

В.В. Бугаенко, д.м.н., ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

Коморбидные состояния: ишемическая болезнь сердца и хроническое обструктивное заболевание легких

В клинической практике часто приходится сталкиваться с тем, что у некоторых пациентов наряду с ишемической болезнью сердца (ИБС) выявляют хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ). По данным ВОЗ, ХОЗЛ занимает 4-е место в мире среди причин смерти, а его распространенность составляет около 210 млн. По данным статистического управления МЗ Украины, распространенность ХОЗЛ в нашей стране (около 3000 на 100 тыс. населения) ежегодно возрастает. В соответствии с данными литературы примерно у 61,7% пациентов с ИБС наблюдается ХОЗЛ.

Проблема коморбидности является чрезвычайно актуальной как для врачей-терапевтов, так и кардиологов.

В последнее время в литературе появились сообщения о сочетании ХОЗЛ не только с ИБС, но и с артериальной гипертензией (АГ). К настоящему времени опубликовано большое количество результатов исследований, демонстрирующих прямую ассоциативную связь между ХОЗЛ и такими факторами как:

- кардиоваскулярные клинические исходы;
- смертность от инфаркта миокарда (ИМ);
- смертность после процедур коронарной реваскуляризации;
- частота тромбоэмболии легочной артерии;
- частота фибрилляции предсердий.

Необходимо отметить, что ХОЗЛ характеризуется значительной вариабельностью темпов прогрессирования воспалительного процесса в бронхах. Полагают, что редукция объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) опосредует манифестацию внелегочных заболеваний, негативно отражаясь на величине общей и сердечно-сосудистой смертности.

В настоящее время ХОЗЛ рассматривают как прогрессирующее нарушение функции внешнего дыхания, индуцированное преимущественно поллютантами и ассоциированное с воспалительным ремоделированием бронхиального аппарата, приводящего к редукции легочной функции. Тяжесть ХОЗЛ оценивается по выраженности бронхиальной обструкции и качеству ответа на бронходилататоры. К хронической легочно-сердечной недостаточности приводит ХОЗЛ с быстрым прогрессированием. При этом варианте течения заболевания коронарный атеросклероз развивается редко, что доказано материалами аутопсии.

При медленном течении ХОЗЛ у пациентов может быть как гипертоническая болезнь, так и ИБС или их сочетание. Следует отметить, что течение ИБС у этих больных более благоприятное и они могут доживать до глубокой старости.

В развитых странах ХОЗЛ и сердечно-сосудистая патология занимают ведущие места среди причин смертности, и в последнее время клиническая значимость таких коморбидных состояний возрастает. В свою очередь, при наличии сопутствующих заболеваний ХОЗЛ протекает более тяжело и имеет более неблагоприятный исход.

По данным литературы, пациенты с ХОЗЛ наиболее часто погибали не от респираторных заболеваний, а от кардиоваскулярных причин (около 25% случаев).

Ранее существовало мнение, что больные с хроническим бронхитом, бронхиальной астмой реже болеют ИБС. Но в настоящее время в литературе появились сообщения, что **ХОЗЛ увеличивает у больных риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и это обусловлено следующим:**

- у этой категории пациентов наблюдается нарушение реологических свойств крови — развивается гиперкоагуляция;
- изменение вентиляции ведет к гипоксии; есть предположение, что первопричиной гипоксии является редукция капиллярного русла;
- у этих больных развивается легочная гипертензия, которая ведет к увеличению размеров левого предсердия и правого желудочка, а это в свою очередь — к развитию диастолической дисфункции сердца.

Относительно прогрессирования атеросклеротического поражения коронарных сосудов у этой категории лиц существует несколько концепций. Одна из теорий — нарушение прооксидантно-оксидантной системы. Активация системы перекисного окисления липидов усугубляет бронхиальную проходимость за счет отека слизистой, что вызывает нарушение микроциркуляции, ведущее к ухудшению реологических свойств крови, гиперкоагуляции и снижению фибринолиза.

Согласно второй теории происходит «ответ на удержание частиц», при нарушении перекисного окисления липидов наиболее мелкие и наиболее атерогенные субфракции липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) проникают через межэндотелиальные промежутки и накапливаются в субэндотелиальном пространстве. При минимальной степени окисления эти частицы воздействуют на эндотелий, вызывая экспрессию межклеточных и клеточных молекул адгезии и запуская тем самым процесс атерогенеза. Выраженное окисление частиц приводит к интенсивному захвату их макрофагами. Усиление процессов оксидантного стресса ведет к повреждению эндотелия. Интенсивная продукция перекисных радикалов нарушает баланс между защитными и повреждающими воздействиями на стенку сосуда. При повреждении эндотелия не только изменяется тонус венечных артерий, но и стимулируется атеросклеротический процесс как ответная реакция на повреждение.

Однако следует отметить, что в последнее время произошло переосмысление роли свободных радикалов в этом процессе, так как чрезмерное «увлечение» экзогенными антиоксидантами не привело к ожидаемому результату.

Совместное течение ИБС и ХОЗЛ характеризуется взаимным отягощением. Такому течению сочетанной патологии способствуют определенные патогенетические факторы.

Развивающаяся при ХОЗЛ гипоксия и ее компенсаторные механизмы (эритроцитоз, тахикардия) способствуют повышению потребности миокарда в кислороде в условиях недостаточной оксигенации крови и ведут к ухудшению микроциркуляции.

В литературе имеются данные, что у 84% пациентов с ХОЗЛ ИБС протекает атипично. И только при суточном мониторингировании ЭКГ могут быть зарегистрированы эпизоды ишемии миокарда. Одна из вероятных причин такого течения ИБС — длительная гипоксия, которая

способствует повышению порога болевой чувствительности в соответствующих центрах мозга и активации процессов свободно-радикального окисления, что является одним из механизмов развития безболевой ишемии миокарда. Авторы отмечают, что типичные проявления стенокардии они наблюдали у 30–43% пациентов с ИБС, бронхообструктивный вариант у 10–12% и безболевые формы в 47–58% случаев. Безболевой вариант нередко обуславливает первую манифестацию ИБС с острого ИМ.

Отмечена связь частоты развития ишемии миокарда с тяжестью течения ХОЗЛ: при легком течении безболевые формы наблюдались в 2 раза чаще, чем болевые, при среднетяжелом — в 1,5 раза, а при тяжелом течении болевые и безболевые эпизоды ишемии миокарда регистрировались с одинаковой частотой.

Оценка результатов суточного мониторингирования ЭКГ показала, что у большинства больных ХОЗЛ (84–100%) встречаются различные нарушения ритма. При тяжелом течении ХОЗЛ преобладают наджелудочковые нарушения ритма (до 90%), при более тяжелом у 48–74% больных отмечаются желудочковые аритмии, при этом аритмии высоких градаций по Лауну составляют от 68 до 93%.

Что касается развития **сердечной недостаточности (СН) и отечного синдрома** у этой категории пациентов, то в соответствии с современной так называемой васкулярной теорией ключевым звеном в патогенезе отечного синдрома является гиперкапния.

Двуокись углерода — потенциальный вазодилататор, снижающий периферическое сопротивление, в результате чего изменяется прекапиллярный тонус, уменьшается объем циркулирующей крови, стимулируется симпатическая нервная система, продукция ренина и вазопрессина, происходит задержка Na⁺ и воды. У этих больных удлинен выдох, в результате чего замедляется венозный возврат, создаются условия для застоя в нижней и верхней полых венах.

СН верифицируется, по разным данным, у 20–33% пациентов с ХОЗЛ. Ряд исследователей отрицают влияние и наличие устойчивой связи между ХОЗЛ, СН, фибрилляцией предсердий и частотой инсультов, которая у этих больных несколько повышена. Уровень легочной гипертензии зависит от соотношения эндотелина-1 и эндотелиального релаксирующего фактора, а оно в свою очередь — от выраженности гипоксии. Уже доказан тот факт, что эндотелин-1 влияет не только на сосудистый тонус, но и на сердечную мышцу и ведет в конечном итоге к ремоделированию как левого, так и правого желудочка сердца, как следствие происходит снижение сократительной функции миокарда. При этом вначале развивается диастолическая дисфункция. Патогенез гипертрофии правого желудочка сложен и включает много других факторов, ведущих к повышению сосудистого сопротивления и давления в малом круге кровообращения. Эндотелин-1 — один из наиболее мощных вазоконстрикторов. Его

сосудосуживающие свойства обусловлены взаимодействием с рецепторами типа А в гладкой мускулатуре коронарных артерий и кардиомиоцитах. Существует корреляционная связь между уровнем эндотелина-1 и выраженностью коронарного атеросклероза. К настоящему времени уже закончено несколько исследований, посвященных изучению роли эндотелина-1 как фактора прогноза смертности от ССЗ.

Оценивая вклад каждого из коморбидных состояний в краткосрочный и отдаленный клинические исходы, исследователи пришли к заключению, что дисфункция миокарда не только является важным предиктором повышения риска смерти в когорте пациентов с ХОЗЛ, но и выступает фактором риска кардиоваскулярных осложнений.

В настоящее время золотым стандартом в объективизации состояния сердечной мышцы у больных, страдающих ИБС и СН с сопутствующим ХОЗЛ, является магниторезонансная томография, позволяющая с высокой точностью и безопасностью для пациента оценить объемы желудочков, фракции выброса, трансклапанные потоки, выраженность миокардиофиброза.

По результатам 5-летнего анализа выживаемости лиц с ХОЗЛ исследователями установлено, что основными предикторами смерти являлись возраст, признаки гипертрофии правого желудочка на ЭКГ, хроническая почечная недостаточность, перенесенный инфаркт миокарда, снижение фракции выброса.

В крупном эпидемиологическом исследовании Lung Health Study установлено, что причиной госпитализации больных в 42% случаев являлись кардиоваскулярная патология, а респираторные осложнения — только в 14%.

В соответствии с рекомендациями Американского торакального общества (American Thoracic Society), Европейского респираторного общества (European Respiratory Society), Канадского торакального общества (Canadian Thoracic Society), Национального института здравоохранения и клинического мастерства Великобритании (National Institute for Clinical Excellence), основные цели терапии пациентов с ХОЗЛ заключаются в следующем:

- устранении симптомов и предотвращении прогрессирования заболевания;
- уменьшении частоты и тяжести осложнений;
- улучшении качества жизни.

Основу терапии больных с ХОЗЛ составляют преимущественно короткодействующие ингаляционные бронходилататоры (агонисты β₂-адренорецепторов) и антихолинергические лекарственные средства, а также метилксантины. Применение ингаляционных глюкокортикостероидов рекомендовано только больным с тяжелой формой ХОЗЛ на фоне лечения бронходилататорами.

В 2008 г. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration) инициировало дискуссию, основанную на результатах метаанализа 29 рандомизированных клинических исследований. Предметом дискуссии

стали появившіся данні про можливе підвищення ризику мозгового інсульту у осіб з ХОЗЛ, довго час приймали холінолітики.

Аналізували вплив інгаляційних антихолінергічних препаратів іпратропія броміда та тиотропія броміда на частоту розвитку серйозних кардіоваскулярних подій (ІМ, інсульту, серцево-судинної смерті) у пацієнтів з ХОЗЛ. Незважаючи на допущення при проведенні аналізу методологічні неточності, було показано, що інгаляційні холіноблокуючі засоби сприяють підвищенню ризику виникнення кінцевої точки, включаючи серцево-судинну смерть, ІМ та інсульт. При цьому результати були декількома разами гірше для іпратропія броміда. З урахуванням отриманих результатів експерти Американського та Європейського торакальних товариств рекомендують більш уважливо ставитися до застосування будь-яких фармакологічних підходів у осіб з ХОЗЛ і коморбідними станами, оскільки саме в цій популяції частіше всього спостерігаються серйозні кардіоваскулярні події.

Відповідно до сучасних стандартів для лікування осіб з ІБС застосовують:

- антиагрегантні засоби;
- блокатори β -адренорецепторів (β -блокатори);
- гіполіпідемічні засоби (статины);
- інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ);
- антиангінальні препарати;
- при наявності хронічної серцевої недостатливості (ХСН) — діуретики.

! Назначення особам з ХОЗЛ антиагрегантів, зокрема ацетилсаліцилової кислоти (блокуючої циклооксигеназу-1 тромбоцитів, в результаті чого припиняється вироблення тромбоксану А2 і метаболізм арахідонової кислоти направляється в бік формування лейкотрієнів), може провокувати бронхообструкцію. Тому ацетилсаліцилову кислоту призначають пацієнтам з ХОЗЛ і ІБС в мінімальних дозах (75 мг в день), контролюючи самопочуття і функції зовнішнього дихання. Препаратом вибору при непереносимості ацетилсаліцилової кислоти вважають клопидогрель.

Узагальнюючи міжнародний досвід з урахуванням даних як рандомізованих, так і спостережуваних досліджень дозволило експертній групі прийти до висновку, що більшість осіб з ХОЗЛ можуть адекватно переносити терапію **β -блокаторами**. Застосування селективних β -блокаторів (біспролол, бетаксол, метопролол CR/XL, небіволл) і неселективного карведилола не призводило до погіршення функції зовнішнього дихання у осіб з ХОЗЛ середньої тяжкості і не впливало на показники смертності при початку лікування терапією малими дозами з наступним поступовим підвищенням.

Слід пам'ятати, що індекс кардіоселективності становить для метопролола 1:20, атенолола 1:35, біспролола 1:75, небіволла 1:298. Завдяки цьому при застосуванні селективних β -блокаторів у пацієнтів з ХОЗЛ ризик погіршення дихальної функції достатньо незначительний.

Визначаючи кардіоселективні β -блокатори, необхідно пам'ятати, що їх прийом, незважаючи на високу селективність препаратів, пов'язаний з ризиком (хоть і незначительним) погіршення дихальної функції. Так, в розділі про протипоказання інструкції по застосуванню біспролола сказано, що його застосування протипоказано особам

з доведеною бронхіальною астмою, тяжкої і стійкої бронхіальною обструкцією.

Тем не менше застосування високоселективних β_1 -блокаторів дозволяє уникнути небажаних ефектів, викликаних блокадою β_2 -адренорецепторів. При цьому слід пам'ятати, що властивість кардіоселективності не є абсолютною і зменшується з підвищенням дози. В відношенні біспролола, небіволла, метопролола сукупність довготривалих досліджень не проводилася, але тривалий (до року) прийом цих препаратів пацієнтами з ХОЗЛ в цілому показав достатню їх безпеку.

Дані метааналізу 23 клінічних досліджень (19 209 осіб) свідчать про те, що **збільшення виживаності під впливом β -блокаторів залежить від ступеня зниження частоти серцевих скорочень (ЧСС)**.

В Україні спільним дослідженням НЕБОСВОД (НЕБіволл в лікуванні пацієнтів з хронічною серцевою недостатливістю і супутніми Обструктивними захворюваннями Органів Дихання) показано, що у осіб з СН і ХОЗЛ при застосуванні небіволла не спостерігалося суттєвої динаміки ОФВ₁, а також відношення ОФВ₁ до форсированної життєвої ємкості легких, що свідчить про відсутність погіршення функції зовнішнього дихання на фоні прийому препарату. Дослідження НЕБОСВОД продемонструвало вигідний клініко-гемодинамічний ефект і хорошу переносимість небіволла у пацієнтів з ХСН ІІ, ІІІ класу за NYHA з супутніми ХОЗЛ легкого і середньої тяжкості. В дослідженні показано, що збільшення ЧСС на кожні 5 ударів в хвилину асоціюється з підвищенням смертності від серцево-судинних причин на 8%.

З урахуванням того, що ЧСС є важливим фактором ризику кардіоваскулярних ускладнень і доведена взаємозв'язок між виживаністю осіб з дисфункцією лівого шлуночка і ЧСС, більші надії вселяють результати недавнього завершення дослідження SHIFT (Systolic Heart Failure Treatment with If Inhibitor Ivabradine Trial). В даному дослідженні також було підтверджено, що ЧСС є незалежним прогностичним фактором ризику розвитку ХСН, а івабрадин (інгібітор Іf-каналів синусового вузла) за рахунок отрицательного хронотропного ефекту покращує результати лікування цього захворювання.

Що стосується призначення **антагоністів кальцію**, то з урахуванням їх здатності знижувати тиск в легочній артерії вони можуть вважатися препаратами вибору у пацієнтів без систолічної дисфункції лівого шлуночка. При цьому літнім найбільш показаний больним з легочною гіпертензією при схильності до тахікардії.

В стандарти лікування пацієнтів з ІБС і гіпертонічною хворобою або СН поряд з β -блокаторами включені ІАПФ і діуретики.

Слід зазначити, що високі дози петлевих діуретиків можуть викликати метаболічний алкалоз з наступним угніченням дихальної функції, що має певне значення у осіб з таким коморбідним станом, як ХОЗЛ.

Користь від призначення **ІАПФ** пацієнтам з ішемічною хворобою в поєднанні з СН і ХОЗЛ неперечлива. В той же час ІАПФ незначительно знижують тиск в малому колі кровообігу і підвищують рівень брадикаїніна в крові, що обумовлює виникнення кашлю у 5-25% осіб (в азіатській популяції до 40%). Розвиток такого ускладнення може імітувати загострення ХОЗЛ, тому ІАПФ в цих випадках краще відмовити,

назначив як альтернативу **блокатори ангіотензинових рецепторів (БРА)**. Перспективність застосування БРА при ХОЗЛ полягає в тому, що вони забезпечують більш повну і селективну блокаду АТ₁-рецепторів і, на відміну від ІАПФ, не посилюють збільшення вмісту в тканинах брадикаїніна і інших вазоактивних субстанцій, з якими зв'язують такі характерні для ІАПФ побічні ефекти, як сухий кашель і ангіоневротичний набіг.

В даний час виділяють 4 типи АТ-рецепторів (від АТ₁ до АТ₄). Стимуляція різних типів АТ-рецепторів супроводжується різними біологічними ефектами. На сьогодні добре вивчені ефекти, що виникають при стимуляції АТ₁- і в меншій мірі — АТ₂-рецепторів, тоді як роль АТ₃- і АТ₄-рецепторів поки не встановлено.

АТ₁-рецептори локалізуються в структурах судинної стінки, головного мозку, міокарда, печінок, надпочечників. При їх стимуляції розвивається вазоконстрикція, зменшується натрійурез, збільшується секреція ренину, вазопресина, інгібітора активатора плазміногена, підвищується симпатическа активність, стимулюються процеси прогресування гіпертрофії кардіоміоцитів.

АТ₂-рецептори розташовані в надпочечниках, серці, головному мозку, структурах міометрії. При їх стимуляції активуються процеси репарації тканин після пошкодження, зменшується інтенсивність апоптозу, відбувається вазоконстрикція, посилюється натрійурез, стимулюється продукція брадикаїніна і оксиду азоту.

БРА, блокуючи АТ₁-рецептори, ослаблюють вищеперелічені ефекти і тим самим, на відміну від ІАПФ, забезпечують більш повне блокування впливу ангіотензину-ІІ на тканини; при цьому АТ₂-рецептори залишаються незаблокованими. Виділяють сім препаратів — представників БРА, які розділяються в залежності від їх фармакологічних властивостей. Це ці препарати — ірбесартан, кандесартан, епросартан, олмесартан, лосартан, валсартан, телмісартан — мають рядом загальних фармакологічних особливостей.

Міжнародні експерти вказують, що **підходи до початку терапії БРА і рекомендовані методи контролю за нею у осіб з захворюваннями СН повинні бути подібними таким, як при призначенні ІАПФ**. Лікування необхідно починати з малих доз, поступово підвищуючи їх, якщо це можливо, до досягнення чіткої встановленої цільової дози. Після кожного підвищення дози (через 1-2 тижні, через 3 міс) і в наступному — регулярно, кожні 6 міс контролювати рівні електролітів, показники функції печінок і АД. В даний час при лікуванні осіб з СН доведена ефективність кандесартана (початкова доза 4-8 мг 1 раз в день) і валсартана (початкова доза 20-40 мг 2 раз в день). Встановлено, що кандесартан (або валсартан) надійно знижує ризик смерті від кардіоваскулярних причин і ризик госпіталізацій, пов'язаних з декомпенсацією ХСН. БРА рекомендують призначати больним з клінічною манифестованою ХСН і фракцією вибіроса <40-45%.

Що стосується препаратів, стандартно застосовуваних при ХОЗЛ, в першу чергу симптоматиків і метилксантинів (теофілін і похідні), то слід уникати їх негативних ефектів: підвищення ЧСС, розвитку проаритмічного ефекту, гіпокаліємії. Необхідно також пам'ятати, що фуросемід посилює дію теофіліну.

Ішемічна хвороба серця і кардіоренальний синдром

Наявність тісних зв'язків між ССЗ і функціональним станом

печінок лежить в основі концепції кардіоренального синдрому (КРС) і введення в клінічну практику в 2002 г. нозологічного поняття «хронічна хвороба печінок» (ХБП) спеціалістами Національного фонду США (National Kidney Foundation).

Результати великих епідеміологічних досліджень останніх десятиліть (NHANES — National Health and Nutrition Survey — ІІІ; Okinawa Study і др.) показали високу поширеність порушення функції печінок в загальній популяції (10-20%). При цьому печінкова дисфункція у пацієнтів з кардіоваскулярною патологією або цукровим діабетом зустрічається значно частіше і асоціюється з значимим збільшенням ризику серцево-судинних ускладнень і смерті, в тому числі при гострому коронарному синдромі, ІМ і втручаннях по реваскуляризації міокарда.

! Згідно з сучасними представленнями, кардіоренальний синдром — це патофізіологічний стан серця і печінок, при якому гостра або хронічна дисфункція одного з цих органів веде до гострої або хронічної дисфункції іншого.

В 2010 г. групою експертів по покращенню якості гострого діалізу (Acute Dialysis Quality Initiative) було виділено п'ять типів КРС:

- 1 — гострий;
- 2 — хронічний;
- 3 — гострий ренокардіальний;
- 4 — хронічний ренокардіальний;
- 5 — вторинний.

Не зважаючи на особливості течії КРС І і 3 типів при гострих станах (гострому коронарному синдромі, ІМ), більш детально розглянемо особливості клінічного перебігу і віддалений прогноз осіб з хронічною формою ІБС.

В даний час найбільш вивчена взаємозв'язок між ураженням печінок і АГ, а також нефропатія при цукровому діабеті. В основі КРС 2 типу лежить хронічне порушення кровообігу, що веде до ураження або дисфункції печінок з наступним розвитком хронічної печінкової недостатливості. Хронічний КРС виявляється у 63% пацієнтів, госпіталізованих з ХСН.

К основним патофізіологічним механізмам розвитку КРС 2 типу відносять:

- зниження серцевого вибіроса;
- хронічну органну гіперфункцію;
- субклінічне запалення;
- прогресування атеросклеротичного процесу;
- підвищення венозного тиску;
- резистентність печінкових судин.

Крім КРС 2 типу, виходячи з класифікації 2010 г. виділяють хронічний ренокардіальний синдром 4 типу, причиною якого є наявність у великого ХБП, внаслідок чого виникають зміни з боку серцево-судинної системи. При КРС 4 типу патофізіологічні механізми впливу на серцево-судинну систему включають:

- гіпернатріємію;
- гіпервентиляцію;
- анемію;
- кальцій-фосфорний дисбаланс;
- наявність хронічного запалення;
- зміну рівня мочевої кислоти (МК), мочевины, креатиніна, цистину С;
- зниження швидкості клубочкової фільтрації (СКФ) і др.

Дані порушення призводять до функціональним змінам з боку

Продолжение на стр. 28.

В.В. Бугаенко, д.м.н., ННЦ «Інститут кардіології ім. Н.Д. Стражеско» НАМН України, г. Київ

Коморбидные состояния: ишемическая болезнь сердца и хроническое обструктивное заболевание легких

Продолжение. Начало на стр. 26.

сердечно-сосудистой системы с последующим развитием АГ и гипертрофии миокарда, возникновению аритмий и, как следствие, увеличивают риск неблагоприятных кардиоваскулярных осложнений.

Результаты метаанализа показали, что риск смерти от всех причин находится в прямо пропорциональной зависимости от тяжести ХБП, причем чаще всего причиной смерти этих пациентов является сердечно-сосудистая патология (>50% в структуре общей смертности).

Проведенные обсервационные исследования установили, что уровень кардиоваскулярных заболеваний и смертности у этой категории больных в 10–20 раз выше, чем регистрируемые в схожей по возрасту и полу популяции без ХБП.

Такие коморбидные состояния, как ХБП и ССЗ, наблюдаются довольно часто — в 45,0–63,6% случаев. При этом не всегда удается определить, какая из названных патологий является первичной, поэтому и дифференциальная диагностика КРС 2 и 4 типов нередко представляет значительные трудности.

ХБП диагностируют при наличии анатомического или структурного повреждения почек. Ренальными биомаркерами в этом случае выступают:

- микроальбуминурия, протеинурия;
- изменение осадка мочи;
- повышенное содержание в сыворотке:
 - креатинина;
 - цистеина С;
 - мочевины;
 - МК.

При инструментальном обследовании выявляются признаки патологии почек и/или снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м². Снижение СКФ, связанное с ХБП, ассоциируется с развитием ССЗ независимо от других факторов риска. В завершившемся Европейском исследовании показано, что уровень кардиоваскулярной смертности у диализных больных составляет 38 случаев на 1000 человеко-лет. По мере роста тяжести заболевания у них прогрессивно ухудшался и липидный профиль. При 1–2 стадиях ХБП отмечается повышение уровня триглицеридов и снижение холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). При 3–5 стадиях ХБП определяется смешанная дислипидемия с высокоатерогенным липидным профилем. Для оценки функционального состояния почек необходимо рассчитывать СКФ. С этой целью чаще всего используют формулу MDRD (Modification of Diet in Renal Disease):

$СКФ (мл/мин/1,73 м^2) = 1,75 \times (\text{креатинин сыворотки, мг/дл})^{-1,154} \times (\text{возраст, годы})^{-0,203}$, или формулу Кокрофта–Голта:

$\text{клиренс креатинина (мл/мин)} = 88 \times (140 - \text{возраст, годы}) \times \text{масса тела, кг} / 72 \times \text{креатинин сыворотки, мг/дл}$.

По мере снижения СКФ <60 мл/мин/1,73 м² все большее значение приобретают «почечные» факторы кардиоваскулярного риска: протеинурия, активация ренин-ангиотензиновой системы, гипергомоцистеинемия, нарушения фосфорно-кальциевого обмена, развитие анемии, нарушение обмена ксантинов.

Роль содержания мочевого кислоты как независимого предиктора ССЗ и смертности наиболее изучена в популяционных исследованиях NHANES и Framingham Heart Study. По результатам исследований установлено, что повышение исходного уровня МК на 1 мг/дл

ассоциируется с повышением уровня содержания общего холестерина на 46 мг/дл и риска смерти на 39%, независимо от других известных факторов риска.

В исследовании по изучению степени выраженности поражения коронарных артерий по данным коронарографии установлено, что МК является более значимым фактором прогноза, чем снижение уровня холестерина ЛПВП, повышение АД или возраст.

Повышение уровня МК стимулирует активацию ренин-ангиотензиновой системы и усугубляет дисфункцию эндотелия. В условиях ишемии изменяется метаболизм МК, и она из антиоксиданта превращается в прооксидант, который угнетает синтез NO. Наряду с этим МК стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов путем активации фактора роста.

Как в экспериментальных исследованиях, так и по данным метаанализа, включающего 18 исследований (55 607 человек со средним сроком наблюдения 6 лет), установлено, что прямое воздействие МК на гладкие мышцы и эндотелий сосудов приводит к развитию АГ, при этом риск развития АГ возрастает на 40%.

В исследовании MONICA/KORA было показано, что у больных ИБС с повышенным уровнем содержания МК, вне зависимости от других факторов риска, риск сердечно-сосудистой смертности существенно возрастает. Гиперурикемия является независимым фактором неблагоприятного прогноза как у больных с ХСН, так и у лиц после острой СН. Установлено, что при уровне МК <7,7 мг/дл смертность от всех причин составляет 21,6%, а при уровне МК >7,7 мг/дл смертность была почти в 2 раза выше и составляла 39,7%.

Таким образом, гиперурикемия — независимый модифицированный предиктор как кардиоваскулярной, так и общей смертности у больных с АГ, ИБС, ХСН, метаболическим синдромом/сахарным диабетом.

Для снижения уровня МК назначают препараты различных групп.

Ингибиторы ксантиноксидазы: аллопуринол (рандомизированных исследований с целью получения данных доказательной медицины о целесообразности его использования у больных с ССЗ пока не проводилось).

Препараты с урикозурическим эффектом: лосартан, аторвастатин, фенофибрат. В большом количестве рандомизированных исследований наиболее хорошо изучено влияние лосартана. В Японии было проведено самое крупное исследование J-HEALTH (Japan Hypertension Evaluation with Angiotensin II Antagonist Losartan Therapy) с участием более 30 тыс. больных и периодом наблюдения 2,9 года. Терапия лосартаном способствовала достоверному снижению уровня МК. Было также установлено, что только лосартан обладал способностью снижать уровень МК при лечении АГ тиазидными диуретиками.

Что касается терапии статинами, то имеющиеся данные убедительно доказывают их положительное влияние на кардиоваскулярные события у пациентов с ХБП 2–3 стадии. В исследовании HPS (Heart Protection Study) показано,

что риск смерти на фоне статинотерапии у пациентов с мягкой ХБП снижался на 11%.

В соответствии с рекомендациями рабочей группы Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology) и Европейского общества атеросклероза (European Atherosclerosis Society) 2011 г., цель гиполипидемической терапии у больных с ХБП — это снижение уровня холестерина ЛПНП (уровень доказательности I; класс А). Поскольку статины оказывают положительный эффект при протеинурии (>30 мг/сут), их назначение должно рассматриваться и у пациентов с ХБП 2–4 стадии (IIa; B).

При умеренной и тяжелой ХБП статины в качестве монотерапии или в комбинации с другими гиполипидемическими препаратами следует назначать с целью достижения уровня холестерина ЛПНП <1,8 ммоль/л (70 мг/дл), (IIa; C). Выбор гиполипидемического средства должен основываться на определении уровня СКФ. Предпочтение следует отдавать препаратам, которые выводятся в основном через печень (флувастатин, аторвастатин, правастатин и эзетимиб). При этом следует помнить, что у больных с ХБП побочные эффекты статинов имеют дозозависимый характер. Возможно также использование ω_3 -полиненасыщенных жирных кислот с целью снижения уровня триглицеридов.

В отношении применения **фибратов** необходимо отметить, что они повышают сывороточные уровни содержания креатинина и гомоцистеина. Эти эффекты наиболее выражены у фенофибрата. Поэтому при СКФ <50 мл/мин/1,73 м² он не должен использоваться, а доза гемфиброзила должна быть снижена до 600 мг/сут, а при СКФ <15 мл/мин/1,73 м² препараты следует отменить.

В схемы лечения пациентов с АГ включен **тиазидный диуретик** в обычных терапевтических дозах (хлорталидон, 25 мг). В исследовании SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) было установлено, что у половины больных с АГ обычные терапевтические дозы тиазидных диуретиков приводят к бессимптомному повышению уровня МК, с которым ассоциируется значительное увеличение количества кардиоваскулярных событий.

В консенсусе экспертов Фонда Американской коллегии кардиологов (American College of Cardiology) и Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association) 2011 г. по лечению пациентов с АГ отражено, что у этой группы лиц необходимо мониторировать уровень МК и добиваться его снижения. При лечении больных с АГ назначаются ингибиторы АПФ. При назначении гидрофильных ингибиторов АПФ III класса (лизиноприла, либензаприла, церонаприла) следует учитывать, что они не метаболизируются в печени, а выводятся почками в неизменном виде. Поэтому при печеночной недостаточности не требуется уменьшать дозу препарата, тогда как при почечной недостаточности элиминация лизиноприла замедляется и требуется назначение более низких начальных доз препарата.

Выведение лизиноприла носит двухфазный характер. Период полувыведения составляет 13 ч, а полного — более 30 ч. Поэтому при наличии протеинурии или микроальбуминурии следует отдавать предпочтение ингибиторам АПФ с внепочечным путем выведения. При КРС, как правило, наблюдается анемия, которая также усугубляет течение и

прогноз заболевания у лиц с ХБП, ИБС и СН. Одним из основных механизмов развития анемии при ХБП является повышение уровня содержания цитокинов, которые угнетают эритропоэз в костном мозге и блокируют метаболизм железа в ретикулоэндотелиальной системе. Без соответствующей коррекции анемии эффект от проводимой базисной терапии у этих пациентов будет недостаточным.

В соответствии с рекомендациями экспертов ВОЗ следует выделять анемичный синдром при снижении уровня гемоглобина ниже 130 г/л у мужчин и 120 г/л у женщин. В соответствии с предложениями общества нефрологов США следует считать, что у лиц с ХБП анемичный синдром присутствует при уровне содержания гемоглобина ниже 120 г/л.

Снижение уровня гемоглобина приводит к развитию гипоксии и как результат — к компенсаторной реакции периферической вазодилатации. В ответ на вазодилатацию и снижение АД повышается симпатический тонус, что ведет к снижению почечного кровотока. Это, в свою очередь, активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и способствует задержке жидкости и солей натрия в организме. В результате увеличивается объем циркулирующей крови, что в конечном итоге приводит к дилатации камер сердца и увеличению интрамиокардиального напряжения.

При наличии у лиц с ХБП анемичного синдрома значительно чаще, чем в его отсутствие, отмечалась стенокардия напряжения (49,7 vs. 37,1%). Атипичный болевой синдром регистрировался у 33,7% лиц. При суточном мониторировании ЭКГ эпизоды безболевой («немой») ишемии миокарда выявляли у 59,4% обследованных. Желудочковые нарушения ритма отмечались у 43,5 vs. 26,4%, а синдром слабости синусового узла определялся у 48,7% лиц. У больных с ИБС и анемичным синдромом значительно чаще определяли диастолическую дисфункцию левого желудочка сердца, а также снижение его фракции выброса.

Таким образом, ХБП является не только предиктором неблагоприятного течения ИБС, ХСН, но и независимым фактором риска развития АГ, ХСН.

Следует отметить, что, несмотря на широкую распространенность, ХБП часто остается не диагностированной. Скрининг ХБП должен занять должное место в структуре профилактики как почечной, так и сердечно-сосудистой патологии. Необходимо выявлять заболевание на ранних стадиях и выделять группы с высоким риском, прежде всего в популяции больных с кардиоваскулярными осложнениями и сахарным диабетом.

В заключение хотелось бы отметить, что проблема курации пациентов с коморбидными состояниями сложна, и многие вопросы, связанные с коррекцией рекомендуемых доз препаратов, окончательно не решены. Практикующим врачам необходимо осмысленно подходить к данной клинической проблеме, учитывая особенности клинического течения как ИБС, так и ХОЗЛ, а также учитывать переносимость и безопасность лекарственных средств, даже в пределах одного класса, исходя из доказательной базы и наличия дополнительных фармакологических эффектов.

Адекватное комбинированное назначение лекарственных средств больным с коморбидными состояниями даст возможность предотвратить не только прогрессирование каждого из заболеваний, но и улучшить отдаленный прогноз.

Список литературы находится в редакции.

Рациональная фармакотерапия, № 3 (24), 2012 г.

