

Современная концепция кардиоренальных отношений: смена парадигм

Место комбинации трандолаприла и верапамила в лечении пациентов с АГ и высоким риском развития нефропатии

Отчетливая взаимосвязь между формированием и прогрессированием атеросклероза и гломерулосклероза с повышением риска развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений является на сегодня предметом пристального внимания ученых-кардиологов. Современным взглядам на проблему кардиоренальных отношений был посвящен симпозиум «Защищая почки – защищаем сердце», который прошел в рамках Российского национального конгресса кардиологов, состоявшегося в г. Москве 6-8 октября 2009 г.



В ходе симпозиума доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней и клинической фармакологии Российского университета дружбы народов Жанна Давыдовна Кобалава сделала акцент на важности адекватной оценки функции почек при стратификации риска у пациентов с АГ, а также правильного выбора препарата

для антигипертензивной терапии при наличии высокого риска развития нефропатии у таких больных.

— Понятие кардиоренальных отношений не ограничивается только областью АГ и связанных с этим заболеванием почечных осложнений. На современном этапе кардиоренальный синдром трактуется как патологическое взаимосвязанное состояние с вовлечением сердца и почек, развивающееся вследствие острой или хронической дисфункции одного из органов с последующей острой или хронической дисфункцией другого. В настоящее время описано несколько типов кардиоренального синдрома:

- 1 тип — острая дисфункция миокарда, которая влечет за собой острую дисфункцию почек;
- 2 тип — хроническая дисфункция миокарда, приводящая к прогрессирующему заболеванию почек с последующим формированием хронической болезни почек;
- 3 тип — острая дисфункция почек, следствием которой является острая дисфункция миокарда;
- 4 тип — хроническое нарушение функции почек, сопровождающееся дисфункцией миокарда, гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) и/или высоким коронарным риском;
- 5 тип — системные состояния (сахарный диабет — СД, васкулиты, амилоидоз, сепсис), которые приводят к поражению сердца и почек.

В области кардиоренальных отношений за последние годы наблюдается смена парадигм, обусловленная как изменением характера течения АГ, так и получением новых данных, свидетельствующих о значительном увеличении частоты нарушений функции почек, как и других органов-мишеней, на ранних стадиях этого заболевания.

! Если ранее считалось, что от начала АГ до развития тяжелых почечных осложнений проходят многие годы, а раннее нарушение функции почек при этом заболевании рассматривалось как редкое осложнение, то сегодня об оценке почечной функции врач должен думать уже на первом этапе обследования пациента с впервые выявленной АГ.

Нарушение функции почек у пациентов с АГ влияет не только на степень ее выраженности (злокачественности), но и на риск развития сердечно-сосудистых осложнений при этом заболевании. У больных АГ существует два пути прогрессирования нарушения функции почек: непротеинурический и протеинурический. Если при первом варианте происходит гибель нефронов с последующим развитием нефросклероза, то второй характеризуется прогрессирующим нарушением проницаемости почечной мембраны. Степень нефросклероза оценивается по изменению скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Главным же критерием диагностики нарушения проницаемости почечной мембраны является уровень микроальбуминурии (МАУ). У больных с АГ без СД преобладает непротеинурическая форма нарушения функции почек. При наличии СД обе формы нарушений встречаются практически с одинаковой частотой.

О том, что МАУ является интегральным показателем субклинического поражения органов-мишеней (ПОМ) при АГ, свидетельствуют данные многих

исследований. Это было подтверждено и результатами исследования, проводившегося на нашей кафедре, которые показали, что риск обнаружения любого другого ПОМ при наличии МАУ у больных АГ возрастает почти на 20% (Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевалде, 2009).

! В связи с этим определение МАУ является обязательным пунктом в схеме обследования пациентов с АГ, что отражено в современных рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC — European Society of Cardiology), Европейского общества гипертензии (ESH — European Society of Hypertension) и Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК).

Таким образом, сегодня МАУ и сниженная СКФ рассматриваются как сильные и независимые предикторы неблагоприятного почечного прогноза и сердечно-сосудистых осложнений у всех пациентов с АГ.

Важными предикторами клинических исходов у пациентов с АГ являются также уровень креатинина сыворотки крови и значение клиренса креатинина. Однако если сравнивать две формулы — Cockcroft-Gault, используемую для расчета клиренса креатинина, и более новую — MDRD, применяющуюся для расчета СКФ, — то более чувствительной в отношении выявления нарушений почечной функции в когорте больных АГ является вторая формула. Это подтверждено, в частности, результатами нашего исследования, показавшими, что частота выявления пациентов с хроническими нарушениями почечной функции при определении клиренса креатинина составляет 14%, тогда как при расчете СКФ по формуле MDRD — 47,5% (С.В. Виллевалде, 2009).

Согласно нашим данным, использование современных критериев ПОМ позволяет отнести к категории высокого риска значительное (более 50%) количество пациентов с изначально низким и средним риском. При этом наибольшая частота реклассификации больных АГ данной категории в сторону увеличения степени риска отмечается при использовании таких доступных критериев стратификации, как МАУ, СКФ, наличие метаболического синдрома (МС). Вышеуказанные критерии должны стать неотъемлемой частью алгоритма стратификации риска пациентов с АГ и оценки у них функции почек, что позволит избежать неоправданного применения более дорогостоящих инструментальных методов диагностики, а также окажет влияние на приверженность больных к проводимой терапии и на степень ответственности лечащего врача при назначении и контроле результатов лечения.

Следующим важным моментом ведения пациентов с АГ и высоким риском нарушения функции почек является своевременное эффективное лечение, направленное, в том числе, на улучшение почечных исходов. Схема лечения таких больных должна включать антигипертензивные препараты, имеющие хорошую доказательную базу в плане влияния на уровень альбуминурии, который на сегодня является не только маркером риска развития сердечно-сосудистых осложнений, но также терапевтической целью и критерием эффективности лечения.

Неотъемлемой частью стратегии предотвращения неблагоприятных почечных исходов у больных АГ на сегодня признано осуществление жесткого контроля АД. Более того, такая тактика считается вполне оправданной у пациентов с МАУ и «высоким нормальным» АД.

Этот подход необходимо широко внедрять в клиническую практику, причем особое внимание следует уделять выбору адекватных схем антигипертензивной терапии больных АГ разных категорий, имеющих высокий риск развития нефропатии. Особого внимания в этом плане заслуживают пациенты с АГ и сопутствующим СД, в популяции которых наблюдается высокая

распространенность МАУ. Следует отметить, что применение блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в качестве монотерапии у больных данной категории не всегда эффективно в плане снижения риска развития диабетической нефропатии. Лекарственные средства этого класса, безусловно, являются основой антигипертензивного лечения таких пациентов, но не единственным его компонентом.



С современными возможностями коррекции кардиоренальных отношений у пациентов с АГ и высоким риском развития нефропатии ознакомил слушателей руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова Росийского кардиологического научно-производственного комплекса МЗ РФ, доктор медицинских наук, профессор Вячеслав Юрьевич Мареев.

— В настоящее время проблема взаимосвязи АГ и МС стоит крайне остро. Каждое из этих патологических состояний влияет на почечную функцию, а их сочетание способствует более быстрому прогрессированию патологии почек и развитию хронической почечной недостаточности (ХПН). В связи с этим наличие МС у пациентов с АГ обуславливает высокую степень риска таких больных, необходимость контроля и коррекции многих параметров и требует вдумчивого подхода к лечению. Одним из путей решения проблемы полипрагмазии у лиц данной категории является использование комбинаций лекарственных средств, обладающих антигипертензивным, миотропным и нефропротекторным эффектами, а также протекторным действием в отношении риска развития СД 2 типа.

Согласно рекомендациям JNC-7 (Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure — Объединенный национальный комитет по предотвращению, выявлению, оценке и лечению высокого АД) у пациентов с АГ высокого риска, имеющих сопутствующие заболевания (ССЗ, нефропатию, МС или СД 2 типа), при уровне АД >130/80 мм рт. ст. антигипертензивную терапию необходимо начинать с комбинации двух препаратов.

Одним из компонентов такой комбинации у пациентов с АГ и высоким риском развития нефропатии должны являться блокаторы РААС, в частности ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), которые благоприятно влияют на рениновую систему, уменьшают вазоконстрикцию и степень ремоделирования структуры почек. В перечень показаний к применению препаратов этого класса сегодня включены не только АГ, хроническая сердечная недостаточность, гипертрофия и дилатация левого желудочка (ЛЖ), состояние после острого инфаркта миокарда, каротидный атеросклероз, но и нефропатия, протеинурия, МАУ, МС и СД.

! При выборе препарата из группы ИАПФ для лечения больных с АГ, высоким риском развития или уже развившейся нефропатией врач должен учитывать множество факторов. Так, эти препараты и их активные метаболиты характеризуются разной интенсивностью экскреции через почки. Для пациентов данной категории препаратом выбора является ИАПФ с преобладанием билиарного и кишечного путей экскреции, например трандолаприл. При введении этого препарата только 30% неизмененного трандолаприлата выводится с мочой, что позволяет применять его у больных с нарушением почечной функции.

Выраженная эффективность трандолаприла в уменьшении АД, а также его способность снижать риск развития СД были отмечены в исследовании PEACE с участием пациентов с ишемической болезнью сердца. В этом исследовании применение препарата

Продолжение на стр. 6.

Современная концепция кардиоренальных отношений: смена парадигм

Место комбинации трандолаприла и верапамила в лечении пациентов с АГ и высоким риском развития нефропатии

Продолжение. Начало на стр. 5.

обеспечило уменьшение частоты новых случаев СД и связанной с ним госпитализации. Кроме того, в исследовании TRACE, в котором участвовали больные с инфарктом миокарда и дисфункцией ЛЖ сердца, использование трандолаприла способствовало достоверному снижению риска смерти в подгруппах пациентов с СД и АГ.

Одним из важных преимуществ трандолаприла по сравнению с эналаприлом является более длительное антигипертензивное действие. Так, результаты исследования L.Vaur (1995) показали, что через 24 ч после приема трандолаприла его остаточное действие составляло 90%, а через 48 ч — 58%, тогда как для эналаприла эти показатели составили 49 и 10% соответственно.

Вторым компонентом в комбинации, назначаемой для лечения пациентов с АГ и высоким риском почечных осложнений, вполне обоснованно может быть представитель группы антагонистов кальция (АК). Существующие до сегодняшнего дня в нашей стране стереотипы в отношении АК как препаратов, предназначенных в основном для лечения аритмии и стенокардии, являются необоснованными, что можно продемонстрировать на примере одного из представителей этой группы лекарственных средств — верапамила, в частности его современной медленно высвобождающейся формулы (верапамил СР).

Антигипертензивная эффективность верапамила СР изучалась в ходе масштабного исследования EVEREST, результаты которого показали, что препарат в дозе 240 мг/сут при однократном приеме в течение суток снижал АД у 74,4% пациентов с АГ, а при увеличении дозировки до 360 мг/сут приводил к достижению целевого уровня АД у 85,7% больных.

Важное клиническое значение для практического врача имеет антиаритмический эффект верапамила СР, доказанная эффективность в плане регресса ГЛЖ при длительной терапии, а также благоприятное влияние этого препарата на почечную гемодинамику. В частности, верапамил СР в отличие от дигидропиридиновых АК обладает способностью расширять не только афферентную, но и эфферентную артериолу почечных клубочков, что способствует эффективному предотвращению повышения внутриклубочкового давления.

Комбинируя препараты для проведения антигипертензивной терапии, следует помнить, что главной целью лечения является предотвращение сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Способностью эффективно контролировать АД на протяжении 24 ч при однократном приеме обладают далеко не все антигипертензивные препараты.

В пользу применения комбинации трандолаприла и верапамила СР у пациентов с АГ свидетельствуют результаты исследования, проведенного Y. Imai и соавт. в 2005 г. с целью изучения связи вариабельности АД с разными типами ССО. В этом исследовании были показаны возможности трандолаприла и верапамила СР в предотвращении развития сердечно-сосудистых катастроф, связанных с циркадными ритмами АД. Так, благодаря длительному ингибирующему воздействию на РААС трандолаприл эффективно предотвращал развитие ишемического инсульта и ССО, возникающих в результате подъема АД перед пробуждением. Верапамил СР, влияющий на симпатoadреналовую систему и обладающий способностью к нормализации нарушенного циркадного ритма АД, оказывал протекторное действие в отношении развития геморагического инсульта в дневное время. Таким образом, использование комбинации этих препаратов у больных АГ способствует снижению риска наиболее серьезных сердечно-сосудистых катастроф на протяжении суток.

Нефропротекторное действие обоих препаратов представляется на сегодня особенно важным, если принимать во внимание наличие связи между функцией почек и уровнем ночного АД. Установлено, что у пациентов с повышенным ночным АД наблюдается существенное снижение СКФ в ночные часы (M. Fukuda et al., 2008). Существует мнение, что данное явление происходит вследствие задержки натрия в организме при снижении гломерулярной фильтрации и увеличении реабсорбции натрия в условиях повышенного потребления соли. Повышение АД в ночное

время в данной ситуации является компенсаторной реакцией, направленной на выведение лишнего натрия, однако это приводит к длительной нагрузке на почечные клубочки, их гибели и более быстрому прогрессированию нарушений почечной функции (G. Kimura, 2005–2009).

О том, что комбинация трандолаприла и верапамила СР является одной из наиболее оптимальных для больных АГ с высоким риском развития нефропатии, свидетельствуют также результаты клинических исследований, в которых изучались эффективность и безопасность фиксированной комбинации этих препаратов у пациентов данной категории.

В международном многоцентровом рандомизированном плацебо контролируемом исследовании BENEDICT (BErgamo NEphrologic DIabetes Complications Trial) изучались нефропротекторные возможности фиксированной комбинации трандолаприла и верапамила (Тарка, «Абботт») у 1204 больных АГ и СД 2 типа с нормальной функцией почек. Согласно результатам исследования, применение этого препарата способствовало снижению частоты развития первичной конечной точки — МАУ — на 61%. Значение этого исследования состоит в том, что оно впервые подчеркнуло уникальность фиксированной комбинации трандолаприла и верапамила СР, действие которой выходит за рамки только снижения АД.

Неоспоримым преимуществом данной комбинации препаратов является и благоприятное влияние на толерантность к глюкозе. Этот эффект препарата Тарка оценивали в сравнительном исследовании STAR с участием пациентов с контролируемой АГ, МС и уровнем гликемии натощак 100–125 мг/дл; в группе сравнения использовали блокатор рецепторов ангиотензина II лосартан и диуретик гидрохлортиазид. Результаты этого исследования показали, что, несмотря на практически одинаковый антигипертензивный эффект в двух группах лечения, частота развития СД 2 типа среди больных, принимавших препарат Тарка, была значительно меньше, чем в группе лосартана и гидрохлортиазида (11 против 26,6% соответственно).

В дальнейшем перевод 50 пациентов из группы лосартана и гидрохлортиазида на прием препарата Тарка (исследование STAR-LET) способствовал существенному снижению у них уровня глюкозы плазмы крови, что является еще одним веским аргументом для применения этого препарата у пациентов с АГ и МС.



Заведующий кафедрой терапии Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук, профессор Григорий Павлович Арутюнов посвятил свой доклад проблеме поражения почек у курящего человека и его влиянию на течение АГ.

— В настоящее время в Российской Федерации количество курящих, особенно в когорте молодых людей, резко возросло. Это во многом способствует увеличению скорости развития атеросклеротического поражения и дебюту ишемической болезни сердца в более ранние сроки в данной популяции. Следует отметить, что не меньшей опасности в этом отношении подвергаются и пассивные курильщики.

Как активное, так и пассивное курение приводит к развитию парадоксальных сердечно-сосудистых реакций и изменениям функций многих органов. В результате вазоконстрикции афферентной артериолы, повышения внутриклубочкового давления и снижения СКФ нарушается и почечная функция. Кроме вышеуказанных нарушений, у курящих отмечается изменение реологических свойств крови. Согласно данным исследования Sambola и соавт. (2003), у курильщиков повышается уровень активности циркулирующего тканевого фактора свертываемости крови, что может способствовать развитию тромбоза почечных клубочков и их гибели.

У курящих с юных лет появляется предрасположенность к развитию аневризмы брюшного отдела аорты, а со временем и ее клинические проявления. Аневризма любого отдела аорты усиливает отраженную пульсовую волну, что приводит к повышению давления в корне аорты. Перечисленные патологические

изменения, в свою очередь, влияют на состояние краиниальных сосудов и сосудов почек.

На базе нашей кафедры было проведено исследование влияния различных антигипертензивных препаратов на эндотелиальную функцию и функцию почек у женщин репродуктивного возраста с АГ, подвергавшихся пассивному курению. В исследование были включены женщины (n=180), подверженные пассивному курению (концентрация никотина в крови ≥ 15 нг/л), с уровнем АД в пределах 140/80–180/105 мм рт. ст., уровнем потери альбумина с мочой >30 мг/сут и повышенными уровнями маркеров эндотелиальной дисфункции (VCAM-1, ICAM-1, t-PA, PAI-1). Пациентки были разделены на 4 группы, одна из которых получала небиволол в дозе 5 мг/сут, вторая — комбинацию трандолаприла и верапамила СР (Тарка) в дозе 1 капсула в сутки, третья — центральный симпатолитик моксонидин в дозе 200 мкг/сут, четвертая — плацебо.

В ходе исследования оценивались такие параметры: уровень АД, маркеров эндотелиальной дисфункции, активность молекул адгезии, индекс аугментации, скорость пульсовой волны, наличие МАУ и значения СКФ. Согласно результатам исследования, в группе пациенток, принимавших препарат Тарка, наблюдалось наиболее выраженное снижение уровней АД, МАУ, маркеров эндотелиальной дисфункции и скорости пульсовой волны. Кроме того, лечение этим препаратом способствовало снижению уровня маркеров эндотелиальной дисфункции, являющихся признаками атеросклеротического воспаления.

В рамках этого клинического испытания было проведено исследование с участием больных с установленной гломерулярной гиперфильтрацией (СКФ >120 мл/мин/1,73 м²), являющейся проявлением внутриклубочковой гипертензии и наблюдающейся, как правило, на ранних стадиях развития нефропатии. Пациентки были рандомизированы на группы приема небиволола, препарата Тарка и плацебо на протяжении 56 нед. Результаты проведенного исследования показали, что наиболее эффективным препаратом в снижении СКФ и, следовательно, в устранении гломерулярной гиперфильтрации и нормализации давления в почечных клубочках является Тарка.



Доктор медицинских наук, профессор Файль Тимович Агеев (НИИ кардиологии им. Л.А. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса МЗ РФ) дополнил информацию о препарате Тарка, рассказав о доказанных вазо- и кардиопротекторных свойствах комбинации трандолаприла и верапамила.

— Согласно результатам исследования, проведенного F.C. Aepfelbacher и соавт. (Am J Cardiol 1997; 79: 826–828), применение комбинации трандолаприла и верапамила на протяжении 3 мес у пациентов со стенокардией и фракцией выброса ЛЖ $<49\%$ способствовало достоверному снижению массы ЛЖ, а также увеличению фракции выброса и индекса локальной сократимости ЛЖ. Это очень важный момент, поскольку ГЛЖ является одним из значимых проявлений сердечно-сосудистого ремоделирования и независимым фактором риска сердечно-сосудистой смерти. Известно, что обратное развитие ГЛЖ сопровождается снижением риска развития инфаркта миокарда, застойной сердечной недостаточности и внезапной смерти.

Таким образом, в связи с наличием на современном этапе в арсенале практических врачей достаточно простых и доступных методов выявления нарушений почечной функции на самых ранних стадиях, а также методов медикаментозной терапии, эффективно предотвращающих прогрессирование данных нарушений у пациентов с АГ, гипертензивная нефропатия не должна сегодня рассматриваться как неизбежное следствие АГ. Своевременное выявление в популяции больных АГ лиц с высоким риском развития нефропатии и применение препаратов с доказанной эффективностью в плане влияния на почечные исходы будет способствовать улучшению прогноза таких пациентов.

Подготовили Анастасия Лазаренко и Наталья Очеретяная