

## ПУТИ НЕФРОПРОТЕКЦИИ ПРИ КАРДИАЛЬНОМ СИНДРОМЕ

Самура Б.А., Корниенко В.И., Псурцева Ю.А.

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Нарушение функции почек наблюдается у трети больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Определить причинно-следственные взаимоотношения между патологией сердца и почек во многих случаях невозможно.

Кардиальный синдром (КРС) включает острые и хронические расстройства, при которых первично пораженным органом может быть как сердце, так и почка. Последнее десятилетие ознаменовалось существенным увеличением частоты встречаемости ХСН и хронической почечной недостаточности (ХПН). Многие исследователи при описании заболеваемости, смертности и патоморфоза указанных заболеваний, акцентируя внимание на многообразии клинических форм, сложностях диагностики, профилактики и лечения, указывали на эпидемический характер распространенности ХСН и ХПН

Развитие острого кардиального синдрома (ОКС) и кардиогенного шока сопряжено с высоким риском наступления кардиального синдрома (КРС 1-го типа), что может быть частично предотвращено проведением реваскуляризации, гемодинамической поддержкой, вазопрессорами [3, 6, 9–20]. Нарушение почечной функции — независимый фактор риска смертности в течение 1 года у больных с острой сердечной недостаточностью (ОСН), включая пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST [9].

Следует идентифицировать причину ОСН (аритмия, инфаркт миокарда, гипертонический криз, тампонада сердца, расслоение аорты, легочная эмболия), что будет определять тактику ее лечения [6]. Ухудшение функции почек при ОСН возникшее в процессе лечения — есть неблагоприятный прогноз в отношении выживаемости и смертности больных [6].

Развитие острого повреждения почек (ОПП) при КРС-1 влияет на эффективность лечения ОСН. Вследствие низкого сердечного выброса имеет место неадекватная почечная перфузия и/или значительное повышение венозного давления, что приводит к возникновению «застойной почки». Вторичная постдиуретическая задержка натрия, отмечается при снижении эффективности диуретика [1]. Увеличение дозы диуретиков или применение их комбинаций может быть дополнительным ятрогенным механизмом ОПП. При терапии необходимо контролировать уровень креатинина и электролитов, диурез, поскольку гиповолемия способствует нарушению функции почек. При задержке жидкости возникает необходимость применения методов изолированной ультрафильтрации [5].

Развившееся ОПП с гиперкалиемией лимитирует назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторов ангиотензиновых рецепторов (БРА), антагонистов альдостерона, препаратов, которые улучшают выживаемость при СН и инфаркте миокарда [1, 6]. Назначение бета-блокаторов показано только после ликвидации симптомов ОСН у пациентов со стабильной гемодинамикой. Следует учитывать путь выведения препарата (атенолол и со-

талол экскретируются почками) [1]. Гипотония, возникающая при использовании вазодилататоров, может усиливать почечное повреждение [10].

Наличие КРС-1 определяет группу больных с высоким риском смертности. Гиперкреатининемия при КРС-1 – маркер тяжести болезни и в большей степени ОПП, которые могут усиливать сердечно-сосудистое повреждение [1].

Хронический кардиоренальный синдром (КРС-2) – хроническое нарушение сердечной функции, приводящее к повреждению почек или их дисфункции. Почечная недостаточность широко распространена у больных СН и служит неблагоприятным фактором как развития диастолической и систолической дисфункции сердца, так и степени выраженности СН [1, 4, 22].

Важную роль в профилактике хронического КРС-2 играет оптимальное управление балансом натрия и экстрацеллюлярной жидкости, что достигается при низкосолевой диете и адекватном использовании диуретических препаратов [3, 6]. Препаратами замедляющими прогрессирование ХСН, являются иАПФ, бета-блокаторы, БРА, антагонисты альдостерона [6, 35]. В настоящее время нет доказательной базы по лечению ХСН у больных с сопутствующим поражением почек [5]. Наличие гиперволемии требует усиления диуретической терапии [5]. Предпочтение отдается комбинациям умеренных доз петлевого диуретика с другими диуретическими препаратами [3, 5, 16].

Фармакотерапия, проводимая для лечения ХСН, может ухудшить функцию почек за счет гиповолемии и гипотонии, индуцированных диуретиками, блокадой РААС [1]. При назначении препаратов, блокирующих РААС, показан строгий контроль уровня калия и при необходимости — ограничение его поступления с пищей.

Коррекция анемии, при КРС-2, повышала толерантность к физической нагрузке и снижала степень СН и не влияла на выживаемость больных [17].

Изменение фармакокинетики при пиелонефрите (ПН) требует коррекции дозы препаратов (аллопуринол, дигоксин) или повышает риск побочных осложнений (антиагреганты, антикоагулянты). Прием аспирина и клопидогреля усиливал кровоточивость при катетеризации артериовенозной фистулы и вызывал гастроинтестинальные геморрагии у больных терминальной почечной недостаточностью [18], применение варфарина при фибрилляции предсердий у больных ХСН, повышало риск спонтанной кровоточивости на 2–10 % в год [19].

Таким образом, при лечении КРС-2 клиницистам необходимы дальнейшие исследования по уточнению факторов риска и улучшению выживаемости у больных КРС-2.

Острый КРС-3 характеризуется острым нарушением почечных функций, что приводит к острому коронарному повреждению и/или дисфункции (ОСН, аритмия). Причины развития КРС-3: лекарственная нефропатия, хирургическое вмешательство, быстро прогрессирующий гломерулонефрит и др.), различные методы определения ОПП затрудняют изучение КРС-3 [4], который регистрируется в 9–35 % случаев [12]. Предотвращение задержки натрия и воды может предупредить декомпенсацию сердечной деятельности. Кроме того, гиперкалиемия, уремия, медиаторы воспаления вызывают негативные последствия [5]. ОПП рентгеноконтрастными препаратами составляет 1–40 % случаев, остается

ведущей причиной ятрогенного повреждения почек и прогрессированием хронической болезни почек [13, 14]. Для предотвращения рентгеноконтрастной нефропатии рекомендуется оценить степень риска ее развития и проводить адекватную гидратацию.

Развитие умеренной гиперкреатинемии (1,2–2 мг/дл) при ОПП служит поводом для отмены иАПФ и/или диуретиков, назначаемых пациентам с СН, что может спровоцировать ее декомпенсацию [1]. Для предупреждения гипотонии, аритмии, ишемии миокарда у больных с ОПП, требующих лечения, необходимо соблюдение водно-электролитного баланса [1, 6]. Для оптимизации профилактических и терапевтических мер следует определить механизмы, биомаркеры, факторы риска почечного и сердечного взаимодействия при КРС-3.

Хронический КРС (КРС-4) – состояние, при котором поражение почек влияет на снижение сердечной функции, гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). По мере нарастания выраженности болезни почек происходит развитие систолической и/или диастолической дисфункции, «ускорение» атеросклероза, кальцификация сосудистого русла [1]. Чрезвычайно высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, особенно в терминальной стадии, может быть связан с сочетанным воздействием как традиционных, так и почечных факторов риска [20]. Наряду с модификацией обычных факторов сердечно-сосудистого риска целью превентивной концепции для снижения частоты КРС-4 становится торможение скорости прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) [5].

Основу нефропротективной стратегии составляют препараты, блокирующие РААС: иАПФ и БРА, обладающие антипротеинурическим, антигипертензивным, антипролиферативным эффектами [1, 3, 6]. В ряде работ продемонстрировано снижение частоты КРС при улучшении состояния почечной функции/уменьшении степени повреждения почек. Так, в крупном рандомизированном исследовании, включавшем 1513 больных с сахарным диабетом 2-го типа и нефропатией, у больных, получающих БРА, снижение альбуминурии > 50 % коррелировало с уменьшением риска СН на 27 % [24]. При этой форме КРС требуется коррекция дозы препаратов, воздействующих на РААС, мониторинг уровня креатинина и калия сыворотки крови, учет клинических ситуаций, усугубляющих нарушения функции почек (старший возраст, атеросклероз, гипотония, прием НПВП, диуретиков и т.д.). По данным 12 рандомизированных контролируемых исследований, повышение уровня креатинина в пределах 30%, стабилизирующееся в течение двух месяцев, было ассоциировано с долгосрочной нефропротекцией [25].

Несмотря на то, что в рандомизированных клинических исследованиях при ХСН доказана польза назначения иАПФ, БРА, бета-блокаторов, антагонистов альдостерона, данные об их эффективности и безопасности у пациентов с нарушением функции почек ограничены [6, 26]. Только небольшой части больных ХБП назначаются кардиопротективные иАПФ и бета-блокаторы для лечения ХСН [6, 26]. У отдельных больных могла развиваться интрадиализная гипотония из-за образования брадикинина, усиливающегося при действии иАПФ [27].

Другую группу нефропротективных препаратов составляют ингибиторы ГМ-КоА-редуктазы (статины), нормализующие показатели липидного обмена, оказывающие антипротеинурическое действие, уменьшающие риск сердечно-сосудистых осложнений. Доказана их польза у больных с нефротическим синдромом, ишемической болезнью почек, 3-й стадией ХБП. В то же время у больных, получающих диализную терапию, вопрос об эффективности статинов остается открытым [28].

Дополнительная стратегия лечения КРС-4 включает коррекцию анемии, артериальной гипертензии, фосфорно-кальциевого обмена и обеспечения адекватного диализа. Достижение уровня Hb > 10 г/дл при назначении эритропоэтина предупреждало развитие ГЛЖ и даже приводило к обратному ее развитию при ХБП [29]. При сочетанном назначении препаратов железа и эритропоэтина у больных с ХБП и ХСН отмечалось улучшение систолической функции левого желудочка и торможение прогрессирования ХБП [17, 30]. Более низкие при домашнем измерении показатели АД по сравнению с пре- и постдиализной оценкой АД были ассоциированы с лучшей выживаемостью больных терминальной почечной недостаточностью [31]. Для предупреждения перегрузки объемом и развития сердечной недостаточности следует минимизировать междиализную прибавку веса. Адекватный контроль натрия (ограничение в диете, низкое содержание в диализате) уменьшают потребность в ультрафильтрации, снижают развитие интрадиализной гипотонии и эпизодов повторного ишемического «оглушения» сердца и мозга [32–34].

Больные ХБП, как правило, исключены из исследований по лечению, что ограничивает назначение оптимальной риск-модифицирующей или кардиопротективной терапии [4]. С другой стороны, такая терапия не всегда проводится из-за ухудшения соотношения риск/польза. Это может быть одной из причин высокой частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при ХБП [4]. Таким образом, необходимы исследования факторов риска ССЗ при ХБП и определение терапевтических вмешательств, минимизирующих их влияние при КРС-4.

Вторичный КРС (КРС 5-го типа) — состояние, при котором системная патология приводит к сочетанной сердечной и почечной дисфункции. Спектр состояний, которые одновременно приводят к острому/хроническому патологическому взаимодействию «сердце — почки», чрезвычайно разнообразен: системные и инфекционные заболевания, опухоли, осложнения лекарственной терапии, амилоидоз, сахарный диабет и т.д. Точных данных об эпидемиологии данного варианта КРС нет. Механизмы его развития сложны и требуют уточнения. В связи с этим лечение заключается в воздействии на основную причину заболевания [6]. Наличие КРС в настоящее время является проблемой, требующей усилий клиницистов разных специальностей.

Диагностика кардиоренального синдрома у пациентов, находящихся в критическом состоянии, обычно не вызывает трудностей. Острая или тяжелая хроническая СН, ассоциированные с клинически значимым снижением СКФ, а также олигурией/анурией и тяжелой канальцевой дисфункцией как стадиями ОПН, характеризуются яркой клинической картиной.

В диагностике СН, как и почечной дисфункции, находят широкое применение биологические маркеры, использование которых может быть применимо для идентификации патофизиологической стадии кардиоренального синдрома, оценки величины риска, прогноза и исхода, а также мониторинга эффективности лечения [65]. Маркеры, отражающие функциональную способность почек и обладающие хорошей предсказуемой ценностью – это креатинин плазмы/мочи, скорость клубочковой фильтрации и альбуминурия.

Среди новых биологических маркеров у пациентов с кардиоренальным синдромом наибольшее значение имеют креатинин, цистатин С, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов липокалин, молекула почечного повреждения-1 (kidney injury molecule-1), ИЛ-18, асимметричный диметиларгинин и печеночный тип СЖК-связывающего протеина (liver-type fatty acid-binding protein), обеспечивающие в определенной мере возможность определения клубочкового и тубулярного поражения [49]. Так, цистатин С в большей мере отражает нарушения функции клубочков, тогда как молекула почечного повреждения-1, ИЛ-18 и NGAL рассматриваются как маркеры преимущественно тубулярного поражения [33,34].

Подходы к лечению кардиоренального синдрома. В связи с тем, что механизм кардиоренального взаимодействия до конца не ясен, пока не существует четкой позиции относительно способа, позволяющего эффективно воздействовать на пути развития кардиоренального синдрома. Необходима коррекция гемодинамических показателей, восстановление адекватной перфузии почек и поддержание нормального электролитного баланса. Диуретики находят широкое применение в лечении пациентов с острой и хронической СН. Однако эффективность диуретической терапии у лиц с документированным кардиоренальным синдромом существенно ограничена формирующейся резистентностью и иногда нестабильной гемодинамикой. Использование петлевых диуретиков может негативно отражаться на величине риска внезапной сердечной смерти и тромбоэмболических осложнений [17]. Диуретический эффект антагонистов рецепторов вазопрессина может существенно повысить эффективность лечения пациентов с кардиоренальным синдромом [8].

Ингибиторы АПФ являются важным звеном в лечении КРС из-за их тормозящего эффекта на РААС, однако авторами некоторых исследований рекомендуется уменьшение их доз до минимально эффективных, поскольку, блокируя ангиотензин II, они не позволяют ему компенсаторно повысить сосудистое сопротивление эфферентных артериол, что в ряде случаев приводит к усугублению почечной недостаточности [5, 22]. Помимо снижения дозы ингибиторов АПФ важную роль имеет прекращение приема больными нестероидных противовоспалительных средств, применение которых влечет за собой истощение эндогенных вазодилататоров – простагландинов и спазм приносящих артериол [4].

В тех ситуациях, когда перечисленные выше мероприятия не имеют эффекта и происходит нарастание азотемии, а также развивается неконтролируемая гипергидратация, применяются методы почечно-заместительной терапии. В условиях отделения интенсивной терапии и реанимации преимущество отдается гемофильтрации. Процедура ультрафильтрации резервируется для пациен-

тов с документированной рефрактерностью к петлевым диуретикам. В то же время предполагается, что ультрафильтрация может оказаться полезной для предотвращения прогрессирования кардиоренального синдрома уже на ранних стадиях последнего [9,18]. Анализ результатов этих испытаний показал, что процедура ультрафильтрации способствовала быстрой реверсии клинических признаков СН, снижению массы тела, но не оказывала позитивного влияния на почечную функцию.

Базисная профилактика больных с сердечной недостаточностью (СН) включает контроль артериального давления (АД), использование препаратов, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), бета-адреноблокаторов, модификацию факторов коронарного риска. Избегать прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и других лекарств, которые приводят к задержке жидкости в организме больного. [3, 6].

#### Выводы

1. Наличие почечного повреждения служит предиктором неблагоприятного прогноза, нередко лимитирует проведение необходимой терапии (вследствие изменения фармакодинамики, возникновения побочных эффектов).

2. Изучение причин и механизмов формирования подтипов КРС, раннее выявление биомаркеров повреждения и факторов риска поможет определить оптимальные методы коррекции КРС с целью улучшения выживаемости и повышения качества жизни пациентов.

3. В целом можно заключить, что появившаяся недавно целостная концепция кардиоренального синдрома диктует проведение специально спланированных исследований с целью оптимизации диагностической и лечебной помощи таким пациентам.

#### Список литературы

1. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. Тер. архив. 2004, 6, с. 39–46.

2. Мухин Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации – общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза Тер. архив. 2007, 6, с. 5–10.

3. Ronco C., Haapio M., House A. et al. Cardiorenal syndrome // JACC. — 2008. — 52(19). — 1527-1539.

4. Мухин Н.А., Моисеев В.С. Кардиоренальные соотношения и риск сердечно-сосудистых заболеваний // Вестник РАМН. — 2003. — 11. — 50-55.

5. Терещенко С.Н., Жиров И.В. Место ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в лечении кардиоренального синдрома. ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет. /media/consilium/07\_05/28.shtml: Wednesday, 22-Aug-2007 19:32:02 MSD.

6. McCullough P.A., Haapio M., Mankad S. et al. Prevention of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference // Nephrol. Dial. Transplant. — 2010. — 25. — 1777-1784.

7. Bagshaw S.M., Cruz D.N., Aspromonte N. et al. Epidemiology of cardio-renal renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference // Nephrol. Dial. Transplant. — 2010. — 25. — 1777-1784; 1406-1416.

8. Ronco C., McCullough P.A., Anker S.D. et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative // *European Heart Journal*. — 2010. — 31. — 703-711.
9. Daveport A., Anker S.D., Mebazaa A. et al. ADQI 7: the clinical management of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI consensus conference // *Nephrol. Dial. Transplant*. — 2010. — 25. — 2077-2089.
10. McAlister F.A., Stewart S., Ferrua S., McMurray J.J. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials // *J. Am. Coll. Cardiol*. — 2004. — 44. — 810-819.
11. Clark R.A., Inglis S.C., McAlister F.A. et al. Telemonitoring or structured telephone support programmes for patients with chronic heart failure: systematic review and meta-analysis // *BMJ*. — 2007. — 334. — 942.
12. Giordano A., Scalvini S., Zanelli E. et al. Multicenter randomized trial on home-based telemanagement to prevent hospital readmission of patients with chronic heart failure // *Int. J. Cardiol*. — 2008. — 131. — 192-199.
13. Hollenberg S.M. Vasodilators in acute heart failure // *Heart Fail Rev*. — 2007. — 12. — 143-147.
14. Witteles R.M., Kao D., Christopherson D. et al. Impact of nesiritide on renal function in patients with acute decompensated heart failure and pre-existing renal dysfunction a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial // *J. Am. Coll. Cardiol*. — 2007. — 50. — 1835-1840.
15. Bagshaw S.M., George C., Dinu I., Bellomo R. A multy-center evaluation of RIFLE criteria early acute kidney injury in critically ill patients // *Nephrol. Dial. Transplant*. — 2008. — 23. — 1203-1210.
16. McCullough P.A., Wolyn R., Rocher L.L. et al. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, relationship to mortality // *Am. J. Med*. — 1997. — 103. — 368-375.
17. Rihal C.S., Textor S.C., Grill D.E. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention // *Circulation*. — 2002. — 105. — 2259-2264.
18. Weisbord S.D., Mor M.K., Resnick A.L. et al. Prevention, incidence, and outcomes of contrast-induced acute kidney injury // *Arch. Intern. Med*. — 2008. — 168. — 1325-1332.
19. Hasselblad V., Gattis Stough W., Shah M.R. et al. Relation between dose of loop diuretics and outcomes in a heart failure population: results of the ESCAPE trial // *Eur. J. Heart Fail*. — 2007. — 9. — 1064-1069.
20. Kazory A., Ross E.A. Anemia: the point of convergence or divergence for kidney disease and heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol*. — 2009. — 53. — 639-647.
21. Wasse H., Gillen D.L., Ball A.M. et al. Risk factors for upper gastrointestinal bleeding among end-stage renal disease patients // *Kidney Int*. — 2003. — 64. — 1455-1461.
22. Elliott M.J., Zimmerman D., Holden R.M. Warfarin anticoagulation in hemodialysis patients: a systematic review of bleeding rates // *Am. J. Kidney Dis*. — 2007. — 50. — 433-440.
23. Schiffrin E.L., Lipman M.L., Mann J.F.E. Chronic kidney disease. Effects on the cardiovascular system // *Circulation*. — 2007. — 116. — 85-97.
24. Bock J.S., Gottlieb S. Cardio-renal syndrome. New perspectives // *Circulation*. — 2010. — 121. — 2592-2600.

25. Серов В.А., Шутов А.М., Сучков Е.Р. и др. Прогностическое значение снижения функции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью // Нефрология и диализ. — 2008. — Т. 10, № 3–4. — С. 214-218.
26. Резник Е.В., Гендлин Г.Е., Гущина В.М., Сторожаков Г.И. Хроническая болезнь почек у больных хронической сердечной недостаточностью // Нефрология и диализ. — 2010. — Т. 12, № 1. — С. 13-24.
27. DeZeeuw, Remuzzi G., Parving H.H. et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy // *Circulation*. — 2004. — 110. — 921-927.
28. Bakris G.L., Weir M.R. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? // *Arch. Intern. Med.* — 2000. — 160. — 685-693.
29. Gowdak L.H.W., Arantes R.L., de Paula F.J. et al. Underuse of American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines in hemodialysis patients // *Ren. Fail.* — 2007. — 29. — 559-565.
30. Davenport A. Intradialytic complications during hemodialysis // *Hemodial. Int.* — 2006. — 10. — 162-167.
31. Cheung A.K. Is lipid control necessary in hemodialysis patients? // *Clin. J. Am. Nephrol.* — 2009. — 4. — S95-S101.
32. Hampl H., Henning L., Rosenberger C. et al. Optimized heart failure therapy and complete anemia correction on left ventricular hypertrophy in nondiabetic and diabetic patients undergoing hemodialysis // *Kidney Blood. Pres. Res.* — 2005. — 28. — 353-362.
33. Silveberg D.S., Wexler D., Blum M. et al. The effect of correction of anemia in diabetic and nondiabetic with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2003. — 18. — 141-146.
34. Alborzi P., Patel N., Agarwal R. Home blood pressures are of greater prognostic value than hemodialysis unit recordings // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2007. — 2. — 1228-1234.
35. Davenport A., Cox C., Thuraisingham R. The importance of dialysate sodium concentration in determining interdialytic weight gains in chronic hemodialysis patients: the PanThames Renal Audit // *Int. J. Artif. Organs.* — 2008. — 31. — 411-417.
36. Selby N.M., McIntyre C.W. The acute cardiac effects of dialysis // *Semin. Dial.* — 2007. — 20. — 220-228.
37. Lass P., Buscombe J.R., Harber M. et al. Cognitive impairment in patients with renal failure is associated with multiple-infarct dementia // *Clin. Nuclear. Medicine.* — 1999. — 24. — 561-565.
38. Рекомендации ВНОК. Диагностика и лечение ХСН. 3-й пересмотр // Сердечная недостаточность. — 2010. — Т. 11.