

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК И КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ

Часть 2. НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ КАК ФАКТОР ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ: КАРДИОНЕФРОПРОТЕКЦИЯ

Ю.И. Полухович; В.М. Пырочкин, д.м.н., профессор

Кафедра госпитальной терапии

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Высокий риск кардиоваскулярных осложнений возникает не только в терминальной стадии почечной недостаточности, но и на ранних стадиях снижения функции почек с самым высоким риском среди молодых пациентов, что обусловлено комплексным влиянием на миокард и сосуды гемодинамических, метаболических и эндокринных нарушений, сопровождающих почечную дисфункцию. В настоящее время взаимосвязь между функцией почек и состоянием сердечно-сосудистой системы объединяет поражение почек и сердца с развитием хронической сердечной недостаточности в кардиоренальный континуум и обуславливает кардионефропротективный подход в лечении таких пациентов.

Ключевые слова. Симптоматическая артериальная гипертензия, кардионефропротекция.

High risk of cardiovascular complications arise not only in the terminal stage renal failure, but also in the early stages of kidney function decline with the highest risk among younger patients, due to the complex influence on the myocardium and the vessels of hemodynamic, metabolic and endocrine disorders associated with renal dysfunction. Currently, the relationship between the function of the kidneys and the cardiovascular system combines kidney and heart insufficiency in the cardiorenal continuum and causes cardioneuroprotective approach to the treatment of such patients.

Key words. Symptomatic arterial hypertension, cardioneuroprotection

Роль артериальной гипертензии в формировании гипертрофии миокарда неоспорима на сегодняшний день и является актуальным предметом для активного изучения. Значительное число исследований показало, что снижение артериального давления замедляет скорость прогрессирования хронической болезни почек. Так, при снижении среднего артериального давления на каждые 10 мм рт.ст. происходит замедление темпа снижения СКФ на 0,18 мл/мин/1,73 м² [8]. Результаты МДРД показали, что скорость снижения ХБП определяется взаимосвязью между уровнем среднего артериального давления и величиной суточной протеинурии. В связи с этим две основные фармакологические группы – иАПФ и БРА – занимают лидирующие позиции благодаря своему кардио- и нефропротективному действию, подтвержденному в ряде клинических исследований: REIN, MICROHOPE, RENAAL, IDNT, IRMA-2.

Предикторами эффективности протективного действия препаратов является частичная (< 2,5 г/сут) или полная (< 0,5 г/сут) ремиссия протеинурии при назначении препаратов уже на ранних этапах лечения с достижением целевых уровней артериального давления не более 130/85 мм рт.ст. при ХБП 1–2 стадий и микроальбуминурии, и не более 125/75 мм рт.ст. при ХБП 1–3 стадий и протеинурии. Согласно K/DOQI, у больных с V стадией ХБП уровень преддиализного артериального давления должен составлять менее 140/90 мм рт.ст., а постдиализного – менее 130/90 мм рт.ст. Хотя, по данным ряда исследований (Kovedsy и соавт., Weiner DE. и соавт.), выявлена тесная связь между повышенной смертностью нефрологических больных и низким уровнем артериального давления. Так, при снижении систолического артериального давления ниже 120 мм рт.ст. риск смерти от сердечно-сосудистых причин превышает аналогичный в общей группе лиц с САД выше такового уровня в 4,06 и 1,8 раза, соответственно, а при уровне диастолического давления ниже 85 мм рт.ст. смертность от инфаркта мио-

карда возрастает в 1,61 раза. Следовательно, агрессивная антигипертензивная терапия сочетается с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений, и в то же время нерешенными остаются вопросы – какие цифры артериального давления считать целевыми и с препаратов какой группы следует начинать лечение пациентов с нефротическим синдромом, возможна ли комбинированная терапия иАПФ и БРА на начальной стадии лечения.

В настоящее время становится все более очевидным, что так называемый класс – специфический эффект антигипертензивных препаратов – становится препятствием для их дифференцированного применения, так как нивелируют существенные, а самое главное, важные для реальной клинической практики различия между представителями одной и той же группы. В качестве наиболее ярких примеров можно привести наличие мощных органопротекторных свойств и метаболическую нейтральность индапамида ретард (Арифон ретард) по сравнению с классическими тиазидными диуретиками, урикозурический эффект лозартана, влияние на эндотелий небиволола, вазодилатацию при терапии карведилолом и т.д. Учитывая те метаболические и системные изменения, развивающиеся при патологии почек, следует обратить внимание на преимущества некоторых представителей из группы иАПФ и БРА [11].

Так, в многочисленных комментариях, посвященных анализу результатов исследования PROGRESS [10] и EUROPA (European Trial on the Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease), практически все авторы предполагают, что периндоприл способен подавлять механизмы прогрессирования атеросклероза через уменьшение локальной продукции атерогенных (окисленных, модифицированных) липопротеинов, подавление процессов сосудистого воспаления, уменьшение пролиферации гладкой мускулатуры артерий, стабилизацию атером, ослабление избыточной адгезивности эндотелия, ослабление секреции ингибитора

тканевого активатора плазминогена и улучшение функции эндотелия за счет увеличения продукции окиси азота. Данные возможности препарата рационально применять и у пациентов с нефритическим синдромом. Плейотропные эффекты периндоприла нашли свое подтверждение не только в экспериментальных, но и в клинических исследованиях. Так, в рамках проекта EUROPA было выполнено несколько дополнительных субисследований [4]:

- PERTINENT (PERin-dopril – Thrombosis, Inflammation, Endo-thelial dysfunction and Neurohormonal activation Trial) выявило положительное влияние периндоприла на маркеры атеросклероза (фибриноген, С-реактивный белок, Д-димер, фактор Виллебранда, хромогранин и эндотелиальную NO-синтазу). Терапия периндоприлом способствовала восстановлению нарушенного баланса ангиотензин II (АП) / брадикинин (снижение АП и увеличение брадикинина) и снижению уровня фактора некроза опухоли – альфа (маркера воспаления сосудистой стенки). На фоне приема периндоприла наблюдали достоверное повышение уровня брадикинина, который положительно коррелировал с увеличением активности eNOS и снижением скорости эндотелиального апоптоза.

- PERFECT (PERin-dopril Function of the Endothelium in Coronary artery disease Trial) показало благоприятное влияние периндоприла на эндотелиальную регуляцию сосудистого тонуса, по данным ультразвукового исследования.

- PERSPECTIVE (PERindopril's Prospective Effect on Coronary aTherosclerosis by angiographical and IntraVascular ultrasound Evaluation) продемонстрировало положительную динамику атеросклеротического процесса в коронарных артериях, по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования, при терапии периндоприлом.

Кроме того, необходимо отметить, что периндоприл отличается наиболее выраженным эндотелий-протективным действием и способностью уменьшать апоптоз эндотелиальных клеток по сравнению с другими ИАПФ.

Еще одной клинически важной особенностью периндоприла является то, что он служит идеальной основой для комбинации с аторвастатином, учитывая, что дислипидемии часто диагностируются у большинства пациентов с ХПН.

В международном исследовании PREAMI (Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction) изучали влияние периндоприла на риск развития первичной комбинированной конечной точки: смерть, госпитализация в связи с развитием сердечной недостаточности и сердечное ремоделирование (увеличение на 8 % и более конечно-диастолического размера левого желудочка у больных с острым инфарктом миокарда 65 лет и старше и фракцией выброса – ФВ > 40 %). У 1252 пациентов (средний возраст 73 года, средняя ФВ 59 %), рандомизированных на терапию периндоприлом (4–8 мг в сутки) и плацебо, через 12 месяцев лечения было выявлено снижение риска развития суммарной конечной точки на 38% и замедление процесса сердечного ремоделирования на 46% ($p < 0,001$). При этом базовая терапия была столь же активной, как и в исследовании EUROPA: антиагреганты – 98 %, б-блокаторы – 71 %, статины – 51 %.

Исследование PEP-CHF (Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure) ставило своей целью сравнить влияние периндоприла и плацебо на заболеваемость и смертность у пожилых людей с диастолической дисфункцией. В него были включены 852 пациента, средний возраст которых составил 75 лет. Терапия периндоприлом (4

мг в сутки, средняя длительность 26 мес) привела к снижению общей смертности, сердечно-сосудистой смертности, госпитализации в связи с ХСН, необходимостью в назначении диуретиков, длительности госпитализации, снижению функционального класса и улучшению показателей 6-минутного теста с ходьбой.

С другой стороны, известные исследования IRMA-2 и IDNT отражают ренопротективное действие ирбесартана, представителя группы БРА. Одним из важных механизмов действия ирбесартана является взаимодействие с ядерным гормональным \square -рецептором пролифератора пероксизом (PPAR- \square), причем независимо от АТ1-действия. Активаторы PPAR- \square способны повышать чувствительность к инсулину и улучшать показатели липидного метаболизма. Данные исследования проводились у пациентов в сахарным диабетом типа 2, микроальбуминурией (IRMA-2) и у пациентов с диабетической нефропатией (IDNT) [7]. Так, в исследовании IDNT были включены 1715 пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Проводимая терапия базировалась на ирбесартане 300 мг, амлодипине 10 мг или плацебо. Конечные точки – смерть от всех причин, удвоение концентрации креатинина в плазме крови и достижение терминальной стадии хронической почечной недостаточности при наблюдении 2,6 года. Результаты исследования: снижение риска развития комбинированной первичной точки на 23 % в группе ирбесартана в сравнении с амлодипином и на 20 % в сравнении с плацебо, снижение риска развития удвоения концентрации креатинина плазмы в группе ирбесартана на 33 % в сравнении с плацебо и на 37 % в сравнении с амлодипином. Снижение частоты достижения терминальной стадии хронической почечной недостаточности в группе ирбесартана на 23 % в сравнении с другими группами. Прирост концентрации креатинина в группе ирбесартана на 24 % медленнее в сравнении с плацебо и на 20 % медленнее в сравнении с амлодипином.

В двойное слепое плацебо-контролируемое исследование IRMA-2 были включены 590 пациентов. Препарат «Ирбесартан» принимался в дозах 150 мг в сутки, 300 мг в сутки и плацебо. Конечные точки (появление диабетической нефропатии, определяемой как стойкая альбуминурия более 200 нг в минуту, но не менее 30 % от исходного значения) достигли 5,2 % пациентов в группе 300 мг ирбесартана, 9,7 % пациентов в группе 150 мг ирбесартана, 14,9 % пациентов в группе плацебо. При этом результаты, полученные в исследованиях, не зависели от степени снижения артериального давления.

Учитывая положительные эффекты обеих групп – иАПФ и БРА, – актуальным и не до конца изученным является вопрос – возможно ли их комбинированное применение у пациентов с ХБП, в том числе и у пациентов с нефритическим синдромом.

Ряд исследований посвящены изучению комбинированной терапии АРА + иАПФ (эналаприл-лозартан, беназеприл-валсартан, лизиноприл-кадесартан, рамиприл-ирбесартан) у пациентов с заболеваниями почек, варьирует по своей длительности от 1 месяца (Russo 1999, Ruilope 2000, Agarwal 2001) до 36 месяцев (Nakao 2003). В исследования включались пациенты с недиабетической нефропатией, хронической почечной недостаточностью, сопровождающиеся протеинурией. При этом полученные данные весьма спорные, поскольку выборка пациентов была немногочисленна (от 8 до 263 пациентов): с одной стороны, было показано снижение уровня протеинурии и уровня артериального давления (Ferrari: фозиноприл-ирбесартан в 2002, Jacobsen: беназеприл-валсартан в 2003), с другой – не выявила дополнительных положительных эф-

фектов (Iodis : рамиприл-ирбесартан в 2003 , Nakaо: трандолаприл-лозартан в 2003).

С другой стороны, применение иАПФ и/или БРА, вследствие нарушения механизма обратной связи, сопровождается нарастанием концентрации проренина и ренина плазмы, которые могут проявлять свою профибротическую активность, действуя на специфический рецептор. Основываясь на этих данных, сегодня активно идут исследования нового препарата – алискирена – прямого ингибитора ренина [9]. Появляются сообщения о комбинациях алискирена с иАПФ, БРА, гидрохлортиазидом и блокаторами кальциевых каналов, но данных по использованию алискирена среди пациентов с нефротическим синдромом в литературе нет.

Несомненным достоинством ингибиторов ренина является предупреждение гиперальдостеронизма, наблюдаемого в случае применения иАПФ (влияние гиперкалиемии) и БРА (стимуляция АГ 2 типа). Альдостерон играет ключевую роль в возникновении эндотелиальной дисфункции, воспаления, протеинурии, почечного и сердечного фиброза, что косвенно может указывать на рациональность применения блокаторов альдостерона с целью кардио- и нефропротекции. В ряде клинических исследований есть данные об эффективности назначения спиронолактона в сочетании с иАПФ и/или БРА у пациентов с ХПН, несмотря на потенциально опасную комбинацию в отношении развития клинически значимой гиперкалиемии.

Среди механизмов прогрессирования как нефритического, так и нефротического синдромов придают значение нарушениям функции сосудистого эндотелия как локально, в почках, так и генерализованно. В ряде исследований, главным образом в эксперименте, на моделях прогрессирующих форм гломерулонефрита показано, что именно активированный сосудистый эндотелий является основной структурно-функциональной единицей, которая связывает процессы иммунного воспаления с нарушениями свертываемости крови, фибринолизом и расстройствами реологических свойств в почке. Согласно данным А.П. Реброва [1], у больных хроническим гломерулонефритом нефротической формой без признаков ХПН выявляется снижение поток-зависимой вазодилатации, что свидетельствует о развитии дисфункции эндотелия. При других же формах ХГН нарушение вазомоторной функции эндотелия формируется по мере прогрессирования почечной недостаточности. На сегодняшний день сформулирована концепция эндотелиальной дисфункции как ключевого звена атерогенеза. Общепринятые факторы риска атерогенеза, такие как гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение, гипергомоцистеинемия считаются причиной формирования дисфункции эндотелия. Следовательно, воздействие на эти факторы лежит в основе терапии [2, 5].

Как фибраты, так и статины обладают рядом положительных плейотропных (нелипидных) эффектов. Активация рецепторов PPAR-а посредством фибратов позволяет снизить активность маркеров воспаления, которая опосредуется через ингибирование транскрипции фактора NFκB. По данным фундаментальных и клинических исследований, фибраты могут снижать уровень нескольких маркеров воспаления, включая С-реактивный белок (СРБ), некоторые простагландины, интерлейкин-6 и фибриноген. В недавно опубликованном исследовании DIACOR монотерапия симвастатином 20 мг/сут и фенофибратом 160 мг/сут у больных сахарным диабетом (СД) типа 2 в течение 12 нед. привела к снижению уровня

СРБ на 14,6 %, однако комбинированная терапия (симвастатин + фенофибрат) не имела преимуществ перед монотерапией в снижении этого маркера воспаления [3, 6]. При лечении фибратами можно ожидать благоприятного эффекта на параметры гемореологии. В частности, ципрофибрат, фенофибрат и безафибрат снижают уровень фибриногена на 20 %. Фибраты способствуют усилению фибринолиза, снижают агрегацию тромбоцитов у пациентов с гиперхолестеринемией. В отличие от статинов, фибраты снижают концентрацию липопротеина(а) и мочевой кислоты.

DAIS (Diabetes Atherosclerosis Regression Study) – многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование под эгидой ВОЗ в Канаде, Финляндии, Франции, Швеции, в котором участвовали 418 больных СД типа 2 и ангиографически документированным коронарным атеросклерозом. В качестве активной терапии использовали фенофибрат 200 мг/сут. Коронарную ангиографию (КАГ) проводили исходно и спустя 38 мес. после начала лечения. Первичными конечными точками исследования были показатели количественной КАГ: средний просвет диаметра коронарных артерий, средний минимальный диаметр коронарных артерий, средний просвет стеноза. Изменения в липидном спектре больных, получавших фенофибрат, были следующие: общий ХС 10 %, ТГ 29 %, ХС ЛПНП 8 %, ХС ЛПВП +6 %. Главный результат исследования – замедление прогрессирования коронарного атеросклероза (определенный по среднему минимальному просвету сосудов) под влиянием терапии фенофибратом на 40% (p=0,029). У пациентов, включенных в DAIS, отмечена очень высокая приверженность к терапии, достигшая 96 %, и хорошая переносимость лечения фенофибратом.

В ноябре 2005 г. на заседаниях научных сессий Американской ассоциации сердца впервые были доложены результаты исследования FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering Diabetes Study). FIELD – это первое большое клиническое исследование «интервенции» с фенофибратом у больных СД типа 2 с «твердыми» конечными точками. Более 9000 больных СД типа 2 рандомизированы на прием фенофибрата (n=4895) или плацебо (n=4900) на период наблюдения 5 лет. Первичной точкой исследования были первый ИМ и внезапная коронарная смерть в течение 5 лет наблюдения. Вторичными конечными точками были сумма ИМ, инсульта, операции реваскуляризации коронарных артерий, сердечно-сосудистая смерть и общая смертность в группах плацебо и фенофибрата в период проведения исследования. Кроме того, в этом исследовании изучали влияние терапии фенофибратом на прогрессию диабетической нефропатии и ретинопатии, онкологию, количество госпитализаций по поводу ИБС и других причин. В соответствии с исходными характеристиками средняя продолжительность диабета у рандомизированных пациентов составила 5 лет, уровень гликированного гемоглобина HbA1c – 6,9 %. У 38 % пациентов была дислипидемия со средним уровнем ХС ЛПНП 119 мг/дл (3,1 ммоль/л), ХС ЛПВП 42 мг/дл (1,1 ммоль/л) и ТГ 153 мг/дл (1,73 ммоль/л). FIELD было исследованием по первичной профилактике, у 78 % пациентов к моменту рандомизации не было признаков ИБС или других проявлений атеросклероза. В исследовании разрешалось использовать статины, и концу 5-летнего периода наблюдения 36 % больных из группы плацебо получали статины, что в существенной мере повлияло на конечные точки исследования. Через 4 мес. лечения в группе фенофибрата было отмечено достоверное снижение уровня общего ХС на 11,4 %, ТГ на

28 %, ХС ЛПНП на 12 %. Уровень ХС ЛПВП повысился на 5 %. Этот эффект сохранялся примерно спустя год после начала исследования. Добавление к стандартной терапии статинов в обеих группах (36,2 % в группе плацебо и 19,3 % в группе фенофибрата) способствовало снижению эффекта активной терапии, оказываемого на ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и ТГ и, в конечном итоге, на окончательные результаты исследования.

Согласно основным результатам исследования, при лечении фенофибратом не было достигнуто достоверного снижения нефатального инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смертности (относительный риск 11 %, $p=0,16$). Однако с учетом активного назначения статинов в обеих группах в ходе исследования при вторичном анализе было установлено достоверное снижение общего количества кардиоваскулярных событий на 15 % ($p=0,01$). По основным результатам вторичного анализа исследования FIELD была отмечена существенная польза при лечении фенофибратом на микрососудистые осложнения. В частности, было зарегистрировано достоверное снижение прогрессирования альбуминурии в группе лечения фенофибратом.

Согласно этим данным, назначение трайкора пациентам, страдающим нефротическим синдромом, с целью кардионефропротекции является обоснованным и требует активного изучения.

Подходы к лечению артериальной гипертензии и профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с нефротическим синдромом на сегодняшний день остаются до конца не разработанными. Поскольку патогенез изменений миокарда и сосудов сложен и многогранен, а прогноз таких пациентов крайне неблагоприятен с развитием кардиоваскулярной патологии, лечение должно быть комбинированным и обладать кардио- и нефропротективным эффектом. Поэтому изучение и выявление особенностей ремоделирования миокарда у пациентов с нефротическим синдромом, а также подбор сочетанной и комплексной терапии у данной группы пациентов нуждается в дополнительных клинических исследованиях.

Литература

1. Ребров, А.П. Дисфункция эндотелия у больных хроническим гломерулонефритом в различных стадиях почечной недостаточности / А.П. Ребров, Н.Ю. Зелепукина // Нефрология и диализ. – 2001. – №4. – С. 39-46.
2. Смирнов, А.В. Дислиппротеидемия как один из неиммунных механизмов прогрессирования склеротических процессов в почечной паренхиме/ А.В. Смирнов // Нефрология. – 1997. – №2. – С. 7-12.
3. Сусеков, А. Дериваты фибровой кислоты / А. Сусеков, В. Кухарчук // Кардиология. – 2001. – №7. – С. 60-65.
4. Ceconi, C. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT / C. Ceconi, K. Fox // Cardiovasc Res. – 2007. – №73. – P. 237-246.
5. Ceconi, C. EUROPA Investigators; PERTINENT Investigators and the Statistica I Committee. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT / C. Ceconi, K. Fox // Cardiovasc Res. – 2007. – №73. – P. 237-246.
6. Fruchart, J. And members of the Fibrate Consensus Group. Consensus for the use of fibrates in the treatment of dyslipoproteinaemia and coronary heart disease / J. Fruchart, H. Brewer // Am J Cardiol. – 1998. – №81. – P. 912-917.
7. Lewis, E., Renoprotective effect of angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes / E. Lewis, L. Hunsicker // N Engl J Med. – 2001. – №345. – P. 851-860.
8. Makki, D. Long-term effects of antihypertensive agents on proteinuria and renal function / D. Makki, J. Ma // Arch Intern Med. – №10. – P. 1073-1080.
9. Segall, L. Direct rennin inhibitors: the dawn of a new era, or just a variation on a theme? / L. Segall // Nephrol Dial Transplant. – 2007. – №22. – P. 2435-2439.
10. The PROGRESS Collaborative Group/Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack // Lancet. – 2001. – №358. – P.1033-1041.
11. Wolf, G. Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease: pathophysiology and indications / G. Wolf, E. Ritz // Kidney Int. – 2005. – №3. – P. 799-812.
12. Zocalli, C. Traditional and emerging cardiovascular and renal risk factors: an epidemiological perspective / C. Zocalli //Kidney Int. – 2006. – №70. – P. 26-33.

Поступила 13.06.2011