

УДК 615.22, 615.03, 612.13, 612.17, 616.12-008, 616-08

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ИННОВАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В МЕДИЦИНЕ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ (НАУЧНЫЙ ОБЗОР)

Конькова Д.В., Почитаева П.Е.

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1, тел. 8 (495) 609-67-00

Сердечная недостаточность – сложный клинический синдром, развивающийся на фоне нарушений структуры или функции сердца, повреждающих способность желудочков к перекачиванию крови.

Важным показателем работы сердца является систолическая функция левого желудочка, которая, в свою очередь, зависит от детерминант ударного объема, таких как пред-, постнагрузка и сократимость миокарда. В интактном сердце ударный объем прямо пропорционален преднагрузке, сократимости и частоте сердечных сокращений и обратно пропорционален постнагрузке.

В начальной стадии сердечной недостаточности снижение сократимости желудочка компенсируется повышением преднагрузки, что приводит к нарастанию ударного объема; кроме того, увеличивается частота сердечных сокращений. По мере прогрессирования сердечной недостаточности повышение конечного диастолического давления в желудочке все меньше сказывается на ударном объеме; вместе с тем растет давление в венах малого и большого круга кровообращения, вызывая симптомы застоя.

Следовательно, для лечения сердечной недостаточности воздействовать на детерминанты ударного объема следующим образом: снижение пред- и постнагрузки, увеличение сократимости.

В данном обзоре мы рассмотрим два сравнительно новых препарата для лечения острой сердечной недостаточности: левосимендан – инодилатор, воздействующих на все детерминанты ударно объема, и серелаксин – вазодилатор, воздействующий на пред- и постнагрузку.

Ключевые слова: сердце, сердечная недостаточность, тропонин, актин, миозин, сердечный выброс, ударный объем, частота сердечных сокращений, преднагрузка, постнагрузка, сократимость, возбуждение, сокращение, АТФ, инотропы, левосимендан, сенситизатор кальция, инодилатор, вазодилатация, кардиопротекция, потребность в кислороде, почки, preconditionирование, нейрогормональная активация, эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс, серелаксин, беременность, релаксин, эндотелин.

INNOVATIONS IN DRUG MANAGEMENT OF HEART FAILURE IN CRITICAL CARE MEDICINE.

Konkova D.V., Pochitaeva P.E.

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov, Moscow, Russia: 127473, Moscow, Delegatskaya st., 20 structure 1, tel. 8 (495) 609-67-00

Heart failure is a complicated clinical syndrome which occurs when an abnormality of cardiac function causes the heart to fail to pump blood.

An important factor of heart work is systolic function of the left ventricle which in its turn depends on the determinants of stroke volume such as preload, postload and myocardial contractility. In intact hearts stroke volume is in direct proportion to preload and myocardial contractility and in inverse proportion to postload.

In initial stages of heart failure the decrease in myocardial contractility may be compensated by the increase of preload, the results is the rise of stroke volume and, moreover, heart rate. With the development of heart failure, rise of end-diastolic pressure affects the stroke volume no more, with increasing venous congestion.

So, in managing heart failure we should affect the determinants of stroke volume as follows: reduce preload and postload and increase contractility.

In this review we'll discuss two relatively new drugs for heart failure: levosimendan – an inodilator affecting all determinants of stroke volume, and serelaxin – vasodilator affecting preload and postload.

Key words: heart, heart failure, troponin, actin, myosin, cardiac output, stroke volume, heart rate, preload, postload, contractility, stimulation, contraction, ATP, inotropes, levosimendan, calcium sensitizer, inodilator, vasodilatation, cardioprotection, oxygen demand, kidneys, preconditioning, neurohormonal activation, endotelial dysfunction, oxidative stress, serelaxin, pregnancy, relaxin, endothelin.

Вступление

О недостаточности того или иного органа мы обычно говорим, когда он не в состоянии в полном объеме выполнять свои функции. Функция сердца заключается в выбросе в аорту количества крови, адекватного потребностям организма. Таким образом, сердечная недостаточность (СН) может быть определена как нарушение структуры и функции сердечной мышцы, ведущее к неспособности переносить кислород в том количестве, которое необходимо для тканевого метаболизма [12].

Основной причиной является повреждение миокарда, ведущее к патологическому ремоделированию желудочка вследствие расширения камеры и нарушения сократимости. Эти изменения приводят к снижению сердечного выброса, уменьшению перфузии органов и активации компенсаторных нейрогормональных систем [39].

Главными проявлениями сердечной недостаточности являются одышка и утомляемость. Эти симптомы могут ухудшить функциональные возможности и качество жизни пациентов [8].

Если объем поражения достаточно велик, то в первый момент произойдет падение выброса крови из левого желудочка и снижение ее давления на стенки аорты и крупных сосудов. Это приведет к активации расположенных там барорецепторов. Ответом будет немедленная активация симпато-адреналовой системы (САС). Стимуляция находящихся в сердце β -рецепторов ведет к увеличению ЧСС и повышению сократимости миокарда. Стимуляция находящихся в стенке сосудов рецепторов катехоламинами вызывает реакцию централизации кровотока, а за счет спазма вен увеличивается возврат крови к сердцу во время диастолы [39].

Активация САС ведет к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [3, 12].

Ренин является ферментом превращающим физиологически неактивный ангиотензиноген в ангиотензин-1. Последний под влиянием ангиотензинпревращающего фермента превращается в одно из наиболее биологически активных веществ – ангиотензин-2. Его образование существенно усиливает спазм сосудов, обусловленный реакцией централизации кровотока. Помимо вазоконстрикции ангиотензин-2 вызывает рост клеток, способствует апоптозу и, что важно в данном случае, увеличивает синтез

альдостерона. Альдостерон способствует реабсорбции жидкости в дистальных отделах нефрона. Таким образом, возникающая в ответ на повреждение миокарда активация САС и РААС приводит к постепенному накоплению избытка жидкости в организме. Этот процесс требует времени и достигает клинически значимого эффекта только спустя несколько суток после острой сердечной катастрофы [12].

Несмотря на серьезные достижения в лечении хронической сердечной недостаточности, терапия острой сердечной недостаточности остается практически неизменной. В частности, лечение острой сердечной недостаточности во многом основывается не на доказательной медицине, а на эмпирических данных [15].

Острая сердечная недостаточность (ОСН) – синдром, характеризующийся застойными явлениями по малому и/или большому кругу кровообращения вследствие увеличения давления наполнения левого желудочка с или без уменьшения сердечного выброса. Риск смерти и повторной госпитализации больных ОСН после выписки из стационара остаётся высоким и составляет от 10 до 20%, и от 20 до 30% – в течение 180 дней, соответственно [15].

Сердечный выброс

Если отбросить все остальное, то все, что требует организм от сердца, это поддержать кровоток на должном уровне. Сердечный выброс (СВ) – это производное частоты сердечных сокращений (ЧСС) и ударного объема (УО) сердца (объема крови, выталкиваемого из желудочков в ходе каждого сокращения). Увеличение ЧСС является важным ранним компенсаторным механизмом, нормальным ответом сердца на снижение СВ. У здоровых молодых людей СВ возрастает при росте ЧСС до 170–180 уд./мин, а затем начинает снижаться (так как продолжительность диастолы становится слишком короткой для того, чтобы обеспечить достаточное наполнение желудочков). У пожилых пациентов с дисфункцией сердца падение СВ наблюдается при ЧСС менее 150 уд./мин. Имеется три основных фактора, определяющих УО желудочков: преднагрузка, постнагрузка и сократимость миокарда [10, 34].

Преднагрузка характеризует напряжение стенки желудочка в конце диастолы (при максимальном наполнении сердца перед сокращением). Это напряжение трудно измерить, а в качестве «суррогата» (или максимально приближенного показателя) обычно используется конечно-диастолическое давление (КДД). Эта величина определяется венозным возвратом и дает представление о давлении заполнения желудочков [7].

Сократимость — работа, производимая сердцем на данном уровне преднагрузки и постнагрузки. Определяется максимальной скоростью, с которой желудочек может

генерировать изменение давления за единицу времени. Понятие «инотропизм» используется для объяснения усиления работы, выполняемой сердцем, независимо от ЧСС, преднагрузки и постнагрузки [7].

Постнагрузка — это напряжение, которое должно быть сгенерировано в стенке желудочка для того, чтобы выбросить кровь во время систолы в артериальную систему. Этот показатель находится под сильным влиянием сопротивления артерий — системного сосудистого сопротивления [7].

В интактном сердце длина мышечных волокон пропорциональна конечному диастолическому объему (КДО) желудочков. Поэтому увеличение наполнения желудочков во время диастолы (или рост преднагрузки) вызывает рост силы последующего сокращения и увеличение УО и СВ. Вот почему факторы, способствующие увеличению объема внутрисосудистой жидкости (а именно — задержка натрия и воды) являются одними из основных компенсаторных механизмов СН. В этом случае увеличение объема внутрисосудистой жидкости приводит к росту венозного возврата к обоим желудочкам, увеличению их КДО и, в конце концов, к повышению УО. Исходя из того, что увеличение преднагрузки способствует росту УО и СВ, можно было бы предположить, что лечение, направленное на повышение объема внутрисосудистой жидкости, было бы полезным в тех случаях, когда функция желудочков угнетена. Но основная проблема такого «лечения» заключается в том, какой именно объем внутрисосудистой жидкости необходим для оптимальной преднагрузки и как его определить у конкретного пациента [10].

В начальной стадии СН снижение сократимости желудочка компенсируется повышением преднагрузки (КДО и КДД), что приводит к нарастанию ударного объема; кроме того, увеличивается частота сердечных сокращений (ЧСС). По мере прогрессирования СН повышение КДД в желудочке все меньше сказывается на ударном объеме; вместе с тем растет давление в венах малого и большого круга кровообращения, вызывая симптомы застоя. Повышается напряжение в стенке желудочка и снижается коронарный кровоток в диастолу, вследствие ухудшается энергетический баланс миокарда [2].

Сопряжение возбуждения и сокращения в миокарде

Когда мембранный потенциал достигает уровня -65 мВ, открываются потенциалзависимые кальциевые каналы L-типа, обеспечивающие формирование входящего кальциевого тока, который ускоряет деполяризацию кардиомиоцитов. В результате активируются потенциалзависимые кальциевые ионные каналы мембраны T-

трубочек и риаудиновые рецепторы саркоплазматического ретикулула. Резкое повышение концентрации ионов кальция в саркоплазме устраняет тропомиозиновую блокаду взаимодействия актина и миозина и запускает процесс сокращения кардиомиоцитов. Следовательно, сократимость сердечной мышцы непосредственно зависит от силы входящего кальциевого тока [3, 5].

Существует и другой механизм поступления больших количеств ионов кальция в цитоплазму рабочего кардиомиоцита при его возбуждении. Он обеспечивается сопряженным транспортом ионов кальция и натрия через мембрану, то есть натрий-кальциевым обменом. Во время диастолы натрий-кальциевая помпа активно удаляет из клетки ионы кальция в обмен на ионы натрия. При возбуждении кардиомиоцита направление натрий-кальциевого обмена меняется на противоположное: ионы кальция активно переносятся в клетку, тогда как ионы натрия, напротив, удаляются, и в результате концентрация ионов кальция в цитоплазме кардиомиоцита возрастает [5, 26].

Комплекс актина и тропонина

Несмотря на то, что ионы кальция, соединяясь с ТрС (тропонин С), дают сигнал к запуску цикла поперечных мостиков, есть доказательства, что начинается не только сигнальный процесс включения-выключения. Чтобы понять роль кальция, нужно описать молекулярную структуру комплекса актина и тропонина. Тонкие филаменты состоят из двух актиновых частей, сплетенных в спираль; обе части находятся на более тяжелой молекуле тропомиозина, которая играет роль стержня. С равными интервалами к этим закручивающимся структурам прикреплены три регуляторных белка, называемых тропониновым комплексом. ТрС состоит из короткого N-концевого домена и четырех кальций-связывающих EF-рук, объединенных попарно в глобулярный N-концевой и C-концевой домены [6, 20].

Распространение потенциала действия по мышечному волокну в начале систолы приводит к выходу ионов кальция из саркоплазматического ретикулула и повышению концентрации свободного кальция в цитоплазме. Присоединение кальция ко второй EF-руке ТрС приводит к изменению конформации всего N-концевого домена белка. При этом появление на поверхности N-концевого домена ТрС гидрофобной области, с которой связывается регуляторный домен ТрI (тропонин I). Он перемещается на новое место на тонком филаменте, ослабляя таким образом взаимодействие между ТрТ (тропонин Т) и тропомиозином. В результате тропомиозин перемещается по тонкому филаменту, и устраняется торможение, оказываемое тропомиозином на взаимодействие актина и миозина [6, 20].

АТФ как источник энергии для сокращения

Сокращение сердечной мышцы происходит благодаря скольжению тонких актиновых филаментов относительно толстых миозиновых. Данный процесс обеспечивается за счет циклического АТФ-зависимого взаимодействия миозина и актина. Миозин связывает и гидролизует АТФ до АДФ и неорганического фосфата, но при этом практически не способен избавляться от накопившихся в активном центре продуктов АТФазной реакции. Головка миозина, содержащая в своем составе АДФ и фосфат, способна слабо взаимодействовать с актином, что активизирует процесс освобождения фосфата из активного центра миозина. Освобождение неорганического фосфата (а вслед за этим и АДФ) из активного центра миозина сопровождается изменением ориентации «шейки» головки миозина, протягиванием нити актина относительно головки миозина и развитием натяжения. Связывание новой молекулы АТФ приводит к диссоциации миозина от актина и после гидролиза АТФ происходит очередное циклическое присоединение головки миозина к актину и осуществляется новый «шаг» миозина по актину [3].

В цикле поперечных мостиков АТФ выполняет две разные роли:

- 1) гидролиз АТФ поставляет энергию для движения поперечного мостика;
- 2) связывание (но не гидролиз) АТФ с миозином сопровождается отделением миозина от актина и создает возможность повторения цикла поперечных мостиков [1].

Миозиновая АТФазная активность реагирует на воздействие кальция следующим образом: во время цикла сокращения сердца концентрация кальция повышается, что ведет к повышению миозиновой АТФазной активности в несколько раз, а также к повышению присоединения кальция к TrС [3].

Подходы к лечению сердечной недостаточности

Подходы к лечению сердечной недостаточности менялись неоднократно. В 50-60 годах 20 века основной терапией считали инотропную стимуляцию сердца, в 70-х упор делался на борьбу с задержкой жидкости, в 80-е надежды связывали с уменьшением нагрузки на сердце за счет использования вазодилаторов, в 80-х годах синтезировала ингибитор фосфодиэстеразы III (ФДЭ III), за двойной эффект – инотропное и вазодилатирующее, названное инодилаторами. Начиная с 90-х основой лечения стало подавление избыточной активации нейрогуморальных систем [12].

Механизм действия инотропных препаратов

Препараты, обычно используемые для достижения положительного инотропного эффекта, включают катехоламины, напр. добутамин, и ингибиторы ФДЭ III, напр. милринон. У этих веществ разные точки приложения, но они, в конечном счете, запускают каскад событий, приводящих к улучшению сократимости путем увеличения концентрации внутриклеточного кальция. Взаимодействие катехоламинов с β 1-адренорецепторами на поверхности кардиомиоцитов активирует аденилатциклазу, катализирующую превращение АТФ в цАМФ. цАМФ активирует протеинкиназу А, которая, в свою очередь, фосфорилирует внутриклеточные субстраты, включая потенциалзависимые кальциевые каналы L-типа, фосфоламбан, TrI. Фосфорилирование потенциалзависимых кальциевых каналов L-типа стимулирует поступление кальция в цитозоль. Это является триггером для открытия рианодиновых рецепторов саркоплазматического ретикулума и мышечного сокращения (положительное инотропное действие катехоламинов и ингибиторов ФДЭ III). В то же время фосфорилирование фосфоламбана активирует SERCA2, что приводит к обратному захвату кальция саркоплазматическим ретикулумом во время диастолы. Это обуславливает люзитропный эффект катехоламинов и ингибиторов ФДЭ III. Также фосфорилирование TrI уменьшает сродство миофиламентов к кальцию и способствует релаксации. Сердечные гликозиды, напр. дигоксин, селективно и обратимо ингибируют сарколеммальную натрий-калиевую АТФазу кардиомиоцитов, повышая т.о. концентрацию натрия внутри клетки, что, в свою очередь, ингибирует выкачивание кальция из клетки натрий-кальциевой помпой. Омекатив мекарбил – новый препарат – активатор миозина. Активирует миозиновую АТФазу [26, 32, 33].

За исключением дигоксина, не оказывающего эффекта на общую смертность, имеющиеся препараты с положительным инотропным действием, включая агонисты β 1-адренорецепторов, ингибиторы ФДЭ III, оказались вредны для долгосрочного лечения СН, т.к. они могут способствовать развитию злокачественных желудочковых тахикардий и увеличить риск внезапной сердечной смерти. Также короткосрочное применение ингибиторов ФДЭ III ассоциируется с частым возникновением таких осложнений, как фибрилляция предсердий, гипотензия, особенно если у пациента имеется ишемия миокарда ввиду ишемической кардиомиопатии. Причины столь разочаровывающих открытий кроются в том, что, несмотря на различные точки приложения, все эти препараты усиливают сократимость миокарда путем увеличения внутриклеточного уровня цАМФ в кардиомиоцитах или благодаря его усиленному синтезу (при приеме агонистов β 1-адренорецепторов), или снижению скорости его деградации (при приеме ингибиторов ФДЭ III), что усиливает высвобождение кальция из саркоплазматического ретикулума в цитозоль. Увеличение внутриклеточного кальция, в свою очередь, ведет к временному

улучшению сократимости миокарда ценой увеличения потребления миокардом энергии и потребности в кислороде, что в итоге ведет к клеточной смерти. Более того, увеличение концентрации цАМФ и изменение обмена кальция кардиотоксичны и могут привести к нарушениям ритма [17].

Инотропные препараты существенно увеличивают энергетические затраты кардиомиоцитов. Увеличение внутриклеточного кальция ведет к временному улучшению сократимости миокарда ценой увеличения потребления миокардом энергии и потребности в кислороде, что в итоге ведет к клеточной смерти. Более того, увеличение концентрации цАМФ и изменение обмена кальция кардиотоксичны и могут привести к нарушениям ритма [19].

Левосимендан

Было проведено значительное количество исследований, направленных на поиск нового инотропного препарата, действие которого не имеет под собой увеличения кальция в клетке. В теории такой препарат должен был усиливать сократимость без увеличения потребности миокарда в кислороде и без риска возникновения аритмий. Т.к. связь между уровнем внутриклеточного кальция и взаимодействием миофиламентов может быть нарушена ввиду таких патофизиологических состояний, как ишемия, ацидоз, сепсис или гипотермия, разрабатываемый препарат должен был укреплять эту связь, но не изменять внутриклеточную концентрацию кальция. Все «сенситизаторы кальция», включая левосимендан, пимобендан, EMD 57033, ORG 30029, MCI-154 и другие, имеют способность усиливать сократимость миокарда путем увеличения чувствительности миофиламентов к кальцию с различной интенсивностью, с помощью различных механизмов и точек приложения и различной степенью одновременного ингибирования фосфодиэстеразы III. Среди этих препаратов левосимендан наиболее эффективен в лечении хронической и острой левожелудочковой недостаточности [20].

Регистрационное свидетельство препарату левосимендан впервые было предоставлено в 2000 году в Швеции. В настоящее время левосимендан обладает регистрационным свидетельством в более чем 50 странах по всему миру, при этом установлено, что на декабрь 2014 года более 800 000 пациентов получили инфузию препарата в рамках рутинной клинической практики [14].

Левосимендан – сенситизатор кальция, инодилататор, разработанный для внутривенного применения у пациентов, госпитализированных с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью (ОДСН). Фармакологические действия левосимендана включают:

- а) повышение сократимости сердца благодаря сенситизации тропонина С к кальцию;
- б) вазодилатацию вследствие открытия калиевых каналов саркоплазматической мембраны в гладкомышечных клетках сосудов;
- в) кардиопротекцию благодаря открытию митохондриальных калиевых каналов в кардиомиоцитах [25, 26, 31].

Точки приложения действия	Механизм действия	Фармакологический эффект	Терапевтический эффект
Увеличение чувствительности сократительных белков кардиомиоцитов к кальцию	Сенситизатор кальция	Положительный инотропный	Увеличение фракции выброса
			Антистаннинг
Открытие сарколеммальных АТФ-зависимых калиевых каналов гладких мышц сосудистой стенки	Гиперполяризация	Вазодилатация всех сосудов (коронарных и периферических)	Снижение пред- и постнагрузки
			Антиишемический эффект
			Улучшение перфузии тканей
			Нормализация нейрогормональной реакции
Открытие митохондриальных АТФ-зависимых калиевых каналов	Защита митохондрий во время ишемии/реперфузии	Прекодиционирование	Кардиопротекция
		Антиапоптотический эффект	Антиишемический эффект
			Длительный защитный эффект

Таблица 1. Эффекты левосимендана [26]

Левосимендан улучшает сократимость миокарда:

- Без повышения уровня внутриклеточного кальция;
- Без повышения потребления кислорода;
- Без влияния на сердечный ритм и релаксацию [9].

Связываясь с ТрС и стабилизируя комплекс ТрС-кальций, левосимендан повышает чувствительность миофиламентов и облегчает формирование поперечных актин-миозиновых связей. Левосимендан обладает положительным инотропным действием. Образование комплекса ТрС-кальций с левосименданом является кальций-зависимым процессом, поэтому увеличение чувствительности к кальцию происходит только, когда концентрация внутриклеточного кальция повышена [31].

Влияние левосимендана обратимо – в диастолу при более низких концентрациях кальция он диссоциирует с сердечного ТрС и в результате не нарушает расслабление миокарда [31].

Потребность в кислороде

Кардиотонические средства, механизм которых обусловлен повышением внутриклеточного кальция, не только увеличивают силу сердечных сокращений, но и повышают потребность его в кислороде. Стандартные инотропные препараты, такие как агонисты β_1 -адренорецепторов, ингибиторы ФДЭ III, усиливающие поступление кальция в клетку, увеличивают коэффициент утилизации кислорода (VO_2/DO_2) [20].

Потребление энергии миокардом зависит от 3 факторов:

- 1) затрата АТФ на метаболические нужды (синтез белка)
- 2) затрата АТФ в ходе сопряжения возбуждения и сокращения (кальциевая АТФаза саркоплазматического ретикулума, натрий-кальциевая АТФаза)
- 3) затрата АТФ на силу сокращений (АТФаза миозина) [20].

Поскольку введение левосимендана не приводит к увеличению содержания цАМФ и поступления кальция в клетку, не оказывает влияния на АТФазу миозина, то потребность кардиомиоцита (и всего миокарда) в кислороде практически не увеличивается [29].

Вазодилатация

Левосимендан стимулирует вазодилатацию в коронарных, легочных, почечных, спланхнических, церебральных артериях, а также в подкожных и воротной венах [23, 37].

Механизм вазодилатации, индуцированной левосименданом, обусловлен:

1) активацией различных калиевых каналов: АТФ-зависимых, потенциалзависимых и активируемых кальцием. Активация АТФ-зависимых калиевых каналов гладкомышечных клеток (ГМК), повышая выход ионов калия, вызывает гиперполяризацию мембран, которая приводит к закрытию потенциалзависимых кальциевых каналов, а также активирует натрий-кальциевый обменник. Оба эффекта снижают концентрацию кальция внутри клетки и обеспечивают вазодилатацию [14];

2) снижением сенситизации к кальцию сократительных белков гладких мышц, в которых отсутствует TrC. Вазодилатация таким образом происходит без снижения концентрации внутриклеточного кальция. Десенситизация осуществляется или путем прямого воздействия на сократительные белки, или вследствие гиперполяризации [36];

3) ингибированием ФДЭШ ввиду повышения уровня цАМФ в ГМК. Однако этот эффект реализуется при приеме избыточных доз левосимендана (1 ммоль) [33];

4) блокадой высвобождения эндотелина-1 [18, 27];

5) опосредованно повышением уровня NO [27].

Действие левосимендана на почки

Почечная дисфункция распространена среди пациентов с СН. При острой СН механизм повреждения и дисфункции почек связан с гемодинамическими нарушениями, влиянием гуморальных, иммуноопосредованных, гормональных и ряда внешних факторов. Острая СН характеризуется снижением сердечного выброса и, как правило, системной дисфункцией, что ведет к недостаточной артериальной перфузии почек, с одной стороны, и венозному застою – с другой. Результатом этого является снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Недостаточная перфузия активизирует РААС, что приводит к задержке натрия и жидкости, системной и почечной гипертензии, повреждающей эндотелий и клубочки. К тому же ангиотензин II (АТII) и альдостерон обладают профиброзирующим и провоспалительным действием, что еще больше усугубляет повреждение паренхимы почек. Вместе с РААС активизируется и симпатическая нервная система. Эти две системы взаимодействуют, способствуя сохранению перегрузки объемом, повышая симпатической тонус и выброс АТII, что усиливает повреждающее воздействие на сердце посредством апоптоза кардиомиоцитов, развитием гипертрофии миокарда и очагового некроза [4].

Применение левосимендана может устранить дисфункцию почек путем нескольких протективных механизмов на уровне макро- и микроциркуляции. Кровоснабжение почек зависит от почечного сосудистого сопротивления, артериального и венозного давления. Повышение центрального венозного давления (ЦВД) – важный предиктор снижения СКФ

у пациентов с СН. Будучи инотропом, левосимендан улучшает сократительную функцию правого желудочка и снижает ЦВД, что приводит к снижению повышенного венозного давления в почке, которое может привести к дисфункции почек ввиду снижения перфузионного давления и снижения СКФ. Было установлено, что левосимендан индуцирует дилатацию прегломерулярной артериолы, что увеличивает почечный кровоток и повышает СКФ. Это доказывает, что положительное действие левосимендана на почки обусловлено не только увеличением СВ, но и специфическим действием на почечные сосуды. Дело в том, что АТФ-зависимые калиевые каналы присутствуют в афферентной артериоле. В отличие от левосимендана, допамин расширяет и пре-, и постгломерулярную артериолы, что увеличивает почечный кровоток, но не повышает СКФ [14, 38].

Помимо воздействия на микроциркуляцию, левосимендан увеличивает перфузию почек путем вазодилатации, будучи агонистом калиевых каналов. Более того, он способен устранить сокращение мезангиальных клеток, стимулированное ангиотензином-2, увеличивая площадь поверхности капилляров клубочка [38].

Кардиопротекция

Кардиопротективное действие левосимендана в процессе лечения СН осуществляется следующими механизмами:

1. Прекондиционирование миокарда.

Прекондиционирование – метаболическая адаптация к ишемии после повторяющихся кратковременных эпизодов снижения коронарного кровотока, проявляющаяся повышенной устойчивостью мышцы сердца к последующей, более длительной ишемической атаке [11].

Активация АТФ-зависимых калиевых каналов блокирует открытие переходных митохондриальных пор (mPTP), приводящее к высвобождению цитохрома С и апоптозу клетки. Открытие митохондриальных АТФ-зависимых калиевых каналов также обеспечивает ослабление перегрузки митохондрий кальцием и защиту миокарда от ишемического повреждения; приводит к дополнительной «утечке» электронов из дыхательной цепи и образованию АФК, необходимых для дальнейшей передачи сигнала. Наконец, в ряде работ предполагалось, что активация митохондриальных АТФ-зависимых калиевых каналов изменяет объем матрикса митохондрий, что оптимизирует образование АТФ. Молекулярная структура АТФ-зависимых калиевых каналов так и не была полностью установлена. Данные об их участии в прекондиционировании миокарда (ПКМ) базируются исключительно на том, что некоторые ингибиторы этих каналов

(глибенкламид, 5-гидроксидеканоат) устраняют эффект ПКМ, а некоторые их активаторы (диазоксид) воспроизводят эффекты ПКМ, уменьшая степень некроза и апоптоза. [11]

По мнению других авторов, кардиопротективный эффект активаторов АТФ-зависимых калиевых каналов обусловлен активацией митохондриальной протеинкиназы С пероксидом водорода, образующимся в матриксе вследствие входа K^+ , фосфорилированием анионного канала VDAC и блокированием mPTP [16].

2. Помимо своих основных эффектов, левосимендан воздействует на другие звенья патогенеза СН, такие как воспаление, нейрогормональная активация, эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс [9, 13, 20, 22, 23, 24, 26, 28].

Серелаксин

Весной 2014 года Министерством здравоохранения для применения на территории Российской Федерации был зарегистрирован новый препарат Реасанз (“Новартис”), который, по мнению экспертов, может стать прорывом в лечении пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности [15].

Первые оптимистические результаты лечения пациентов данной группы связаны с исследованием RELAX-AHF (Relaxin for the Treatment of Acute Heart Failure) и уже весной 2014 года, Министерством здравоохранения для применения на территории Российской Федерации был зарегистрирован новый препарат Реасанз (“Новартис”), который, по мнению экспертов, может стать прорывом в лечении пациентов с острой декомпенсацией недостаточности кровообращения [15].

Действующее вещество реасанза – серелаксин – представляет собой рекомбинантную молекулу, которая идентична нативному пептидному гормону релаксину-2 человека. Он участвует в перераспределении кровотока во время беременности. Реасанз уменьшает системную и почечную вазоконстрикцию, нормализует повышенное АД. Снижает давление заклинивания в легочной артерии, улучшает почечный кровоток и стимулирует натрийурез, обладает противовоспалительными и кардиопротективными свойствами [15].

Эффекты серелаксина

В отличие от нитратов, которые являются донаторами групп оксида азота и вызывают системную вазодилатацию, релаксин-2 скорее является вазорелаксантом, модулятором сосудистого тонуса, который «выравнивает» имеющийся при ОДСН дисбаланс между вазоконстрикторным и вазодилатирующим компонентами системы эндотелина [35].

Реасанз эффективно купирует одышку, нивелирует необходимость применения вазодилататоров, уменьшает потребность в диуретической терапии, это проявляется

быстрым регрессом признаков сердечной недостаточности, что приводит к уменьшению сроков пребывания пациентов в блоках интенсивной терапии и продолжительности госпитализации [15].

Но, безусловно, самым важным и ценным эффектом Реасанза является снижение риска сердечно-сосудистой и общей смертности к 180 дню на 37 % [15].

Релаксин синтезируется в желтом теле яичников. Плазменный уровень релаксина-2 в физиологических условиях у мужчин и женщин в постменопаузе менее 50 пг/мл. Характерны подъемы уровня релаксина до 100-200 пг/мл в течение лютеиновой фазы каждого менструального цикла, пиковый уровень приходится на первый триместр беременности, когда уровень релаксина-2 может достигать ~ 800 пг/мл, что способствует перераспределению кровотока для обеспечения потребностей растущего плода. Гормон также содержится в грудном молоке [30].

На фоне увеличения концентрации релаксина наблюдается снижение системного сосудистого сопротивления, увеличение сердечного выброса и артериального комплаенса и увеличение почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации [15].

Основной гемодинамический эффект релаксина – вазодилатация, и NO выступает в качестве посредника в сосудорасширяющем действии релаксина. Релаксин регулирует изменения уровня NO разными способами: прямое воздействие на NO через фосфорилирование NO-синтазы, и непрямой механизм через стимуляцию рецепторов эндотелина В. Рецепторы релаксина в большом количестве имеются в СС, почечной и репродуктивной системах, в частности на поверхности эндотелиальных и гладкомышечных клеток [15].

Вышеперечисленные характеристики препарата позволили предположить, что серелаксин можно успешно применять для лечения острой декомпенсации ХСН. В доклинических исследованиях установлено, что применение серелаксина у пациентов, поступающих в приемное отделение с признаками застоя жидкости, нормальным или повышенным артериальным давлением и умеренной почечной дисфункцией, восстанавливает сердечный выброс, системное сосудистое сопротивление, эластичность сосудов, скорость клубочковой фильтрации и почечного кровотока [15].

Эффективность серелаксина

Особо следует отметить удобство применения нового препарата. При явлениях декомпенсации ХСН, для достижения положительного эффекта достаточно непрерывной инфузии серелаксина в дозе 30 мкг/кг/сут в первые 48 часов. При этом существует лишь несколько противопоказаний к его применению: выраженная гипотония (в частности, шок

любой этиологии), обструкция выносящего тракта левого желудочка (как и в случае с любыми вазодилататорами) и индивидуальная непереносимость действующего вещества. Единственным побочным эффектом, связанным с механизмом действия лекарственного средства, является снижение артериального давления [35].

После анализа данных визуальной аналоговой шкалы было выявлено, что назначение исследуемого препарата привело к статистически значимому уменьшению одышки в сравнении с плацебо [15].

Главным открытием данного исследования стало достоверное снижение риска сердечно-сосудистой и общей смертности на 37% в группе пациентов получавших Серелаксин по сравнению со стандартной терапией [15].

Министерство здравоохранения одобрило применения серелаксина на территории Российской Федерации, и уже в конце сентября 2014 г. в Москве пациенту с декомпенсацией ХСН было выполнено первое введение препарата.

Тот факт, что Россия первой в мире официально стала использовать препарат в клинической практике, дает нашим ученым множество преимуществ. Именно в нашей стране в ближайшее время появится большое число пациентов, получивших Реасанз, и это позволит нам первыми в мировом сообществе выявить реальное влияние препарата на отдаленный прогноз пациентов с острой декомпенсацией ХСН [15].

Список литературы

1. Атлас по физиологии. В двух томах. Том 1: учеб. пособие / А. Г. Камкин, И. С. Киселева - 2010. - 408 с. : ил.
2. Беловол А.Н., Князькова И.И. Периферические вазодилататоры при сердечной недостаточности.// Практическая ангиология №8 (37), 2010.
3. Браунвальд Е.. Болезни сердца по Браунвальду: Руководство по сердечно-сосудистой медицине. Т.2. – М.: Логосфера, 2012.
4. Ватугин Н. Т., Тарадин Г. Г., Колесников В. С., Тараторина А. А., Зинкович М. И. Кардиоренальный синдром в интенсивной терапии.//Сердечная недостаточность, ТОМ 17, №1, 2016.
5. Евлахов В.И., Пуговкин А.П., Рудакова Т.Л., Шалковская Л.Н. Основы физиологии сердца. – СПб: СпецЛит, 2015. – 335 с.
6. Катруха И. А. Тропониновый комплекс сердца человека. Структура и функции.// Успехи биологической химии, т. 53, 2013.
7. Основы интенсивной терапии. Руководство Всемирной федерации обществ анестезиологов (WFSA) / Update in Anaesthesia /ред.рус. изд.: Э. В. Недашковский, В. В. Кузьков; пер. с англ.: А. И. Ленькин и др. - Архангельск: Всемирная федерация о-в анестезиологов, 2014. – 463с.: ил., цв. ил., табл.
8. Рекомендации ЕОК по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности, 2012.
9. Симдакс®. Монография по препарату.- Орион Фарма, 2015.- 94 с.
10. Тэйлор Дж.Дж. Основы кардиологии. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 368 с., ил.
11. Черешнев В.А. Клиническая патофизиология. – СПб.: СпецЛит, 2015. – 472 с.
12. Шпектор А.В. Кардиология. Клинические лекции. – М.: АСТ Астрель, 2008. – 765 с.
13. Adam M., Meyer S., Knors H., Klinke A., Radunski U.K., Rudolph T.K., Rudolph V., Spin J.M., Tsao P.S., Costard-Jäckle A., Baldus S. Levosimendan displays anti-inflammatory effects and decreases MPO bioavailability in patients with severe heart failure. Scientific reports | 5 : 9704 |
14. Antoniadou C., Tousoulis D., Koumallos N., Marinou K., Stefanadis C. Levosimendan: Beyond its simple inotropic effect in heart failure. Pharmacol. Ther. 2007;114:184-197.
15. Briefing document prepared by Novartis Pharmaceuticals Corporation for the cardiovascular and renal drugs advisory committee meeting, 2014.
16. Costa A. D. T., Garlid K. D. Am. J. Physiol. – 2008. – 295. – P. 874–882.

17. Francis G.S., Bartos J.A., Adaty S. Inotropes. *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 63, No. 20, 2014.
18. Gruhn N., Nielsen-Kudsk J.E., Theilgaard S. et al. Coronary vasorelaxant effect of levosimendan, a new inodilator with calcium-sensitizing properties. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 31: 741-749.
19. Haikala H., Kaheinen P., Levijoki J., Linden I-B. The role of cAMP- and cGMP-dependent protein kinases in the cardiac actions of the new calcium sensitizer, levosimendan. *Cardiovasc. Res.* 1997; 34: P. 536-546.
20. Kass D.A., John Solaro R.J. Mechanisms and Use of Calcium-Sensitizing Agents in the Failing Heart. *Circulation*, January 17, 2006.
21. Kivikko M., Lehtonen L., Colucci W.S., on Behalf of Study Investigators. Sustained hemodynamic affects of intravenous levosimendan. *Circulation* 2003; 107: 81-86.
22. Maytin M, Colucci WS. Cardioprotection: new paradigm in the management of cute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005 ; 96 : P. 26 -31.
23. Morelli A, Ertmer C, Pietropaoli P, Westphal M. Reducing the risk of major elective non-cardiac surgery: is there a role for levosimendan in the preoperative optimization of cardiac function? *Curr Drug Targets.* 2009;10:863–71.
24. Mungrue IN, Gros R, You X, et al. Cardiomyocyte overexpression of iNOS in mice results in peroxynitrite generation, heart block, and sudden death. *J Clin Invest* 2002 ; 109 : 735-743.
25. Nieminen M.S., Fruhwald S., Heunks L.M.A., Suominen P.K., Gordon A.C., Kivikko M., Pollesello P. Левосимендан: клинические данные, практическое применение и перспективы.// *Атмосфера. Новости кардиологии №3, 2014.*
26. Papp Z. Review. Levosimendan: Molecular mechanisms and clinical implications. Consensus of experts on the mechanisms of action of levosimendan. *International Journal of Cardiology* 159 (2012) 82–87.
27. Parissis J.T., Andreadou I., Bistola V., Paraskevidis I., Filippatos G., Kremastinos D.T. Novel biologic mechanisms of levosimendan and its effect on the failing heart. *Expert Opin. Investig. Drugs* (2008) 17(8).
28. Parissis J.T., Andreadou I., Markantonis S.L., et al. Effects of levosimendan on circulating markers of oxidative and nitrosative stress in patients with advanced heart failure. *Atherosclerosis* 2007; 195 : e210-5.
29. Pollesello P. Effects of Levosimendan and Milrinone on Oxygen Consumption in Isolated Guinea-Pig Heart. *Journal of Cardiovascular Pharmacology.* April 2004.

30. Samuel C.S., Reversal of Cardiac Fibrosis and Related Dysfunction by Relaxin, 2009.
31. Sonntag S., Opitz C., Wellnhofer E. et al. Effects of the calcium sensitizer levosimendan on stunned myocardium after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Eur Heart J* 2000; 21 (Suppl.): 40.
32. Tariq S., Aronow W.S. Use of Inotropic Agents in Treatment of Systolic Heart Failure. *International Journal of Molecular Science*, 2015, 16.
33. Toller W.G., Stranz C.. Levosimendan, a New Inotropic and Vasodilator Agent. *Anesthesiology*, V 104, No 3, Mar 2006.
34. Wilkins' Clinical Assessment in Respiratory Care. Al Heuer, Craig L. Scanlan. Elsevier Health Sciences, 08/13/2013. – p. 377 – 382.
35. Willcox J.M., Summerlee A.J.S. RLN2 and its role in cancer. / *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology*, July 2009.
36. Yildiz O. Vasodilating Mechanisms of Levosimendan: Involvement of K⁺ Channels. *Journal of Pharmacological Sciences*, 104, 1 – 5 (2007).
37. Yilmaz M.B., Grossini E., Silva J.C. Renal Effects of Levosimendan: A Consensus Report. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, August 2013.
38. Zager R.A., Johnson A.C., Lund S., Hanson S.Y., Abrass C.K. Levosimendan protects against experimental endotoxemic acute renal failure. *AJP-Renal Physiol.*, VOL 290 June 2006.
39. Heart Failure [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www1.heartfailure.com/#home> (дата обращения 16.11.2016).