



Позиции неситритида в терапии больных острой сердечной недостаточностью

Д.м.н. Н.А. ДЖАИАНИ

Острая сердечная недостаточность (ОСН) является лидирующей причиной госпитализаций среди пациентов старше 65 лет как в Соединенных Штатах Америки, так и в Европе, Австралии и Новой Зеландии [1]. При этом у данной категории больных высока вероятность смерти и повторных госпитализаций.

Следует отметить, что в течение прошлого десятилетия количество госпитализаций по поводу ОСН увеличилось на 159% [2]. Согласно последним результатам Фрамингемского исследования, 80% мужчин и 70% женщин моложе 65 лет умирают от сердечной недостаточности (СН) в течение 8 лет [3]. Один из 5 пациентов умирает от СН в течение года. По данным других авторов, развитие ОСН сопровождается более неблагоприятным прогнозом, чем большинство онкологических заболеваний, с однолетней смертностью приблизительно 45% [4]. Экономические затраты на лечение больных декомпенсированной СН велики. Так, ежегодно в США на оказание госпитальной помощи больным с декомпенсированной сердечной недостаточностью тратится почти 29 млрд долл.

Роль натрийуретических пептидов в патофизиологии сердечно-сосудистой системы

Выявление предикторов смертности может быть полезным для выработки тактики ведения больных: более интенсивные мониторинг и терапия требуются у пациентов вы-

сокого риска смерти [5]. Известно, что в патогенезе сердечной недостаточности важное место занимают нарушения нейрогуморальных механизмов регуляции кровообращения. Одним из важнейших патогенетических механизмов СН является нарушение насосной функции сердца, вызывающее активацию ряда нейрогуморальных систем, среди которых особое значение придается симпатико-адреналовой, ренин-ангиотензиновой системам, альдостерону, вазопрессину и натрийуретическим пептидам (natriuretic peptides, NUP) [6]. Основные нейрогуморальные медиаторы при СН делят на вазодилатирующие – оксид азота, NUP, простагландины, адреномедуллин – и вазоконстрикторные – ангиотензин II, альдостерон, адреналин, вазопрессин, эндотелин-1.

История исследования NUP началась с середины 1950-х гг., когда в кардиомиоцитах были обнаружены гранулы, аналогичные гранулам эндокринных желез [7]. В те же годы было отмечено увеличение диуреза при баллонной дилатации левого предсердия у собак [8]. В 1981 г. A. de Bold и соавт. [9] показали, что внутривенное введение экстракта из ткани предсердий крысам вызы-

вает увеличение экскреции натрия и воды. В 1984 г. была идентифицирована структура первого представителя семейства NUP – предсердного натрийуретического пептида (atrial natriuretic peptide, ANP) [10]. В последующем удалось расшифровать также структуру гена, кодирующего ANP, и пути его синтеза [11]. В 1988 г. T. Sudoh, работая в составе исследовательской группы Н. Matsuo, представил ANP-подобный натрийуретический пептид, выделенный из головного мозга морских свинок и названный мозговым натрийуретическим пептидом (brain natriuretic peptide, BNP) [12, 13]. Дальнейшие исследования убедительно показали, что основным источником BNP являются клетки миокарда. Было продемонстрировано также, что BNP имеет особое патофизиологическое значение в диагностике СН [14, 15], стратификации риска и контроле эффективности терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН) [16].

При СН ANP продуцируется в основном в предсердиях, а BNP – в желудочках сердца. Высвобождение ANP и BNP происходит в ответ на растяжение стенки миокарда и повышение внутриполостного давления в предсердиях и желудочках [17]. Основные эффекты NUP следующие: они повышают натрийурез и диурез, вызывают вазодилатацию, снижают пред- и постнагрузку на сердце и АД, подавляют секрецию ренина и альдостерона. NUP снижают также стимулирующее влияние ангиотензина II на высвобождение аль-



достерона, подавляют синтез и высвобождение эндотелина, тормозят рост гладкомышечных, эндотелиальных клеток сосудов, снижают симпатическую активность, прямо ингибируют пролиферацию кардиальных фибробластов, посредством С-пептида осуществляют регулирование сосудистого тонуса и угнетают пролиферацию гладкомышечных клеток. При нарастании дисфункции левого желудочка (ЛЖ) уровни NT-proBNP (N-концевого предшественника BNP) начинают превышать уровни BNP в 2–10 раз. При сердечно-сосудистой патологии NUP отражают сократительную функцию сердца, поэтому они стали широко использоваться в диагностике сердечно-сосудистой патологии и особенно СН.

Возможности применения натрийуретических пептидов в лечебных целях

Интересным направлением в терапии больных с СН является изучение терапевтических эффектов NUP. При СН положительные свойства NUP (вазодилатирующее, диуретическое и натрийуретическое действие, антипролиферативное и антифибротическое действие) подавляются частично из-за короткого периода жизни NUP [18]. Методами рекомбинантной технологии был создан аналогичный эндогенному мозговому NUP человека препарат несиририд (Натрекор). Несиририд структурно идентичен эндогенному BNP, продуцируется *Escherichia coli* при использовании рекомбинантной ДНК-технологии. Несиририд обладает всеми свойствами BNP. В клинических исследованиях выявлено, что системное введение BNP как здоровым людям, так и больным с ХСН снижало пред- и постнагрузку. Внутрикоронарное введение BNP снижало давление в легочной артерии, давление заклинивания легочных сосудов, конечное диастолическое давление в ЛЖ и среднее артериальное давление (АД). При этом увеличивался просвет эпикардиальных коронарных артерий и кровотоков в коронарном синусе.

Применение BNP устраняло загрудинную боль и изменения на ЭКГ при вызванном гипервентиляцией приступе вариантной стенокардии. У больных с легочной гипертензией под влиянием BNP происходило расширение легочных артерий без заметного влияния на системное кровообращение [19, 20]. В первых исследованиях с участием больных с ОСН внутривенное введение его как в виде одно- или многократных болюсных инъекций, так и путем постоянной инфузии оказывало быстрое дозозависимое вазодилатирующее действие, значительно снижало системное сосудистое сопротивление, давление в правом предсердии, давление заклинивания легочных капилляров, давление в легочной артерии, конечное диастолическое давление в ЛЖ и среднее АД, увеличивало сердечный и ударный индексы, натрийурез, диурез, что способствовало значимому улучшению клинического состояния больных. Несиририд у этих пациентов устранял повышение уровней нейрогормонов в крови, характерное для состояния стимуляции симпатической нервной системы и системы «ренин – ангиотензин – альдостерон»: во время инфузии несиририда в плазме крови снижались уровни норадреналина и альдостерона [21]. Препарат не влиял на частоту сердечных сокращений, не повышал потребление миокардом кислорода, не оказывал, в отличие от добутамина, проаритмического эффекта и, в отличие от нитроглицерина, не вызывал тахифилаксии. Самым часто встречаемым нежелательным явлением была гипотензия [22]. Имеются другие сообщения о кратковременном применении NUP у больных с СН. Так, J. Lainchbury и соавт. [23] исследовали влияние BNP на нейрогуморальный профиль и гемодинамику у больных с систолической дисфункцией ЛЖ. Внутривенная инфузия относительно низких доз BNP вызывала благоприятные изменения кардиогемодинамики без существенного влияния на нейрогуморальный профиль плазмы крови. Авторы обнаружили, что содержание ренина, катехоламинов, альдостеро-

на и кортизола практически не изменилось на протяжении периода лечения.

Изучение эффективности несиририда в клинических исследованиях у больных с ОСН

Впервые эффект повторных инфузий несиририда в амбулаторных условиях после госпитализации по поводу декомпенсации ХСН изучался в открытом исследовании FUSION-1 (Follow-Up Serial Infusions of Nesiritide) [24]. Это большое контролируемое испытание, касающееся амбулаторной инфузионной терапии у больных с СН. В него вошли 210 пациентов (средний возраст 67 лет), рандомизированно получавших обычную терапию либо ее сочетание с ежедневными инфузиями несиририда в дозе 0,005–0,01 мг/кг/мин в течение 12 недель. Средние уровни креатинина сыворотки исходно составляли 1,8 мг/дл, средние показатели фракции выброса ЛЖ – 28%, диабет и суправентрикулярные нарушения сердечного ритма имели место приблизительно у каждого второго участника. Из 1645 назначенных инфузий несиририда менее 1% были прекращены из-за развития побочных эффектов. Во всех группах были практически одинаковы риск общей смертности, госпитализации и улучшение качества жизни. В то же время препарат вызывал быстрое снижение уровней альдостерона и эндотелина-1. На фоне активного лечения достоверно снижалась частота сердечно-сосудистых событий в подгруппах высокого риска – у пожилых больных, лиц с повышенной концентрацией креатинина, более тяжелым течением СН, желудочковыми тахикардиями, диабетом в анамнезе, ишемической этиологией СН, назначением несиририда или других инотропных препаратов в предшествующие 6 месяцев. Среди пациентов с высоким риском, у больных из группы обычной терапии ($n = 23$) чаще, чем у лиц, получавших несиририд ($n = 44$), регистрировались смертность и госпитализация от всех причин (78% против 52%, $p = 0,038$), смерт-



ность от всех причин (17% против 5%, $p = 0,079$) и госпитализация по всем причинам (74% против 50%, $p = 0,072$). Полученные результаты демонстрировали безопасность и доступность назначения несиритида в амбулаторных условиях. Однако предстояло изучить перспективы подобной терапии у лиц с очень высоким риском, в частности, у больных с IV функциональным классом СН и/или почечной недостаточностью.

В многоцентровом двойном слепом исследовании VMAC (Vasodilation in the Management of Acute Congestive Heart Failure) [25] изучали 489 больных, поступивших в стационар с одышкой в покое в связи с декомпенсацией ХСН. 246 из этих пациентов проводилась катетеризация легочной артерии. Больные были разделены на группы, получавшие в дополнение к стандартной терапии внутривенно несиритид ($n = 204$), нитроглицерин ($n = 143$) или плацебо ($n = 142$). Терапия препаратами исследования проводилась в течение 24 ч. Через 3 и 24 ч после начала терапии в группе несиритида отмечалось более значимое снижение давления заклинивания легочных капилляров, чем в группе нитроглицерина и плацебо.

Также на фоне терапии несиритидом по сравнению с плацебо наблюдалось более выраженное уменьшение одышки, чем при сравнении группы нитроглицерина и плацебо. Следует отметить, что не выявлено статистически значимых различий между группами несиритида и нитроглицерина в отношении 6-месячной смертности, но нежелательные явления (головная боль, тошнота, тахикардия, асимптоматическая и симптоматическая гипотензия, ангинозные боли, боли в животе) на фоне введения препарата чаще выявлялись в группе нитроглицерина. Таким образом, исследование показало, что краткосрочная терапия несиритидом в дополнение к стандартному лечению у больных с декомпенсированной СН гемодинамически и клинически оправдана.

Принимая во внимание то, что одними из широко применяемых

препаратов при ОСН являются инотропные препараты, М.А. Silver с соавт. попытались изучить краткосрочные эффекты несиритида у больных с декомпенсацией СН в сравнении с добутамином, оценивая длительность пребывания больных в стационаре, потребность в дополнительном использовании вазоактивных фармакологических средств, краткосрочную летальность (ретроспективно после 6 месяцев), частоту регоспитализаций [26]. Добутамин характеризуется позитивными гемодинамическими и клиническими эффектами, но общеизвестны такие побочные явления, как тахикардия, аритмии, усугубление ишемии миокарда. В исследование было включено 305 пациентов. В группу стандартной терапии вошло 102 больных, из которых 58 (57%) получали добутамин. У 103 пациентов несиритид применялся в дозе 0,015 мг/кг/мин, у 100 – в дозе 0,03 мг/кг/мин. Таким образом, в анализ был включен 261 больной. Базовая терапия, включая мочегонные препараты, сердечные гликозиды, ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, между исследуемыми группами не различалась.

Были получены следующие результаты: длительность инфузии добутамина была больше по сравнению с группами больных, у которых применялся несиритид (65 ч против 40 ч в группе несиритида со скоростью введения 0,015 мг/кг/мин и 26 ч в группе несиритида со скоростью введения 0,03 мг/кг/мин), причем в большинстве случаев несиритид вводился в фиксированной дозе, тогда как дозу добутамина приходилось титровать как в сторону снижения, так и в сторону повышения. При применении несиритида реже приходилось прибегать к дополнительному назначению вазоактивных препаратов (ингибиторы фосфодиэстеразы, вазопрессоры, допамин). Различий в динамике частоты сердечных сокращений между группами не было. Длительность пребывания в стационаре между группами также не различалась, однако частота повторных госпитализаций в связи с

ОСН в течение 21 дня была выше в группе добутамина ($p < 0,06$). Частота регоспитализаций по любым причинам в течение всего периода наблюдения была ниже в группах несиритида, причем в группе с дозировкой 0,015 мг/кг/мин достоверно ($p < 0,05$). Применение несиритида привело к значительному снижению 6-месячной летальности по сравнению с добутамином, более выраженный эффект при этом был в группе со скоростью введения препарата 0,015 мг/кг/мин. Таким образом, терапия несиритидом была ассоциирована с низкой частотой регоспитализаций в течение 21 дня, низкой смертностью в течение 6 месяцев наблюдения, при этом данные эффекты обеспечивались коротким курсом терапии исследуемым препаратом. Однако следует отметить, что данное исследование не являлось рандомизированным слепым плацебоконтролируемым, в нем участвовало небольшое количество пациентов. Заслуживает внимания также многоцентровое открытое рандомизированное исследование PRECEDENT, оценивавшее влияние краткосрочной терапии несиритидом и добутамином на развитии желудочковых нарушений ритма у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсированной СН [27]. Включено 255 пациентов, рандомизированных в 3 группы: две группы получали несиритид в дозах 0,015 мг/кг/мин и 0,03 мг/кг/мин, третьей группе проводилась терапия добутамином в дозе ≥ 5 мкг/кг/мин. Длительность терапии составила 22 ч.

В результате анализа оказалось, что добутамин обладал выраженным проаритмогенным и хронотропным эффектом, в отличие от несиритида (в связи с данным эффектом терапия добутамином отменялась в 6 случаях). В группах несиритида отмечалось или снижение частоты желудочковой эктопии, или нейтральный эффект. Нужно отметить, что во всех группах наблюдался позитивный эффект в отношении снижения симптомов СН. Также в группах несиритида наблюдалась асим-



птомная и симптоматическая гипотензия, которая являлась наиболее частым нежелательным явлением и была поводом для отмены препарата (15 случаев). Различий между группами в плане частоты регоспитализаций в течение 14 дней после завершения лечения исследуемыми препаратами не было. К концу 6 месяцев наблюдения частота летального исхода в группе добутамина составила 22%, в группах несиритида – 15% и 16% соответственно. Таким образом, терапия несиритидом была более безопасной, чем добутином.

В 2005 г. была опубликована ретроспективная работа членов научного консультативного комитета и исследователей большого американского многоцентрового регистра больных, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН, – ADHERE (the Acute Decompensated Heart Failure National Registry) [28]. Целью исследования являлась оценка эффективности внутривенной терапии 4 вазоактивных препаратов у больных с декомпенсацией СН. С октября 2001 г. по июль 2003 г. в регистр было включено 65 180 пациентов (средний возраст $72,5 \pm 13,9$ лет; 52% женщин), поступивших в стационар по неотложной помощи и выписанных с диагнозом ХСН. Во время госпитализации 15 230 больных (23,4%) внутривенно получали нитроглицерин ($n = 6549$), несиритид ($n = 5220$), милринон ($n = 2021$) и добутамин ($n = 4226$) в дозах соответственно 24,9 мкг/мин, 0,02 мкг/кг/мин, 0,54 мкг/кг/мин и 6,05 мкг/кг/мин. При этом 16% пациентов получили более одного препарата (14,2% – два, 1,9% – три и 0,1% – все четыре лекарства). Основной целью исследования была сравнительная оценка внутрибольничной смертности в зависимости от вида полученной внутривенной терапии.

Госпитальная летальность составила: в группе нитроглицерина 4,7%, в группе несиритида 7,1%, в группе милринона 12,3% и в группе добутамина 13,9%. С учетом исходных различий среди больных, получавших внутривенную терапию, были внесены поправки на основные

факторы риска. Но и после этого риск смерти при терапии нитроглицерином был достоверно ниже в сравнении с применением милринона (ОШ 0,69; 95% ДИ 0,53–0,89; $p < 0,005$) и добутамина (ОШ 0,46; 95% ДИ 0,37–0,57; $p < 0,005$). Схожие результаты показала и терапия несиритидом – ОШ 0,59 в сравнении с милриноном и ОШ 0,47 в сравнении с добутином (оба $p < 0,005$) в пользу натрийуретического пептида. Различия между вазодилататорами оказались несущественными (ОШ 0,94; $p = 0,58$). Таким образом, несмотря на ряд ограничений (обсервационность исследования, ретроспективный анализ данных, различия в базовых характеристиках больных, отсутствие данных долгосрочного прогноза), результаты регистра ADHERE показали, что терапия нитроглицерином и натрийуретическим пептидом была связана со значительно меньшим риском госпитальной смертности, чем применение положительных инотропных препаратов у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН. Авторы полагают, что использование инотропных агентов допустимо только в случаях, рефрактерных к действию вазодилататоров или несиритида, либо при угрозе развития кардиогенного шока.

Клинические эффекты и профиль безопасности оценивало исследование PROACTION (Prospective Randomized Outcomes Study of Acutely Decompensated Congestive Heart Failure Treated Initially in Outpatients with NATRECOR®) [29], в котором группа терапии несиритидом сравнивалась с группой плацебо у больных с СН, обратившихся с жалобами на одышку в покое в отделение догоспитального наблюдения. Несиритид вводился болюсно в дозе 2 мкг/кг с дальнейшей инфузией 0,010 мг/кг/мин, длительность инфузии составляла более 12 ч. Через 12 ч терапии 49% пациентов в группе несиритида и 55% больных группы плацебо были госпитализованы по любым причинам. Среди причин госпитализации диагноз СН зафиксирован у 30% группы не-

сиритида и 38% группы плацебо. В течение 30 дней наблюдения от начала индексного события частота регоспитализаций и длительность пребывания в стационаре между группами не отличалась. Но эти показатели были лучше в группе госпитализированных пациентов, леченных несиритидом, чем в группе плацебо (10% и 22% по показателю повторных госпитализаций и 3,1 дня против 7,1 дня по показателю длительности стационарного лечения). Статистически значимых различий в отношении симптоматической гипотензии между группами не выявлялось. Летальность в течение месяца от начала терапии составила 0,9% в группе плацебо и 5,9% в группе несиритида, а за период 6-месячного наблюдения – 17,1% и 20,0% соответственно.

Дальнейшее изучение эффективности и безопасности несиритида было продолжено в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании FUSION II (The Follow-Up Serial Infusions of Nesiritide for the Management of Patients with Heart Failure) [30, 31]. Включено 911 пациентов с СН III–IV функционального класса (ФК) по NYHA, у которых в течение 12 месяцев наблюдались по крайней мере 2 госпитализации по поводу СН и ФВ $< 40\%$ с клиренсом креатинина < 60 мл/мин. Пациенты включались на амбулаторном этапе лечения. Терапия несиритидом (болюс в дозе 2 мг/кг с дальнейшей инфузией в течение 4–6 ч со скоростью 0,01 мкг/кг/мин) проводилась 1–2 раза в неделю в течение 12 недель. Пациенты находились на оптимальной базовой терапии СН. По данным анализа полученных результатов по первичной конечной точке – смерти/госпитализации по поводу сердечно-сосудистого или почечного события – различий между группами несиритида и плацебо не выявлялось (36,7% и 36,8% соответственно). В обеих группах нежелательные явления фиксировались с одинаковой частотой. Терапия несиритидом была ассоциирована с более частыми эпизодами гипотензии, но ухудшение функции почек отмечалось реже.



С точки зрения влияния на почечную дисфункцию интересна также работа NAPA (The Nesiritide Administered Peri-Anesthesia in patients undergoing cardiac surgery) – рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование эффективности и безопасности применения несиритида периоперационно у больных при операциях АКШ или протезирования клапанов. Обследовано 303 пациента, которым проводилась инфузия препарата со скоростью 0,010 мкг/кг/мин в течение 24–96 ч без предварительного болюсного введения [32]. Несмотря на то, что существенных изменений со стороны гемодинамики не отмечалось, наблюдался благоприятный эффект несиритида в отношении повышения почечного кровотока. Однако у больных на исследуемом препарате заметно повышался уровень креатинина сыворотки. Следует отметить, что данное повышение чаще выявлялось у пациентов с исходным значением креатинина > 1,2 мг/дл. Хотя летальность в данном исследовании не была заданным событием, в результате проведенного анализа оказалось, что данный показатель у больных, леченных несиритидом, значительно снижался.

Спорные вопросы применения несиритида у больных ОСН

Необходимо отметить, что в последние годы ведется активная дискуссия в отношении безопасности применения несиритида у больных ОСН. По этому вопросу в литературе встречаются достаточно противоречивые данные. По данным S.L. Grines, при обсуждении эффективности и безопасности несиритида у больных ОСН консультативные группы Американской администрации по контролю за качеством лекарственных средств и пищевых продуктов (Food and Drug Administration – FDA) по сердечно-сосудистым заболеваниям и болезням почек, принимая во внимание гемодинамический эффект препарата, пришли к выводу об одобрении применения несиритида [33]. Од-

нако при дискуссии возник целый ряд вопросов, касающихся безопасности препарата, при анализе 8 рандомизированных исследований (суммарно включавших 721 больного): по сравнению с добутамином и нитропруссидом чаще приходилось отменять введение несиритида по причине гипотонии, нарастания уровня креатинина, недостаточно было данных об эффективности препарата у больных инфарктом миокарда, нестабильной стенокардией и ХСН, вызывала сомнения объективность оценки клинического улучшения больных, так как исследователь знал результаты влияния несиритида на гемодинамические параметры, и, наконец, возникал вопрос – насколько была велика популяция включенных в анализ пациентов, чтобы судить о летальности на фоне применения исследуемого препарата. В результате многие из тех экспертов, кто проголосовал «за», учитывая вышеупомянутые проблемы безопасности, выразили желание в проведении дополнительных исследований, которые внесли бы ясность в вопрос безопасности несиритида. Частично из-за проблем, поднятых в этом обсуждении, препарат в 2000 г. не получил одобрение FDA. Однако в августе 2001 г. в США FDA лицензировало несиритид как препарат, разрешенный для лечения больных с декомпенсацией СН. С тех пор опубликован ряд работ, ставящих под сомнение безопасность данного препарата в отношении влияния на летальность и функцию почек.

К выводу о том, что несиритид может повышать риск смерти при острой декомпенсированной сердечной недостаточности по сравнению с инотропной терапией, пришли американские кардиологи под руководством J.D. Sackner-Bernstein, опубликовав в 2005 г. метаанализ трех исследований, посвященных применению рекомбинантного аналога мозгового натрийуретического пептида у больных с декомпенсированной СН [34]. Группа анализировала рандомизированные двойные слепые с

параллельными группами исследования, в которых сравнивалась месячная эффективность традиционной терапии (диуретики и нитроглицерин без инотропной поддержки) и инфузии несиритида (однократное введение в течение по крайней мере 6 ч). 30-дневная смертность в группе несиритида (485 больных) оказалась выше, чем в контроле (377 пациентов), – 7,2% против 4,0%; $p = 0,04$. Относительный риск для терапии несиритидом составил 1,74; $p = 0,059$. После внесения поправок тенденция к увеличенному риску сохранялась (1,80; $p = 0,059$). По мнению авторов, до проведения большого рандомизированного сравнительного исследования у больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью несиритид должен применяться только в случае неэффективности традиционной терапии диуретиками и нитроглицерином.

В 2006 г. появилась работа R.R. Arora с соавт., опровергавшая вышеуказанные данные [35]. Метаанализ 7 рандомизированных контролируемых исследований, включавших больных с декомпенсацией СН, продемонстрировал отсутствие достоверных различий по общему показателю 30-дневной и 6-месячной летальности между группой несиритида (ОР 1,243, 95% ДИ 0,798–1,935) и группой контроля (ОР 0,002, 95% ДИ 0,798–1,259).

Вслед за этим в 2007 г. были опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования BNP-CARDS [36], которые свидетельствовали в пользу несиритида. Целью проекта явилась оценка влияния несиритида на функцию почек у больных ОСН с почечной дисфункцией на момент включения. Пациенты были разделены на две группы: лица, получавшие несиритид в дозе 0,01 мкг/кг/мин (39 больных) или плацебо (36 больных) в дополнение к стандартной терапии декомпенсированной СН. Терапия исследуемым препаратом проводилась в течение 48 ч. Первичной конечной точкой испытания являлись частота нара-



тания уровня креатинина $\geq 20\%$ от исходной концентрации и повышение уровня креатинина. Исходно статистически значимых различий в зависимости от возраста, артериального давления, уровня креатинина сыворотки между группами не наблюдалось. Частота нарастания уровня креатинина $\geq 20\%$ составила 23% в группе несиритида и 25% в группе плацебо, а изменение креатинина соответственно в среднем $-0,05$ мг/дл и $+0,05$ мг/дл.

Следует отметить, что не было различий также по вторичным конечным точкам: изменению веса, дозировкам фуросемида, вводимого внутривенно, частоте прекращения лечения исследуемым препаратом ввиду появления гипотензии, 30-дневной летальности/регоспитализаций. Таким образом, несиритид по сравнению с плацебо у больных с декомпенсацией СН и исходной ренальной дисфункцией не влиял на функцию почек. Данные результаты аналогичны результатам, полученным в ранее проведенном пилотном исследовании 15 пациентов с исходно повышенным уровнем креатинина (1,8 мг/дл), получавших несиритид в дозе 0,01 мг/кг/мин (с предварительным введением болюса 2 мг/кг) или плацебо [37]. В течение 24 ч введения препарата динамика клубочковой фильтрации, почечного кровотока, натрийуреза, диуреза достоверно не отличалась от показателей группы плацебо.

По данным ретроспективного анализа S.L. Chow с соавт., влияние несиритида на функцию почек у больных ОСН зависело от продолжительности введения препарата [38]. Анализ 84 историй болезни свидетельствовал о том, что у пациентов, получавших препарат менее 24 ч, реже отмечалось нарастание уровня креатинина и мочевины, чем у больных с более длительным введением препарата.

В ряде других публикаций, также касающихся безопасности несиритида, фигурирует больше вопросов, чем ответов относительно указанной проблемы [39, 40, 41].

Позиции несиритида сегодня

Одним из значимых моментов ежегодной сессии Американской ассоциации сердца в прошлом году стало оглашение результатов исследования ASCEND-HF (The Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure trial) [42, 43]. Это первое крупное исследование с применением несиритида у больных декомпенсированной СН. Количество пациентов, включенных в исследование, составило 7141 человек. Целью испытания являлась оценка влияния препарата на симптомы ОСН через 6 ч и 24 ч после начала инфузии (одышка, общее самочувствие), а также на летальность на 30-й и 180-й день наблюдения и частоту регоспитализаций. Согласно дизайну исследования несиритид вводился в первые 24 ч после госпитализации в течение от 24 ч до 7 суток у больных с сохраняющимися застойными явлениями в легких и одышкой. Результаты исследования ASCEND-HF опровергли опасения, связанные с применением несиритида при острой СН, однако не было получено никаких подтверждений основных преимуществ при сравнении с плацебо. Это касается в первую очередь первичных конечных точек: смерти и/или повторных госпитализаций в течение 30 дней от момента рандомизации, а также регоспитализаций по поводу СН (различий по сравнению с плацебо не выявлено). Аналогичный тренд получен по вторичным конечным точкам: сохраняющаяся или прогрессирующая застойная СН или смерть от любых причин на стационарном этапе, продолжительность жизни в течение 30 дней от рандомизации, сердечно-сосудистая смерть или повторные госпитализации по кардиоваскулярным причинам в течение 30 дней от рандомизации. При этом отмечено уменьшение выраженности одышки в случае начала применения препарата в течение первых 15 ч после госпитализации, однако различия с плацебо не достигали той статистической достоверности, которая была предусмотрена критериями протокола.

Важно отметить тот факт, что у пациентов в группе несиритида функция почек не отличалась от группы плацебо, в этом отношении препарат оказался безопасным.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2008 года, несиритид – один из рекомендуемых вазодилататоров наряду с нитратами, нитропруссидом натрия, но обращает на себя внимание то, что в руководстве имеется примечание к препарату, свидетельствующее об ограничении применения несиритида во многих европейских странах (ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008). Несмотря на то, что препарат фигурирует в рекомендациях, имелись очевидные проблемы с безопасностью препарата и доказательной базой преимуществ его перед существующими схемами лечения с точки зрения как клинических исходов, так и улучшения симптомов СН. Проведенные ранее исследования имели ряд недостатков. Во-первых, многие из них носили характер метаанализа, во-вторых, по количеству выборки они не носили масштабного характера, в третьих, испытания фокусировались не на клинических исходах, а на суррогатных точках и краткосрочных эффектах препарата (таких как давление «заклинивания» легочных капилляров, уменьшение одышки на ранних сроках лечения). Поэтому результаты крупномасштабного проспективного сравнительного клинического испытания ASCEND-HF, оценившего эффективность несиритида у больных с ОСН с точки зрения влияния на краткосрочную и долгосрочную выживаемость, а также безопасность применения препарата, включая влияние на почечную функцию, в настоящее время являются весьма значимыми. Доказана безопасность несиритида в отношении почечной функции, его умеренный позитивный эффект на одышку. Однако по влиянию на значимые сердечно-сосудистые исходы препарат сопоставим с плацебо. ☺