

НЕГЛИКОЗИДНЫЕ ИНОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА И НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЕ АНТАГОНИСТЫ В ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Гуревич М.А., Архипова Л.В.

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, кафедра терапии

Негликозидные инотропные средства (НИС) включают различные вещества, вызывающие активацию адренорецепторов (катехоламинов). Упрощенно схему синтеза катехоламинов в организме можно представить следующим образом: тирозин — ДОПА — допамин — норадреналин — адреналин. Адреналин действует на α -, β_1 и β_2 — адренергические рецепторы, что приводит к стимуляции сердечной деятельности, повышению ЧСС, дает минимальный прессорный эффект. Норадреналин, кроме вазоконстрикции в ответ на стимуляцию α -адренорецепторов, оказывает также и вазодилатирующее действие вследствие активации β_2 -адренорецепторов, ДОПА, а также допамин действуют на все четыре типа адренергических рецепторов, α -стимулирующее действие усиливается в результате высвобождения из депо норадреналина, который является их непосредственным предшественником. Такой широкий спектр действия обуславливает как положительные, так и многие отрицательные свойства препаратов.

Механизм действия β -адреномиметиков и ингибиторов фосфодиэстеразы представлен на рис.1.

Инотропные средства — β_1 -адреномиметики и ингибиторы фосфодиэстеразы — увеличивают внутриклеточное содержание цАМФ путем повышения его синтеза (активация аденилатциклазы при стимуляции β_1 -адренорецепторов миокарда) или нарушения разрушения (ингибирование фосфодиэстеразы III). Накопление цАМФ сопровождается ростом концентрации кальция в клетках, ведущим к увеличению сократимости миокарда и ускорению его расслабления в диастолу.

Ингибиторы фосфодиэстеразы и β -адреномиметики увеличивают инотропную и улучшают диастолическую функцию сердца.

Все симпатомиметики влияют не только на β_1 -адренорецепторы миокарда, но и стимулируют α - и β_2 -адренорецепторы сосудов. Активация β -адренорецепторов приводит к сужению сосудов и повышению ОПСС и АД. Это свойство максимально выражено у неселективных симпатомиметиков (допамин, адреналин, норадреналин), которые используются при тяжелых формах ХСН и особенно при ОСН со сниженным АД. К селективным β_2 -адреномиметикам, мало влияющим на ОПСС, относятся добутамин, добутрекс, ксамотерол и др. Они выпускаются в растворах и таблетках, что позволяет использовать их для длительного

лечения ХСН. Постоянный прием β_1 -адреномиметиков сопровождается снижением чувствительности β_1 -адренорецепторов, увеличением потребности миокарда в кислороде (на 25–30 %), что несколько нивелируется комбинацией с вазодилататорами, выраженным аритмогенным действием. Ингибиторы фосфодиэстеразы, в отличие от β_1 -адреномиметиков, не только повышают инотропную функцию сердца, но и оказывают вазодилатирующее действие. К этим препаратам относятся амрилон, милринон, эноксимон и др. Благодаря снижению пред- и постнагрузки они не влияют на потребление миокардом кислорода, не вызывают тахифилаксии, не обладают выраженным аритмогенным свойством. Длительное лечение β_1 -адреномиметиком (ксамотерол по 200 мг 2 раза в сутки) и ингибитором фосфодиэстеразы (милринон) неблагоприятно влияло на больных с СН (PROMISE). Эти препараты, по-видимому, являются средствами выбора при кратковременном лечении СН. Они не могут быть альтернативой иАПФ и сердечным гликозидам при необходимости длительной поддерживающей терапии.

Выраженное положительное инотропное действие оказывают такие НИС, как ингибиторы фермента фосфодиэстеразы (амрилон, милринон и др.) и симпатомиметические амины — стимуляторы β -адренорецепторов (допамин, добутамин, ибопамин, ксамотерол и др.). Усиление сократимости и инотропизма миокарда осуществляется следующим образом:

1. Повышение концентрации внутриклеточного кальция
а) повышение цАМФ: — стимуляция β -адреноблокаторов, — стимуляция аденилатциклазы, — ингибция фосфодиэстеразы III;

б) механизм, не связанный с цАМФ: — активация кальциевых каналов, — активация натриевых каналов, — инактивация калиевых каналов;

в) мембранный насос: — угнетение Na^+ , K^+ -АТФазы, — угнетение натрий — калиевого обмена;

г) другие механизмы: — стимуляция α -адренорецепторов.

2. Повышение чувствительности сократительных белков к кальцию.

Усиление чувствительности миофиламентов к кальцию.

Приводится в сокращенном виде классификация положительных инотропных средств (А. Varro, J. Papp, 1995).

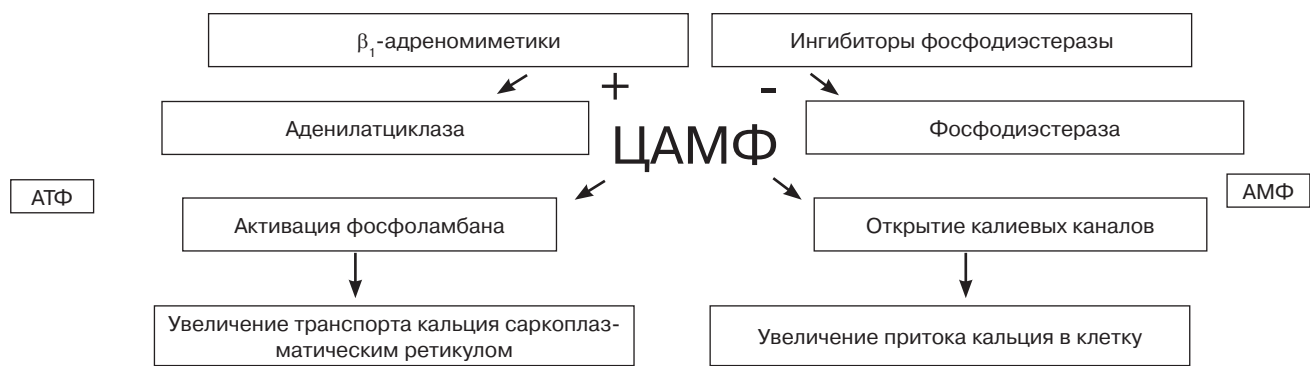


Рис. 1. Механизм действия β_1 -адреномиметиков и ингибиторов фосфодиэстеразы.

I класс— положительное инотропное действие связано с усилением трансмембранного тока кальция внутри кардиомиоцитов с увеличением содержания в них цАМФ в результате:

IA- β -адренергической стимуляции, которая активирует G-протеин аденилатциклазы (добутамин);

I B— ингибции фосфодиэстеразы (ФДЭ), которая снижает скорость катаболизма цАМФ. Ингибиторы ФДЭ (амринон, милринон) сочетают положительное инотропное влияние с вазодилатацией, отрицательное— с наклонностью к аритмиям, способствуя увеличению летальности при длительном применении;

II класс— препараты, усиливающие чувствительность миофиламентов к кальцию (левосимендан, пимобендан, сульфамазол). Не вызывают изменений трансмембранного градиента ионов, имеют свойства ингибиторов ФДЭ, редко вызывают аритмии, являются сенситизаторами кальция (экономичность, отсутствие повышенной потребности в энергии, возможно некоторое ухудшение диастолической функции).

Левосимендан увеличивает чувствительность миофибрилл к кальцию, который связан с тропонином С, что ведет к увеличению сократимости миокарда при его низких концентрациях. Препарат инактивирует калиевые каналы, ингибирует ток кальция, обладает антиишемическим эффектом, положительно влияет на нейрогуморальные расстройства (снижение уровня норадреналина, эндотелина; аритмогенное действие препарата сопоставимо с плацебо).

В исследовании RUSSLAN (Россия, 1999) 500 больным острым инфарктом миокарда с левожелудочковой недостаточностью левосимендан вводили в течение 6 часов. Выявлено уменьшение симптомов СН и летальности в первые 24 часа по сравнению с плацебо.

III класс— препараты, удлиняющие реполяризацию, усиливающие сократимость миокарда (веснаринон, дофетилид). Способны накапливать кальций в миокарде, обладают комбинированным действием (включая ингибцию ФДЭ), несколько урежают сердечный ритм, стимулируют α -адренорецепторы.

Наиболее изучен механизм действия препаратов двух групп — ингибиторов фермента ФДЭ (амринон, милринон, эноксимон) и ингибиторов β -адренорецепторов (добутамин, ибопамин, ксамотерол). Эти препараты усиливают сократимость миокарда (в большей степени, чем гликозиды), увеличивают внутриклеточное содержание цАМФ за счет повышения его синтеза или уменьшения разрушения (ингибирование ФДЭ III). Накопление цАМФ сопровождается ростом концентрации кальция в клетках, приводящим к увеличению сократимости миокарда в систолу и скорости его расслабления в диастолу. Следовательно, ингибиторы ФДЭ и β_1 -адреномиметики увеличивают инотропную функцию сердца, улучшают его диастолическую функцию, весьма важную в патогенезе СН. Несмотря на мощное инотропное действие, милринон вызывал рост общей смертности на 28 %, сердечно-сосудистой— на 34 %, а летальность в наиболее тяжелой группе больных с СН возросла на 53 % (M. Packer et al., 1991).

Дальнейшие плацебо-контролируемые исследования по использованию положительных инотропных препаратов негликозидного ряда подтвердили достоверное увеличение смертности в 1,58 раза, а при использовании β_1 -адреностимуляторов— в 2,07 раза (M. Packer, 1993). Из приведенных работ можно сделать вывод, что β_1 -адреномиметики и ингибиторы ФДЭ следует, в основном, использовать в форме коротких курсов при тяжелой, рефрактерной, с тенденцией к брадикардии СН. Однако не следует забывать о положительном влиянии НИС на течение СН, выражающимся в увеличении ФВ, уменьшении отеков, одышки и др.

Изучена клиническая эффективность ибопамин (С.Н. Терещенко и др., 1995), который является неселективным дофаминовым агонистом (класс IA). Показано отчетливое инотропное действие препарата. Рекомендовано его использование для кратковременного применения в период максимальной декомпенсации и/или при рефрактерной СН с выраженной брадикардией.

Таблица 1

Фармакологическая характеристика левосимендана

Действие	Механизм	Примечание
Положительное инотропное	Сенситизация кальция (и повышение уровня цАМФ до $>0,1$ мм)	
Положительное хронотропное	Укорочение периода восстановления синусового узла	Возможно развитие тахикардии-рефлекторная реакция на вазодилатацию
Сосудорасширяющее	Открытие АТФ-зависимых калиевых каналов	Может вызывать гипотонию при кардиогенном шоке и низком систолическом АД
Антиишемический эффект	То же	Хорошая переносимость
Активация «оглушенного» миокарда	Повышение способности тропонинового комплекса способствовать сокращению	При ишемии миокарда улучшение сократительной способности миокарда

Негликозидный инотропный препарат левосимендан (класс II) — сенситизатор кальция (дериват пиридазинондинитрата) — стабилизирует вызванные кальцием изменения конформации тропонина С, необходимые для активации сократительных белков, нормализует диастолическую функцию без изменений концентрации внутриклеточного кальция. Гемодинамика характеризуется не только положительным инотропным эффектом, но и вазодилатацией. Имеются данные о коронародилатации, антиишемическом и антиаритмическом действии левосимендана.

В отличие от иАПФ, положительные инотропные средства, улучшая гемодинамику и качество жизни больных с СН, не влияют на продолжительность жизни пациентов или даже укорачивают ее. Приводим общую классификацию препаратов с положительным инотропным действием:

1. Сердечные гликозиды — дигоксин.
2. Допамиnergические препараты допамин, добу-тамин, допексамин, ибопамин, леводопа.
3. β -адренергические препараты — пирбутерол, сальбутамол, ксаметерол.
4. Ингибиторы фосфодиэстеразы — амрион, милрион, эноксимон.
5. Другие — пимобендан, флосеквинан, весна-ринон, левосимендан, омапатрилат.

Исследование LIDO (Follath F. et al., 1999), проведенное у пациентов с острой декомпенсацией СН, показало преимущество левосимендана перед добу-тамином. В клиническом исследовании RUSSLAN (B. В. Моисеев и др., 1999) у пациентов с инфарктом миокарда, осложнившимся ОСН, левосимендан вызывал уменьшение симптомов и вдвое снижал смертность в течение 79 часов; благоприятный эффект препарата сохранялся на протяжении 6 месяцев наблюдения. Гемодинамический эффект левосимендана увеличивался в течение инфузии и сохранялся после ее завершения, в то время как действие добу-тамина ослабевало. Фармакологическая характеристика левосимендана приведена в табл. 1

Исследование (LIDO, 1999) продемонстрировало хорошую переносимость и эффективность левосимен-

дана у больных с левожелудочковой недостаточностью. Дозы 0,1–0,2 мкг/кг/мин не вызывали артериальную гипотонию, ишемию миокарда и уменьшали риск прогрессирующей СН и смерти. В исследовании (RUSSLAN, 1999) показано, что левосимендан, по сравнению с добу-тамином, более эффективно улучшал гемодинамику у больных с ХСН и снижал смертность (24 мкг/кг в виде болюса в течение 10 минут с последующей 24-часовой инфузией в дозе 0,1 мкг/кг/мин).

Европейским обществом кардиологов (2005) левосимендан рекомендован в качестве инотропного препарата пациентам с СН и малым СВ вследствие систолической дисфункции при отсутствии значительной артериальной гипотонии. Ценность представляет отсутствие у препарата ишемического и проаритмического эффекта. Инфузия сопровождается увеличением СВ и УО, уменьшением ДЗЛА, умеренным увеличением ЧСС и незначительным снижением АД. Нежелательные эффекты этих препаратов непосредственно связаны с их инотропным действием (хронотропный, аритмогенный эффект) или опосредуются за счет различных механизмов (снижение преднагрузки, чрезмерная вазодилатация).

Препараты данной группы увеличивают летальность при длительном лечении больных с ХСН. Следовательно, место положительных инотропных препаратов в лечении больных с ХСН, в основном, ограничивается кратковременным их применением при резком усилении симптомов СН.

Негликозидные инотропные средства (инодилаторы), предназначенные для приема внутрь, по механизму действия подразделяют на следующие группы:

1. Агонисты β -адренергических рецепторов (ксаметерол, пирбутерол и др.).
2. Ингибиторы ФДЭ III (амрион, милрион, эноксимон и др.).
3. Агонисты DA-допамиnergических рецепторов (ибопамин, фенолдопам и др.).
4. Препараты со сложным или неизвестным механизмом положительного инотропного действия (весна-ринон, левосимендан, пимобендан, флосеквинан, омапатрилат и др.).

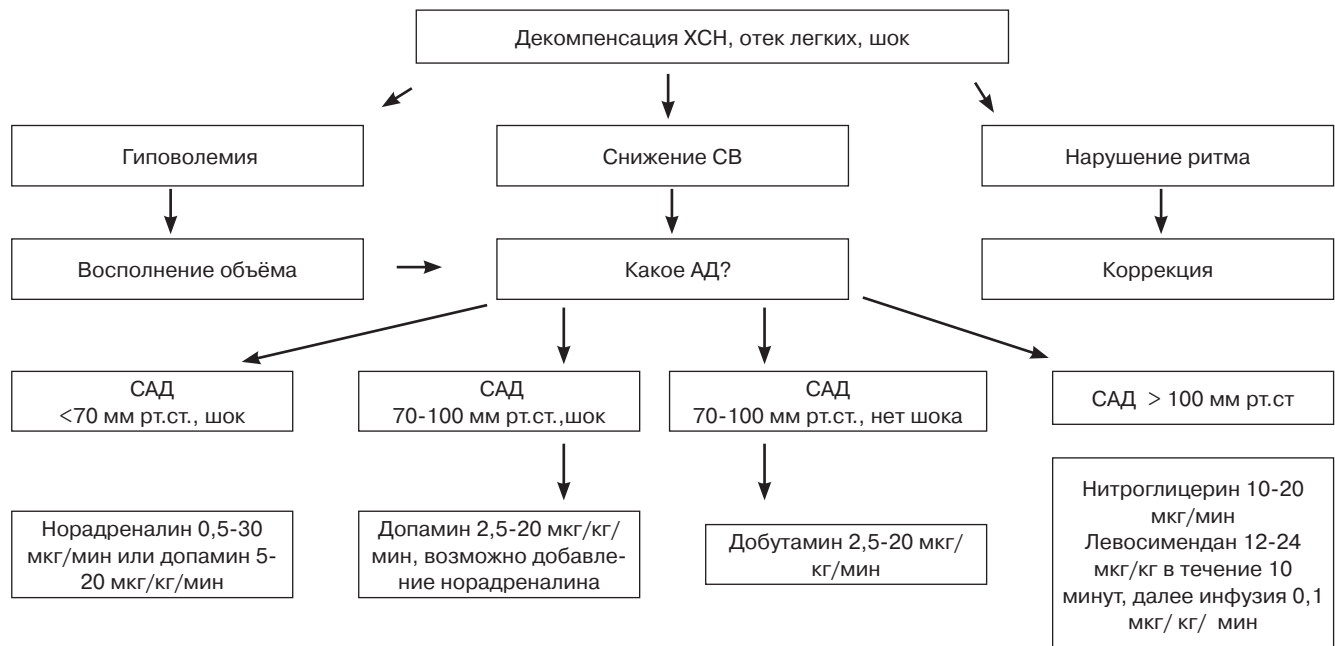


Рис. 2. Алгоритм применения негликозидных инотропных средств.

Алгоритм применения НИС представлен на рис.2. В плацебо-контролируемом исследовании (1990) частичный агонист β -адренорецепторов ксамотерол (200 мг 2 раза в день) увеличивал смертность больных с ХСН III–IV ФК; число случаев смерти от прогрессирующей СН и число случаев внезапной смерти было больше, чем в группе больных, получавших плацебо.

В крупном исследовании PROMISE, включавшем 1 088 больных с ХСН III–IV ФК, общая смертность в группе больных, получавших ингибитор ФДЭ милринон, была на 28 % выше, смертность от сердечно-сосудистых причин – на 34 % выше, чем в контрольной группе. В плацебо-контролируемом исследовании PICO оценивался пимобендан – смертность от всех причин была в 1,8 раза выше, чем в контрольной группе, прогрессирующая СН была причиной смерти 19 % пациентов, леченных пимобенданом, и лишь 9 % – в группе получавших плацебо. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании VesSG в течение 6 месяцев оценивалась эффективность двух доз веснаринона – 60 и 120 мг/сут. В первой группе общая смертность была на 62 % ниже, чем в группе больных, получавших плацебо; во второй группе (доза 120 мг/сут) смертность была в 5 раз выше, чем в контрольной группе. В рандомизированном исследовании REFLECT двойным слепым методом показана способность флосеквинана увеличивать толерантность к физической нагрузке и улучшать симптоматику у больных с ХСН (M. Packer et al., 1993). Однако выявлена более высокая смертность в группе пациентов, леченных флосеквинаном, по сравнению с группой больных, получавших плацебо. Однонаправленные результаты по использованию

флосеквинана получены также в исследованиях FACET и PROFILE (B.M. Massie et al., 1992; M Packer et al., 1993). Так, исследование PROFILE было досрочно прекращено после того, как обнаружилась более высокая смертность в группах больных, леченных флосеквинаном (на 41 % выше, чем в контрольной группе).

Препарат ибопамин изучался в исследовании PRIME-II. Однако оно также было досрочно прекращено, т. к. обнаружилась более высокая смертность в группе больных, леченных ибопамином (25 % против 20 % в контрольной группе) – J.R. Hampton et al., 1997. Таким образом, в длительных рандомизированных исследованиях все изучавшиеся НИС увеличивали смертность больных с ХСН, т. е. НИС, по-видимому, не подходят для длительной терапии ХСН. Применение НИС оправдано у больных с ХСН III–IV ФК, состояние которых не улучшается под влиянием «тройной» комбинированной терапии, включающей иАПФ, петлевые диуретики и сердечные гликозиды. Негликозидные инотропные средства могут назначаться в виде непродолжительных курсов. В рефрактерных случаях возможно использование периферических вазодилататоров (гидралазин и изосорбид динитрат), спиронолактона, инфузии допамина и добутамина.

Остановимся на ряде НИС и некоторых вазодилататорах, прошедших клинические испытания, их дозах и способах введения.

Допамин – выпускается в ампулах по 5 мл, содержащих 400 мг препарата. Одну ампулу разводят в 250 мл 5 % раствора глюкозы и вводят внутривенно капельно, желательно с помощью специальных доз-

торов. Целесообразен инвазивный контроль гемодинамики. Вначале допамин вводят по 2–5 мкг/кг/мин с постепенным увеличением дозы. Стабилизация гемодинамики обычно происходит при введении препарата со скоростью не выше 20 мкг/кг/мин.

Добутамин (добутрекс)— выпускается во флаконах, содержащих 0,1 и 0,25 г концентрата для инфузий. Его разводят 5 % глюкозой или физиологическим раствором. Скорость инфузий составляет обычно от 2,5 до 10 мкг/кг/мин (иногда до 40 мкг/кг/мин!).

Амрион (инокор)— выпускается в ампулах по 20 мл (в 1 мл содержится 5 мг препарата). Вначале в течение 2–3 минут внутривенно струйно вводят начальную дозу амриона— 0,75 мг/кг. Затем переходят к инфузии со скоростью 5–10 мкг/кг/мин. При недостаточном эффекте через 30 минут можно ввести первоначальную дозу амриона— 0,75 мг/кг внутривенно струйно.

Милринон (примакор)— структурный аналог амриона. Выпускается в ампулах по 10 и 20 мл (в 1 мл содержится 1 мг препарата). Вначале милринон вводят в нагрузочной дозе 50 мкг/кг за 10 мин, а затем переходят к инфузии со скоростью 0,5 мкг/кг/мин.

Гидрадазин (апрессин, апессолин)— от 20 до 50 мг 3–4 раза в день (совместно с нитратами, диуретиками).

Нитропруссид натрия (нанипрус, ниприд)— вводится только внутривенно капельно со скоростью от 1,0 до 8,0 мкг/кг/мин.

Празозин (пратсиол, адверзутен, минипресс)— вначале назначают по 1 мг препарата 3 раза в день, постепенно повышая дозу до 6–15 мг/сут. В настоящее время показания к применению НИС и некоторых вазодилаторов имеют определенную тенденцию к расширению. Так, собственный опыт и результаты других исследователей (С.Н. Терещенко и др., 1995) убеждают в эффективности использования этих средств не только при ОН, но и при ХСН III–IV ФК (рефрактерные формы) при тяжелой диффузной патологии миокарда— дилатационная КМП, декомпенсированные, далеко зашедшие варианты ИБС.

Моксонидин— селективный агонист J1-имидазопиридиновых рецепторов, стимулируя последние в продолговатом мозге, снижает повышенную активность САС; снижаются активность ренина и содержание норадреналина, АП, альдостерона. У больных с ХСН II–III ФК моксонидин в дозе от 0,2 до 0,6 мг/сут снижал общее число случаев смерти или декомпенсации (K.Swedberg et al., 2000), концентрация норадреналина в плазме крови достоверно снижалась.

Исследование МОХСОТ (Ch.G.Jones, J.G.F.Cleland, 1999) оценивало влияние ретардной формы моксонидина на смертность больных с ХСН II–IV ФК, находящихся на терапии, включавшей диуретики, иАПФ и дигоксин. В группе больных, леченных моксонидином-SR, смертность от любых

причин была выше, чем в группе плацебо. Концентрация же норадреналина в плазме крови достоверно снижалась под влиянием лечения моксонидином. Причины увеличения смертности при снижении содержания норадреналина не вполне ясны. Предполагают что использовались слишком высокие дозы моксонидина-SR.

Для подавления выраженной нейрогуморальной активации (аналогично иАПФ) используются ингибиторы нейтральной эндопептидазы, являющиеся ферментом, который катализирует расщепление ПНП до неактивных пептидов. Последний оказывает натрийуретическое, диуретическое и сосудорасширяющее действие, он также способен тормозить активность РААС и СНС. При ХСН концентрация ПНП повышена, что является прогностически неблагоприятным показателем.

Синтезированы препараты, которые одновременно тормозят активность как нейтральной эндопептидазы, так и АПФ. Эти препараты относятся к классу металлопротеаз (двойные ингибиторы металлопротеаз, ингибиторы вазопептидаз). Одним из подобных ингибиторов вазопептидаз является омапатрилат (K. Witte et al., 2000).

Омапатрилат— первый представитель нового класса лекарственных веществ— ингибиторов вазопептидаз, одновременно влияющих на вазо- констрикторные и вазодилаторные системы (G.Mitchel et al., 1990; J.Burnett, 1999). Препарат блокирует АПФ (W. Remme, 1999) и нейтральную эндопептидазу (энкефалиназу), участвующую в метаболизме основных эндогенных пептидов, вызывающих вазодилатацию (Mc.D.Clean et al., 2000; J. Roulean, 2000). Эндогенные системы вазодилатации препятствуют прогрессированию ХСН главным образом за счет натрийуретического действия (A.Struthers, 1999). Увеличение продолжительности действия этих веществ в результате блокады эндопептидазы является новым подходом к лечению АГ и ХСН, особенно при гипертонии, обусловленной вторичным гиперальдостеронизмом. Омапатрилат блокирует вазоконстрикторную систему и увеличивает продолжительность действия вазодилатирующих систем, способствует устранению дисбаланса между прессорными и депрессорными системами. Омапатрилат эффективно вмешивается в патогенез ХСН (W.Remme, 1999; H.Ikram et al., 2000). Он активен при пероральном применении, его биодоступность составляет около 30 %. Максимальная концентрация препарата в крови наблюдается через 2 ч после приема, эффективный период полувыведения составляет 14–19 ч. Mc.D.Clean et al. (2000) изучали эффективность омапатрилата у 48 больных с СН II–IIIФК и ФВ< 40 %. Доза препарата колебалась от 2,5 до 20–40 мг/сут. У больных, получавших препарат в дозе 20–40 мг/сут, наблюдалось улучшение течения ХСН; при лечении же омапатрилатом в дозе 2,5 мг/

сут подобного эффекта не было. Отмечено дозо-зависимое увеличение ФВ ЛЖ, снижение систолического, диастолического и среднего АД, ОПСС, достоверно увеличилась почечная экскреция натрия.

В двойном слепом проспективном рандомизированном исследовании IMPRESS проведено сопоставление влияния омапатрилата и иАПФ лизиноприла на толерантность к физической нагрузке и смертность больных с ХСН II–IVФК. На фоне 24-недельной терапии омапатрилатом частота улучшения состояния была несколько выше, а частота ухудшения – ниже, чем при лечении лизиноприлом. У больных с ХСН III–IV ФК различие между группами достигало статистической значимости. Существенных различий эффектов двух препаратов на нейрогуморальную активность не выявлено. Результаты исследования IMPRESS обнаружили некоторое преимущество омапатрилата перед лизиноприлом в лечении ХСН.

Левосимендан, в отличие от других инотропных средств, имеет два основных механизма действия: сенситизация Ca^{++} сократительных белков кардиомиоцитов, определяющих положительное инотропное действие и активация мышечных K^{+} каналов, что ведет к периферической вазодилатации.

Левосимендан используется в виде длительной внутривенной инфузии в дозе 0,05–0,1 мкг/кг/мин обычно вслед за введением насыщающей дозы 12–24 мкг/кг (не менее 10 мин). Инфузия левосимендана дозозависимо увеличивает СВ, УО, уменьшает ДЗЛА, системное и легочное сосудистое сопротивление, умеренно повышает ЧСС и снижает АД, уменьшает симптомы застойной ХСН.

В отличие от допамина и добутамина, гемодинамический эффект левосимендана не ослабевает при одновременном применении БАБ.

Таким образом, не все лекарственные препараты с сосудорасширяющим действием могут быть эффективными при лечении ХСН: нитровазодилаторы, антагонисты кальция, артериальные вазодилаторы не улучшают прогноз больных с ХСН. Однако они могут использоваться в добавление к ИАПФ, диуретикам и другим препаратам для лечения стенокардии и АГ.

Современные НИС, в том числе допамин, левосимендан, омапатрилат и некоторые другие, несмотря на определенные негативные проявления, представляются актуальными для лечения не только острой СН, но и для терапии тяжелых форм ХСН.

Поступила 29/08–2008

*© Коллектив авторов,
2008. 129110, г. Москва, Проспект Мира, д.51, кв.8.
Гуревичу М.А.*