

© А.М.Есаян, И.В.Зарипова, 2010
УДК 616.61-008.64-085-08.355

А.М. Есаян¹, И.В. Зарипова¹

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ БЛОКАТОРОВ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II У ДИАЛИЗНЫХ ПАЦИЕНТОВ

A.M. Essaian, I.V. Zaripova

EFFICACY AND SAFETY OF ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOCKERS IN DIALYSIS PATIENTS

¹Кафедра нефрологии и диализа Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

В настоящее время накопился достаточно обширный материал, основанный, в том числе, на плацебо контролируемых, многоцентровых исследованиях, который позволяет рекомендовать использование блокаторов рецепторов ангиотензина II для лечения диализных пациентов с целью нормализации АД, уменьшения ремоделирования миокарда и сосудов и, в конечном итоге, снижения смертности у данного контингента пациентов.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, гемодиализ, блокаторы рецепторов ангиотензина II.

ABSTRACT

Currently, extensive amount of material was accumulated based, includingly, on the placebo-controlled, multicenter studies, which allows us to recommend the use of angiotensin II receptor blockers for the treatment of dialysis patients in order to normalize blood pressure, myocardial and vascular remodeling and, ultimately, reduce mortality in this group of patients.

Key words: chronic renal disease, hemodialysis, angiotensin II receptor blockers.

Ремоделирование миокарда представляет собой одну из серьезнейших кардиологических проблем у больных с хронической болезнью почек (ХБП), что во многом обусловлено его важной ролью в развитии сердечно-сосудистых осложнений, определении прогноза в отношении выживаемости больных [1, 2]. Это связано с тем, что структурные и функциональные изменения, возникающие в сердце при гемодинамических нарушениях, являются не столько компенсаторными, сколько самостоятельной причиной дальнейшего прогрессирования заболевания и независимым неблагоприятным прогностическим фактором [3], становясь предвестниками и одновременно предикторами декомпенсации сердечной деятельности, ишемической болезни сердца, аритмий, внезапной остановки сердца, инсульта [4].

Среди пациентов, получающих лечение программным гемодиализом (ГД), сердечно-сосудистая патология является важнейшей причиной смертности. По данным Почечного реестра США [5], Российского регистра хронической почечной

недостаточности [6], сердечно-сосудистые осложнения составляют от 30 до 52% в структуре общей смертности у данной категории пациентов. Сердечная недостаточность и/или ишемия миокарда – также важнейшие причины ежегодных госпитализаций 20% диализных пациентов [5].

При этом, к началу почечной заместительной терапии более половины пациентов с ХБП имеют признаки сердечно-сосудистой патологии, обусловленной действием совокупности таких факторов, как гиперпродукция ангиотензина II (Анг II) и альдостерона вследствие активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), гипертензия, анемия, гиперлипидемия, атеросклероз, а также уремические токсины, средние молекулы, вторичный гиперпаратиреоз, обусловленный нарушениями фосфорно-кальциевого гомеостаза [7–9].

Показано, что среди пациентов на ГД в возрасте 45–55 лет смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в 65 раз выше, чем в общей популяции, а в возрасте 20–30 лет – в 500 раз [10], т.е. такая же, как среди лиц 70–80 лет [2, 11, 12].

Причиной такой высокой частоты патологии кардиоваскулярной системы у этой категории больных являются структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы (remo-

Есаян А.М., 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, корп. 54; Тел.: (812)-234-91-91, E-mail: esaian@spmu.rssi.ru

делирование сердца и сосудов), которые прогрессивно нарастают по мере ухудшения функции почек и достигают максимальной выраженности в стадии терминальной ХПН, требующей лечения программным ГД. Это определяет максимальный интерес к изучению механизмов ремоделирования сердца и сосудов именно у данных пациентов [13].

Важнейшее значение имеет, конечно же, нагрузка объемом, имеющая место у данного контингента больных. Однако не менее значимой причиной является неадекватная активация РААС.

РААС – это комплексная энзимно-гормональная система, контролирующая электролитный баланс, объем жидкостей организма и системное артериальное давление (АД) [14]. Юктагломерулярными клетками – модифицированными гладкомышечными клетками афферентных артериол – синтезируется презимоген (препроуренин). Презимоген затем подвергается серии протеолитических расщеплений и гликолизированию, превращаясь в преренин и, в конечном итоге, в ренин. Последний расщепляет, образуемый в печени, субстрат ангиотензиноген в неактивный декапептид ангиотензин I, который при участии ангиотензин I превращающего фермента (АПФ) трансформируется в химически активный Анг II – один из наиболее мощных известных вазоконстрикторов. В свою очередь Анг II метаболизируется в ангиотензин III и различные неактивные пептиды.

Однако не только АПФ способен преобразовывать Анг I в Анг II. Такой переход может происходить также при участии катепсина G, эластазы, активатора тканевого плазминогена, химазы [14].

В частности, у человека только малая доля Анг II (около 10%) в левом желудочке образуется при участии АПФ, в то время как наибольшая часть (более 80%) активируется с помощью человеческой химазы [15]. Поэтому было предпринято достаточно большое число исследований для изучения возможной роли блокаторов рецепторов Анг II (БРА) в регрессии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ).

C. Cuspidi и соавт. [16] показали, что длительный прием БРА больными с артериальной гипертензией (АГ), получавшими до этого лечение другими антигипертензивными препаратами, приводил к обратному развитию ГЛЖ у 50% пациентов и практически полному регрессу наиболее опасного варианта ремоделирования сердца – концентрической ГЛЖ.

В многоцентровом исследовании REGAAL [17] после 36-недельного лечения пациентов с АГ лозартаном в большей степени уменьшалась выраженность ГЛЖ и снижались сывороточные концен-

трации кардиального и мозгового натрийуретических пептидов по сравнению с терапией атенололом. При этом, важно отметить, что в обеих группах были достигнуты сопоставимые цифры АД, указывая на самостоятельную роль блокады рецепторов Анг II первого типа на ремоделирование миокарда.

В крупном многоцентровом исследовании CATCH (Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the candesartan assessment in the treatment of cardiac hypertrophy) [18] пожалуй впервые напрямую сравнивали эффекты ингибитора АПФ (иАПФ) эналаприла и БРА кандесартана на индекс массы левого желудочка. Было показано, что как эналаприл, так и кандесартан одинаково эффективно снижали систолическое и диастолическое АД, индекс массы левого желудочка у больных с АГ и ГЛЖ. Тем не менее, в группе кандесартана достигнута несколько большая частота нормализации индекса массы левого желудочка (36,3 vs 28,6%). Как и следовало ожидать, частота возникновения кашля была меньше в группе кандесартана ($P < 0,03$).

Известно, что Анг II является мощным медиатором воспаления, напрямую способствуя образованию атеросклеротических бляшек [19].

Действительно, кандесартан у гипертоников способствовал обратному развитию эндотелиальной дисфункции, оцененному по снижению цитокинов оксидативного стресса и воспаления, таких как белок-хемоаттрактант моноцитов (MCP-1), фактор некроза опухоли альфа и ингибитора активатора плазминогена типа 1 [20]. Таким образом, выявлен важнейший плеiotропный (негемодинамический) эффект БРА – предотвращение развития атеросклероза сосудов.

Очевидно, что у пациентов, находящихся на постоянной диализной терапии с их многократно высоким риском развития ГЛЖ и прогрессирования атеросклероза, можно было бы ожидать успеха от применения данной группы препаратов.

H. Suzuki и соавт. [21] обследовали 360 пациентов, получавших программный гемодиализ в университетских клиниках в Японии, которые были рандомизированы на 2 группы по 180 человек, одна из которых получала БРА (валсартан, кандесартан или лозартан), а вторая – не принимала препараты данного класса (группа контроля). В течение 5 лет наблюдения авторы обнаружили в группе БРА снижение по сравнению с контролем риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий на 49%.

A. Takahashi и соавт. [22] также показали, что прием кандесартана гемодиализными пациентами

в течение полутора лет приводит к существенно-му снижению кардиоваскулярных событий и смертности (45,9 vs 16,3% и 18,9 vs 0,0% соответственно) по сравнению с контрольной группой, не принимавшей БРА ($P < 0,01$). При этом обе группы были сопоставимы по всем клиническим характеристикам.

Опять же японские авторы [23] представили данные о том, что БРА имеют преимущество по сравнению с иАПФ и блокаторами кальциевых каналов в отношении уменьшения выраженности ГЛЖ у гемодиализных пациентов, несмотря на измеримое снижение АД во всех группах.

Y. Kanno и соавт. [24] в плацебо контролируемом исследовании в течение 12 мес наблюдали за больными с сахарным диабетом сразу после начала диализной терапии. Все пациенты исходно имели эхокардиографические признаки ГЛЖ. За это время четырежды выполняли эхокардиографическое исследование и показали, что в группе пациентов, принимавших БРА, отмечалось прогрессивное уменьшение индекса массы левого желудочка, толщины задней стенки миокарда и толщины межжелудочковой перегородки. Наибольшие изменения наблюдались в течение первых 6 мес наблюдения. Несмотря на одинаковую степень снижения АД, в группе контроля подобной динамики не наблюдалось.

Считается, что частота ГЛЖ у гемодиализных пациентов выше, чем среди больных, получающих перитонеальный диализ [25]. Тем не менее, БРА оказались эффективны так же и у последних. В частности, A. Shigenaga и соавт. [26] обследовали 45 пациентов с АГ на перитонеальном диализе, 15 из которых получали кандесартан, 15 – валсартан и 15 пациентов – антигипертензивную терапию, не включавшую БРА. Через 6 мес наблюдения было показано, что во всех группах был достигнут адекватный контроль АД по показателям суточного мониторирования АД. Однако терапия БРА имела преимущества в отношении улучшения показателей уровня натрийуретических пептидов, ЭхоКГ параметров и скорости пульсовой волны, а также снижения вариабельности АД.

H. Suzuki и соавт. [27], H. Wen-Hung Huang [28] также обнаружили значимое уменьшение выраженности ГЛЖ и жесткости стенки артерий у больных на перитонеальном диализе, принимавших БРА.

Учитывая разные механизмы действия иАПФ и БРА, логично было бы предположить, одновременное назначение этих двух классов препаратов могло бы привести к взаимному усилению эффектов каждого из них. Действительно, H. Suzuki и соавт. [29] у гемодиализных пациентов выявили

более значимое уменьшение выраженности ГЛЖ (на 28%) при назначении комбинированной терапии по сравнению с группами, получавшими только иАПФ или только БРА.

При назначении препаратов, воздействующих на РААС (иАПФ, БРА, блокаторы альдостероновых рецепторов), у больных с почечной недостаточностью всегда возникает вопрос о безопасности. Особенно при назначении комбинации этих препаратов, в первую очередь относительно развития гиперкалиемии [30]. Последняя возникает как следствие блокады рецепторов альдостерона напрямую (спиронолактон, эпелеренон) или через подавление эффектов Анг II.

Однако у больных с терминальной почечной недостаточностью, получающих диализную терапию, риск гиперкалиемии минимален вследствие отсутствия канальцевых эффектов альдостерона. Это убедительно доказала докторант нашей кафедры А.Ж. Карабаева [31], которая при назначении спиронолактона в течение 6 месяцев больным, находящимся на программном гемодиализе в дозе 25 мг, не получила ни одного эпизода гиперкалиемии. Отметим при этом, у всех пациентов, принимавших спиронолактон, существенно уменьшились гипертрофия задней стенки левого желудочка и масса миокарда.

Примечательно, что у пациентов на перитонеальном диализе, как правило, имеющих резидуальную почечную функцию, не отмечено повышение уровня калия сыворотки при терапии иАПФ или БРА в течение 6-летнего наблюдения [32].

Следует заметить, что БРА, в отличие от иАПФ, в основном элиминируются в печени, что также уменьшает риск развития гиперкалиемии, а также не требует коррекции дозы у больных с почечной недостаточностью [33].

Имеются ли какие-либо преимущества при применении того или иного препарата из класса БРА? По понятным причинам прямые сравнительные исследования крайне редко предпринимаются компаниями-производителями фармпрепаратов. В качестве примера можно привести работу A. Gradman, E. Michelson [34], которые показали, что у больных с АГ кандесартан цилексетил в начальной дозе 16 мг с последующим повышением ее при необходимости до 32 мг эффективнее снижал АД, чем лозартан в дозе 50–100 мг, показав при этом прекрасную переносимость.

Таким образом, в настоящее время накопился достаточно обширный материал, основанный, в том числе, на плацебо контролируемых, многоцентровых исследованиях, который позволяет рекомендовать использование БРА для лечения диализных

пациентов с целью нормализации АД, уменьшения ремоделирования миокарда и сосудов и, в конечном итоге, снижения смертности у данного контингента пациентов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Шутов АМ, Куликова ЕС, Ивашкина ТН и др. Диастолическая дисфункция и клинические проявления сердечной недостаточности у больных с додиализной хронической почечной недостаточностью. *Нефрология* 2001; 5 (4): 30-34
2. Folley RN, Parfrey PS, Sarnac MJ. Epidemiology of cardiovascular diseases in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9 (10): 16-23
3. Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2001; 141 (2): 334-341
4. Agabiti-Rosei E, Muiesan ML, Salvetti M. Evaluation of subclinical target organ damage for risk assessment and treatment in the hypertensive patients: left ventricular hypertrophy. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (1): 104-108
5. U.S. Renal Data System: USRDS 2008 annual data report. The National Institutes of Health. 2008. *Am J Kidney Dis* 2009; 1(Suppl 1):S1
6. Томилина НА, Бикбов БТ. Эпидемиология хронической почечной недостаточности и новые подходы к классификации и оценке тяжести хронических прогрессирующих заболеваний почек. *Тер арх* 2005; 77 (6): 87-92
7. Ringoir S. An update on uremic toxins. *Kidney Int* 1997; 52 (Suppl 62): 2-4
8. MacMahon AC, Greenwald SE, Dodd SM et al. Prolonged calcium transient and myocardial remodeling in early experimental uremia. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (5): 759-764
9. Yamamoto S, Kon V. Mechanisms for increased cardiovascular disease in chronic kidney dysfunction. *Current Opinion in Nephrology & Hypertension* 2009; 18 (3): 181-188
10. Zocalli C. Cardiorenal risk as a new frontier of nephrology: research needs and areas for intervention. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(11): 50-54
11. Волгина ГВ. Клиническая эпидемиология кардиоваскулярных нарушений при ХПН (Обзор литературы). *Нефрология и диализ* 2000; 2 (1): 25-32
12. Goldsmith D, MacGinley R, Smith A, Covic A. How important and how treatable is vascular stiffness as a cardiovascular risk factor in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (6): 965-969
13. London GM, Marchais S, Guerin AP et al. Arterial structure and function in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (10): 1713-1724
14. Schmieder R, Hilgers K, Schlaich M, Schmidt B. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *The Lancet* 2007; 369 (9568): 1208 – 1219
15. Sica D. Angiotensin receptor blockers: new considerations in their mechanism of action. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006; 8 (5): 381–385
16. Cuspidi C, Meani S, Valerio C et al. Effects of angiotensin II receptor blockade-based therapy with losartan on left ventricular hypertrophy and geometry in previously treated hypertensive patients. *Blood Press* 2006; 15(2): 107-115
17. Dahlöf B, Zanchetti A, Diez J, Nicholls MG et al. Effects of losartan and atenolol on left ventricular mass and neurohormonal profile in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy (REGAAL Study Investigators). *J Hypertens* 2002; 20(9): 1855-1864
18. Cuspidi C, Muiesan L, Valagussa L et al. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the candesartan assessment in the treatment of cardiac hypertrophy (CATCH) study. *Journal of Hypertension* 2002; 20 (11): 2293–2300
19. Montecucco F, Pende A, Mach F. The renin-angiotensin system modulates inflammatory processes in atherosclerosis: evidence from basic research and clinical studies. *Mediators Inflamm* 2009; 2009: 752406
20. Koh K, Ahn JY, Han SH et al. Pleiotropic effects of angiotensin II receptor blocker in hypertensive patients *J Am Col Cardiol* 2003; 42(5): 905–910
21. Suzuki H, Kanno Y, Sugahara S et al. Effect of angiotensin receptor blockers on cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis: an open-label randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2008; 52(3): 400-402
22. Takahashi A, Takase H, Toriyama T et al. Candesartan, an angiotensin II type-1 receptor blocker, reduces cardiovascular events in patients on chronic haemodialysis—a randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(9): 2507-2512
23. Shibasaki Y, Masaki H, Nishiue T, Nishikawa M, Matsubara H, Iwasaka T. Angiotensin II type 1 receptor antagonist, losartan, causes regression of left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease. *Nephron* 2002; 90(3): 256-261
24. Kanno Y, Kaneko K, Kaneko M et al. Angiotensin receptor antagonist regresses left ventricular hypertrophy associated with diabetic nephropathy in dialysis patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 43(3): 380-386
25. Tian Jun-Ping, Wang Tao, Wang Hong, The Prevalence of Left Ventricular Hypertrophy in Chinese Hemodialysis Patients Is Higher Than That in Peritoneal Dialysis Patients. *Renal Failure* 2008; 30(5): 391-400
26. Shigenaga A, Tamura K, Dejima T et al. Effects of angiotensin II type 1 receptor blocker on blood pressure variability and cardiovascular remodeling in hypertensive patients on chronic peritoneal dialysis. *Nephron Clin Pract* 2009; 112(1): 31-40
27. Suzuki H, Nakamoto H, Okada H et al. A Selective Angiotensin receptor antagonist, valsartan, produced regression of left ventricular hypertrophy associated with a reduction of arterial stiffness. *Advances in Peritoneal Dialysis* 2003; 19(1): 50-66
28. Wen-Hung Huang, Ching-Wei Hsu, Yung-Chang Chen. Angiotensin II Receptor Antagonists Supplementation is Associated with Arterial Stiffness: Insight from a Retrospective Study in 116 Peritoneal Dialysis Patients. *Renal Failure* 2007; 29(7): 843-848
29. Suzuki H, Kanno Y, Kaneko K. Comparison of the effects of angiotensin receptor antagonist, angiotensin converting enzyme inhibitor, and their combination on regression of left ventricular hypertrophy of diabetes type 2 patients on recent onset hemodialysis therapy. *Ther Apher Dial* 2004; 8(4): 320-327.
30. Fujii H, Nakahama H, Yoshihara F, et al. Life-threatening hyperkalemia during a combined therapy with the angiotensin receptor blocker candesartan and spironolactone. *Kobe J Med Sci* 2005; 51(1): 1-6
31. Карабаева АЖ. Альдостерон как фактор прогрессирования кардиоваскулярных осложнений при хронической болезни почек. Автореф. дис. д-ра. мед. наук. СПб., 2009
32. W Fang, Oreopoulos D, Bargman J. Use of ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers and survival in patients on peritoneal dialysis. *Nephrology Dial Transplant* 2008; 23(11): 3704-3710
33. Sica D. Renal handling of angiotensin receptor blockers: Clinical relevance. *Current Hypertension Reports* 2003; 5(4): 337-339
34. Gradman A, Michelson E. Comparative effects of candesartan cilexetil and losartan in systemic hypertension. *AJH-APRIL* 1999; 12(4 part 2): 121A

Поступила в редакцию 19.07.2010 г.

Принята в печать 16.09.2010 г.