

© О.Б.Кузьмин, М.О.Пугаева, 2007
УДК 616.61-036.12-08.224

О.Б. Кузьмин, М.О. Пугаева

КАРДИОПРОТЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

O.V. Kuzmin, M.O. Pugaeva

CARDIOPROTECTIVE THERAPY OF PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Кафедра фармакологии Оренбургской государственной медицинской академии, Россия

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, кардиопротективная терапия, ингибиторы АПФ, блокаторы AT_1 -ангиотензиновых рецепторов, β -адреноблокаторы.

Key words: chronic kidney disease, cardioprotective therapy, ACE inhibitors, AT_1 -receptor blockers, β -adrenoceptor blockers.

Улучшение прогноза и снижение смертности больных с хронической болезнью почек (ХБП) от сердечно-сосудистых осложнений является одной из основных задач современной превентивной нефрологии. Сейчас стало очевидным, что формирование ХБП сопровождается нарастающим повреждением сердца, центральных и периферических сосудов, которое ускоряет прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний. Клинически эти нарушения наиболее часто проявляются в ишемической болезни сердца (ИБС), причиной которой является атеросклероз коронарных сосудов, и гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), способствующей его декомпенсации и развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН). Повреждение сердечно-сосудистой системы начинается уже на ранних стадиях ХБП, проявляется существенным увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у лиц с III стадией заболевания и достигает максимума у больных с терминальной почечной недостаточностью, смертность которых от сердечно-сосудистых причин составляет около 50% [1–3].

Прирост сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных с III–V стадиями ХБП предполагает необходимость проведения у них адекватной кардиопротективной терапии с учетом нарастающего повышения риска сердечно-сосудистых осложнений. Между тем, подходы к кардиопротективной терапии таких пациентов во многом остаются неясными, несмотря на широкое применение в качестве нефропротективных средств препаратов, обладающих выраженным кардиопротективным действием. Это касается, прежде всего,

ингибиторов АПФ и антагонистов AT_1 -ангиотензиновых рецепторов, лечебный эффект которых обусловлен угнетением избыточной активности циркулирующей (плазменной) и тканевых ренин-ангиотензин-альдостероновых систем (РААС) сердца, сосудов и почек, а также β -адреноблокаторов 3 поколения, которые не только подавляют активность симпатико-адреналовой системы (САС), но и обладают дополнительными сосудорасширяющими и антиоксидантными свойствами.

В настоящем обзоре обсуждаются результаты клинических исследований, посвященных разработке современных подходов к кардиопротективной терапии больных с ХБП разной степени тяжести.

Нефропротекция как фактор кардиопротективной терапии больных с ХБП

Тесная зависимость сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности больных с ХБП от тяжести нефропатии указывает на прямое участие почек в патогенезе развивающихся у них сердечно-сосудистых осложнений. Действительно, нарастающее повреждение и нарушение функции почек у таких пациентов ведет к включению в механизм формирования у них сердечно-сосудистых расстройств многочисленных факторов риска, которые ускоряют развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний. К ним относятся активация САС, повышение активности циркулирующей и тканевых РААС, увеличение содержания в крови асимметричного диметиларгинина, гомоцистеина и других уремических токсинов, дислипотеидемия, нарушение электролитного

баланса, анемия и т.д. [4–6]. В связи с этим следует ожидать, что адекватная нефропротективная терапия, замедляющая у больных с ХБП прогрессирование почечного повреждения, сама по себе может оказывать кардиопротективный эффект, проявляющийся в снижении риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Этот тезис получил подтверждение при ретроспективной оценке результатов исследований LIFE и RENAAL, в которых изучалась зависимость частоты сердечно-сосудистых осложнений у лиц с ХБП от уровня альбуминурии, отражающей тяжесть повреждения почек при различных видах нефропатий.

Исследование LIFE включало 8206 гипертензивных больных с ГЛЖ, которые для антигипертензивной терапии с целевым уровнем АД менее 140/90 мм рт. ст. получали антагонист AT_1 -ангиотензиновых рецепторов лосартан или β_1 -адреноблокатор атенолол. Из этих пациентов было выделено 6679 лиц, имевших разную степень исходной микроальбуминурии (МАУ) и уровень креатинина крови, не превышавший 160 мкмоль/л. К концу наблюдения, продолжавшегося в среднем 4,8 года, в этой группе больных было отмечено 383 случая смерти от сердечно-сосудистых причин, 344 нефатальных инфарктов миокарда и 479 нефатальных инсультов. Анализ этих данных показал, что у пациентов с высокими исходными значениями МАУ риск смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатальных инфарктов миокарда и инсультов в 3–4 раза выше, чем у больных, имеющих низкие начальные значения этого показателя. Более того, в исследуемой группе больных была выявлена тесная прямая корреляция между степенью снижения МАУ под влиянием длительной антигипертензивной терапии и положительной динамикой сердечно-сосудистой смертности, которая не зависела от возраста пациентов, анамнеза предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний, фрамингемских факторов риска или наличия у них сахарного диабета [7, 8].

Аналогичная закономерность обнаружена и в исследовании RENAAL при ретроспективной оценке связи сердечно-сосудистых исходов с динамикой альбуминурии у 1513 больных сахарным диабетом 2 типа с выраженной дисфункцией почек. В их число были включены лица с отношением альбумин/креатинин в утренней порции мочи, превышавшем 0,3 г/г, и содержанием в крови креатинина 132–264 мкмоль/л, получавшие в течение 3,4 года лосартан в качестве нефропротективного средства. К концу наблюдения выяснилось, что больные с высокой исходной альбуминурией (альбумин/креа-

тинин мочи $\geq 3,0$ г/г) имеют повышенный в 2,7 раза риск госпитализации по поводу обострения ХСН и в 1,92 раза более высокий риск достижения первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда, госпитализация по поводу ХСН или нестабильной стенокардии) по сравнению с пациентами с относительно низким начальным уровнем потери белка с мочой (альбумин/креатинин мочи $< 1,5$ г/г). Мультивариантный анализ подтвердил также, что благоприятная динамика альбуминурии в этой популяции больных является наиболее точным прогностическим показателем вероятных сердечно-сосудистых осложнений: снижение ее на 50% уменьшает число госпитализаций по поводу обострения ХСН на 27% и снижает риск смерти от сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда, ХСН и нестабильной стенокардии на 18% [9].

Эти данные прямо указывают на то, что адекватная нефропротективная терапия гипертензивных больных с ГЛЖ, имеющих МАУ, или больных сахарным диабетом 2 типа с выраженной нефропатией сопровождается эффективной кардиопротекцией, которая способствует существенному снижению у них сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Влияние снижения АД на риск сердечно-сосудистых осложнений у больных с ХБП

Строгий контроль величины АД, направленный на устранение внутриклубочковой гипертензии, является одной из главных целей нефропротективной терапии гипертензивных больных с ХБП. Основанием для такой терапии является наличие у больных МАУ, клинически выраженной альбуминурии (≥ 300 мг/сут, отношение альбумин/креатинин мочи $\geq 0,2$ г/г) и/или концентрации креатинина в крови выше 132 мкмоль/л (1,5 мг/дл) для мужчин или 124 мкмоль/л (1,4 мг/дл) для женщин. Для всех пациентов с I–IV стадиями ХБП рекомендуется целевой уровень АД $< 130/80$ мм рт. ст., при выявлении протеинурии более 1 г/сут – $< 125/75$ мм рт. ст. [10–12]. Недавно K/DOQI рекомендовал больным с V стадией ХБП в качестве целевого преддиализного артериального давления – АД $< 140/90$ мм рт. ст., а постдиализного – АД $< 130/80$ мм рт. ст. [13].

Нормализация повышенного АД у больных с ХБП является также одним из основных факторов, препятствующих прогрессированию ГЛЖ, ИБС и других заболеваний сердечно-сосудистой системы. Однако известно, что избыточное снижение АД пациентам с артериальной гипертонией, вызывающее рефлекторную стимуляцию САС и цирку-

лирующей РААС, сопровождается повышением риска смерти от сердечно-сосудистых причин. Следует также иметь в виду, что кровоснабжение миокарда по коронарным сосудам происходит во время диастолы сердца. Вполне очевидно, что снижение диастолического АД у больных ИБС ниже критических значений может способствовать увеличению риска коронарных событий и развитию инфаркта миокарда. В связи с этим возникает вопрос, не оказывают ли неблагоприятное влияние на риск сердечно-сосудистых осложнений у лиц с ХБП те целевые значения АД, которые рекомендуются им для нефропротективной терапии. В последнее время появились исследования, в которых целенаправленно анализируется зависимость сердечно-сосудистых и почечных исходов в этой популяции больных от степени снижения АД.

Одной из первых стала работа, посвященная ретроспективной оценке результатов исследования IDNT, которое включало 1715 гипертензивных больных с явной диабетической нефропатией (протеинурия $> 0,9$ г/сут, сывороточный креатинин > 264 мкмоль/л), лечившихся блокатором AT_1 -ангиотензиновых рецепторов ирбесартаном или антагонистом кальция амлодипином. Из них были отобраны 1590 пациентов, у которых на фоне лекарственной терапии в течение 2,6 лет контролировалась динамика среднего, систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД). В результате установлено, что риск достижения суммарной почечной конечной точки (удвоение сывороточного креатинина и/или конечная стадия ХБП) неуклонно падает по мере снижения САД с 180 до 120 мм рт. ст. При этом степень риска прогрессирования нарушения функции почек у лиц с САД < 120 мм рт. ст. и у пациентов с САД 121–130 мм рт. ст. практически не отличается. Связь между динамикой ДАД и почечными исходами отсутствует. Однако кардиопротективное действие антигипертензивной терапии сохраняется только при снижении САД примерно до уровня 120 мм рт. ст., так как у больных с САД < 120 мм рт. ст. риск смерти от сердечно-сосудистых причин и ХСН уже превышает аналогичные показатели в общей группе лиц с САД > 120 мм рт. ст. соответственно в 4,06 и 1,8 раза. При уровне ДАД < 85 мм рт. ст. смертность от инфаркта миокарда достоверно возрастает в 1,61 раза [14, 15].

Тесная связь между повышенной смертностью нефрологических больных и низким уровнем АД обнаружена и в обсервационном исследовании, включавшем 860 лиц с III–V стадиями ХБП диабетического и недиабетического происхождения. Для сравнения больные были разделены на отдель-

ные группы с САД < 133 , 133–154, 155–170 и > 170 мм рт. ст. Проведенный затем многофакторный анализ показал, что у лиц с IV–V стадиями ХБП, имеющих САД < 133 мм рт. ст., происходит значительный прирост сердечно-сосудистой смертности до уровня, который даже превышает аналогичный показатель в группе пациентов с САД > 170 мм рт. ст. Увеличение смертности от сердечно-сосудистых причин наблюдается и при низких значениях ДАД. Так, при ДАД, равном 65–75 мм рт. ст., уже отмечается существенный прирост этого показателя по сравнению с лицами, имеющими ДАД > 86 мм рт. ст., а при его снижении < 65 мм рт. ст. сердечно-сосудистая смертность больных возрастает почти в 1,84 раза [16].

Похожие данные получены при изучении зависимости частоты мозговых инсультов от степени снижения АД у гипертензивных больных с III–IV стадиями ХБП. В этом исследовании, продолжавшемся более 2 лет, участвовали 20 358 лиц с артериальной гипертензией, из которых 1549 больных имели СКФ менее 60 мл/мин. По степени снижения АД все пациенты были разделены на группы с САД < 120 , 120–129 и > 130 мм рт. ст. В результате выяснилось, что, независимо от наличия или отсутствия у больных ХБП, снижение САД до 120–129 мм рт. ст. сопровождается нарастающим уменьшением риска развития этого осложнения. Однако при дальнейшем снижении АД риск развития инсульта у больных с умеренной ХБП, в отличие от пациентов с сохраненной функцией почек, возрастает в среднем в 2,51 раза по сравнению с лицами, имеющими САД на уровне 120–129 мм рт. ст. [17].

Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что агрессивная антигипертензивная терапия больных с III–V стадиями ХБП, направленная на эффективную нефропротекцию, сопровождается увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений и повышением смертности от сердечно-сосудистых причин.

Ингибиторы РААС как средства кардиопротективной терапии больных с ХБП

В группу лекарственных средств, подавляющих активность циркулирующей и тканевых РААС, входят ингибиторы АПФ, блокаторы AT_1 -ангиотензиновых рецепторов и антагонисты альдостерона, препятствующие избыточному возбуждению минералкортикоидных рецепторов сердца, сосудов и почек. Первые две группы препаратов, обладающие выраженными кардио- и нефропротективными свойствами, широко применяются для лечения сердечно-сосудистых и почечных заболеваний.

В общей популяции больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями ингибиторы АПФ эффективно снижают риск смерти и других сердечно-сосудистых осложнений у больных с дисфункцией ЛЖ после перенесенного инфаркта миокарда [18, 19]. Препараты этой группы значительно повышают также выживаемость пациентов с ХСН и поэтому показаны всем больным при любой этиологии и стадии этого процесса [20]. Подобные кардиопротективные эффекты характерны и для блокаторов AT_1 -ангиотензиновых рецепторов, которые по своей клинической эффективности у постинфарктных больных с дисфункцией ЛЖ и больных ХСН с низким сердечным выбросом сравнимы с ингибиторами АПФ [21–23]. Эффективность ингибиторов АПФ при ИБС без ХСН или дисфункции ЛЖ подвергалась сомнению, однако мета-анализ результатов лечения ингибиторами АПФ 33 960 таких больных в длительных контролируемых исследованиях подтвердил их способность снижать сердечно-сосудистую смертность, риск развития инфаркта миокарда и инсульта и в этой группе пациентов [24].

У больных с ХБП ингибиторы РААС также оказывают кардиопротективный эффект, но спектр их кардиопротективной активности имеет некоторые особенности.

Об этом свидетельствуют результаты исследования RENAAL, которое первоначально было посвящено изучению нефро- и кардиопротективных свойств лосартана при добавлении его к обычной антигипертензивной терапии больных сахарным диабетом 2 типа с явной нефропатией. Через 3,4 года лечения в группе пациентов, принимавших лосартан, был отмечен достаточно выраженный нефропротективный эффект, который, однако, не сопровождался существенным улучшением показателей сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности за исключением достоверного снижения на 32% числа госпитализаций больных по поводу ХСН [25]. Аналогичные результаты получены и в исследовании IDNT, в котором был проведен сравнительный анализ влияния ирбесартана и амлодипина на сердечно-сосудистые исходы в похожей по составу группе пациентов, состоявшей из гипертензивных больных с выраженной диабетической нефропатией. Спустя 2,6 года лечения было установлено, что ирбесартан при добавлении к обычной антигипертензивной терапии также достоверно уменьшает частоту госпитализаций по поводу ХСН на 28% по сравнению с группой плацебо и на 35% по сравнению с группой амлодипина, но не оказывает заметного влияния на другие показатели сердечно-сосудистой заболеваемости

и смертности [28]. Эти данные предполагают, что кардиопротективный эффект блокаторов AT_1 -ангиотензиновых рецепторов при включении их в антигипертензивную терапию больных сахарным диабетом 2 типа с нефропатией ограничивается в основном замедлением темпов развития и прогрессирования ХСН.

Значительно более высокая кардиопротективная активность выявляется у ингибиторов РААС в группе недиабетических больных с III–IV стадиями ХБП, имеющих различные клинические проявления ИБС.

В исследовании PEACE, продолжавшемся около 5 лет, проведено сравнение исходов лечения трандалаприлом 1355 пациентов со стабильной стенокардией без систолической дисфункции ЛЖ, имевших СКФ менее 60 мл/мин, и 6935 аналогичных больных с сохраненной функцией почек. Результаты этой работы не только подтвердили тесную связь дисфункции почек и повышенной смертности больных ИБС от сердечно-сосудистых причин, но и убедительно показали, что добавление к лечению ингибитора АПФ способствует улучшению прогноза жизни больных с умеренной ХБП, снижая у них общую и сердечно-сосудистую смертность в среднем на 27% [27]. Высокая кардиопротективная активность препаратов этого ряда продемонстрирована и в исследовании SAVE, которое было посвящено сравнению влияния каптоприла на динамику сердечно-сосудистых осложнений после перенесенного инфаркта миокарда у 719 лиц с III–IV стадиями ХБП и 1464 пациентов с СКФ более 75 мл/мин. В качестве конечной точки использовался комбинированный показатель, включавший смерть от сердечно-сосудистых причин, развитие ХСН и повторный инфаркт миокарда. В конце наблюдения, продолжавшегося 3,5 года, общее количество всех сердечно-сосудистых событий в первой и второй группах пациентов составило соответственно 5,5 и 12,4 на 100 больных, что свидетельствует о более выраженном кардиопротективном действии ингибиторов АПФ у лиц с ХБП [28]. Похожий кардиопротективный эффект выявляется и при назначении гипертензивным больным с умеренной ХБП, перенесшим инфаркт миокарда или инсульт, блокатора AT_1 -ангиотензиновых рецепторов кандесартана. Спустя 3 года лечения в этой группе пациентов общее количество инфарктов миокарда, инсультов и госпитализаций по поводу ХСН оказалось в среднем на 17,6% меньше, чем в группе больных, не имевших ранее в анамнезе инфаркта миокарда или нарушение мозгового кровообращения. Особенно благоприятное влияние кандесартан оказывал на динамику развития ХСН,

уменьшая число госпитализаций по ее поводу на 66,4% [29].

Сведения о кардиопротективной активности ингибиторов РААС у пациентов с конечной стадией ХБП, оказались менее определенными.

Самой крупной в этом плане стала работа, в которой в течение 2 лет изучалось влияние фозиноприла на сердечно-сосудистые исходы у 196 додиализных больных с V стадией заболевания, большинство из которых имели повышенное АД. Группу сравнения составил 201 больной, получавший обычную терапию. К концу наблюдения, несмотря на более выраженный антигипертензивный эффект у лиц, лечившихся ингибитором АПФ, между двумя группами пациентов не было выявлено существенной разницы в общем количестве сердечно-сосудистых осложнений, включая смерть от сердечно-сосудистых причин, госпитализацию по поводу ХСН, нефатальные инфаркты миокарда и инсульты [30]. В то же время имеются данные о том, что ингибиторы АПФ и блокаторы AT_1 -ангиотензиновых рецепторов оказывают благоприятное влияние на смертность додиализных больных с тяжелой дисфункцией почек, госпитализированных по поводу обострения ХСН. Назначение ингибиторов РААС таким пациентам снижает 30-дневную смертность во время пребывания их в стационаре в среднем на 55%. Последующий амбулаторный прием этих препаратов в течение 1 года ведет к дополнительному снижению этого показателя еще на 28% [31].

Сведения относительно кардиопротективных свойств ингибиторов РААС у больных, получающих диализную терапию, также неоднозначны. Так, согласно данным А.К. Berger и соавт., добавление ингибитора АПФ или блокатора AT_1 -ангиотензиновых рецепторов к лекарственной терапии диализных больных, госпитализированных по поводу обострения ХСН, не оказывает заметного влияния на их смертность как после 30-дневного пребывания в стационаре, так и спустя 1 год амбулаторного лечения [31]. С другой стороны показано, что назначение лицам, находящимся на хронической

гемодиализной терапии, антагониста AT_1 -ангиотензиновых рецепторов кандесартана, оказывает выраженный кардиопротективный эффект, который спустя 19 месяцев лечения сопровождается достоверным снижением случаев нестабильной стенокардии, инфарктов миокарда, ХСН и внезапной смерти по сравнению с контрольной группой пациентов [32].

Таким образом, результаты, полученные в длительных контролируемых исследованиях, позволяют считать, что у недиабетических больных с III–IV стадиями ХБП, имеющих клинические проявления ИБС, ингибиторы АПФ и заменяющие их блокаторы AT_1 -ангиотензиновых рецепторов эффективно снижают смертность от сердечно-сосудистых причин, препятствуя развитию ХСН, инфаркта миокарда и, в меньшей степени, инсульта. Антагонисты AT_1 -ангиотензиновых рецепторов обладают также достаточно выраженным кардиопротективным действием у гипертензивных больных сахарным диабетом 2 типа с явной нефропатией, которое проявляется в замедлении прогрессирования ХСН. Способны ли ингибиторы РААС оказывать кардиопротективный эффект у пациентов с конечной стадией ХБП остается неясным, хотя они рекомендуются в качестве антигипертензивных препаратов первой линии для лечения диализных больных, имеющих ХСН или перенесенный инфаркт миокарда (таблица).

Блокаторы β_1 -адренорецепторов и кардиопротективная терапия больных с ХБП

Современные β -адреноблокаторы представляют собой большую группу лекарственных средств с разнообразными фармакологическими свойствами. Наиболее известными из них являются традиционные β -адреноблокаторы 1 и 2 поколений, отличающиеся различной селективностью к β_1 -адренорецепторам миокарда, почек и других органов. В последнее время в клиническую практику внедрены препараты 3 поколения, среди которых наибольший интерес представляют небиволол и, особенно, карведилол, обладающий дополнительными

Антигипертензивные средства у диализных больных [33]

Показания	Препараты выбора	Не рекомендуются
Хроническая сердечная недостаточность После инфаркта миокарда Гипертрофическая кардиомиопатия, диастолическая дисфункция ЛЖ Хронические обструктивные заболевания легких Ишемическая кардиомиопатия, стенокардия	БРА, иАПФ, β -АБ иАПФ, β -АБ БКК, β -АБ БРА, иАПФ, БКК β -АБ, иАПФ, БРА, БКК	Прямые вазодилататоры Прямые вазодилататоры, α -АБ β -АБ Прямые вазодилататоры

Примечание: БРА – блокаторы AT_1 -ангиотензиновых рецепторов, иАПФ – ингибиторы ангиотензин 1-превращающего фермента, β -АБ – β -адреноблокаторы, БКК – блокаторы Ca^{2+} -каналов, α -АБ – α -адреноблокаторы.

сосудорасширяющими, антиоксидантными и противовоспалительными свойствами.

Препараты этого ряда оказывают выраженный кардиопротективный эффект и поэтому широко применяются для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений и улучшения прогноза жизни у больных с артериальной гипертонией и ИБС [34]. На основании результатов длительных, контролируемых исследований β -адреноблокаторы бисопролол, метопролол-сукцинат и карведилол рекомендованы для лечения всем больным со стабильным течением ХСН, получающим стандартную терапию и не имеющих противопоказаний к их применению [20]. Карведилол, пропранолол и тимолол существенно увеличивают также выживаемость больных с дисфункцией ЛЖ после перенесенного инфаркта миокарда, уменьшая у них риск внезапной смерти и частоту госпитализаций по поводу обострения ХСН [35, 36].

β -Адреноблокаторы занимают важное место среди лекарственных средств для лечения больных с ХБП, поскольку не только обеспечивают оптимальную кардиопротекцию при ИБС и некоторых формах ХСН, но и помогают при подключении к другим антигипертензивным препаратам достичь целевые уровни АД, необходимые для эффективной нефропротекции. Более того, карведилол и другие современные β -адреноблокаторы 3 поколения сами по себе способны оказывать достаточно выраженный нефропротективный эффект, который не зависит от их антигипертензивного действия и проявляется у больных с диабетической и гипертонической нефропатией, получающих ингибиторы АПФ или блокаторы AT_1 -ангиотензиновых рецепторов [37, 38].

В недавней работе M.Chonchol и соавт. проведена суммарная оценка эффективности предотвращения карведилолом, метопрололом и атенололом случаев внезапной смерти в группе лиц с легкой дисфункцией почек (СКФ < 75 мл/мин), выделенных из 1218 постинфарктных пациентов с клинически выраженной левожелудочковой ХСН. Мультивариантный анализ, проведенный после 2-летнего периода наблюдения, подтвердил, что у больных, имеющих II стадию ХБП, примерно в 2 раза увеличивается риск внезапной смерти от сердечных аритмий, в то время как длительная терапия β -адреноблокаторами достоверно снижает его к концу лечения в среднем на 39,0 % [39].

Большинство других исследований, посвященных изучению кардиопротективных свойств этих препаратов при ХБП, в основном касаются уремических больных, которые имеют наиболее высокий риск смертности от сердечно-сосудистых осложнений.

Недавно были опубликованы результаты крупномасштабного эпидемиологического исследования, одной из задач которого была оценка влияния длительной антигипертензивной терапии различными лекарственными средствами, включая ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов и другие препараты, на показатели выживаемости 11142 гемодиализных больных, входивших ранее в базу данных USRDS. Анализ полученных результатов показал, что из всех классов лекарственных препаратов клинически наиболее эффективными в этой группе пациентов являются β -адреноблокаторы, длительное применение которых способствует снижению риска общей смертности, включающей главным образом смертность от сердечно-сосудистых и почечных причин, в среднем на 28% [40].

Сведения о кардиопротективном действии β -адреноблокаторов у пациентов, получающих диализную терапию, пока ограничиваются в основном данными об их влиянии на динамику развития и прогрессирования ХСН.

В одной из таких работ проведено сравнение исходов длительного лечения этими препаратами 2550 гемодиализных больных, разделенных на группы лиц с клиническими признаками ХСН и не имевших ранее в анамнезе клинических проявлений этого синдрома. В результате установлено, что β -адреноблокаторы относительно малоэффективны как средства профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных с уже сформировавшейся ХСН, но снижают на 31% риск развития ХСН, сердечно-сосудистой и общей смертности у пациентов, не имевших ранее клинических признаков сердечной недостаточности [41]. По данным, полученным в небольшой группе гемодиализных больных с ХСН разной степени тяжести, кардиопротективный эффект β -адреноблокатора карведилола достаточно хорошо выражен уже спустя 6 месяцев лечения. К этому времени у пациентов отмечается достоверное улучшение фракции выброса ЛЖ, других показателей центральной гемодинамики, уменьшается выраженность клинических симптомов ХСН и повышается качество жизни [42]. Особенно эффективным карведилол оказался у уремических больных с дилатационной кардиомиопатией. Добавление этого препарата к лекарственной терапии оказывает у таких пациентов благоприятное влияние не только на процессы ремоделирования миокарда, но спустя 2 года лечения почти в 2 раза снижает их сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, способствуя уменьшению числа случаев фатальных инфарктов миокарда, инсультов и госпитализаций по поводу обострения ХСН [43, 44].

В целом, β -адреноблокаторы рассматриваются сейчас в качестве основных лекарственных средств для достижения целевых уровней АД и профилактики сердечно-сосудистых осложнений у лиц, получающих хроническую диализную терапию (таблица). Однако прямые доказательства способности этих препаратов снижать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у додиализных больных с III–V стадиями ХБП отсутствуют. Практические рекомендации по их применению в этих группах пациентов основываются на результатах контролируемых исследований, выполненных в общей популяции больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9 [Suppl 12]: S16-S23
2. Excerpts from the United States Renal Data System's 2000 Annual Report: Atlas of end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2000; 36 [Suppl 2]: S1-S137
3. Go AS, Chertow GM, Fan D et al. Chronic kidney disease and the risks of the death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351 (13): 1296-1306
4. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC et al. Kidney disease as a factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American heart association, councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, epidemiology and prevention. *Circulation* 2003; 108 (17): 2154-2169
5. Карабаева АЖ, Каюков ИГ, Есаян АМ, Смирнов АВ. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система при хронической болезни почек. *Нефрология* 2006; 10 (4): 43-47
6. Кузьмин ОБ. Хроническая болезнь почек и состояние сердечно-сосудистой системы. *Нефрология* 2007; 11 (1): 28-37
7. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients. *Hypertension* 2005; 45 (2): 198-202
8. Olsen MH, Wachtell K, Ibsen H et al. Reductions in albuminuria and in electrocardiographic left ventricular hypertrophy independently improve prognosis in hypertension: the LIFE study. *J Hypertens* 2006; 24 (4): 775-781
9. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving H-H et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004; 110 (8): 921-927
10. Chobanian A, Bakris GL, Black HR et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003; 42 (6): 1206-1252
11. Guidelines Committee. 2003 European Society of hypertension / European Society of cardiology guidelines for management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21 (6): 1011-1053
12. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43 [Suppl 1]: S1-S290
13. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45 [Suppl 3]: S49-S57
14. Pohl M, Blumenthal S, Cordonnier D et al. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT): clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (10): 3027-3037
15. Berl T, Hunsicker L, Lewis J et al. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial. *J Am Soc Nephrol* 2005; 7 (10): 2170-2179
16. Kovesdy CP, Trivedi BK, Kalantar-Zadeh K, Anderson JE. Association of low blood pressure with increased mortality in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (5): 1257-1262
17. Weiner DE, Tighiouart H, Levey AS et al. Lowest systolic blood pressure is associated with stroke in stages 3 to 4 chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (3): 960-967
18. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Result of the survival and enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327 (3): 669-677
19. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet* 1993; 342 (8875): 821-828
20. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). *Журнал Сердечная недостаточность* 2007; 8 (1): 4-41
21. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ et al. Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators: valsartan, captopril or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction or both. *N Engl J Med* 2003; 349 (19): 1893-1906
22. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D et al. Comparison of enalapril, lisinopril and their combination in congestive heart failure: Randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. *Circulation* 1999; 100 (8): 1056-1064
23. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial – The Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 356 (9215): 752-760
24. Danchin N, Cucherat M, Thuillez C et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease and absence of heart failure or left ventricular systolic dysfunction: an overview of long-term randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166 (7): 787-796
25. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345 (12): 861-869
26. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB et al. Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann Intern Med* 2003; 138 (7): 542-549
27. Solomon SD, Rice MM, Jablonski K et al. Renal function and effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with chronic stable coronary disease in the Prevention of Events with ACE inhibition (PEACE) trial. *Circulation* 2006; 114 (1): 26-31
28. Tokmakova MP, Skali H, Kenchaiah S et al. Chronic kidney disease, cardiovascular risk and response to angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction: the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) study. *Circulation* 2004; 110 (24): 3667-3673
29. Nakamura T, Kanno Y, Takenaka T, Suzuki H. An angiotensin receptor blocker reduces the risk of congestive heart failure in elderly hypertensive patients with renal insufficiency. *Hypertens Res* 2005; 28 (5): 415-423
30. Zannad F, Kessler M, Leheret P et al. Prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease: results of randomized trial for future studies. *Kidney Int* 2006; 70 (7): 1318-1324
31. Berger AK, Duval S, Manske C et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients with congestive heart failure and chronic kidney disease. *Am Heart J* 2007; 153 (6): 1064-1073
32. Takanashi A, Takase H, Toriyama T et al. Candesartan,

an angiotensin II type-1 receptor blocker, reduces cardiovascular events in patients on chronic hemodialysis: a randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (9): 2507-2512

33. Locatelli F, Covic A, Chazot C et al. Hypertension and cardiovascular risk assessment in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (5): 1058-1068

34. Black HP, Sica DA. Modern perspective of beta-blockers use in hypertension: clinical trials and their influence on clinical practice. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007; 4 [Suppl 4]: 10-18

35. Domanski MJ, Krause-Steinrauf H, Massie BM et al. A comparative analysis of the results from 4 trials of beta-blocker therapy for heart failure: BEST, CIBIS-II, MERIT-HF and COPERNICUS. *J Card Fail* 2003; 9 (5): 354-363

36. Беленков ЮН. Современные подходы к лечению ХСН. *Серд недостаточность* 2001; 2 (1): 6-7

37. Кузьмин ОБ, Пугаева МО, Жежа ВВ. Нефропротективная терапия гипертензивных больных с хронической болезнью почек: есть ли в ней место для β -адреноблокаторов третьего поколения и агонистов I_1 -имидазолиновых рецепторов? *Нефрология* 2006; 10 (2): 18-27

38. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE et al. Differential effects of β -blockers on albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Hypertension* 2005; 46 (6): 1309-1315

39. Chonchol M, Goldenberg I, Moss AJ et al. Risk factors for sudden cardiac death in patients with chronic renal insufficiency and left ventricular dysfunction. *Am J Nephrol* 2007; 27 (1): 7-14

40. Foley RN, Herzog CA, Collins AG. Blood pressure and long-term mortality in United States hemodialysis patients: USRDS waves 3 and 4 study. *Kidney Int* 2002; 62 (5): 1784-1790

41. Abbot KC, Trespalacios FC, Agodoa LY et al. β -Blockers use in long-term dialysis patients. *Arch Intern Med* 2004; 164 (22): 2465-2571

42. Синозерская ВА, Назаренко ЕА, Бородулина ЛА. Оценка влияния терапии карведилолом на сердечно-сосудистую систему у пациентов на программном гемодиализе. *Нефрология* 2006; 8 (3): 259-261

43. Nakayama M, Ishii A, Takeuchi F, Nakano H. Efficacy of additional low-dose carvedilol in maintenance hemodialysis patients with asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. *J Cardiol* 2006; 47 (6): 285-291

44. Cice G, Ferrara L, D'Andrea A et al. Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy. A prospective, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 (9): 1438-1444

Поступила в редакцию 14.05.2007 г.

Принята в печать 22.06.2007 г.