

Резюме. В статье изложены современные представления о развитии, патогенезе и подходах к лечению кардиоренального синдрома.

Ключевые слова: хроническое заболевание почек, хроническая сердечная недостаточность.

Summary. The article describes the current understanding of the development, pathogenesis and approaches to the treatment of cardiorenal syndrome.

Keywords: chronic kidney disease, chronic heart failure.

Кардиоренальный синдром - патофизиологическое расстройство сердца и почек, при котором острая или хроническая дисфункция одного из этих органов ведет к острой или хронической дисфункции другого.

Кардиоренальный синдром относится к различным комбинациям одновременного нарушения функций сердца и почек. Наличие альбуминурии и /или снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) приводит к возрастанию риска неблагоприятных сердечно - сосудистых событий и развитию терминальной стадии почечной недостаточности. Высокое преобладание хронических почечных заболеваний среди сердечно - сосудистого континуума объясняется фактом общности патофизиологических механизмов. Это также объясняет сходства в фармакологическом лечении, нацеленном на защиту сердечно - сосудистой и почечной систем. Сниженная рСКФ может быть противопоказанием к блокаде ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, как ингибиторами АПФ, так и блокаторами рецепторов ангиотензина в комбинации с антагонистами альдостерона.

У 25% пациентов с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью при поступлении развивается острая почечная недостаточность (ОПН) (рис. 1).

Чаще всего ОПН осложняет:

- течение хронической сердечной недостаточности (ХСН), реже – ишемической болезни сердца (ИБС).



Рис. 1. Кардиоренальный риск

Сердечно – сосудистые заболевания (ССЗ) – лидирующая причина смертности у пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН). 40 – 75% пациентов начинающих диализ обычно имеют ССЗ. ССЗ – причина смерти у 40 – 50% гемодиализных пациентов. Кардиоваскулярная смертность у диализных пациентов в 10 – 20 раз выше, чем в общей популяции. У пациентов с ранними стадиями ХПН вероятность умереть от сердечно – сосудистых событий в 5 – 10 раз выше, чем вероятность дожить до терминальных стадий ренальных заболеваний. Чтобы обозначить взаимное влияние сердечно – сосудистой системы (ССС) и почек, было введено понятие «Кардиоренальный синдром» (КРС). Определение и классификация этого состояния было представлено С. Ronco и соавторами на Всемирном конгрессе нефрологов в 2007 году. В 2010 году был опубликован согласительный документ *Cardiorenalsyndromes: Report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative*, явившийся результатом работы исследователей в рамках Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group [36]. Отличительная особенность этого консенсуального соглашения — декларация о принципиальной неоднородности кардиоренального синдрома как понятия и выделение основных пяти типов последнего в зависимости от наличия острой/хронической СН, а также первичности/вторичности возникновения поражения сердца или почек по отношению друг к другу (рис. 2).

По мнению исследователей, предложенная ими градация поможет более четко идентифицировать основные патофизиологические механизмы возникновения кардиоренального синдрома, сформулировать наиболее

оптимальные подходы к его лечению и профилактике, а также оценить величину риска наступления неблагоприятного клинического исхода для каждого пациента [35, 36].

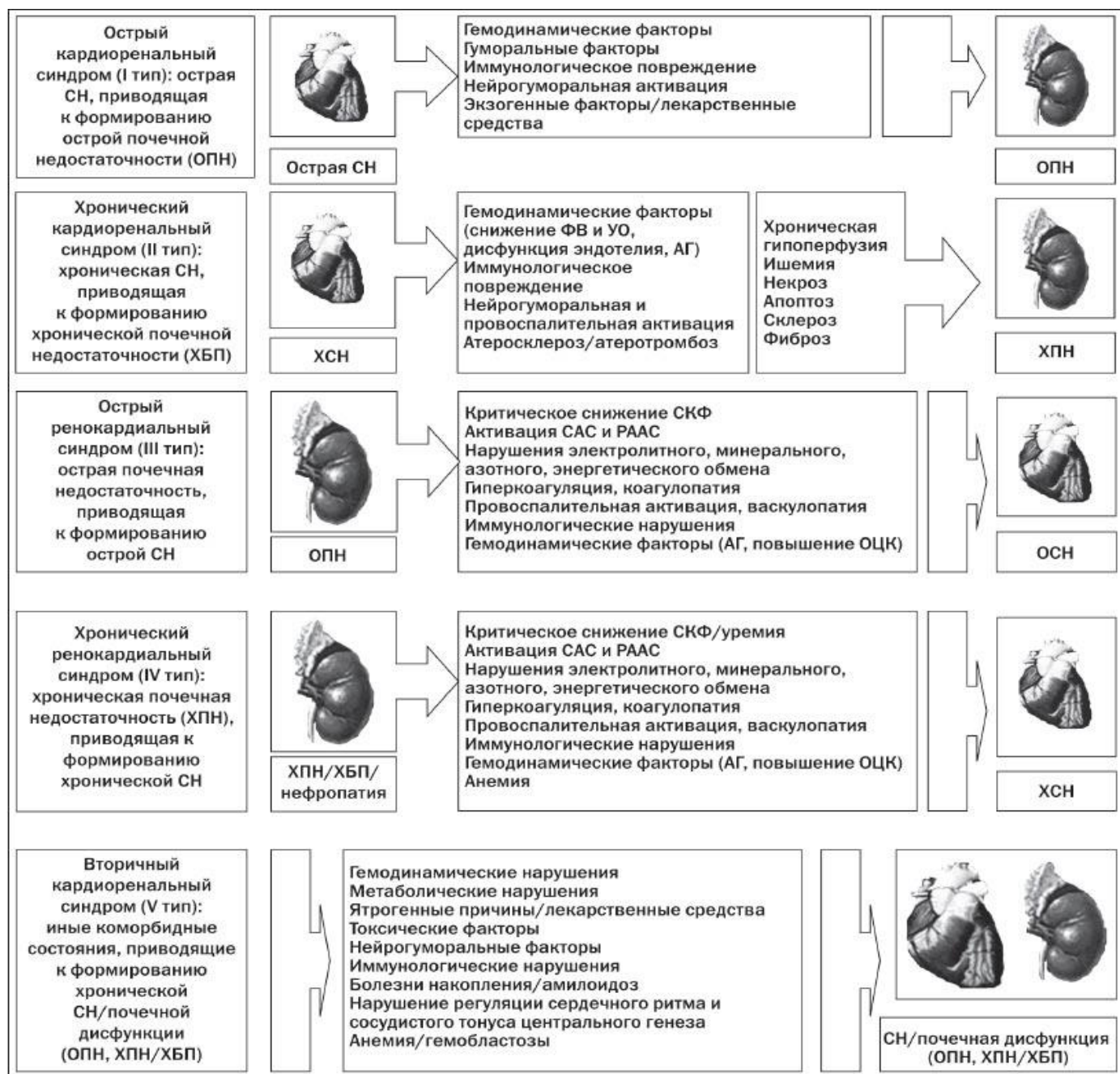


Рис. 2. Классификация кардиоренального синдрома

Дефиниция основных типов кардиоренального синдрома в соответствии с Acute Dialysis Quality Initiative consensus group (2010). Модифицирована из работы С. Ronco, Р. McCullough, S.D. Anker, I. Anand, N. Aspromonte, S.M. Bagshaw et al. (2010): ФВ — фракция выброса; УО — ударный объем; ОЦК — объем циркулирующей крови; САС — симпатoadреналовая система; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система

Виктором Дзау два десятилетия назад и недавно пересмотренный, изображен на рисунке 3, с существенными изменениями в названии и вобравший в себя ряд одновременно преобладающих сердечно - сосудистых и хронических почечных заболеваний (ХПЗ). Для обозначения «кардиоренального континуума» выделяют три главных стадии.



Рис. 3. Кардиоренальный континуум

Стадия 1. Характеризуется только наличием факторов риска ССЗ без повреждения каких-либо связанных органов-мишеней (ПОМ). На данном этапе, адекватный контроль модифицируемых сердечно-сосудистых факторов риска (артериальное давление [АД], курение, уровень липидов, метаболический синдром, ожирение и сахарный диабет) может предотвратить развитие ПОМ и, следовательно, предупредить кардиоренальную заболеваемость (например, микроальбуминурию, гипертрофию левого желудочка [ГЛЖ]) и смертность. Фармакотерапия у пациентов с высоким нормальным АД способна предотвратить развитие установленной артериальной гипертензии (АД > 140/90 мм рт. ст.). Но насколько эффективны эти меры для предотвращения будущих смертельных и не смертельных сердечно - сосудистых событий и прогрессирования ХПЗ? Ответ на этот вопрос неизвестен и, вероятно, останется таким навсегда, потому что зависит от длительности и высокой стоимости необходимых исследований. Однако, насколько свидетельствует ежедневная клиническая практика, недавно продемонстрирована способность любого из четырех отдельных маркеров ПОМ (микроальбуминурия, скорость пульсовой волны, масса левого желудочка и атеросклеротические бляшки сонных артерий) предсказывать сердечно - сосудистую смертность независимо от SCORE (системная оценка коронарного риска стратифицированная Европейским обществом кардиологов), аргумент в пользу предотвращения ПОМ. Важно также принимать во внимание другие способы предотвращения ПОМ, такие как, например, изменения в микрососудистой функции: так, скорость гиперемии недавно была признана в качестве важного параметра для улучшения

стратификации риска у практически здоровых людей с низким риском. Кроме того, это стадия, на которой важно следить за ранними маркерами повреждения почек в попытке определения пред-ХПЗ, также как сегодня определяется предгипертензия или преддиабет.

Стадия 2. Характеризуется наличием одного или нескольких типов субклинического ПОМ, таких как наличие ХПЗ. Адекватный контроль за АД и другими факторами риска могут способствовать регрессу ПОМ. Предварительные данные показывают, что регрессия альбуминурии и ГЛЖ, связана со значительным уменьшением числа неблагоприятных сердечно - сосудистых событий. Напротив, увеличение экскреции альбумина прогнозирует развитие сердечно - сосудистых событий или смерти. Эти данные свидетельствуют о целесообразности мониторинга ПОМ у пациентов на данном этапе кардиоренального континуума, в том числе и для предотвращения ПОМ как конечной точки в будущих исследованиях, в частности, у больных артериальной гипертензией.

Стадия 3. Характеризуется наличием клинически явных СС заболеваний и / или почечной недостаточности, в связи с прогрессированием ПОМ и атеросклероза. Оба условия, в конечном счете, приводят к СС смертности или к терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН), которая в отсутствие диализа также грозит смертельным исходом. Активное влияние на АД и связанные с ним сердечно - сосудистые факторы риска вместе с терапией, в частности, направленной на установленные сердечно - сосудистые заболевания и заболевание почек во многих случаях, к сожалению, только задерживает появление новых неблагоприятных СС или почечных событий. Поэтому идентификация пациентов с высоким риском развития СС и почечных событий на первых двух этапах описанных выше имеет огромное значение, так как большинство СС и почечных событий происходят у пациентов, принадлежащих к этим двум стадиям. Наш век, кластеризация СС и почечных факторов риска, и наличие разнообразных форм ПОМ, вместе с неизбежной ролью генетики и новых методов диагностики, значительно облегчит эту задачу. Таким образом, адекватное управление модифицируемыми факторами сердечно - сосудистого риска, как только они обнаружены, в значительной степени способствует замедлению прогрессирования атеросклероза и ХПЗ, обеспечивая тем самым долгосрочный положительный эффект.

Термин кардиоренальный синдром описывает пять ситуаций, в которых взаимодействуют сердце и почки: острые ситуации, когда поражение одного органа влияет на другой, ситуации, в которых хроническое заболевание одного органа влияет на другое и, наконец, системные изменения, которые могут повлиять одновременно и на сердце и на почки (рис. 2).

В этой статье исключительно указываются состояния, которые относятся к перекрестным влияниям между сердцем и почками в условиях хронических заболеваний почек и как последние влияют на терапию у пациентов с болезнью сердца.

Выявление хронического почечного заболевания.

Для стратификации пациентов с острой и хронической почечной дисфункцией предложен достаточно широкий спектр биологических маркеров, измерение которых возможно как в плазме/сыворотке, так и в моче. Наиболее популярные маркеры, отражающие функциональную способность почки и обладающие хорошей предсказующей ценностью, — креатинин плазмы/мочи, СКФ и альбуминурия [1, 29, 32]. Вместе с тем для пациентов с кардиоренальным синдромом традиционные ограничения, касающиеся чувствительности и валидности этих тестов, могут иметь серьезное клиническое значение. Так, в рутинной клинической практике обычно пренебрегают отсутствием прямой линейной зависимости между содержанием креатинина в крови и рассчитанной величиной СКФ по традиционной формуле Кокрофта — Голта [24]. Кроме того, широко известно, что содержание креатинина не способно адекватно отражать незначительные колебания СКФ, а также подвержено влиянию различных внеренальных факторов, включая характер питания, величину массы тела, гендерные, возрастные и этнические различия [8]. Для того чтобы избежать этих трудностей на практике, разработаны формулы 6-MDRD и 4-MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study), обладающие более высокой точностью. Однако рутинное использование последних требует применения калькулятора. Кроме того, эти формулы не применимы в определенных клинических ситуациях, таких как острая почечная недостаточность, беременность, кахексия, заболевания скелетной мускулатуры, пара - и квадриплегия, цирроз печени, трансплантация почек/печени, а также для измерения резидуального диуреза при проведении процедур гемо - и перитонеального диализа, т.е. как раз тогда, когда вероятность возникновения кардиоренального синдрома наиболее высока либо диагноз сомнений не вызывает [1]. Обсуждается вопрос о возможности использования методов расчета СКФ на основании клиренса цистатина С [7, 20]. В отличие от клиренса креатинина плазмы крови измерение циркулирующего пула цистатина С позволяет более точно оценить величину СКФ, особенно в тех случаях, когда последняя превышает 50 мл/мин/м². Однако данные, полученные различными исследователями, оказались противоречивыми [12, 20, 23]. До конца не ясно, способен ли этот метод достаточно улучшить результаты, чтобы гарантировать его широкое распространение для клинического использования [46].

Используется два соответствующих способа выявления ХПЗ - это расчет скорости клубочковой фильтрации и определение альбумина в моче. ХПЗ-EP формула является наиболее широко используемой, так как она исправляет большую часть переоценок ХПЗ, особенно среди СКФ в диапазоне от 60 и 89 mL/min/1.73m². Формулы для расчета СКФ полагаются на точность измерения сывороточного креатинина, избегая присутствия хромогенов, которые могут увеличить ее величину до 20%.

Альбуминурия относится к так называемым скринирующим маркерам, основные недостатки которых — неспособность отражать динамику изучаемых

изменений в лонгитюде и относительно низкая специфичность [1]. Альбуминурия может быть определена в течение 24 ч (мг/24 ч) или за ночь (мкг/мин), но наличие альбуминурии наиболее часто оценивается путем забора трех утренних анализов мочи в разные дни за 1 или 2 месяца.

Два из трех значений уровня альбуминурии превышающих 30 мг/дл достаточно для объявления присутствия микроальбуминурии.

Значения выше 300 мг/дл определяют наличие макроальбуминурии или протеинурии.

Определение и классификация ХПЗ содержится в таблице 1, где пять стадий можно увидеть по значениям рСКФ. В первых двух, ХПЗ определяется только наличием альбуминурии, в то время как в других трех наличие ХПЗ определяет уровень СКФ.

Таблица 1.

Классификация ХПЗ

Стадия ХБП	Степень ХПН	СКФ (мл/мин./1,73 м ²)	Уровень креатинина (ммоль/л) крови
1	0	>90	<0,123
2	1	90-60	0,123-0,176
3	2	60-30	0,177-0,352
4	3	30-15	0,353-0,528
5	4	<15	> 0,528

Как СКФ <60 mL/min/1.73 m², так и наличие микроальбуминурии, являются независимыми и дополнительными предикторами будущей СС заболеваемости и смертности.

Внимание исследователей привлекает поиск новых биологических маркеров, удовлетворяющих современным требованиям, включая возможность мониторинга их концентрации, достаточный диагностический и прогностический потенциал [30, 41].

Среди последних у пациентов с кардиоренальным синдромом наибольшее значение имеют креатинин, цистатин С, липокаин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, 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 детекции клубочкового и тубулярного поражения [29]. 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 [18, 19].

Существуют определенные попытки расширить список маркеров почечной дисфункции с целью повышения предсказующей точности и диагностической ценности [5]. Вместе с тем многие исследователи склоняются к мысли о внедрении в клиническую практику планшетных систем для

проведения мультимаркерной диагностики. Эти попытки увенчались успехом: к настоящему времени подобные диагностические системы уже созданы и апробированы, а методы анализа стандартизированы. Однако вопрос об экономической целесообразности нового диагностического подхода несколько сдерживает внедрение. С другой стороны, в когорте пациентов, требующих интенсивной терапии или находящихся в критическом состоянии, более разумным является мониторинг важнейших биологических параметров, отражающих состояние больного и характеризующих эволюцию почечной и сердечной недостаточности [66, 47]. Тем более что само проведение терапии в этих условиях обычно нуждается в механической поддержке дыхания, иногда и кровообращения [17]. При этом мониторинг центрального венозного давления, столь необходимого для оценки риска и тяжести кардиоренального синдрома, вообще является рутинной процедурой. В некоторых центрах измерение перфузии органов рассматривается как более надежный критерий вовлечения последних в патологический процесс, чем биомаркерная диагностика.

ХПЗ является общим процессом для более чем 10% населения в целом, от 6% до 7% которых имеют только микроальбуминурию и от 3% до 5% имеют уменьшенную рСКФ.

Большинство из распространенных ХПЗ приходится на лиц старше 60 лет, и в соответствии с современными данными, такая высокая распространенность ХПЗ у людей в преклонном возрасте представляет собой ситуацию, связанного с возрастом кардиоренального повреждения, что требует тщательной оценки и лечения.

Почему ХПЗ так распространены при хронических сердечно - сосудистых заболеваниях и наоборот?

Исследование Framingham показало, что установленные СС факторы риска (возраст, индекс массы тела, сахарный диабет, курение, гипертония, липопротеин высокой плотности (ЛПВП) и уровень СКФ) связаны с развитием первых признаков заболевания почек. Во многих случаях, те же факторы риска способствуют одновременному развитию СС и почечных заболеваний.

Пациенты с рСКФ $<90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ и установленными факторами сердечно-сосудистого риска должны контролироваться на прогрессирование заболевания почек. Их общее происхождение объясняет, почему СС и почечные заболевания так часто встречаются вместе, и почему присутствие ХПЗ ухудшает прогноз при установленном СС заболевании.

Фармакотерапия кардиоренального синдрома.

В качестве основных механизмов, способствующих формированию кардиоренального синдрома, рассматривают повышение центрального венозного давления, снижение перфузии почки, внутрипочечную гипертензию, недостаточность эндогенных механизмов, обеспечивающих эффективный

салурез и натрийурез (система натрийуретических пептидов), эндотелиальную дисфункцию, системную провоспалительную и нейрогуморальную активацию, прооксидантный стресс и некоторые другие факторы (рис. 4). Фактически критическое снижение тканевой перфузии органа-мишени с последующим возникновением ишемического (реперфузионного) воспалительного повреждения является морфологической основой кардиоренального синдрома.

Взаимосвязь сердечной и ренальной недостаточности представлена на рис. 4.

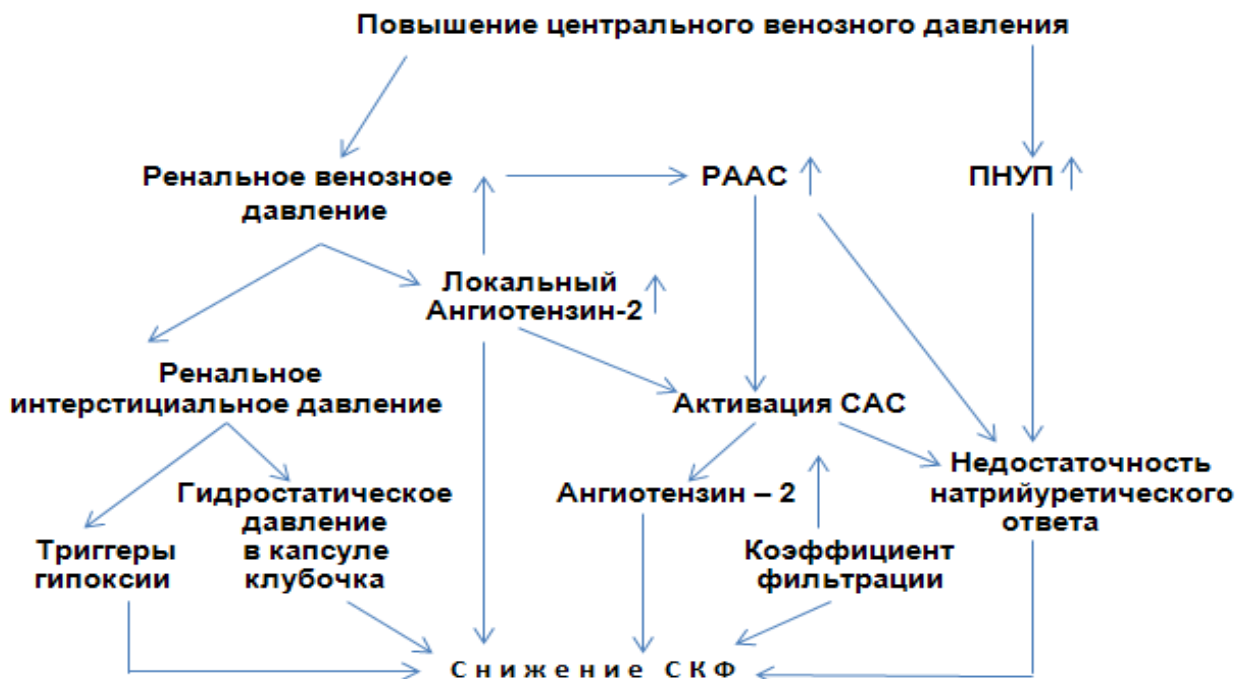


Рис. 4. Основные патофизиологические механизмы формирования кардиоренального синдрома (модифицирован из работы K. Damman, G. Navis, T.D.J. Smilde et al., 2007): ПНУП – предсердный натрийуретический пептид.

Рисунок 4 изображает патофизиологические механизмы, лежащие в основе перекрестных взаимодействий между СС и почечными заболеваниями. Основные факторы, влияющие на повреждение СС системы и почек включают активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатической нервной системы (СНС) и изменение в почечной экскреции натрия (DNaU). Их действие способствует развитию клинических проявлений СС заболеваний (ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, инсульта и заболеваний периферических артерий), а также прогрессированию ХПЗ и началу альбуминурии. Как только изменяется функция почек, появляются новые факторы риска, это ускоряет прогрессирование СС и почечных заболеваний, таких как анемия, кальций-фосфатные расстройства и дефицит витамина Д, в то время как вредное влияние трех основных факторов - РААС, СНС и DNaU - продолжает рост. Оптимальная терапия одинакова для сердечно - сосудистой и почечной защиты и включает в себя соответствующие изменения образа жизни, такие как физическая активность и отказ от курения,

и достижение адекватно контролируемого АД, уровня липидов в крови, HbA_{1c} и массы тела. Фармакотерапия состоит из применения ингибиторов АПФ или блокаторов ангиотензиновых рецепторов (БАР) в максимально переносимой дозе, как правило, в сочетании с другими антигипертензивными препаратами, в частности, блокаторами кальциевых каналов и диуретиками при повышенном АД, и антидиабетической терапией у больных сахарным диабетом. Использование статинов является обязательным, так же как и использование аспирина при ХПЗ. Новые формы терапии добавляются по мере прогрессирования нарушений функции почек, такие как фосфат-связывающие вещества, добавки витамина D (в том числе аналогов рецепторов витамина D) и эритропоэтин. Эти новые методы лечения также способствуют противодействию прогрессирования СС и почечных заболеваний.

Ваптань

Полагают, что реализация акваретических эффектов антагонистов рецепторов вазопрессина может существенно повысить эффективность лечения пациентов с кардиоренальным синдромом [2]. Так, селективная блокада V₂-рецепторов способствует увеличению диуреза (преимущественно за счет воды — акварезис) [31] без сопутствующей негативной активации ренин-ангиотензиновой и симпатoadреналовой систем, гипотензии, гипокалиемии и стимуляции жажды [15, 45]. Именно перспектива реверсии отежного синдрома у пациентов с гипонатриемией делает ваптань столь привлекательными для клинического применения, поскольку снижение пула натрия в плазме крови у больных с СН обычно приводит к тяжелому рефрактерному отежному синдрому, прогрессированию дисфункции миокарда и азотемии [22, 38].

В настоящее время созданы и прошли первые этапы клинических испытаний два антагониста рецепторов к вазопрессину: кониваптан (conivaptan) — неспецифический антагонист V_{1a}- и V₂-рецепторов и толваптан (tolvaptan) — селективный непептидный антагонист V₂-рецепторов [6, 14]. Ваптань, созданные несколько позднее, — ликсиваптан (lixivaptan) и сатаваптан (satavaptan), а также SR-121463 — находятся на стадии изучения [2, 3, 31].

Рациональность применения толваптана у пациентов с декомпенсированной СН изучалась в РКИ ACTIV in CHF (The Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Congestive Heart Failure) [11]. Анализ полученных данных показал, что 60-дневная летальность была достоверно ниже в группе толваптана по сравнению с группой плацебо (OR = 0,736, 95% ДИ = 0,569–0,952 на каждый 1 ммоль/л повышения плазменного пула натрия) [37]. Однако этот результат был документирован только у пациентов с наиболее тяжелой СН или с сопутствующей азотемией [11, 12]. Необходимо отметить, что способность препарата восстанавливать плазменный пул натрия тесно ассоциировалась с вероятностью клинического улучшения у пациентов независимо от тяжести СН.

В последующем результаты РКИ EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan) показали, что толваптан не оказывает какого-либо позитивного влияния на выживаемость у пациентов с тяжелой СН при длительном наблюдении, но и не приводит к негативным последствиям. Вместе с тем толваптан способствовал снижению выраженности отечного синдрома, одышки, повышению диуреза, снижению потребности в петлевых диуретиках уже в первые сутки от начала лечения. Тем не менее, Food and Drug Administration (FDA, США) пока не одобрила толваптан для длительного приема больными с прогрессирующей СН, тогда как неселективный антагонист V1a-V2-рецепторов для парентерального применения кониваптан такое одобрение уже получил [16].

Антагонисты аденозина

Антагонисты аденозина рассматриваются как перспективный класс лекарственных средств, позволяющих повысить выживаемость почечной ткани, что теоретически может найти свое применение при кардиоренальном синдроме. Однако опыт клинического применения этих препаратов весьма ограничен. Так, антагонист A1-рецепторов KW-3902 продемонстрировал способность не только к сохранению почечной функции, но и к реверсии резистентности к диуретикам у пациентов с декомпенсированной СН и кардиоренальным синдромом [13].

Инотропные лекарственные средства

Несмотря на то, что фармакологическая инотропная поддержка при острой и декомпенсированной систолической СН демонстрирует способность к существенному улучшению клинического статуса пациентов, серьезным лимитирующим фактором остаются проаритмогенный и проишемический эффекты [34, 42]. К сожалению, несмотря на все выигрышные позиции, терапевтическое окно при использовании инотропных лекарственных средств остается чрезвычайно узким. Так, в РКИ OPTIME-CHF (Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure) милринон способствовал повышению риска наступления смертельного исхода [9]. До сих пор обсуждается вопрос об оптимальном дозировании милринона, веснаринона и других представителей этого класса лекарственных средств, продолжительность терапии и оценка риска наступления нежелательных клинических исходов [4, 40].

Левосимендан

Левосимендан (levosimendan) относится к ингибиторам фосфодиэстеразы, так называемым сенситизаторам [49]. Препарат проявляет отчетливый позитивный инотропный эффект, сопоставимый с таковым у добутамина,

ассоциированный с повышением величины СКФ [10, 39, 48]. Левосимендан зарегистрирован в ряде стран Евросоюза, Российской Федерации и в Украине, однако не все современные клинические рекомендации рассматривают его как лекарственное средство с доказанным позитивным влиянием в отношении ближайшей и отдаленной выживаемости [27]. Несмотря на благоприятный терапевтический профиль, роль левосимендана при острой СН, в частности вызванной острым инфарктом миокарда, и кардиоренальном синдроме остается предметом дискуссии, а доказательства его безопасности в отношении возможного проаритмогенного эффекта требуют более серьезного внимания [25, 28, 43].

РААС и СНС как главные терапевтические цели при кардиоренальной болезни: преимущества и риски.

Хроническая активация РААС и СНС вовлечены в широкий спектр СС заболеваний, как показано на рис. 5.



Рис. 5. Патофизиологические механизмы взаимодействия между сердечнососудистой системой и почками

Как видно, эти две системы содействуют развитию и прогрессированию ПОМ в мозге, сосудах, почках и сердце, что приводит к развитию сердечно - сосудистых событий и ХПЗ, приводящих к смерти. Таким образом, ряд механизмов, начиная с эндотелиальной дисфункции, ведет к развитию и прогрессированию атеросклероза, гипертрофии и повышенной жесткости сосудов, снижению СКФ и альбуминурии, и в результате приводит к прогрессивному гломерулосклерозу, сердечной гипертрофии, фиброзу и ремоделированию, и в конечном итоге болезни коронарных артерий и

сердечной недостаточности. Блокирование негативных последствий РААС было главной целью в лечении СС и почечных болезней за последние 30 лет. Использование иАПФ, БАР, а в последнее время и прямых ингибиторов ренина (ПИР) должно быть внедрено в клинической практике с первых стадий кардиоренального континуума, чтобы предотвратить развитие ПОМ или регресс их проявлений. Раннее подавление РААС также предотвращает развитие установленной артериальной гипертензии. По полученным первоначальным положительным результатам, раннее начало подавления РААС должно быть использовано при сердечной недостаточности, после инфаркта миокарда, а также у пациентов с повышенным глобальным СС риском или с почечной недостаточностью. Первоначально, преимущества этих препаратов были в основном связаны с подавлением эффектов ангиотензина II, в то время как роли альдостерона и рецепторов минералокортикоидов уделялось меньше внимания, потому что изначально предполагалось, что лечение ингибиторами АПФ (Диротон) также подавляет альдостерон. Клинический интерес к блокированию альдостерона у пациентов, уже получавших ингибиторы АПФ (Диротон) или БАР (Сентор) подогревается недавними исследованиями при сердечной недостаточности и резистентной АГ. В обоих случаях было обнаружено, что очень эффективны антагонисты альдостерона (Верошпирон).

Прямые ингибиторы ренина. В настоящее время прямые ингибиторы ренина (ПИР), в том числе и зарегистрированный в нашей стране алискирен, рекомендованы для проведения антигипертензивной терапии [21]. В то же время, учитывая их благоприятный терапевтический профиль, существует настоятельная необходимость в подтверждении теоретических преимуществ в условиях специально спланированных длительных РКИ, с оценкой влияния последнего на твердые клинические конечные точки, такие как выживаемость и кардиоваскулярная/общая смертность у пациентов с хронической СН. Так, в небольшом (n = 320) РКИ ALOFT (Aliskiren observation of heart failure Treatment) алискирен продемонстрировал способность к редукции плазменного содержания мозгового натрийуретического пептида, что ассоциировалось с существенной редукцией выраженности митральной регургитации, улучшением профиля трансмитрального кровотока и снижением конечно-диастолического объема левого желудочка (ЛЖ) [26]. Решение вопроса о влиянии алискирена на твердые конечные точки у пациентов с СН адресовано двум запланированным исследованиям: ATMOSPHERE (Aliskiren Trial to Minimise OutcomeS in Patients with HEart FailurE), ASTRONAUT (Aliskiren Trial on Acute Heart Failure Outcomes). После завершения последних можно будет оценить перспективы использования ПИР у больных с дисфункцией ЛЖ, в частности, с целью возможной превенции возникновения кардиоренального синдрома.

Тем не менее, подавление РААС может привести к нежелательным и вредным побочным эффектам. Гипотония, снижение СКФ и гиперкалиемия — основные осложнения, связанные с супрессией РААС. Существующие ранее

истощение натрия и снижение СКФ являются наиболее важными факторами, влияющими на эти осложнения. Блокаторы альдостерона, в частности, при добавлении к иАПФ или БАР следует использовать с осторожностью при значении СКФ ниже 30 mL/min/1.73 м². Тем не менее, каждый случай должен рассматриваться на индивидуальной основе с тщательной оценкой риска/пользы. Это означает, что у пациентов с установленным СС заболеванием, у которых повышен сердечно-сосудистый риск в связи с наличием ХПЗ, возможность использования блокады РААС, посредством ингибиторов АПФ, БАР, или ПИР в сочетании с ингибитором альдостерона может быть ограничена потенциальным развитием гиперкалиемии, особенно у пациентов с уровнями калия в сыворотке крови выше 5 ммоль/л до введения ингибиторов альдостерона. Комбинированная терапия с β-адреноблокаторами также способствует повышению риска гиперкалиемии, как это встречается при высоком потреблении калия или использовании нестероидных противовоспалительных препаратов. Назначение высоких доз петлевых диуретиков может увеличить экскрецию мочевого калия. Наконец, польза длительного калийсберегающего лечения в настоящее время оценивается. За последние три десятилетия накоплены данные, что активация СНС имеет решающее значение в развитии СС расстройств, в первую очередь сердечной недостаточности и артериальной гипертензии, и что ее активность значительно возрастает при ХПЗ. Эти патофизиологические аспекты проявляются в лучшем лечении пациентов с сердечной недостаточностью, благодаря введению β-адреноблокаторов. Тем не менее, данные об эффективности были получены лишь для некоторых β-адреноблокаторов (бисопролол, метопролол сукцинат, карведилол), и, следовательно, пациентам, получающим терапию сопутствующих состояний, должен быть включен один из перечисленных выше β-адреноблокаторов. В случае с артериальной гипертензией, в настоящее время хорошо известно, что почечная симпатическая иннервация играет ключевую роль в патогенезе артериальной гипертензии, влияя на высвобождение ренина, СКФ и реабсорбцию натрия в почечных канальцах. Антиадренергическое лечение включает аэробные физические упражнения и ограничение калорий, в дополнение к использованию симпатического подавления центрального действия, имидазолин-связывающих агентов, таких как моксонидина и рилменидина. Тем не менее, эти препараты недостаточно используются в лечении артериальной гипертензии. Совсем недавно была внедрена новая методика использования катетерной денервации почечной артерии, для контроля артериального давления при резистентных гипертензиях, открыв новые пути улучшения влияния на симпатическую нервную активность в других ситуациях, например, при легких формах гипертензии и сердечной недостаточности.

Выводы:

✓ Наличие ХПЗ очень часто определяется на всем протяжении сердечно - сосудистого континуума.

- ✓ К термину кардиоренальный синдром относятся различные комбинации одновременного нарушения в сердечной и почечной функциях.
- ✓ Наличие альбуминурии и / или уменьшения рСКФ способствуют повышению риска сердечно - сосудистых осложнений, смертности и прогрессирования до терминальной стадии почечной недостаточности.
- ✓ Высокая распространенность ХПЗ в СС континууме объясняется тем, что они имеют сходные патофизиологические механизмы, что также объясняет сходство в фармакологическом влиянии на защиту СС и почечной систем.
- ✓ Различные формы почечной недостаточности требуют специфической терапии для достижения двойной защиты СС системы и почек.
- ✓ Уменьшение СКФ может являться противопоказанием двойной блокады РААС ингибиторами АПФ или БАР вместе с антагонистами альдостерона.
- ✓ Согласно разработанной классификации существует острый и хронический КРС.

В настоящее время рост распространенности ИБС и ХСН вызывает необходимость дальнейшего углубленного исследования патофизиологических и ишемических особенностей возникновения и развития ССЗ с точки зрения факторов риска, профилактических мер, терапевтических подходов, раннего вмешательства и т.д.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aguilar M.I., O'Meara E.S., Seliger S., Longstreth W.T. Jr, Hart R.G., Pergola P.E., Shlipak M.G., Katz R., Sarnak M.J., Rifkin D.E. Albuminuria and the risk of incident stroke and stroke types in older adults // *Neurology*. 2010 Sep 1. [Epub ahead of print].
2. Ali F., Guglin M., Vaitkevicius P., Ghali J.K. Therapeutic potential of vasopressin receptor antagonists // *Drugs*. 2007; 67(6): 847-858.
3. Bolignano D., Coppolino G., Criseo M., Campo S., Romeo A., Buemi M. Aquaretic agents: what's beyond the treatment of hyponatremia? // *Curr. Pharm. Des.* 2007; 13(8): 865-871.
4. Cleland J.G., Freemantle N., Coletta A.P., Clark A.L. Clinical trials update from the American Heart Association: REPAIR-AMI, ASTAMI, JELIS, MEGA, REVIVE-II, SURVIVE, and PROACTIVE // *Eur. J. Heart Fail.* 2006; 8: 105-110.
5. Coca S.G., Yalavarthy R., Concato J., Parikh C.R. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review // *Kidney International*. 2008; 73(9): 1008-1016.
6. Costello-Boerrigter L.C., Boerrigter G., Burnett J.C. Jr. V2-receptor antagonism with tolvaptan in heart failure // *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2007; 16(10): 1639-1647.
7. Eilers H., Liu K.D., Gruber A., Niemann C.U. Chronic kidney disease: implications for the perioperative period // *Minerva Anesthesiol.* 2010; 76(9): 725-736.
8. Eriksen B.O., Mathisen U.D., Melsom T., Ingebretsen O.C., Jenssen T.G.,

- Njølstad I., Solbu M.D., Toft I. Cystatin C is not a better estimator of GFR than plasma creatinine in the general population // *Kidney Int.* 2010; 78(12): 1305-1311.
9. Felker G.M., Benza R.L., Chandler A.B. et al. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41(6): 997-1003.
10. Follath F., Cleland J.G., Just H. et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double blind trial // *Lancet.* 2002; 360: 196-202.
11. Gheorghiade M., Gattis W.A., O'Connor C.M. et al. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial (ACTIV in CHF) // *JAMA.* 2004; 291: 1963-1971.
12. Gheorghiade M., Konstam M.A., Udelson J.E. et al. Vasopressin receptor blockade with tolvapatan in chronic heart failure: differential effects in normonatremic and hyponatremic patients // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 171A.
13. Givertz M.M., Massie B.M., Fields T.K., Pearson L.L., Dittrich H.C. The effects of KW-3902, an adenosine A1-receptor antagonist, on diuresis and renal function in patients with acute decompensated heart failure and renal impairment or diuretic resistance // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50(16): 1551-1560.
14. Goldsmith S.R. Vasopressin: a therapeutic target in congestive heart failure? // *J. Cardiac Failure.* 1999; 5: 347-356.
15. Greenberg A., Verbalis J.G. Vasopressin receptor antagonists // *Kidney Int.* 2006; 69: 2124-2130.
16. Greenberg A. Tolvaptan, an Oral Vasopressin V2 Receptor Antagonist for Heart Failure? // *Am. J. Kidney Diseases.* 2007; 50(6): 904-907.
17. Griffin M.J., Hines R.L. Management of perioperative ventricular dysfunction // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2001; 15: 90-106.
18. Haase M., Bellomo R., Devarajan P., Schlattmann P., Haase-Fielitz A. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Kidney Diseases.* 2009; 54(6): 1012-1024.
19. Han W.K., Bailly V., Abichandani R., Thadhani R., Bonventre J.V. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury // *Kidney International.* 2002; 62(1): 237-244.
20. Hillege H., Van Gilst W., de Zeeuw D. et al. Renal function as a predictor of prognosis in chronic heart failure // *Heart Fail. Monit.* 2002; 2: 78-84.
21. Kobori H., Nangaku M., Navar L.G., Nishiyama A. The Intrarenal Renin-Angiotensin System: From Physiology to the Pathobiology of Hypertension and Kidney Disease // *Pharmacol. Rev.* 2007; 59(3): 251-287.
22. Kumar S., Rubin S., Mather P.J., Whellan D.J. Hyponatremia and vasopressin antagonism in congestive heart failure // *Clin. Cardiol.* 2007; 30(11): 546-551.
23. Le Bricon T.L., Leblanc I., Benlakehal M., Gay-Bellile C., Erlich D., Boudaoud S. Evaluation of renal function in intensive care: plasma cystatin C vs creatinine and derived glomerular filtration rate estimates // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2005, 43: 953-957.

24. Levey A.S., Greene T., Kusek J.W., Beck G.J. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine // *Am. Soc. Nephrol.* 2000; 11: A0828.
25. Lilleberg J., Ylonen V., Lehtonen L., Toivonen L. The calcium sensitizer levosimendan and cardiac arrhythmias: an analysis of the safety database of heart failure treatment studies // *Scand. Cardiovasc. J.* 2004; 38: 80-84.
26. McMurray J., Pitt B., Latini R. et al. Effects of the oral direct inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure // *Circ. Heart Fail.* 2008; 11: 17-24.
27. Mebazaa A., Nieminen M.S., Packer M. et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE randomized trial // *J. Am. Med. Association.* 2007; 297(17): 1883-1891.
28. Moiseyev V.S., Poder P., Andrejevs N. et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN) // *Eur. Heart J.* 2002; 23: 1422-1432.
29. Nickolas T.L., Barasch J., Devarajan P. Biomarkers in acute and chronic kidney disease // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2008; 17: 127-132.
30. Ozer J.S., Dieterle F., Troth S., Perentes E., Cordier A., Verdes P., Staedtler F., Mahl A., Grenet O., Roth D.R., Wahl D., Legay F., Holder D., Erdos Z., Vlasakova K., Jin H., Yu Y., Muniappa N., Forest T., Clouse H.K., Reynolds S., Bailey W.J., Thudium D.T., Topper M.J., Skopek T.R., Sina J.F., Glaab W.E., Vonderscher J., Maurer G., Chibout S.D., Sistare F.D., Gerhold D.L. A panel of urinary biomarkers to monitor reversibility of renal injury and a serum marker with improved potential to assess renal function // *Nat. Biotechnol.* 2010; 28(5): 486-494.
31. Palm C., Pistrosch F., Herbrig K., Gross P. Vasopressin antagonists as aquaretic agents for the treatment of hyponatremia // *Am. J. Med.* 2006; 119(7 Suppl. 1): S87-92.
32. Patel P.C., Ayers C.R., Murphy S.A. et al. Association of Cystatin C With Left Ventricular Structure and Function. The Dallas Heart Study // *Circulation: Heart Failure.* 2009; 2: 98-104.
33. Poole-Wilson P.A., Xue S.R. New therapies for the management of acute heart failure // *Curr Cardiol Rep.* 2003; 5: 229-236.
34. Remme W.J. Positive inotropes: a new horizon or still a dead end? // *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2001; 15: 375-377.
35. Ronco C., Haapio M., House A.A., Anavekar N., Bellomo R. Cardiorenal syndrome // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52: 1527-1539.
36. Ronco C., McCullough P., Anker S.D., Anand I., Aspromonte N., Bagshaw S.M. et al. Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardiorenal syndromes: Report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative // *Eur. Heart J.* 2010; 31: 703-711.
37. Rossi J., Bayram M., Udelson J.E., Lloyd-Jones D., Adams K.F., Oconnor C.M., Stough W.G., Ouyang J., Shin D.D., Orlandi C., Gheorghide M. Improvement in hyponatremia during hospitalization for worsening heart failure is associated with improved outcomes: insights from the Acute and Chronic Therapeutic Impact of a

- Vasopressin Antagonist in Chronic Heart Failure (ACTIV in CHF) trial // *Acute Card. Care.* 2007; 9(2): 82-86.
38. Shoji M., Yasujima M. Recent progress in vasopressin research on cardiovascular diseases // *Rinsho Byori.* 2007; 55(6): 544-548.
39. Slawsky M.T., Colucci W.S., Gottlieb S.S. et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Study Investigators // *Circulation.* 2000; 102: 2222-2227.
40. Stevenson L.W. Clinical use of inotropic therapy for heart failure // *Circulation.* 2003; 108: 367-372.
41. Tang W.H., Francis G.S., Morrow D.A., Newby L.K., Cannon C.P., Jesse R.L. et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine practice guideline: Clinical utilization of cardiac biomarker testing in heart failure // *Circulation.* 2007; 116: e99-e109.
42. Thackray S., Easthaugh J., Freemantle N. et al. The effectiveness and relative effectiveness of intravenous inotropic drugs acting through the adrenergic pathway in patients with heart failure — a meta regression analysis // *Eur. J. Heart Fail.* 2002; 4: 515-529.
43. Toivonen L., Viitasalo M., Sundberg S., Akkila J., Lehtonen L. Electrophysiologic effects of a calcium sensitizer inotrope levosimendan administered intravenously in patients with normal cardiac function // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2000; 35: 664-669.
44. Vasan R.S. Biomarkers of cardiovascular disease: Molecular basis and practical considerations // *Circulation* 2006; 113: 2335-2362.
45. Veeraveedu P.T., Watanabe K., Ma M., Palaniyandi S.S., Yamaguchi K., Kodama M., Aizawa Y. Effects of V2-receptor antagonist tolvaptan and the loop diuretic furosemide in rats with heart failure // *Biochem. Pharmacol.* 2008; 75(6): 1322-1330.
46. Wagner C. Cystatin C, Renal Function and Cardiovascular Risk // *Eur. Nephrology.* 2010; 4: 49-54.
47. Whang W., Mittleman M.A., Rich D.Q. et al. Heart failure and the risk of shocks in patients with implantable cardioverter defibrillators: results from the Triggers of Ventricular Arrhythmias (TOVA) study // *Circulation.* 2004; 109: 1386-1391.
48. Yilmaz M.B., Yalta K., Yontar C. et al. Levosimendan improves renal function in patients with acute decompensated heart failure: comparison with dobutamine // *Cardiovascular Drugs and Therapy.* 2007; 21(6): 431-435.
49. Yokoshiki H., Katsube Y., Sunagawa M. et al. Levosimendan, a novel Ca²⁺ sensitizer, activates the glibenclamide-sensitive K⁺ channel in rat arterial myocytes // *Eur. J. Pharmacol.* 1997; 333: 249-259.