ЖУРНАЛ ПРИКЛАДНОЙ ФАРМАКОЛОГИИ И ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ И РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Главный редактор: академик РАН, профессор Кукес В.Г.
Заместитель главного редактора: профессор Шварц Г.Я.
Ответственный секретарь: д.м.н. Лазарева Н.Б.

Редакционная коллегия:
Член-корреспондент РАН,
профессор Шимановский Н.Л. (Москва)
Профессор Базанов Г.А. (Тверь)
Профессор Батурин В.А. (Ставрополь)
Профессор Бурбелло А.Т. (Санкт-Петербург)
Профессор Звартау Э.Э. . (Санкт-Петербург)
Профессор Елесеева Е.В. (Владивосток)
Профессор Кетова Г.Г. (Челябинск)
Профессор Раменская Г.В. (Москва)
Профессор Сидоренкова Н.Б. (Барнаул)
Профессор Стародубцев А.К. (Москва)
Профессор Сулейманов С.Ш. (Хабаровск)
Профессор Сычев Д.А. (Москва)
Профессор Филиппенко Н.Г. (Курск)
Профессор Хохлов А.Л. (Ярославль)
Профессор Чернов В.В. (Воронеж)
Профессор Чистяков В.В. (Москва)
Профессор Ших Е.В. (Москва)
Профессор Шпигель А.С. (Самара)
Д. м.н. Савельева М.И. (Москва)

Редакционный совет:
Академик РАН Игнатов Ю.Д. (Санкт-Петербург)
Академик РАН Дыгай А.М. (Томск)
Академик НАН Кузденбаева Р.С. (Алматы, Казахстан)
Член-корреспондент РАН Самылина И.А. (Москва)
Член-корреспондент НАН Зурдинов А.З. (Киргизия)
Профессор Василов Р.Г. (Москва)
Профессор V. Vlahov (София, Болгария)
Профессор Богословская С.И. (Саратов)
Профессор Бунятян Н.Д. (Москва)
Профессор Кевра М.К. (Минск, Беларусь)
Профессор Краснюк И.И. (Москва)
Профессор Свистунов А.А. (Москва)
Профессор F. Sjoqvist (Стокгольм, Швеция)
Профессор Яворский А.Н. (Москва)
К.м.н. Дмитриев В.А. (Москва)
К.ф.н. Хубиева М.Ю. (Москва)
Профессор D. Berry (Англия)
Профессор I. Cascorby (Германия)

Издатель АНО "Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов"
Научные редакторы профессор Сычев Д.А., профессор Прокофьев А.Б.
Выпускающий редактор профессор Прокофьев А.Б.
Дизайнер Варова Н.Ю., член Союза дизайнеров Москвы
Верстальщик: Клепиков В.В.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС77-51360 от 10 октября 2012 г.
Подписано в печать 08.12.2015. Формат 60x90/8. Печать офсетная. Бумага офсетная. Тираж 500 экз.
Типография ООО "АЛВИАН".

Адрес для корреспонденции: 109240, г. Москва, ул. Яузская, д. 11, корп. 5

№4-5 2015

Содержание

Биомаркеры болезни Альцгеймера
Антонович Б.А., Мандыч Д.В., Газизов В.А. 4

Роль внеклеточного АТФ и Р2 рецепторов в патогенезе воспаления
Мандыч Д.В., Газизов В.А., Антонович Б.А. 12

Передача внутриклеточного сигнала с участием фосфодиэстераз (ФДЭ)
Кукес В.Г., Акулкина Л.А. 25

Механизм образования натрийуритического пептида у больных с ХСН
Николаева М.В., Кургузова Д.О. 33

Применение терапевтического лекарственного мониторинга эналаприла для оптимизации фармакотерапии у больных артериальлной гипертонией
Дмитриев А.О., Мельников Е.С., Данько А.А., Сагирова А.А. 39

Механизм образования натрийуритического пептида у больных с ХСН

Николаева М.В., Кургузова Д.О.

Студенческий научный кружок кафедры клинической фармакологии первого МГМУ им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

ГБУЗ ГКБ им И.В. Давыдовского Департамента здравоохранения г. Москвы

Резюме: Открытие семейства натрийуретических пептидов изменило представление ученых о патогенезе некоторых заболеваний сердечно-сосудистой системы. Антагонизм эффектов этой группы пептидов с ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатоадреналовой системами обеспечивает баланс между их вазоконстрикторными и вазодилататорными эффектами и поддержание оптимального ионного баланса. Особенно большая роль в компенсации сердечной недостаточности принадлежит мозговому натрийуретическому пептиду. Прямая корреляция между уровнем мозгового натрийуретического пептида и выраженностью дисфункции левого желудочка позволила использовать его в качестве дополнительного исследования в диагностике ХСН.

Ключевые слова: натрийуретические пептиды, мозговой натрийуретический пептид, МНУП, предсердный натрийуретический пептид, ПНУП, хроническая сердечная недостаточность.

Mechanism of natriuretic peptide formation in patients with congestive heart failure

Nikolaeva M.V.

Student Scientific Society of Department of clinical pharmacology and internal medicine propaedeutics, I.M.Sechenov First MSMU Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

I.M.Sechenov First MSMU Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

I.V. Davidovsky Hospital, Moscow

Summary: The discovery of the natriuretic peptides has changed scientists' views on pathogenesis of some cardiovascular diseases. Antagonism of the natriuretic peptides effects with renin-angiotensin-aldosterone and sympatoadrenal systems provides the balance between their vasoconstrictive and vasodilative effects and ensures maintaining of the ion homeostasis. Brain natriuretic peptide (BNP) plays a decisive role in compensation of the congestive heart failure. The direct correlation between BNP blood levels and significance of the left ventricle dysfunction makes it possible to use it as an additional examination in diagnostics of the congestive heart failure.

Key words: natriuretic peptides, brain natriuretic peptide, BNP, atrial natriuretic peptide, ANP, congestive heart failure.

Натрийуретические пептиды (НУП) – семейство структурно сходных гормонов, которые вырабатываются кардиомиоцитами при их перерастяжении и играют значительную роль в регуляции системной гемодинамики и сосудистого тонуса. В 1956 году Gauer и Henry продемонстрировали, что повышение давления в полостях сердца собак вызывает диурез и повышает экскрецию натрия почками. Независимо от этого исследования в 1956 году учеными были обнаружены множественные секреторные гранулы в цитоплазме кардиомиоцитов предсердий.

DeBold в 1981 году экспериментально доказал натрийуретический и диуретический эффект вытяжки из предсердий, вводя ее внутривенно крысам. В дальнейшем это вещество было выделено и подробно изучено. Так был открыт первый представитель группы натрийуретических пептидов предсердный натрийуретический пептид (atrial natriuretic peptide, ANP) [7]. В дальнейшем из мозга свиньи был выделен мозговой натрийуретический пептид (brain natriuretic peptide, BNP), впоследствии найденный у человека. Он выделяется кардиомиоцитами желудочков сердца и выполняет сходную функцию с ANP. Третий представитель данного семейства белков – натрийуретический пептид С-типа– был обнаружен в 1990 г. Он выделяется преимущественно эндотелиальными клетками и его химическая структура и функции отличаются от таковых у ANP и BNP [2, 4]. К натрийуретическим пептидам также относятся секретируемый предсердиями НУП D-типа, уродилатин, выделяемый почками и остеокрин, принимающий участие в остеогенезе [2]. Структура НУП представляет собой кольцо, состоящее из 17 аминокислот, замкнутое за счет дисульфидной связи молекул цистеина и содержащее С и N фрагменты разной длины (см. рис. 1).

Мозговой натрийуретический пептид выделяется кардиомиоцитами желудочков в виде прогормона, состоящего из 108 аминокислот, который затем расщепляется на активный BNP, содержащий 32 аминокислоты и N-концевой фрагмент (NT-proBNP). Секреция BNP, в отличие от ANP, зависит от степени экспрессии кодирующего его гена, а не от скорости высвобождения из секреторных гранул. Это связано с тем, что BNP секретируется сразу же после его синтеза и почти не синтезируется про запас. Триггерами для синтеза и секреции BNP являются растяжение стенки миокарда желудочков, желудочковая дилатация и повышение внутрижелудочкового давления, что является исходом перегрузки миокарда объемом или давлением [2, 6]. Время циркуляции в кровотоке BNP и NT-proBNP неодинаково: период полувыведения NT-proBNP составляет 120 минут, что в 6 раз длиннее периода полувыведения BNP, а концентрация NT-proBNP в плазме почти в 4

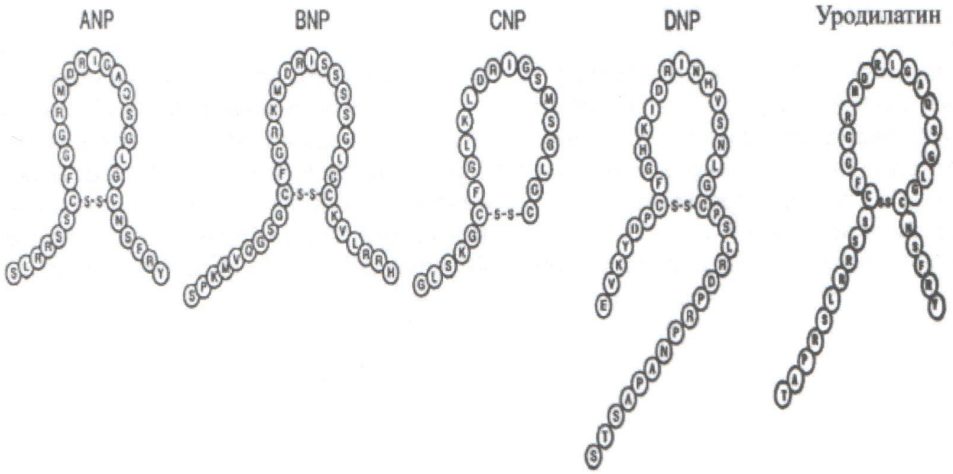

Рис. 1. Строение натрийуретических пептидов. ANP- предсердный натрийуретический пептид. BNP- мозговой натрийуретический пептид. CNP – натрийуретический пептид С-типа. DNP – натрийуретический пептид D-типа. Адаптировано из А.И. Дядык и др. НУП в современной кардиологии: от теории к практике [2].

раза выше концентрации BNP, что делает его более удобным для исследования плазмы на определение его концентрации in vitro [1].

Действие натрийуретических пептидов реализуется за счет взаимодействия с их рецепторами. На данный момент известно 3 типа рецепторов, с которыми взаимодействуют НУП: NPR-A, NPR-B, NPR-C. Они располагаются на мембранах клеток сосудов, почек, головного мозга, надпочечников, легких. NPR-A и NPR-B представляют собой тетрамеры, встроенные в клеточную мембрану и имеющие внутриклеточный протеинкиназный домен и каталитический гуанилатциклазный домен, активирующий посредством вторичного мессенджера циклического гуанозин монофосфата (цГМФ, cGMP) сигнальный внутриклеточный каскад (см. рис. 2). ANP и BNP связывается с рецепторами NPR-A и NPR-C, но большим сродством к ним обладает ANP, CNP имеет аффинитет к NPR-B и NPR-C. Селективного рецептора для BNP на сегодняшний день не найдено. Лигандсвязывающие домены рецепторов NPR-A и NPR-B имеют гомологичную структуру и сходный принцип действия: лиганд за счет присоединения к рецептору меняет активность внутриклеточного каталитического домена посредством аллостерической регуляции. NPR-C внутриклеточного домена не имеет и не обладает ферментативной активностью. Его главной функцией является осуществление клиренса натрийуретических пептидов путем связывания с ними и их дальнейшего разрушения.

Распределение рецепторов в сосудах неоднородно: NPR-A встречается преимущественно в крупных сосудах, NPR-B преобладает в сосудах головного мозга, NPR-A и NPR-B локализованы также в сосудах надпочечников и почек. Элиминация НУП осуществляется посредством NPR-C рецепторов и за счет расщепления их нейтральными пептидазами и цинк-зависимыми металлопротеиназами, синтезируемыми в различных тканях [7].

Основные физиологические эффекты натрийуретических пептидов направлены на поддержание гомеостаза и защиту сердечно-сосудистой системы от объемной перегрузки. После поступления в кровеносное русло, НУП связываются с соответствующими рецепторами, что вызывает вазодилатирующий эффект, часть плазмы перемещается из капилляров в интерстиций, что ведет к сокращению объема циркулирующей крови и снижению артериального давления. НУП являются естественными антагонистами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, поскольку препятствуют задержке ионов натрия, вазоконстрикторным эффектам ангиотензина и вазо-

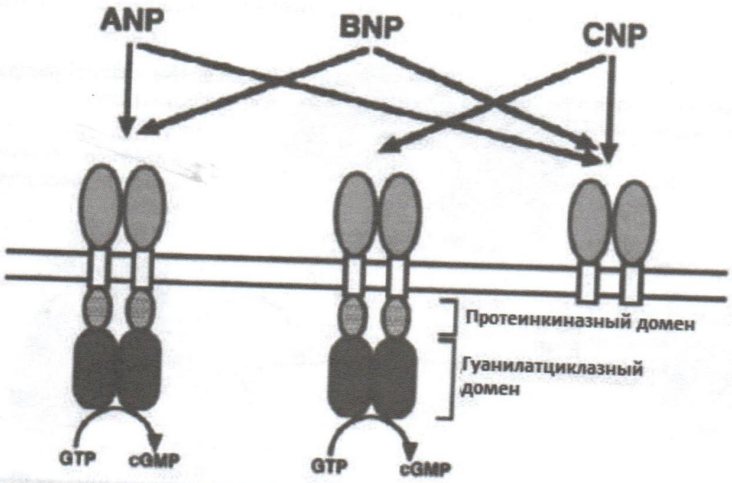

Рис. 2 Схематическое изображение рецепторов НУП. ANP- предсердный натрийуретический пептид, BNP- мозговой натрийуретический пептид, CNP – натрийуретический пептид С-типа, GTP – гуанозинтрифосфат, cGMP – циклический гуанозинмонофосфат. Адаптировано из T.Suzuki et al. Cardiovascular research (2001) [7].

прессина и задержке жидкости. Циркулирующий в крови BNP снижает высвобождение ренина юкстагломерулярным аппаратом (ЮГА) почек и альдостерона клетками клубочковой зоны коры надпочечников [6]. За счет связывания с рецепторами почек реализуется диуретический и натрийуретический эффект НУП. Центральные эффекты включают в себя снижение чувства жажды и потребления соли, уменьшение выделения вазопрессина и адренокортикотропного гормона (АКТГ). Увеличение концентрации в плазме эндотелина, вазопрессина и катехоламинов стимулирует секрецию ANP и BNP [7]. В результате действия НУП уменьшается преднагрузка и постнагрузка на миокард, снижается давление в малом круге кровообращения, происходит восстановление электролитного баланса, замедляется избыточное ремоделирование сердца и сосудов [2]. Схематично этот процесс представлен на рис. 3.

Одним из важных свойств натрийуретических пептидов, обуславливающих их диагностическую ценность в качестве маркеров хронической сердечной недостаточности (ХСН), является их значительное повышение при развитии дисфункции миокарда. У больных с ХСН в плазме повышаются уровни ANP, BNP, NT-proBNP. На концентрацию НУП в плазме влияют также такие физиологические факторы, как сердечный ритм, возраст, физическая нагрузка, циркадные ритмы. Концентрация BNP повышается с возрастом, а у женщин превышает таковую концентрацию у мужчин при одинаковой степени сердечной дисфункции [6, 7]. Прием лекарственных средств, таких, как ингибиторы АПФ, агонисты адренергических рецепторов, тиреоидные гормоны, глюкокортикоиды, также влияет на уровень НУП в системном кровотоке.

Измерение уровня BNP является наиболее предпочтительным для верификации диагноза ХСН из-за его большей чувствительности и специфичности относительно дисфункции миокарда и наличия прямой корреляции между концентрацией BNP и конечного диастолического давления в левом желудочке [6]. NT-proBNP является менее чувствительным индикатором ХСН, но также используется в качестве маркера в силу своей большей стабильности, чем BNP, и большей концентрации в кровотоке, что позволяет получить более четкие и менее подверженные случайным колебаниям результаты [1]. Искажение результатов возможно вследствие коморбидных состояний пациента, так как содержание НУП в плазме

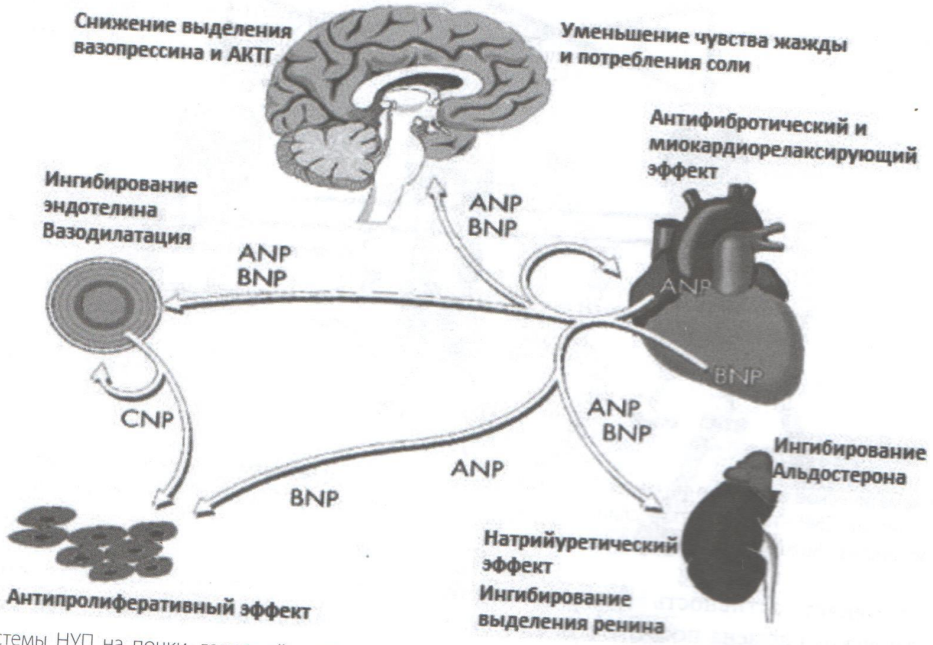

Рис. 3. Эффекты системы НУП на почки, головной мозг, сердце, сосуды, надпочечники. Адаптировано из M.A.Silver et al. BNP Consensus Panel (2004) [6].

может быть повышено при хронической почечной недостаточности, тромбоэмболии легочной артерии, гипертрофии миокарда, острой ишемии миокарда, повышенном АД [3].

На сегодняшний день существуют референсные значения концентрации BNP в плазме крови, выведенные для разных возрастных групп. Данные значения имеют больше теоретический характер, на практике чаще пользуются термином «точка разделения», которая представляет собой такую концентрацию мозгового натрийуретического пептида в плазме крови, значения ниже которой считаются нормальными и позволяют практически полностью исключить ХСН, а значения выше этой точки интерпретируются как повышенные. Согласно Федеральным клиническим рекомендациям министерства здравоохранения РФ, это концентрация BNP 100 пг/мл и концентрация NT-proBNP 300 пг/мл.

Лабораторное исследование BNP обладает высокой отрицательной прогностической ценностью. Ложноотрицательные результаты возможны при хронической сердечной недостаточности при наличии ожирения у пациента и при остром наступлении сердечной недостаточности в первые часы после ее возникновения. Для постановки окончательного диагноза хронической сердечной недостаточности пациентам всегда необходимо проведение и других исследований, таких, как ЭКГ, эхокардиография и рентгенография грудной клетки.

Концентрацию мозгового натрийуретического пептида также используют для стратификации риска, прогноза течения заболевания и определения эффективности лечения. Достижение BNP концентрации 35 пг/мл, а NT-proBNP – 125 пг/мл, говорит о компенсации ХСН [6].

Физиологические эффекты натрийуретических пептидов сделали их привлекательными для исследования НУП в качестве лекарственного средства для лечения ХСН. Для этого были произведены рекомбинантные аналоги ANP и BNP Carpetiride и Nesiritide соответственно. Однако двойное слепое рандомизированное исследование FUSION II, проведенное C. Yancy и соавт., не показало достоверного клинического улучшения и достижения конечных точек у пациентов с ХСН по NYHA III-IV функционального класса по сравнению с плацебо [8]. Исследования рекомбинантного ANP, проведенные K. Hisatomi и соавт. показали выраженный лечебный эффект у пациентов после аортокоронарного шунтирования, однако этот препарат все еще требует более тщательных клинических исследований.

Поскольку натрийуретические пептиды расщепляются нейтральными эндопептидазами, в том числе неприлизином, для пролонгирования их физиологического эффекта было предложено ингибирование неприлизина лекарственными препаратами. В исследовании PARADIGM, проведенном фармацевтической компанией Novartis (США), была доказана эффективность препарата LCZ 696, сочетающего в себе комбинацию ингибитора AT1-рецепторов Валсартана и ингибитора неприлизина Сакубитрила. Применение этого препарата показало статистически значимое снижение смертности и частоты госпитализаций у пациентов с ХСН по сравнению с Эналаприлом [5].

Таким образом, натрийуретические пептиды являются важным семейством протеинов, ответственных за процессы гомеостаза, сдерживающими прогрессирование сердечной недостаточности в условиях перегрузки миокарда давлением и объемом. Они имеют тонкую систему регуляции своего выделения и клиренса. BNP и NT-proBNP являются чувствительными и специфичными маркерами хронической сердечной недостаточности, позволяют подтвердить диагноз ХСН, позволяют оценивать эффективность лечения пациентов с ХСН, прогнозировать течение заболевания и проводить стратификацию рисков возникновения осложнений. Анализ эффектов натрийуретических пептидов позволил создать новые потенциальные направления для создания лекарственных средств. Тем не менее, данная группа протеинов недостаточно полно изучена, другие представители НУП недостаточно исследованы, а препараты, направленные на повышение эффективности системы НУП требуют дальнейшего изучения и большего количества клинических исследований.

Список литературы

1. Е.З. Голухова, Н.Б. Теряева, А.М. Алиева. Натрийуретические пептиды – маркеры и факторы прогноза при хронической сердечной недостаточности.// Креативная кардиология.- 2007.- №1-2.- с.126-135.