

ТОРМОЖЕНИЕ ПОЧЕЧНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ: РОЛЬ БЛОКАТОРОВ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II

В.В. Фомин*

Кафедра терапии и профессиональных заболеваний Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, 119881 Москва, ул. Россолимо, 11-а

Торможение почечных нарушений при сердечно-сосудистых заболеваниях: роль блокаторов рецепторов ангиотензина II

В.В. Фомин*

Кафедра терапии и профессиональных заболеваний Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, 119881 Москва, ул. Россолимо, 11-а

Представлены механизмы развития почечного поражения при сердечно-сосудистых заболеваниях, главным из которых является эндотелиальная дисфункция. Она связана с различными факторами: артериальной гипертонией, инсулинорезистентностью, сахарным диабетом 2-го типа, дислипотеидемией, ожирением. Обсуждены подходы к предупреждению поражения почек и сердечно-сосудистых осложнений с фокусом на использование блокаторов рецепторов ангиотензина II.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые осложнения, хроническая болезнь почек, дисфункция эндотелия, микроальбуминурия, блокаторы рецепторов ангиотензина II.
РФК 2008;5:85-90

Inhibition of kidney disorders in cardiovascular diseases: the role of angiotensin II receptor blockers

V.V. Fomin*

Chair of Therapy and Occupational Diseases, Moscow Medical Academy named after M.I. Setchenov, Rossolimo ul., 11-a, Moscow, 119881 Russia

Mechanisms of renal disorders in cardiovascular diseases are presented. The main of these mechanisms is an endothelium dysfunction. It is related with some factors: arterial hypertension, insulin resistance syndrome, diabetes type 2, dyslipidemia, obesity. Approaches to prevention of kidney disorder and cardiovascular complications are discussed with focus on usage of angiotensin II receptor blockers.

Key words: cardiovascular complications, chronic kidney disease, endothelium dysfunction, microalbuminuria, angiotensin II receptor blockers.

Rational Pharmacother. Card. 2008;5:85-90

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): E-mail: fomin_vic@mail.ru

Общепризнано, что сердечно-сосудистые осложнения (ССО) и хроническая почечная недостаточность (ХПН) имеют общие факторы риска – артериальную гипертонию (АГ), метаболический синдром (МС), сахарный диабет 2-го типа (СД), курение. В свою очередь, при поражении почек всегда констатируют дальнейший рост риска сердечно-сосудистых осложнений. Во многом это обусловлено появлением ассоциированных со стойким снижением скорости клубочковой фильтрации факторов риска (анемия, гипергомоцистеинемия, нарушения фосфорно-кальциевого обмена). Именно поэтому маркеры почечного поражения (повышение мочевого экскреции альбумина, в том числе микроальбуминурия, снижение скорости клубочковой фильтрации, гиперкреатининемия) могут претендовать на роль интегральных маркеров неблагоприятного прогноза в общей популяции. При этом они отражают высокую вероятность как сердечно-сосудистых осложнений, так и необратимого ухудшения почечной функции. Концепция кардио-ренальных взаимоотношений предполагает возможность наличия интегральных терапевтических подходов, действующих на общие для сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и почечного поражения звенья патогенеза. Таким образом, они позволяют предупредить как сердечно-сосудистые события, так и терминальную почечную недостаточность [1, 2].

Следовательно, мониторинг параметров, отражающих поражение почек (альбуминурия) и состояние фильтрационной функции почек (креатининемия, ско-

рость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формулам Cockcroft-Gault и/или MDRD), становится одной из приоритетных задач не только нефролога, но также и кардиолога, врача общей практики. Последние осуществляют длительное амбулаторное ведение больных АГ, а также метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа. Именно поэтому признаки поражения почек детально обсуждаются в Рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертонии [3]. Принципы скрининга и мониторинга функционального состояния почек, а также профилактика его ухудшения детально изложены также в специальных Рекомендациях [4].

Микроальбуминурия как признак поражения почек

Первоочередным маркером почечного поражения, выявляемым уже при скрининговом обследовании, является микроальбуминурия (МАУ). Увеличение экскреции альбумина с мочой является последствием нарушений межклеточных взаимодействий в капиллярных петлях почечных клубочков, связанных с глобальной дисфункцией гломерулярных эндотелиоцитов [1]. Как правило, расстройство функции эндотелия носит не только «локально-почечный», но и генерализованный характер. Именно поэтому у лиц с микроальбуминурией возрастает риск сердечно-сосудистых осложнений: острого инфаркта миокарда, мозгового инсульта и хронической сердечной недостаточности [5].

Эндотелиоцит представляет собой основную мишень

для факторов, предрасполагающих к микроальбуминурии. Повышение АД сопровождается увеличением воздействия на эндотелий гемодинамического удара (shear stress). В условиях последнего эндотелиоциты растягиваются, постепенно нарушаются взаимодействия между ними. Сам по себе гемодинамический удар способен приводить к увеличению экспрессии эндотелиальными клетками некоторых вазоактивных молекул. Среди них молекулы с преимущественно вазоконстрикторными свойствами (ангиотензин II, эндотелин-1) молекул адгезии (VCAM-1), компонентов эндотелий-зависимого звена гемостаза (ингибитор активатора плазминогена типа 1) [6]. Росту экскреции альбумина с мочой способствует, в первую очередь, повышение систолического АД [7].

Вазоактивные молекулы, участвующие в патогенезе АГ и вовлечении органов-мишеней, также непосредственно индуцируют нарушение функции эндотелиоцитов. Повреждающее действие на эти клетки оказывают перекиси и свободные кислородные радикалы, образующиеся особенно интенсивно у курильщиков. Также в этом задействованы липопротеиды низкой (ЛНП) и очень низкой плотности (ЛОНП), липопротеид (а), триглицериды, избыток глюкозы, инсулина и конечные продукты гликозилирования [8]. Эффектами последних во многом объясняют выраженность эндотелиальной дисфункции у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа, прежде всего декомпенсированным.

Особое значение в формировании дисфункции эндотелия придают адипокинам – биологически активным веществам, продуцируемым адипоцитами, относящимися к пулу бурой жировой ткани, преобладающему при абдоминальном ожирении. Нарушению функции эндотелиоцитов принадлежит ведущая роль в патогенезе поражения почек, ассоциированного с абдоминальным ожирением, при котором также максимален риск сердечно-сосудистых осложнений. Среди медиаторов дисфункции эндотелия при ожирении называют и лептин – «гормон насыщения», накапливающийся у этих пациентов в условиях типичного феномена лептинорезистентности. Также среди медиаторов дисфункции эндотелия указывают альфа-фактор некроза опухолей (ФНО- α), интерлейкин-6, резистин и другие адипокины [9].

Расстройство эндотелий-зависимой вазодилатации и микроальбуминурию у молодых больных абдоминальным ожирением удается обнаружить и тогда, когда отсутствуют проявления АГ и инсулинорезистентности. Среди молодых мужчин, имеющих абдоминальное ожирение и нормальное АД, не имеющих инсулинорезистентности, выявлено нарастание частоты МАУ по мере увеличения сывороточной концентрации лептина [10]. У части этих больных радиоизотопная

сцинтиграфия почек демонстрировала значительное снижение почечного плазмотока после однократного приема каптоприла. Это свидетельствует об истощении почечного функционального резерва, указывающего на наличие расстройств внутрпочечной гемодинамики из-за дисфункции гломерулярных эндотелиоцитов. Именно у пациентов с истощенным почечным функциональным резервом были зарегистрированы максимальные значения и других маркеров нарушений функции эндотелиоцитов, в частности плазменной концентрации эндотелина-1. Также у них отмечено выраженное ухудшение показателя эндотелий-зависимой вазодилатации [10].

Роль дисфункции эндотелия в поражении почек

Нарушение функции эндотелия, таким образом, представляет собой одно из центральных звеньев патогенеза почечного поражения, в том числе его ранних этапов. Они характеризуются сохранной или умеренно сниженной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), соответствующей III стадии хронической болезни почек по классификации K-DOQI. Микроальбуминурия является одним из наиболее надежных маркеров дисфункции эндотелиоцитов, отражая высокую вероятность не только ухудшения функции почек, но и угрожающих жизни сердечно-сосудистых осложнений.

Указывая на ранние стадии поражения почек, например при АГ, микроальбуминурия одновременно свидетельствует о высоком риске развития ХСН, ИМ и мозгового инсульта. Именно поэтому выявление микроальбуминурии – один из наиболее достоверных подходов к определению риска ССО. Проведено наблюдение в течение 10 лет за 2085 представителями общей популяции, не страдавшими ишемической болезнью сердца (ИБС), СД, хроническими заболеваниями почек и инфекциями мочевыводящих путей [11]. Оказалось, что повышение мочевого экскреции альбумина ассоциировано с достоверным увеличением вероятности ИБС.

Вовлечение других органов-мишеней при АГ (миокард и сосудистая стенка), как правило, происходит параллельно с нарастанием дисфункции эндотелия. Признаком последней можно считать увеличение экскреции альбумина с мочой. Вместе с тем, именно у больных с МАУ выраженность поражения других органов-мишеней часто оказывается наибольшей. Так, частота гипертрофии левого желудочка при АГ с МАУ может достигать 55%, гипертонической ретинопатии – 69% [12]. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) является наиболее надежным эхокардиографическим признаком гипертрофии левого желудочка. Связь между МАУ и увеличением ИММЛЖ подтверждена результатами анализа популяции пациентов с АГ

высокого риска, включенных в исследование LIFE [13]. В нескольких клинических исследованиях установлена ассоциация МАУ с увеличением жесткости сосудистой стенки, проявляющимся нарастанием каротидно-феморальной скорости пульсовой волны свыше 12 м/с [14].

Периодическому обследованию на наличие МАУ, таким образом, подлежат все лица с высоким или очень высоким риском ССО. Особенно это относится к пациентам, страдающим АГ, в том числе впервые выявленной. Определение МАУ в динамике, в свою очередь, может быть рассмотрено в качестве одного из способов оценки эффективности лечебных и профилактических мероприятий.

Фильтрационная функция почек

Оценка СКФ расчетными методами (формулы Cockcroft-Gault, MDRD) [3, 4] со своевременным выявлением ее снижения менее 60 мл/мин/1,73 м² применяется для оценки долгосрочного прогноза у больных АГ. При этом оценивается риск не только терминальной почечной недостаточности, но и вероятности ССО [1]. Указанное ухудшение фильтрационной функции почек, выявляемое еще при нормальной креатининемии, соответствует 3-й и последующим стадиям хронической болезни почек. Последнее предложено National Kidney Foundation (США) для описания общепопуляционных закономерностей течения хронических нефропатий и выделения эпидемиологически значимых факторов риска терминальной почечной недостаточности [15, 16]. АГ и другие сердечно-сосудистые факторы риска представляют собой одни из наиболее важных детерминант хронической болезни почек, распространенность которой неуклонно возрастает. Так, по данным регистра NHANES III, величина СКФ ниже 60 мл/мин регистрируется не менее чем у 13% представителей общей популяции, не страдающих СД типа 1 и 2 [17].

Как сказано выше, прогностическое значение стойкого снижения СКФ при АГ не исчерпывается только повышением вероятности необратимого ухудшения функции почек. Оно также заключается в существенном росте риска сердечно-сосудистых осложнений. В популяционном исследовании Health, Aging, and Body Composition Study, включавшем 1124 афроамериканца и 1676 белых пожилых жителей США оценивалась зависимость риска возникновения ХСН от уровня СКФ [18]. Показано, что в группе с наименьшей (<59,2 мл/мин) по сравнению с наибольшей (>86,7 мл/мин) расчетной СКФ вероятность ХСН возросла в 1,8 – 2,7 раза [18]. Своевременное обнаружение сниженной СКФ при АГ необходимо для устранения предрасполагающих факторов (повышенное АД, ожирение, курение, инсулинорезистентность и нарушения обмена липопротеидов), а также для своевременной коррекции антигипертензивной терапии.

Роль блокаторов рецепторов ангиотензина II

Первоначальное отношение к блокаторам рецепторов ангиотензина II (БРА) как более дорогостоящей замене ингибиторов АПФ, применение которых оправдано только при непереносимости последних, за последние 10 лет изменилось. Теперь не вызывает сомнения тот факт, что БРА являются антигипертензивными препаратами первого ряда. Показания к назначению БРА значительно расширились и включают в настоящее время, прежде всего, различные варианты АГ высокого и очень высокого риска. Устраняя нежелательные последствия взаимодействия избытка ангиотензина II, особенно его тканевого пула, с рецепторами 1-го типа, эти препараты обладают выраженной способностью тормозить прогрессирование поражения органов-мишеней [19, 20]. Органопротективные свойства БРА стали впервые предметом специального обсуждения после публикации результатов исследования LIFE [21]. В последнее были включены больные АГ очень высокого сердечно-сосудистого риска, обусловленного наличием гипертрофии левого желудочка. Ориентируясь на результаты этого исследования, можно утверждать, что при АГ очень высокого риска БРА снижают частоту сердечно-сосудистой смертности и ИМ в большей степени, чем бета-адреноблокаторы. Достоверное превосходство лозартана было отмечено, главным образом, у пациентов, страдавших СД 2-го типа. Так, по сравнению с ателололом, риск сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта у них уменьшался на 24% ($p=0,031$), сердечно-сосудистая смертность снижалась на 37% ($p=0,028$) [21]. Степень снижения АД при применении ателолола и лозартана была сопоставимой. Это позволяет утверждать связь более выраженного положительного влияния БРА на прогноз у больных АГ очень высокого риска с устранением им эффектов тканевого звена ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [22].

В дальнейшем возможность замедлять темп поражения органов-мишеней с помощью БРА была с еще большей убедительностью продемонстрирована у пациентов с диабетическим поражением почек.

Ирбесартан – блокатор рецепторов ангиотензина II, ставший объектом изучения в крупных контролируемых исследованиях, включавших пациентов с разными стадиями диабетического почечного поражения. Результаты этих исследований могут быть полностью экстраполированы на практику ведения всех пациентов с АГ очень высокого риска. Именно назначение ирбесартана в качестве базисного антигипертензивного препарата зачастую позволяет рассчитывать на реальное улучшение долгосрочного прогноза у таких пациентов. Следует подчеркнуть, что ирбесартан – единственный БРА, эффективность которого оценена на всех

этапах почечного поражения от потенциально устранимой МАУ (исследование IRMA 2) до протеинурии с ХПН (исследование IDNT). При последних ирбесартан сохранил свою способность тормозить необратимое ухудшение фильтрационной почечной функции, не приводя к опасному для жизни дальнейшему нарастанию креатининемии и гиперкалиемии.

Значительный опыт использования ирбесартана накоплен при тяжелом (протеинурия >1 г/сутки, умеренная гиперкреатининемия) диабетическом поражении почек. Среди 1554 больных диабетической нефропатией, включенных в исследование IDNT, у значительной части отмечено ухудшение фильтрационной функции почек (креатининемия, в среднем, составляла 1,7 мг/дл), а протеинурия достигала нефротического уровня (в среднем, 4,2 г/сутки) [23]. Пациенты были рандомизированы к приему ирбесартана (300 мг/сутки), длительно действующего дигидропиридинового антагониста кальция амлодипина (10 мг/сутки) или плацебо (стандартная антигипертензивная терапия). В качестве целевого уровня АД был определена величина $< 135/85$ мм рт. ст. Контроль АД считали адекватным при снижении систолического АД (САД) на 10 мм рт. ст. у больных с исходным САД > 145 мм рт.ст. [23].

В течение периода наблюдения (в среднем, 2,3 года) у больных, получавших ирбесартан, было отмечено снижение риска терминальной почечной недостаточности на 23% по сравнению с другими группами. При сопоставлении с группой плацебо оказалось, что с назначением ирбесартана риск удвоения уровня сывороточного креатинина уменьшился на 33% ($p=0,003$). При сопоставлении с амлодипином риск двукратного роста креатининемии при назначении ирбесартана снижался на 37% ($p<0,001$) [24].

Достоверных различий в выраженности влияния ирбесартана, амлодипина и антигипертензивных препаратов, использовавшихся в качестве плацебо, на риск ССО в исследовании IDNT продемонстрировать не удалось. Тем не менее, прием амлодипина сопровождался снижением частоты острого инфаркта миокарда на 42% ($p=0,02$) по сравнению с пациентами из группы плацебо. В свою очередь, ирбесартан обуславливал снижение заболеваемости ХСН на 38% ($p=0,048$) в сопоставлении с теми, кто принимал плацебо, и на 35% ($p=0,004$) по сравнению с получавшими амлодипин [25].

Данные, полученные в исследовании IDNT, уточнили некоторые закономерности прогрессирования диабетической нефропатии и формирования ССО при сахарном диабете 2-го типа. Таким образом, были более четко обоснованы подходы к их устранению. Так, еще раз была продемонстрирована польза от достижения целевых величин АД. Достижимое с помощью анти-

гипертензивных препаратов снижение систолического АД до 120 мм рт.ст. приводило к значительному улучшению общего и «почечного» прогноза независимо от исходного состояния фильтрационной функции почек. У пациентов с систолическим АД > 149 мм рт.ст. вероятность удвоения креатининемии возрастала в 2,2 раза по сравнению с теми, у кого систолическое АД не превышало 134 мм рт.ст. [26]. В свою очередь, снижение диастолического АД менее 85 мм рт.ст. также было нежелательным. Последнее сопровождалось тенденцией к росту общей смертности и частоты острого инфаркта миокарда, хотя и сопровождалось достоверным снижением риска мозгового инсульта [27]. Пожилой возраст, мужской пол, длительная история СД 2-го типа, наличие ССЗ, высокая величина соотношения альбумин/креатинин мочи и гипальбуминемия указывали на высокую вероятность ССО. Наиболее значимыми факторами риска оказались наличие ССЗ (относительный риск ССО 2,0, $p<0,0001$) и высокое соотношение альбумин/креатинин мочи (относительный риск 1,29 при увеличении его на 1 стандартный логарифм, $p=0,0002$) [28]. Риск терминальной почечной недостаточности удваивался при каждом двукратном увеличении протеинурии. В свою очередь, уменьшение экскреции белков с мочой, достигаемое в течение первых 12 месяцев с момента начала лечения, сопровождалось снижением вероятности необратимого ухудшения функции почек на 66% ($p<0,001$) [29].

Ориентируясь во многом на результаты клинических исследований, в которых применяли ирбесартан, можно утверждать, что БРА обладают способностью тормозить ранние стадии почечного поражения при ССЗ. В пользу последнего свидетельствует их антимикроальбуминурический эффект. Так, проведено открытое наблюдательное исследование, включавшее 16600 больных АГ и СД 2-го типа (средний возраст $62,2 \pm 10,7$ года, 53,9% имели избыточную массу тела и 26,4% - ожирение) [30]. Было показано существенное снижение АД (в среднем, на $22,3/11,2$ мм рт. ст.) спустя 3 месяца лечения ирбесартаном, также сопровождавшегося уменьшением числа больных с МАУ (с 45,6% исходно до 30,6%). Прием ирбесартана не приводил к негативным изменениям параметров, характеризующих обмен липопротеидов, а также гликемии и уровня гликированного гемоглобина. Нежелательные явления были отмечены лишь у 0,3% больных, завершивших участие в исследовании [30]. В другом исследовании прием ирбесартана (у части больных – в сочетании с гидрохлортиазидом) в течение 6 месяцев приводил к снижению частоты микроальбуминурии на 15,6% [31]. Исследование проводилось с участием врачей общей практики на 9057 наблюдавшихся амбулаторно пациентах, страдающих АГ и СД 2-го типа.

В исследовании IRMA 2 590 больных сахарным диа-

Таблица. Компоненты органопротективного действия блокаторов рецепторов ангиотензина II при артериальной гипертензии высокого/очень высокого риска

Патогенетическая составляющая	Клинический маркер	Влияние на прогноз
Реализуемое через эндотелиоцит расслабление гладкомышечных клеток сосудов	Снижение повышенного системного АД	Снижение риска большинства ССО и почечных осложнений АГ
Увеличение натрийуреза	Снижение повышенного системного АД Уменьшение перегрузки объемом	Оптимизация сократимости миокарда левого желудочка
Коррекция функции эндотелия	Оптимизация активности эндотелиальных систем регуляции вазоконстрикции, вазодилатации и тромбогенеза	Торможение прогрессирования поражения органов-мишеней
Блокада индуцируемой ангиотензином II экспрессии медиаторов тканевого фиброза	Замедление дезадаптивного ремоделирования органов-мишеней	Торможение прогрессирования поражения органов-мишеней Снижение риска большинства ССО и почечных осложнений АГ

бетом 2-го типа с АГ и МАУ были рандомизированы в 3 группы (ирбесартан 150 мг/сутки, ирбесартан 300 мг/сутки или плацебо) [32]. Критерием включения была величина уровня экскреции альбумина с мочой, составлявшая 20 - 200 мкг/мин. В качестве оцениваемого исхода лечения было выбрано нарастание МАУ (более 200 мкг/мин или на 30% по сравнению с исходной), расцениваемое как показатель прогрессирования диабетического поражения почек. Кроме того, оценивали изменение клиренса креатинина (при исходно сохранной функции почек), экскрецию альбумина с мочой, а также частоту исчезновения МАУ по завершении исследования.

Ирбесартан обеспечивал адекватный контроль АД и приводил к достоверному снижению альбуминурии. Увеличение экскреции альбумина с мочой наблюдалось у 9,7% больных, получавших 150 мг ирбесартана, и лишь у 5,2% пациентов, принимавших 300 мг ирбесартана. В группе плацебо частота нарастания мочевого экскреции альбумина (14,9%) оказалась почти в 3 раза выше, чем у пациентов, получавших БРА в максимальной дозе. Прием 300 мг ирбесартана приводил к достоверному снижению риска развития выраженной диабетической нефропатии в 3 раза. В группе, получавшей меньшую дозу (150 мг), уменьшение частоты прогрессирования поражения почек было статистически значимым, но достоверность его была менее убедительной.

Степень снижения экскреции альбумина с мочой под действием ирбесартана оказалась дозозависимой, составив 38% при приеме 300 мг препарата по сравнению с 24% у больных, принимавших 150 мг ($p < 0,001$). Полный регресс МАУ был констатирован у 34% пациентов, получавших 300 мг ирбесартана, 24% - у получавших 150 мг ирбесартана и 21% - в группе плацебо. У всех участвовавших в исследовании больных было достигнуто сопоставимое снижение АД. Но достижение последнего с помощью препаратов, не относящихся к группе блока-

торов РААС, сопровождалось снижением экскреции альбумина с мочой всего на 2% [32].

Исследование IRMA 2, по существу, впервые показало возможность регресса МАУ, отражающего стабилизацию ранней стадии диабетического поражения почек, с помощью БРА. При этом данный препарат непосредственно не влияет на гликемию и другие параметры углеводного обмена. Способность тормозить поражение органов-мишеней на ранних стадиях, особенно важная с точки зрения улучшения долгосрочного прогноза у больных АГ и СД 2-го типа, определяет целесообразность их широкого назначения подобным пациентам [33]. Первоочередной целью применения БРА в этой ситуации является предупреждение ССО и прогрессирования почечного поражения. В конечном итоге это обеспечивает снижение частоты инвалидирующих и фатальных осложнений артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа.

Заключение

Предупреждение ССО и ХПН – одна из самых актуальных задач, стоящих перед клиницистами нашей страны в силу остроты потребности в увеличении продолжительности активной жизни населения трудоспособного возраста. Эта задача сегодня решается при своевременном выявлении соответствующих факторов риска и ранних маркеров, а также при рациональном применении профилактических стратегий, поддерживаемых Рекомендациями экспертов [3, 4]. К числу профилактических стратегий, высокоэффективных как на ранней стадии почечного поражения (МАУ), так и при уже стойком снижении СКФ относятся блокаторы рецепторов ангиотензина II (табл.).

Именно поэтому показания к их назначению в настоящее время существенно расширились и включают ситуации, в которых улучшение долгосрочного прогноза за счет торможения ремоделирования органов мишеней приобретает решающее значение.

Литература

1. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. *Тер арх* 2004;(6):39–46.
2. Мухин Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации – общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза. *Тер арх* 2007;(6):5–10.
3. Комитет экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр). М., 2008.
4. Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов и Научного общества нефрологов России. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;7(6 приложение 3):3–24.
5. De Jong P.E., Brenner B.M. From secondary to primary prevention of progressive renal disease: the case for screening for albuminuria. *Kidney Int* 2004;66(6):2109–18.
6. Ochodnický P., Henning R.H., van Dokkum R.P., de Zeeuw D. Microalbuminuria and endothelial dysfunction: emerging targets for primary prevention of end-organ damage. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;47 Suppl 2:S151–62.
7. Tsakiris A., Doumas M., Lagatouras D. et al. Microalbuminuria is determined by systolic and pulse pressure over a 12-year period and related to peripheral artery disease in normotensive and hypertensive subjects: the Three Areas Study in Greece (TAS-GR). *Angiology*. 2006; 57(3):313–20.
8. Metclaf P., Baker J., Scott A. et al. Albuminuria in people at least 40 years old: effect of obesity, hypertension and hyperlipidemia. *Clin Chem* 1992;38(9):1802–8.
9. Shankar S.S., Steinberg H.O. Obesity and endothelial dysfunction. *Semin Vasc Med* 2005;5(1):56–64.
10. Сагинова Е.А., Федорова Е.А., Фомин В.В. и др. Формирование поражения почек у больных ожирением. *Тер арх* 2005;(5):36–41.
11. Borch-Johnsen K., Feldt-Rasmussen B., Strandgaard S. et al. Urinary albumin excretion. An independent predictor of ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19(8):1992–7.
12. Lieb W., Mayer B., Stritzke J. et al. Association of low-grade urinary albumin excretion with left ventricular hypertrophy in the general population: The MONICA/KORA Augsburg Echocardiographic Substudy. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(10):2780–7.
13. Wachtell K., Palmieri V., Olsen M.H. et al. Urine albumin/creatinine ratio and echocardiographic left ventricular structure and function in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Losartan Intervention for Endpoint Reduction*. *Am Heart J* 2002;143(2):319–26.
14. Munakata M., Nunokawa T., Yoshinaga K. et al. Brachial-ankle pulse wave velocity is an independent risk factor for microalbuminuria in patients with essential hypertension - a Japanese trial on the prognostic implication of pulse wave velocity (J-TOPP). *Hypertens Res* 2006; 29(7):515–21.
15. Земченков А.Ю., Томилина Н.А. «К/ДОКИ» обращается к истокам хронической почечной недостаточности (О новом разделе Рекомендаций К/ДОКИ по диагностике, классификации и оценке тяжести хронических заболеваний почек). *Нефрология и диализ* 2004;6(3):204–20.
16. Meguid El Nahas A., Bello A.K. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet* 2005;365(9456):331–40.
17. Clase C.M., Garg A.X., Kiberd B.A. Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic Americans: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Am Soc Nephrol* 2002;13(5):1338–49.
18. Bibbins-Domingo K., Chertow G.M., Fried L.F. et al. Renal function and heart failure risk in older black and white individuals: the Health, Aging, and Body Composition Study. *Arch Intern Med* 2006;166(13):1396–402.
19. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М.: Медиа Медика; 2004.
20. Фомин В.В., Моисеев С.В., Мухин Н.А. Артериальная гипертензия высокого риска: место блокаторов рецепторов ангиотензина II. *Тер арх* 2007;(10):86–91.
21. Lindholm L., Ibsen H., Dahlöf B. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359(9311):1004–10.
22. Brown B., Hall A. Renin-angiotensin system: the weight of evidence. *Am J Hypertens* 18(9 Pt 2):1275–1335.
23. Rodby R.A., Rohde R.D., Clarke W.R. et al. The Irbesartan type II diabetic nephropathy trial: study design and baseline patient characteristics. For the Collaborative Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(4):487–97.
24. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345(12):851–60.
25. Berl T., Hunsicker L.G., Lewis J.B. 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):542–9.
26. Pohl M.A., Blumenthal S., Cordonnier D.J. et al. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(10):3027–37.
27. Berl T., Hunsicker L.G., Lewis J.B. et al. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(7):2170–9.
28. Anavekar N.S., Gans D.J., Berl T. et al. Predictors of cardiovascular events in patients with type 2 diabetic nephropathy and hypertension: a case for albuminuria. *Kidney Int Suppl* 2004;(92):S50–S55.
29. Atkins R.C., Briganti E.M., Lewis J.B. et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005;45(2):281–7.
30. Bramlage P., Pittrow D., Kirch W. The effect of irbesartan in reducing cardiovascular risk in hypertensive type 2 diabetic patients: an observational study in 16,600 patients in primary care. *Curr Med Res Opin* 2004;20(10):1625–31.
31. Schmieder R.E., Krekler M. Observational study of blood pressure control and microalbuminuria in type 2 diabetics on irbesartan or irbesartan/HCTZ [in German]. *MMW Fortschr Med*. 2005;147 Suppl 3:97–101.
32. Parving H.H., Lehnert H., Brchner-Mortensen J. et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345(12):870–8.
33. Opie L.H., Parving H.H. Diabetic nephropathy. Diabetic nephropathy: can renoprotection be extrapolated to cardiovascular protection? *Circulation* 2002;106:643–5.