SPV2.qxd 3/17/08 19:27 Page 43 Ed Macintosh HD:Work:Verstka:SPV2:SPV2.job:

напряжения и покоя, увеличивает толерантность к физической нагрузке, улучшает психоэмоциональное состояние больных.

2. Удобный режим дозирования препарата (1 раз в сутки) в сочетании с хорошей эффективностью и переносимостью терапии обеспечивает высокую приверженность больных лечению.

Многоцентровая программа ПРИОРИТЕТ проводилась в поликлиниках 14 городов нашей страны – Белгорода, Благовещенска, Воронежа, Екатеринбурга, Красноярска, Курска, Магнитогорска, Москвы, Омска, Перми, Санкт-Петербурга, Тюмени, Челябинска, Ярославля. Выражаем глубокую благодарность всем соисполнителям, принявшим участие в программе.

Место ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в лечении кардиоренального синдрома

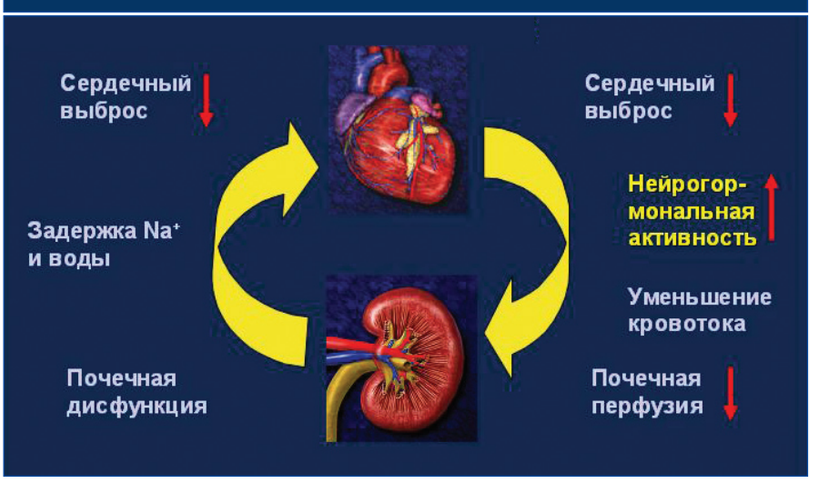
С.Н.Терещенко, И.В.Жиров
ГОУ ВПО МГМСУ

В современных клинических рекомендациях определено, что как протеинурия, так и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) являются независимыми факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Это ухудшает прогноз при остром коронарном синдроме, после чрескожных кардиоинтервенционных процедур, коронарного шунтирования, системной тромболитической терапии. У пациентов с сердечной недостаточностью наличие почечной дисфункции является предиктором неблагоприятного клинического исхода. Это верно даже при уровне креатинина сыворотки более 1,3 мг/дл и клиренсе креатинина 60–70 мл/мин.

При этом значимость почечной дисфункции как предиктора неблагоприятного прогноза так же велика, как и других значимых переменных, включая значение фракции выброса левого желудочка и функциональный класс по NYHA. Хотя нарушение функции почек в большей степени предсказывает общую смертность, данный фактор играет важную роль и в смерти от прогрессирующей сердечной недостаточности.

Что касается госпитализации по поводу сердечной недостаточности, то ухудшение функции почек является более значимым фактором риска неблагоприятного прогноза, чем исходные показатели. Хотя с уменьшением выживаемости ассоциировано любое повышение концентрации сывороточного креатинина, в ряде исследований показано, что пороговое значение для этого показателя составляет 0,3 мг/дл (26,5 ммоль/л). Изменения такого уровня отмечаются у 25–45% пациентов, госпитализированных в связи с сердечной недостаточностью. У этих пациентов чаще возникает необходимость лечения в условиях отделения интенсивной терапии, агрессивного назначения внутривенных вазодилататоров и инотропных средств. Кроме того, в данной группе повышены показатели заболеваемости и смертности. В одном из многоцентровых исследований повышение уровня креатинина более 0,3 мг/дл обладает 65% чувствительностью и 81% специфичностью в отношении внутрибольничной смертности. В других работах показано, что ухудшение функции почек ведет к удлинению сроков госпитализации на 2,3 дня, повышает частоту повторных госпитализаций на 33%, а риск смерти в течение 6 мес после выписки – на 67%.

Рис. 1. Схема возникновения кардиоренального синдрома у пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями.



Пациенты с нарушением функции почек – в основном пожилые лица с сахарным диабетом, артериальной гипертензией (АГ) и длительно текущей хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Показано, что в данной группе не столь часто выявляется систолическая дисфункция левого желудочка (у 37–55% пациентов фракция выброса составляет более 40%). Ухудшение функции почек также не ассоциировано с синдромом малого выброса – уровень артериального давления (АД) выше 160 мм рт.ст. в данной группе встречается чаще, чем в целом по группе. И наоборот, наличие клинической симптоматики задержки жидкости чаще выявляется в подгруппе пациентов с нарушенной функцией почек.

Каковы же механизмы возникновения почечной дисфункции у па-

SPV2.qxd 3/17/08 19:27 Page 44 Ed Macintosh HD:Work:Verstka:SPV2:SPV2.job:

Таблица 1. Цели антигипертензивной терапии (для конкретного больного)

Непосредственная цель	Достижение целевого уровня АД, по возможности не ухудшая качество жизни
Промежуточная цель	Предотвращение возникновения морфологических и функциональных изменений в органах-мишенях или их регресс
Конечная цель	Уменьшение риска развития сердечно-сосудистых осложнений и улучшение долгосрочного прогноза

Рис. 2. Взаимосвязь между изменениями в сердце и сосудах почек, ведущая к формированию кардиоренального синдрома.

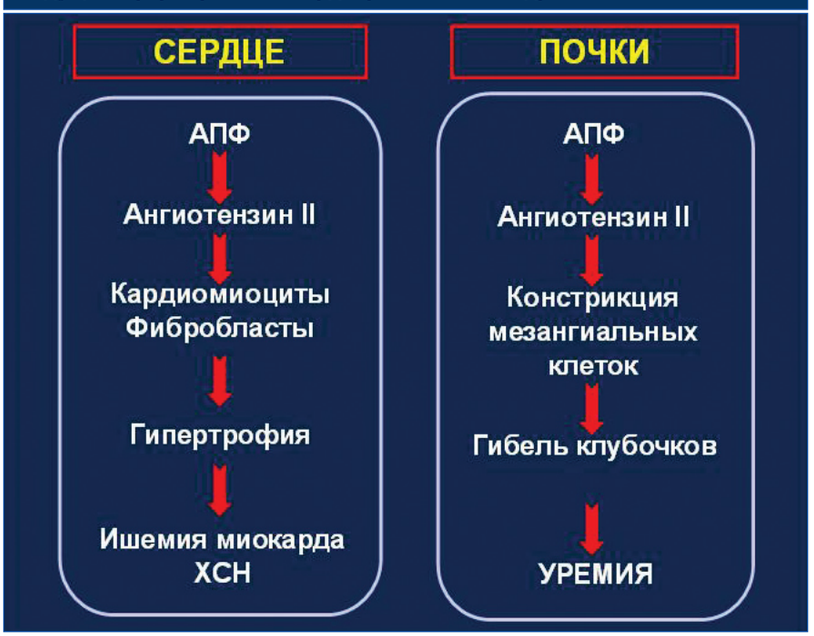


Таблица 2. Целевые уровни АД

Группа больных	Целевое АД, мм рт.ст.
Общая популяция больных	<140/90
АГ + сахарный диабет без протеинурии	<130/85
АГ + сахарный диабет с протеинурией	<125/75
АГ + ХПН	<125/75

циентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями?

На рис. 1 представлена общая схема возникновения кардиоренального синдрома у пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

При этом многочисленными исследователями выделяются следующие основные патогенетические факторы, ведущие к поражению почек (табл. 1).

Основные патогенетические факторы, ведущие к поражению почек при кардиоренальном синдроме:

- Активация системы ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС)
- Дисбаланс между системой оксида азота (NO) и активными формами кислорода

Гиперактивация симпатической нервной системы

Ниже кратко описаны все эти факторы, однако следует отметить, что все они являются тесно взаимосвязанными. Например, ангиотензин II, основное действие которого связано с вазоконстрикцией, одновременно влияет на внутрисосудистое воспаление через систему ядерного фактора-каппа (NF-kB), который в свою очередь стимулирует образование активных форм кислорода и повышает симпатический тонус.

Активация РААС

На рис. 2 представлена теория «параллельных путей», хорошо иллюстрирующая взаимосвязь между изменениями в сердце и сосудах почек, ведущая к формированию кардиоренального синдрома.

При гиперактивации РААС наблюдается еще один очень важный феномен – снижение чувствительности почек к натрийуретическим пептидам, что ведет к крайне неблагоприятным последствиям.

Причины данного феномена:

Снижение почечного перфузионного давления

- Повышение внутрипочечной симпатической активности
- Снижение плотности натрийуретических рецепторов А- и В-типа
- Ускорение метаболического клиренса в результате ферментативного разрушения натрийуретических пептидов.

Дизрегуляция баланса NO-активные формы кислорода и воспаление

NO является важным звеном в почечном контроле внеклеточного объема жидкости и АД вследствие влияния на вазодилатацию, натрийурез и десенситизацию тубулогломерулярной обратной связи. Активные формы кислорода, в частности супероксидные радикалы, обладают прямо противоположным действием. При кардиоренальном синдроме наблюдается увеличение образования супероксидных радикалов и одновременно уменьшается биодоступность NO. Последнее связано с повышением циркулирующих уровней асимметричного диметиларгинина (ADMA), являющегося эндогенным ингибитором NO-синтазы. Данная взаимосвязь выявляется почти у всех пациентов с ХСН вне зависимости от уровня АД. При почечной дисфункции окислительный стресс вызывает повреждение ДНК (8-оксо-ОН-дезоксигуанозин), белков, углеводов и липидов. Образовавшиеся окислители стимулируют активацию лейкоцитов и прямо повреждают эндотелиоциты почечных сосудов. Одновременно происходит активация воспалительного ответа как следствие избыточного образования провоспалительных цитокинов, в особенности IL-1, IL-6, фактора некроза опухоли (TNF-α).

SPV2.qxd 3/17/08 19:27 Page 45 Ed Macintosh HD:Work:Verstka:SPV2:SPV2.job:

Рис. 3. Значимость ингибирования РААС в лечении поражения почек при ХСН.

Окислительный стресс воздействует на тубулоинтерстициальную обратную связь, что ведет к секреции ренина и образованию ангиотензина. Хроническое ингибирование синтеза NO увеличивает активность сердечного ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и рецепторов к ангиотензину II, которые являются ключевыми модуляторами воспалительных изменений.

Необходимо отметить, что одновременное наличие дисфункции почек и высоких уровней С-реактивного белка обладает более чем аддитивным эффектом в отношении рецидива инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти.

Активация симпатической нервной системы

Вследствие стимуляции образования ренина через почечные симпатические нейроны симпатическая нервная система играет одну из ключевых ролей в объемном балансе внеклеточной жидкости и АД. Рядом авторов отмечена прямая взаимосвязь между степенью почечной дисфункции и уровнем периферической симпатической активности. Длительная симпатическая гиперактивность вызывает хроническую бета-адренергическую резистентность как при почечной, так и при сердечной недостаточности. Длительная гиперпродукция ренина вызывает ростстимулирующие эффекты в стенках внутрипочечных сосудов. Интересно, что этот эффект модулируется также избыточным образованием супероксидных радикалов.

Ингибиторы АПФ в лечении пациентов с кардиоренальным синдромом

В настоящее время АГ рассматривают как одну из самых актуальных проблем не только кардиологии, но и клинической медицины в целом. Это связано, во-первых, с ее распространенностью, которая носит эпидемический характер. По данным крупных российских эпидемиологических исследований (ЭПОХА-АГ, ЭПОХА-ХСН), этот показатель составляет почти 40%. Во-вторых, с тем, что остается неудовлетворительным контроль АД. Только 59% женщин и 37% мужчин знают о существовании у них АГ, лечатся только 46% женщин и 21% мужчин, но целевые значения АД достигаются лишь у 17,5% женщин и 5,7% мужчин. Как известно, АГ является фактором риска развития различных сердечно-сосудистых заболеваний и при неадекватном контроле АД значительно повышается частота их возникновения.

В настоящее время различают непосредственные, промежуточные и конечные цели лечения АГ (табл. 1, 2).

Многочисленные исследования показали, что строгий контроль АД является краеугольным терапевтическим подходом для замедления прогрессирования хронических заболеваний почек и уменьшения риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности как у пациентов с сахарным диабетом, так и у больных с недиабетической нефропатией. Согласно результатам метаанализа BPLTTC-2003 (Blood Pressure Lowering Treatment Trialist Collaboration) четыре класса антигипертензивных препаратов, воздействующих на различные системы – ингибиторы АПФ (ИАПФ), диуретики, бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов показали одинаковую эффективность в отношении профилактики развития сердечно-сосудистых событий. В этот метаанализ вошли результаты 14 крупных рандомизированных контролируемых исследований, результаты которых опубликованы в 2000–2003 гг. (AASK, ABCD-N, ALLHAT, ANBP2, CONVINCE, ELSA, IDNT, JMIC-B, LIFE, NICOLE, PROGRESS, RENAAL, SCOPE, SHELL). При этом только для ИАПФ в качестве абсолютных показаний рассматривают наличие протеинурии или микроальбуминурии, так как показано, что при этом уменьшается риск развития конечных стадий почечной недостаточности.

Сейчас ни у кого не вызывает сомнения необходимость применения ИАПФ у больных ХСН. Подавляющее большинство многоцентровых клинических исследований лекарственных препаратов убедительно и неопровержимо доказали значимость применения ИАПФ в комплексной терапии ХСН. В рекомендациях по терапии ИАПФ указывается важность индивидуальной титрации дозы у каждого пациента, что позволяет достичь максимальной дозы, а следовательно, и максимального терапевтического эффекта с минимумом побочных реакций. Значимость ингибирования РААС в лечении поражения почек при ХСН приведена на рис. 3.

Поскольку именно почкам принадлежит основная элиминирующая роль ИАПФ, то существует определенная проблема в применении тех или иных препаратов с учетом не только патофизиологических процессов, происходящих в почках при ХСН, но и физиологических изменений, связанных с возрастом больных.

Вот почему одним из основных вопросов, касающихся лечения ХСН, является функция почек и ИАПФ. Увеличение риска нарушения функции почек при терапии ИАПФ наблюдается, во-первых, в старших возрастных группах, причем для 50-летнего больного риск увеличивается на

SPV2.qxd 3/17/08 19:27 Page 46 Ed Macintosh HD:Work:Verstka:SPV2:SPV2.job:

Режим дозирования лекарственного препарата

ФОЗИКАРД (фозиноприл)

Начальная доза составляет 10 мг 1 раз в сутки. В дальнейшем дозу необходимо подбирать в зависимости от динамики снижения АД. Средняя поддерживающая доза составляет 10–40 мг 1 раз в сутки. При отсутствии положительного эффекта от монотерапии Фозикардом возможно дополнительное назначение диуретиков.

Если лечение Фозикардом начинают на фоне проводимой терапии диуретиком, то его начальная доза должна составлять не более 10 мг при тщательном врачебном контроле.

При лечении ХСН начальная доза Фозикарда составляет 10 мг 1 раз в сутки. Далее дозу препарата подбирают в соответствии с динамикой терапевтической эффективности, повышая на 10 мг с недельным интервалом. Максимальная доза составляет 40 мг/сут. Возможно дополнительное назначение диуретиков.

Представлена краткая информация производителя по дозированию лекарственных средств у взрослых. Перед назначением препарата внимательно читайте инструкцию.

1%, а для 70-летнего – на 46%; во-вторых, у больных, принимающих параллельно с ИАПФ диуретики.

Все ИАПФ способны вызвать ухудшение функции почек. В большинстве случаев изменения функции почек являются бессимптомными и проходят после отмены ИАПФ. Нарушение функции почек во многих случаях не прогрессирует при продолжении терапии. ХСН сама по себе часто сопровождается ухудшением функции почек, поэтому не всегда легко отличить негативное влияние ИАПФ на функцию почек от почечной дисфункции, вызванной основным заболеванием. В некоторых случаях последствия ухудшения функции почек, вызванного терапией ИАПФ, могут быть серьезными и даже угрожать жизни. Влияние ИАПФ на функцию почек может быть обусловлено не только их вазодилатирующим действием на почечные сосуды, но и иными механизмами. С другой стороны, снижение уровня ангиотензина II и увеличение продукции простагландинов I_2 и E_2 в почках приводит к дилатации эфферентных и афферентных артериол. Уменьшение постгломерулярной вазоконстрикции вызывает снижение давления и СКФ. С другой стороны, уменьшение почечного сосудистого сопротивления приводит к повышению почечного кровотока. Чем больше увеличивается почечный кровоток, тем меньше снижается СКФ. Этот механизм отчасти компенсирует снижение фильтрационного давления в клубочках.

Кроме того, ИАПФ неоднородно снижают регионарное сосудистое сопротивление и увеличивают регионарный кровоток, при этом их способность вызывать вазодилатацию в различных участках кровяного русла снижается в следующей последовательности: мышцы–почки–гепатомезентериальный отдел. ИАПФ индуцируют перераспределение сердеч-

Таблица 3. Основные клинические исследования с участием фозиноприла

Исследование	Основная цель	Результат
FOPS	Безопасность у пожилых пациентов	Фозиноприл эффективен и безопасен у пациентов с АГ старше 60 лет
SHEP	Безопасность и эффективность у пожилых пациентов	Фозиноприл по сравнению с хлорталидоном не вызывает неблагопрятных метаболических изменений у пожилых пациентов. Побочные эффекты не зависят от функции почек
FLIGHT	Гипотензивная эффективнось	Фозиноприл является высокоэффективным и безопасным гипотензивным препаратом вне зависимости от возраста пациентов
ФЛАГ	Частота достижения целевых уровней АД	На фоне терапии фозиноприлом целевые уровни АД достигаются у 62,1% пациентов. Побочные эффекты развиваются у 8,3% больных
ФАГОТ	Фармаэкономическая эффективность	По сравнению с диуретиками, бета-блокаторами и антагонистами кальция, терапия фозиноприлом является более экономически выгодной
ФАСОН	Эффективность лечения ХСН в амбулаторной практике	Фозиноприл эффективен как базовый препарат в лечении ХСН у амбулаторных пациентов
PHYLLIS	Влияние фозиноприла на атеросклероз	Фозиноприл тормозит развитие и прогрессирование атеросклеротического поражения сонных артерий
PREVEND-IT	Эффективность у пациентов с АГ и микроальбуминурией	Терапия фозиноприлом предотвращает прогрессирование микроальбуминурии и снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений
Fosinopril vs nifedipine-GITS study	Нефропротективный эффект фозиноприла	Снижение протеинурии выявлено у 57% пациентов. Частота повышения уровня креатинина в крови и необходимость гемодиализа уменьшились на 53%
Fosinopril Heart Failure Study	Эффективность при ХСН	Декомпенсация ХСН в группе фозиноприла развивается достоверно реже
FACET	Эффективность при сочетании сахарного диабета и АГ	Фозиноприл эффективно уменьшает сердечно-сосудистый риск у пациентов данной группы

SPV2.qxd 3/17/08 19:47 Page 47 Ed Macintosh HD:Work:Verstka:SPV2:SPV2.job:

ного выброса в сторону сосудов почек и конечностей. Увеличение сердечного выброса фармакологическими средствами не означает увеличения кровотока в сосудистой системе всех органов, а зачастую лишь индуцирует перераспределение кровотока. Более того, существуют огромные различия между отдельными группами лекарственных препаратов, применяемых при ХСН. Эти различия следует учитывать при оценке благоприятного эффекта препаратов с точки зрения увеличения кровотока или снижения сопротивления периферических сосудов. Наряду с этим необходимо иметь в виду и возможное отрицательное действие препаратов с точки зрения снижения кровотока, что наблюдали, например, в почках при лечении нитратами, поскольку такие эффекты могут быть неблагоприятными как сами по себе, так и вызывать рефлекторные явления, например стимуляцию симпатической нервной системы или РААС.

У пожилых больных, у больных с исходно нарушенной функцией почек, с сахарным диабетом, а также с исходной гипотонией имеется более высокий риск развития дисфункции почек на фоне терапии ИАПФ. Риск развития острой почечной недостаточности существенно повышен в тех случаях, когда почечная гломерулярная перфузия поддерживается преимущественно РАСС (например, при билатеральном стенозе почечных артерий или аортальном стенозе).

Снижение риска нарушений функции почек при терапии ХСН ИАПФ характерно, во-первых, у пациентов с сопутствующим диабетом; во-вторых, у больных, находящихся на сопутствующем лечении бета-адреноблокаторами; у пациентов с более высокой фракцией выброса левого желудочка.

Нельзя обойти вниманием и способность ИАПФ оказывать нефропротекторное действие. В многочисленных исследованиях доказано, что нефропротективные свойства этих препаратов связаны не только с их антигипертензивной активностью, но и проявляются независимо от снижения АД. Таким образом, влияние на гормональный профиль, в частности блокада РААС, становится наиболее важным направлением в долгосрочной программе нефропротекции. Хотя индивидуально у 15–20 больных из 1000 нельзя исключить увеличение протеинурии и рост уровня креатинина, что требует контроля этих показателей в первые недели назначения ИАПФ.

В связи с этим возникает резонный вопрос – какие ИАПФ предпочтительны и какие критерии подбора доз ИАПФ должны быть использованы у пожилых больных ХСН?

Ингибитор АПФ, необходимый для лечения пациентов с кардиоренальным синдромом, должен обладать высоким профилем эффективности и безопасности. К числу таких препаратов заслуженно относится фозиноприл.

Вследствие высокого сродства к липидам (индекс липофильности фозиноприлата более 2,0 ЕД) он проникает во все ткани и органы, что ведет к ингибированию как циркулирующего, так и тканевого АПФ (головной мозг, сердце, почки). На этом фоне ингибируется и системная, и местная РААС. Двойной путь выведения (печень и почки) ведет к тому, что у больных с дисфункцией почек фозиноприл не кумулируется в организме на фоне десятидневной терапии.

В табл. 3 приведены результаты основных клинических исследований с участием фозиноприла.

В многочисленных работах убедительно показана высокая безопасность и хорошая переносимость фозиноприла у пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, ведущими к формированию кардиоренального синдрома. При этом у лиц старше 65 лет не выявляется различий в частоте побочных эффектов по сравнению с молодыми пациентами.

Таким образом, применение фозиноприла позволяет эффективно предотвратить развитие кардиоренального синдрома у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также проводить лечение этих пациентов, относящихся к группе высокого риска смертности и заболеваемости.