

УДК 616.61-036.12-084

В.А. Капустник, О.Д. Кучеренко, Н.Д. Телегина, В.В. Брек
Харьковский национальный медицинский университет

КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Приведены современные подходы к диагностике и лечению кардиоренального синдрома. Описаны механизмы развития почечной дисфункции у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Отмечены важность и значение ингибиторов АПФ, алискирена в лечении пациентов с кардиоренальным синдромом.

Ключевые слова: кардиоренальный синдром, диагностика, лечение, ингибиторы АПФ.

Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и протеинурия являются важными независимыми факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2]. Подобные нарушения функции почек существенно ухудшают прогноз при инфаркте миокарда, проведении инвазивных кардиологических процедур, аортокоронарном шунтировании, системной тромболитической терапии [3]. Развитие почечной дисфункции у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) – важный предиктор неблагоприятного клинического исхода [1, 3], что имеет особое значение при уровне креатинина 1,3 мг/дл и клиренсе креатинина 60–70 мл/мин. Почечная дисфункция у больных сердечной недостаточностью как предиктор неблагоприятного прогноза имеет такое же важное значение, как и другие «большие» факторы, такие как низкая фракция выброса (ФВ) левого желудочка и функциональный класс по NYHA [1, 4]. Установлена прямая корреляционная зависимость между степенью выраженности сердечной недостаточности и нарушением функции почек [3]. С уменьшением выживаемости больных ХСН ассоциировано любое повышение уровня сывороточного креатинина, а его пороговое значение, как было показано в ряде исследований, составляет 26,5 ммоль/л (0,3 мг/дл) [1–3]. Повышение концентрации креатинина наблюдается у 25–45 % больных, госпитализированных в связи с развитием сердечной недостаточности [2]. Именно такие больные требуют достаточно агрес-

сивного лечения с использованием внутривенного введения препаратов [2, 5]. Повышение уровня креатинина более 0,3 мг/дл – важный показатель внутрибольничной смертности (чувствительность – 65 %, специфичность – 81 %) [3]. В ряде исследований показано, что ухудшение функции почек у больных с сердечно-сосудистой патологией приводит к удлинению сроков госпитализации на 3 дня, увеличивает риск смертности в течение полугода после выписки из стационара на 67 %, повышает частоту повторных госпитализаций более чем на 33 % [4]. Нарушение функции почек наиболее часто встречается у лиц пожилого возраста, страдающих артериальной гипертонией, сахарным диабетом и длительно существующей сердечной недостаточностью. Симптоматическая дисфункция левого желудочка (ФВ > 40 %) встречается у 37–55 % таких больных [3, 4]. Выраженная клиническая симптоматика, связанная с задержкой жидкости – возможное нарушение функции почек в этой подгруппе больных [6, 7]. Систолическое артериальное давление (АД) обычно в этом случае превышает 160 мм. рт. ст. [1, 8]. Среди механизмов, которые усиливают задержку ионов натрия и воды у больных со сниженной сократительной функцией миокарда, выделяют следующие:

- нарушение функции почек, изменение почечной гемодинамики;
- повышение активности симпатической нервной системы, увеличение уровня циркулирующих катехоламинов;

© В.А. Капустник, О.Д. Кучеренко, Н.Д. Телегина, В.В. Брек, 2013

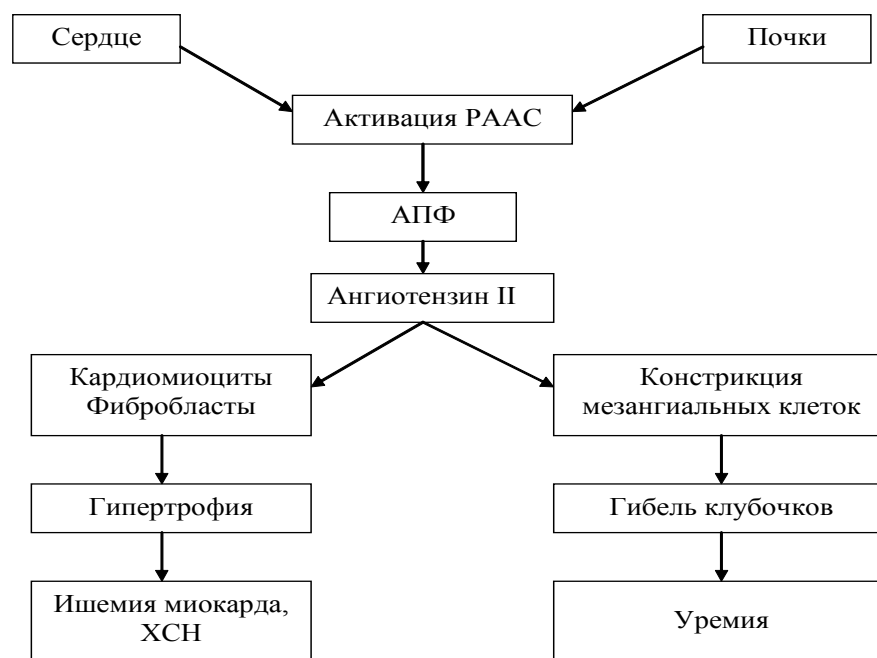
- активация системы ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС);

- увеличение уровня вазопрессина в плазме крови;

- другие факторы, влияющие на развитие отёчного синдрома: предсердный натрийуретический пептид, простагландины, эндотелины, допамин, оксид азота [1, 3, 7, 8].

Почки обладают важной способностью поддерживать постоянный кровоток и давление внутри клубочка даже в условиях, когда системное АД оказывается нестабильным [3]. При снижении перфузионного давления афферентные артериолы расслабляются, что уменьшает почечное сосудистое сопротивление [4]. Указанное расслабление афферентных артериол обусловлено снижением тонуса гладких мышц сосудистой стенки в первую очередь за счёт уменьшения трансмурального давления и влияния тубулогломерулярной обратной связи [5, 8]. Как только в восходящей части петли Генле уменьшается содержание натрия, происходит релаксация гладкомышечных клеток афферентного артериального звена [6, 8]. На фоне уменьшения перфузионного давления и поступления натрия наблюдается активация РААС, о чём свидетельствует повышенное

образование ренина клетками юкстагломерулярного аппарата с системным и местным увеличением образования ангиотензина II и альдостерона. При развитии ХСН начинают доминировать вазоконстрикторные процессы, обусловленные повышением почечной симпатической активности и увеличением концентрации ангиотензина II, норадреналина, эндотелина-1, что сопровождается повышением почечного сосудистого сопротивления и снижением почечного кровотока [2, 7]. По мере прогрессирования сердечной недостаточности почечный кровоток существенно уменьшается, что сопровождается снижением СКФ [1]. При чрезмерной активации РААС наблюдается снижение чувствительности почек к натрийуретическим пептидам, что обусловлено снижением плотности натрийуретических рецепторов А- и В-типа и ускорением метаболического клиренса, связанного с ферментативным разрушением натрийуретических пептидов [8]. Такие изменения ведут к крайне неблагоприятным системным последствиям, усугубляя кардиогемодинамические нарушения. Активация РААС – важный «участник» развития кардиоренального синдрома, что хорошо иллюстрирует «теория» параллельных путей,



Параллельные пути поражения почек и сердца (кардиоренальный синдром)
(по С.Н. Терещенко, И.В.Жирову) [1] с изменениями

объединяющая взаимосвязь между изменениями в сердце и сосудах почек (рисунок).

В развитии кардиоренального синдрома большое значение имеет окислительный стресс [9]. Избыточное образование супероксидных радикалов способствует снижению биодоступности оксида азота, который, как известно, является важным звеном в почечном контроле внеклеточного объёма жидкости, уровня АД, влияя на натрийурез, вазодилатацию, десенситизацию тубулогломерулярной обратной связи [9]. При почечной дисфункции окислительный стресс оказывает повреждающее действие на ДНК, липиды, углеводы [6]. Образовавшиеся свободные радикалы стимулируют активность лейкоцитов и оказывают непосредственное повреждающее действие на эндотелиоциты сосудов почек [1]. Наряду с этим, в большом количестве образуются провоспалительные цитокины, такие как IL-1, IL-6, фактор некроза опухоли- α , что значимо активирует воспалительный ответ [1, 9]. Постоянное ингибирование синтеза NO увеличивает активность локального сердечного АПФ и рецепторов к ангиотензину II, которые являются главными модуляторами воспалительных изменений [6]. По мере старения человека постепенно снижаются функциональные возможности почек и возникает так называемая возрастная гиподисфункция [9]. Сокращается объём внутрипочечного кровообращения, падает уровень канальцевых функций [8, 10]. Нередко развивающаяся ХСН у лиц пожилого возраста также способствует снижению и нарушению функции почек [1, 8]. У таких больных наблюдается снижение фильтрации, почечного плазмотока, повышение чувствительности к альдостерону, антидиуретическому гормону [11]. Такие развивающиеся нарушения функции почек на фоне поражения сердца (например, при ХСН) требуют индивидуализированного подхода к лечению, так как у лиц пожилого возраста нарушаются процессы всасывания препаратов, меняется их метаболизм, замедляется экскреция [2, 3], создаются предпосылки для кумуляции медикаментозных средств [8].

В лечении больных ХСН большое значение имеют ингибиторы АПФ [1]. Как известно, все они могут вызывать ухудшение

функции почек [8]. С учётом того, что сама ХСН может вызывать ухудшение функции почек, требуется определённая осторожность при назначении ингибиторов АПФ, так как бывает трудно отличить развитие побочного эффекта препарата от изменений почек, обусловленных основными сердечно-сосудистыми заболеваниями [9, 11]. Ингибиторы АПФ неоднородно снижают локальное (регионарное) сосудистое сопротивление и увеличивают местный кровоток [1]. Они индуцируют перераспределение кровотока в сторону сосудов почек и конечностей [8]. Наиболее высок риск развития дисфункции почек при проведении лечения ингибиторами АПФ у больных с исходной гипотонией и при уже имеющейся почечной патологии [1, 10]. Особенно высок риск развития острой почечной недостаточности у больных при аортальном стенозе, билатеральном стенозе почечных артерий, т. е. при тех патологических состояниях, при которых почечная гломерулярная перфузия поддерживается преимущественно РААС [1]. Снижение риска развития почечной дисфункции при лечении ингибиторами АПФ больных ХСН наблюдается при сопутствующем сахарном диабете, при лечении β -блокаторами, у лиц с более высокой фракцией выброса [1, 3].

Ингибиторы АПФ могут оказывать нефропротекторное действие, связанное с антигипертензивной активностью, способностью влиять на гормональный профиль, нейрогуморальные механизмы [6, 11]. В этой связи можно отметить, что блокада РААС – важнейшее направление нефропротекции с помощью ингибиторов АПФ [8]. В некоторых случаях (у 15–20 больных из 1000) существует риск развития протеинурии и увеличения уровня креатинина, что требует контроля в течение двух-трёх недель при лечении ингибиторами АПФ [1, 11]. При назначении препаратов этой группы больным ХСН, особенно старшего возраста, при наличии дисфункции почек целесообразно отдавать предпочтение препаратам, которые метаболизируются в печени (трандалоприл, фозиноприл) или имеют два пути выведения (рамиприл, фозиноприл и др.) [1, 8].

В ряде исследований показано, что снижение почечного кровотока, увеличение почечного сосудистого сопротивления часто

наблюдаются у больных ХСН [8]. Назначение ингибиторов АПФ и, в частности, периндоприла положительно влияет на почечную гемодинамику, функцию эндотелия, способствует снижению уровня креатинина в сыворотке крови по сравнению с исходным значением [8, 11].

В исследовании ELITE, где одной из конечных точек было нарастание или развитие азотемии, сравнивали ингибитор АПФ каптоприл (150 мг/сут) и блокатор рецепторов ангиотензина II лозартан (50 мг/сутки) у больных ХСН в возрасте старше 65 лет. Каптоприл по частоте побочных эффектов не уступал лозартану. Увеличение азотемии (креатинина более чем на 0,3 мг/дл) составляло 10,5 % в одной и другой группе [4]. Каптоприл из-за развития и нарастания азотемии отменяли несколько реже, чем лозартан (у 0,8 % больных против 1,4 %) [1, 8].

Одним из побочных эффектов при лечении ингибиторами АПФ может быть так называемая «гипотония первой дозы», которая способна существенно ограничивать их дальнейшее использование, в том числе и у больных с кардиоренальным синдромом, ХСН. Уровень допустимого снижения АД при назначении ингибиторов АПФ определяется, в первую очередь, риском возможного повреждения жизненно важных органов, в том числе почек, на фоне развившейся гипотонии [8].

При исходном АД 90–100/60–65 мм рт. ст. снижение систолического АД более чем на 20 мм рт. ст. и диастолического АД более чем на 10 мм рт. ст. нередко приводит к выраженным нарушениям, связанным со снижением перфузии почек [7, 8]. Именно поэтому у больных с исходно нормальным или пониженным АД снижение систолического АД_c на 20 мм рт. ст. и диастолического более чем на 10 мм рт. ст. в ответ на приём препарата расценивается как гипотония первой дозы [1]. Среди ингибиторов АПФ эффект первой дозы у больных ХСН обычно не развивается при приёме 2 мг периндоприла, что связано со специфическим дозозависимым взаимодействием между пролекарством (периндоприлом) и его активным метаболитом периндоприлатом [1, 8]. Периндоприл (фармакологически неактивный), взаимодействуя с молекулой АПФ, препятствует быстрому связыванию периндо-

прилата с АПФ, поэтому быстрого снижения АД не происходит. Другой активный метаболит ингибитора АПФ эналаприла эналаприлат имеет более высокое сродство к АПФ, чем эналаприл, быстро связывается с АПФ и может вызвать заметное снижение АД у больных ХСН. Как уже отмечалось, периндоприл таким свойством не обладает.

В последнее время появились сообщения о том, что ожирение, вызывая сердечно-сосудистые нарушения и расстройства, одновременно приводит к возникновению заболеваний почек и значительно более тяжёлому течению нефропатий различного генеза. Повышение уровня лептина и снижение уровня адипонектина способствуют повреждению функции почек, прогрессированию нефросклероза и приводят к нарушениям липидного и пуринового обмена, что сопровождается нефротоксическим эффектом.

Назначение прямого ингибитора ренина – алискирена – в дозе 300 мг в сутки больным АГ с субклиническим поражением почек оказывает нефропротекторное действие, вызывает снижение АД [11]. При оценке протекторных свойств алискирена и сравнении его с другими препаратами установлено, что его нефропротекторный эффект сопоставим с таковым у ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II [8, 11]. Применение алискирена сопровождается снижением уровня маркёров повреждения почек у больных с диабетической нефропатией [11]. Этот препарат может иметь хорошие перспективы при лечении больных с кардиоренальным синдромом.

Таким образом, можно отметить, что кардиоренальный синдром относится к достаточно часто встречающимся патологическим состояниям. Он нередко осложняет течение хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, других сердечно-сосудистых заболеваний и расстройств. Среди препаратов, используемых этой группой больных, следует назвать в первую очередь ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, алискирен. Оказывая нефро- и кардиопротекторное действие, они могут способствовать улучшению прогноза у больных с кардиоренальным синдромом.

Список литературы

1. *Терещенко С.Н.* Некоторые нерешенные вопросы хронической сердечной недостаточности / С.Н. Терещенко. – М. : Миклош, 2007. – 224 с.
2. *Forman D.E.* Incidence, predictors at admission and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure / D.E. Forman, J. Butler // *J. Am. College Cardiology*. – 2004. – Vol. 43. – P. 61–67.
3. *Gottlieb S.S.* The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure / S.S. Gottlieb, W. Abraham // *J. Cardiology Failure*. – 2002. – Vol. 8. – P. 136–141.
4. *Smith G.L.* Worsening renal function what is a clinically meaningful change in creatinine during hospitalization with heart failure? / G.L. Smith, V. Vaccarino // *J. Cardiology Failure*. – 2003. – Vol. 9. – P. 13–25.
5. *Rao V.* Coronary artery by pass grafting in patients with non-dialysis-dependent renal insufficiency / V. Rao, R.D. Weisel // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96. – P. 38–43.
6. *Тюилее К.* Регионарный кровоток при застойной сердечной недостаточности. Медико-графія / К. Тюилее, Н. Мур. – М., 1995. – С. 25–31.
7. *Briggs J.P.* Disorders of salt balance in fluid and electrolytes / J.P. Briggs, I. Singh, B.E. Sawaya. – WB. Saunders Company, 1996. – P. 523–544.
8. *Opie L.H.* Drugs for the heart / L.H. Opie, B.J. Gersh; 5th ed Saunders. – 2001. – 426 p.
9. *Zou A.P.* Production and action of superoxide in the renal medulla / A.P. Zou, N. Li, A.W. Cowley // *Hypertension*. – 2001. – Vol. 37. – P. 547–553.
10. *Awazy M.* Alterations in renal function in experimental congestive heart failure / M. Awazy, I. Ichikawa // *Seminars in Nephrology*. – 1994. – Vol. 14. – P. 401–411.
11. *Васюк Ю.А.* Суточный профиль артериального давления и возможности его коррекции прямым ингибитором ренина алискиреном у больных артериальной гипертензией и метаболическим синдромом с субклиническим поражением почек / Ю.А. Васюк, И.А. Садулаева // *Сердце*. – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 229–234.

В. А. Капустник, О. Д. Кучеренко, Н. Д. Телєгіна, В. В. Брек

КАРДИОРЕНАЛЬНИЙ СИНДРОМ В КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Наведено сучасні підходи до діагностики й лікування кардіоренального синдрому. Описано механізми розвитку ниркової дисфункції у хворих з серцево-судинними захворюваннями. Відзначено важливість призначення інгібіторів АПФ, алискірену для лікування хворих з кардіоренальним синдромом.

Ключові слова: кардіоренальний синдром, діагностика, лікування, інгібітори АПФ.

V. A. Kapustnik, O. D. Kucherenko, N. D. Telegina, V. V. Brek

CARDIORENAL SYNDROME IN CLINICAL PRACTICE

The paper proposes contemporary approaches in diagnostics and treatment of cardiorenal syndrome. It provides explanation of the mechanisms of kidney dysfunction among patients with cardiovascular diseases. The article points out the importance and applicability of inhibitors ACE aliskiren for the treatment of patients with cardiorenal syndrome.

Key words: cardiorenal syndrome, diagnosis, treatment, inhibitors of ACE.

Поступила 15.02.13