

КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ БОЛЬНОЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК 1-3 СТАДИИ: СОВРЕМЕННАЯ КАРДИО-НЕФРОПРОТЕКЦИЯ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Тарловская Е. И.

В статье представлен обзор данных, касающихся проблем лечения кардиологических пациентов с 1-3 стадиями хронической болезни почек (ХБП). Показано, что у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями до начала терапии должна быть оценена функция почек, что способствует более своевременной диагностике ХБП. Практическим врачам следует помнить, что пациенты с 3 стадией ХБП нуждаются в специфической нефропротекции. На всех этапах заболевания оптимальными нефропротекторами являются ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС) (блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)). Приведены данные исследований, свидетельствующие, что нефропротективный эффект БРА зависит от дозы препаратов, которые в этой ситуации должны применяться в максимально переносимой дозе, а не в минимальной эффективной дозе, обеспечивающей целевое АД. Показано, что сочетание иАПФ и БРА со статинами усиливает кардио-ренальную защиту в результате синергии нефропротекторных эффектов статинов и ингибиторов РАС.

Российский кардиологический журнал 2016, 9 (137): 65–71
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-9-65-71>

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, нефропротекция, блокаторы рецепторов ангиотензина, валсартан, розувастатин.

ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России, Нижний Новгород, Россия.

Тарловская Е. И. — д.м.н., профессор, и.о. заведующего кафедрой внутренних болезней.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 etarlovskaia@mail.ru

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое АД, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, САД — систолическое АД, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, РАС — ренин-ангиотензиновая система, ХБП — хроническая болезнь почек.

Рукопись получена 01.08.2016

Рецензия получена 02.08.2016

Принята к публикации 08.08.2016

CARDIOVASCULAR PATIENT WITH STAGE 1-3 CHRONIC KIDNEY DISEASE: CONTEMPORARY CARDIO-NEPHROPROTECTION IN REAL CLINICAL PRACTICE

Tarlovskaia E. I.

The article provides a review of data on cardiovascular patients' treatment, with 1-3 grades of chronic kidney disease (CKD). It is shown that for cardiovascular patients the function of kidneys must be assessed before beginning of treatment, which is important for on-time diagnostics of CKD. Practitioners must remember that patients with the 3rd grade of CKD require specific nephroprotection. On all stages of the disease optimal nephroprotectors are inhibitors of renin-angiotensin system (RAS) (blockers of angiotensin receptors (ARB) and angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEi)). The evidence provided for relation of ARBs nephroprotective effect with dosage, and that these drugs must be used in highest tolerated dosages, but not in minimal effective dosage that leads to normalization of BP. It is shown that combination of ACEi and ARBs with statins enhances cardiorenal

protection as a result of nephroprotective effects synergy of statins and RAS inhibitors.

Russ J Cardiol 2016, 9 (137): 65–71
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-9-65-71>

Key words: chronic kidney disease, nephroprotection, angiotensin receptor blockers, valsartan, rosuvastatin.

Nizhny Novgorod State Medical Academy of the Ministry of Health, Nizhny Novgorod, Russia.

В последнее время появляется все больше и больше данных о высокой распространенности хронической болезни почек (ХБП), сопоставимой с распространенностью ишемической болезни сердца (ИБС) и сахарным диабетом (СД) [1]. Эксперты оценивают ситуацию как “тихую эпидемию”. Например, по данным 2015г в США не менее 44,6 млн человек имеют ХБП [2]. Распространенность ХБП нарастает с увеличением возраста пациентов: у людей старше 60 лет распространенность ХБП более 25% (рис. 1) [2, 3]. По данным исследования ЭССЕ, в России среди больных артериальной гипертонией (АГ) снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) отмечено у 76,8% женщин и у 23,2% мужчин, более неблагоприятная ситуация наблюдается у больных АГ с мета-

болическим синдромом и СД [4]. Более 95% пациентов с ХБП — это пациенты с ХБП 1-3 стадий (рис. 2) [3]. Обычно таких пациентов наблюдают и лечат терапевты. Ранние стадии ХБП часто протекают бессимптомно и не всегда своевременно диагностируются. Влияет ли ХБП 1-3 стадии на прогноз пациентов? Данные многих исследований указывают на то, что СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м² (стадия 3 ХБП) связана с повышенным риском смертности, сердечно-сосудистых заболеваний, переломов, остеопороза, инфекций, когнитивных нарушений, синдрома “хрупкости” (рис. 3) [5, 6]. Смерть, обусловленная сердечно-сосудистыми заболеваниями, в 10-20 раз чаще встречается среди больных с ХБП, а вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений

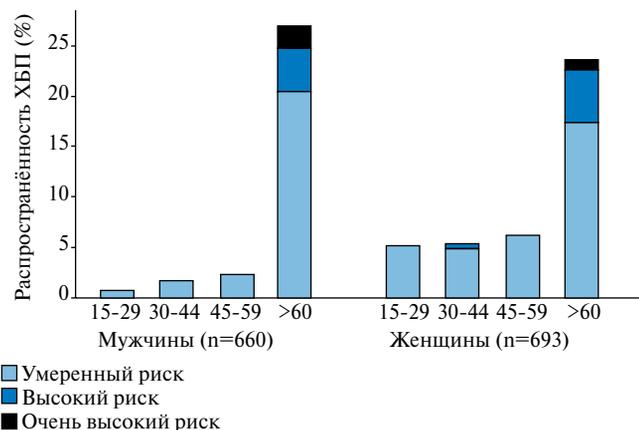


Рис. 1. Распространённость ХБП в зависимости от возраста и пола (Швейцария).

Примечание: Forni Ogna V, Ogna A, Ponte B, et al. Prevalence and determinants of chronic kidney disease in the Swiss population. *Swiss Med Wkly.* 2016 May 6;146:w14313.

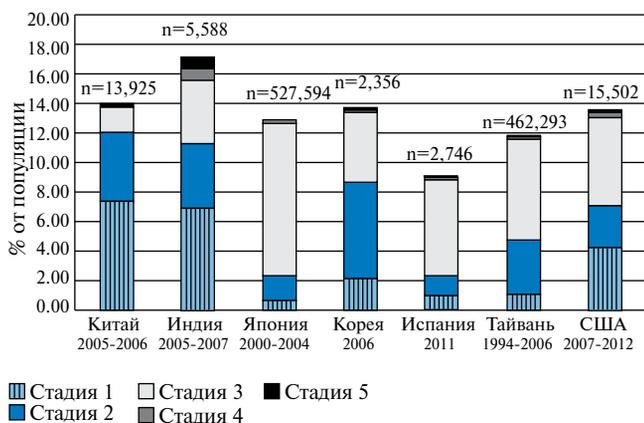


Рис. 2. Распространённость ХБП в зависимости от стадии.

Примечание: Wouters OJ, O'Donoghue DJ, Ritchie J, et al. Early chronic kidney disease: diagnosis, management and models of care. *Nat Rev Nephrol.* 2015 Aug;11(8):491-502.

Характеристики	10-летний риск коронарной смерти или нефатального ИМ (95% ДИ), %		
	Все	Мужчины	Женщины
Возраст >40 лет	14,9 (14,6-15,3)	17,4 (16,9-17,9)	12,7 (12,3-13,1)
рСКФ G3a-G4	19,3 (18,8-19,8)	23,4 (22,6-24,2)	16,4 (15,8-17,0)
рСКФ G1-G2	9,7 (9,3-10,0)	12,0 (11,4-12,6)	6,7 (6,3-7,2)
Возраст >50 лет	17,3 (17,0-17,7)	20,2 (19,6-20,8)	14,8 (14,3-15,3)
рСКФ G3a-G4	19,9 (19,4-20,4)	24,3 (23,4-25,2)	16,9 (16,3-17,5)
рСКФ G1-G2	12,9 (12,4-13,4)	15,2 (14,5-16,0)	9,7 (9,0-10,5)
Возраст 40-50 лет	3,2 (2,9-3,6)	4,7 (4,2-5,4)	1,6 (1,2-2,0)
рСКФ G3a-G4	4,7 (3,7-6,0)	5,9 (4,3-8,1)	3,6 (2,5-5,3)
рСКФ G1-G2	3,0 (2,6-3,3)	4,6 (4,0-5,3)	1,2 (0,9-1,6)

Рис. 3. Риск коронарной смерти и нефатального ИМ в зависимости от возраста и СКФ*.

Примечание: * — данные 1 268 029 участников когортного исследования Alberta Kidney Disease Network. В исследование включались пациенты с сахарным диабетом, ИМ и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Пациенты с трансплантацией почки не включались.

Сокращения: рСКФ — расчётная скорость клубочковой фильтрации, ИМ — инфаркт миокарда.

в 25-100 раз выше, чем риск терминальной почечной недостаточности. ХБП признана независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и эквивалентом ИБС по риску развития сердечно-сосудистых осложнений. Пациенты с ХБП относятся к категории высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска [1]. Согласно клиническим рекомендациям, тактика лечения пациентов с ХБП определяется стадией заболевания [7, 8]. У пациентов с 1-2 стадиями должна проводиться диагностика и лечение основного заболевания, коррекция сердечно-сосудистых факторов риска (АГ, дислипидемия, курение, ожирение, гипергликемия, низкая физическая активность). В 3 стадии к этим мерам должны быть добавлены оценка скорости прогрессирования (определение СКФ каждые 3 месяца), выявление и лечение осложнений, а также нефропротекция ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА). Кроме того, рекомендуется избегать нефротоксичных препаратов и корректировать дозы лекарственных средств (рис. 4).

Безусловно нефропротективный эффект ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в какой-то степени связан с нормализацией АД у пациентов с АГ. В клинических рекомендациях 2014г [7] эксперты указали, что оптимальным уровнем систолического артериального давления (САД) для пациентов с ХБП является САД 120-129 мм рт.ст. Снижение САД менее 120 мм рт.ст. не рекомендовано.

Уровень САД 130-139 мм рт.ст. связан с повышением риска удвоения уровня креатинина в плазме крови или терминальной стадии почечной недостаточности при протеинурии более 1 г/24 ч.

Уровень САД ≥140 мм рт.ст. связан с повышением риска (1) удвоения уровня креатинина в плазме крови, (2) терминальной стадии почечной недостаточности или смерти, (3) терминальной стадии почечной недостаточности.

Оптимальным уровнем диастолического АД (ДАД) для пациентов с ХБП является уровень 60-79 мм рт.ст. Снижение ДАД менее 60 мм рт.ст. не рекомендовано. ДАД ≥80 мм рт.ст. связано с повышением риска (1) удвоения уровня креатинина в плазме крови и развитием терминальной стадии почечной недостаточности или смерти, (2) терминальной стадии почечной недостаточности или смерти, (3) терминальной стадии почечной недостаточности.

Достижение целевого АД у больных ХБП является сложной задачей и обычно требует использования комбинированной терапии. Сочетание иАПФ либо БРА с тиазидными диуретиками в 1,5 раза увеличивает их антигипотензивный и антипротеинурический эффект. Для поздних стадий ХБП — 4-5 ст. — предпочтительно использование петлевых диуретиков [1].



ОСНОВА ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

- **Плавное** снижение АД^{1,2}
- Контроль АД в течение 24 ч при **1-кратном** приеме^{1,2}
- Прямая **органопротекция**, не связанная со снижением АД^{3,4}
- Лучшая **приверженность** к лечению среди всех АГП⁵



ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НА ВСЕХ ЭТАПАХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО КОНТИНУУМА⁴

ИБС (перенесенный инфаркт миокарда)⁶

Общая смертность



Хроническая сердечная недостаточность⁷

Общая смертность



1. Инструкция по медицинскому применению препарата Валз. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Валз Н. 3. Карпов Ю.А. // Атмосфера. Новости кардиологии 2012, 2:27-31. 4. Карпов Ю.А. // Атмосфера. Новости кардиологии 2014, 2:52-56. 5. Mancia G. et al. // Journal of Hypertension 2011, 29:1012-1018. 6. Pfeffer M. et al. // N Engl J Med 2003, 349:1893-906. 7. Cohn JN et al. // N Engl J Med 2001, 345 [23]:1667-1675.

Информация для специалистов. Обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата.

РУ ЛСР-001773/09, ЛП-003332, ЛСР-002882/09, ЛП-003083. RU.VAL.16.05.02

ООО «АКТАВИС» 119017, г. Москва, ул. Б. Ордынка, д. 40, стр. 4, тел.: [495] 644-44-14, www.actavis.ru



Стадия	СКФ мл/мин/1,73 м ²	Рекомендуемые мероприятия
1	90 и более	Диагностика и лечение основного заболевания, замедление темпов снижения СКФ, коррекция сердечно-сосудистых факторов риска (АГ, дислипидемия, курение, ожирение, гипергликемия, низкая физическая активность)
2	60-89	
3	30-59	+ оценка скорости прогрессирования (СКФ каждые 3 месяца) + выявление и лечение осложнений + ренопротекция: ИАПФ и/или БРА , избегать нефротоксичных препаратов, коррекция дозы ЛС
4	15-29	+ подготовка к заместительному лечению, консультация нефролога
5	Менее 15	Почечная заместительная терапия (диализ или трансплантация)

Рис. 4. Тактика ведения пациентов с ХБП в зависимости от стадии (K/DOQI, 2012).

Примечание: Kidney Disease — Improving Global Outcomes (KDIGO) KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney International Supplement. 2013;3:150.

Уровень АД, при котором следует начинать антигипертензивную терапию, зависит от степени альбуминурии. Взрослых пациентов с СД и без СД с ХБП и экскрецией альбумина <30 мг/24 часа, имеющих САД >140 мм рт.ст. и ДАД >90 мм рт.ст. рекомендуется лечить антигипертензивными препаратами, для достижения САД ≤140 мм рт.ст. и ДАД ≤90 мм рт.ст. (1B).

Взрослых пациентов с СД и без СД с ХБП и экскрецией альбумина ≥30 мг/24 ч, имеющих САД >130 мм рт.ст. и ДАД >80 мм рт.ст. рекомендуется лечить антигипертензивными препаратами, для достижения САД ≤130 мм рт.ст. и ДАД ≤80 мм рт.ст. (2D).

Для пациентов с ХБП с СД и без СД с экскрецией альбумина >300 мг/24 часа рекомендуются БРА или иАПФ (1B). Последняя рекомендация подчеркивает выраженный антипротеинурический и нефропротективный эффект ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС), который приводит к достоверному снижению скорости прогрессирования ХБП [1].

Российские рекомендации поддерживают точку зрения международных экспертов и также рекомендуют рассмотреть при наличии протеинурии или альбуминурии ≥30 мг/24 ч попытку снижения САД <130 мм рт.ст. при мониторинговании изменений СКФ (Пб В) [1].

Кроме того, в Российских рекомендациях также присутствует позиция, что блокаторы РАС более эффективны в снижении альбуминурии/протеинурии, чем другие антигипертензивные препараты, и показаны пациентам с АГ при наличии повышенной альбуминурии или явной протеинурии (I A).

Таким образом, в настоящее время признано, что применение ингибиторов РАС является основным компонентом кардио-нефропротекции [1]. БРА и иАПФ обладают уникальными свойствами в этом отношении: механизмы нефропротекции ингибиторов РАС не ограничиваются снижением АД и влиянием на внутриклубочковую гемодинамику, эти препараты подавляют окислительный стресс, способствуют коррекции хронической гипоксии почки,

а также ингибируют аномальное отложение железа, активность ингибитора активации плазминогена 1 типа и инфильтрацию воспалительными клетками паренхимы почек [9-12].

Применение блокаторов РАС для нефропротекции имеет свои особенности [1]. Назначение блокаторов РАС пациентам с ХБП требует особой осторожности, если уровень калия >5,0 ммоль/л, уровень креатинина >221 мкмоль/л или рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² или САД <90 мм рт.ст. В этом случае рекомендуется начинать лечение с минимальных доз и в дальнейшем титровать дозу на повышение до достижения целевых или максимально переносимых доз.

Удвоение дозы следует проводить не ранее, чем через 2 недели при амбулаторном ведении пациентов; более быстрое увеличение дозы возможно только у больных в стационаре. Обязателен контроль проводимой терапии: определение сывороточных уровней мочевины, креатинина, калия следует проводить через 1-2 недели после начала терапии и через 1-2 недели после последнего повышения дозы, после чего — 1 раз в 4 месяца.

Надо учитывать, что при назначении блокаторов РАС следует ожидать некоторого снижения функции почек и повышения уровня калия. Эксперты рекомендуют терапию не менять, если креатинин повысится <50% от исходного и <226 мкмоль/л, рСКФ снизится до 25 мл/мин/1,73 м², уровень калия повысится ≤5,5 ммоль/л. Если уровень креатинина повысится на 50-100% от исходного, дозу блокатора РАС необходимо снизить в 2 раза.

При повышении уровня калия >5,5 ммоль/л, уровня креатинина >310 мкмоль/л, снижении рСКФ <20 мл/мин/1,73 м² ингибитор РАС следует отменить и направить пациента на консультацию к нефрологу.

Таким образом, у пациентов с выраженной почечной дисфункцией изменяется тактика назначения антигипертензивной терапии и ингибиторов РАС в частности. Если речь идет о пациенте с АГ, но без ХБП 3-5 стадий, то препараты обычно назначаются в средней или максимальной дозе, для того, чтобы

Препарат	Начальная доза (мг)	Целевая доза (мг)	Коррекция дозы (%) по СКФ (мл/мин/1,73 м ²)		
			>50	10-50	<10
иАПФ					
Каптоприл	6,25 мг х 3 р/сут.	50 мг х 3 р/сут.	100	75	50
Эналаприл	2,5 мг х 2 р/сут.	10-20 мг х 2 р/сут.	100	75-100	50
Лизиноприл	2,5-5,0 мг/сут.	20-35 мг/сут.	100	50-75	25-50
Рамиприл	2,5 мг/сут.	5 мг/сут.	100	50-75	25-50
Трандолаприл	0,5 мг/сут.	4 мг/сут.	100	50-100	50
БРА			Коррекции дозы не требуется		
Кандесартан	4-8 мг/сут.	32 мг/сут.			
Валсартан	80 мг/сут.	320 мг/сут.			
Лозартан	50 мг/сут.	150 мг/сут.			
Бета-блокаторы					
Бисопролол	1,25 мг/сут.	10 мг/сут.	100	75	50
Карведилол	3,125 мг х 2 р/сут.	25-50 мг х 2 р/сут.	Коррекции дозы не требуется		
Метопролол (CR/XL)	12,5-25 мг/сут.	200 мг/сут.			
Небиволол	1,25 мг/сут.	10 мг/сут.	100	100	50
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов					
Эплеренон	25 мг/сут.	50 мг/сут.	Не показан при СКФ <50 мл/мин/1,73 м ²		
Спиронолактон	25 мг/сут.	25-50мг/сут.	Не показан при СКФ <30 мл/мин/1,73 м ²		

Рис. 5. Дозирование препаратов с коррекцией по СКФ.

Примечание: Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Российский кардиологический журнал 2014, 8 (112): 7–37.

в короткие сроки достичь целевого уровня АД. Для пациента с ХБП необходимо, начиная с минимальной дозы, дойти до максимально переносимой, так как органопротективный эффект ингибиторов РАС является дозозависимым.

Многие клинические исследования свидетельствуют о том, что ингибиторы РАС обеспечивают нефропротекцию независимо от снижения АД. Например, в пилотном исследовании Weinberg AJ, et al., пациентам с тяжелой протеинурией назначали возрастающие дозы кандесартана до 96 мг/кг/день, что гораздо выше доз, которые зарегистрированы и которые приняты в клинической практике [13]. Протеинурия снижалась пропорционально возрастанию дозы, по всему диапазону доз, хотя АД не продолжало снижаться при превышении максимальной рекомендованной дозы 32 мг/сут. Кандесартан в этом исследовании хорошо переносился без серьезных побочных эффектов, связанных с лекарственным препаратом.

Исследование Renoprotection of Optimal Antiproteinuric Doses (ROAD) было специально проведено для того, чтобы определить, будет ли титрование беназеприла (от 10 до 40 мг) или лозартана (от 50 до 200 мг) до оптимальных антипротеинурических доз безопасно улучшать почечные исходы при хронической почечной недостаточности (ХПН). Медиана наблюдения составила 3,7 лет. Основной конечной точкой исследования было удвоение уровня креатинина сыворотки, развитие терминальной стадии ХПН или смерть. В этом исследовании было показано, что

оптимальные антипротеинурические дозировки беназеприла и лозартана, при сравнимом контроле АД, способствуют более выраженному снижению протеинурии, замедлению скорости снижения почечной функции по сравнению с их обычными дозами. Не было никаких существенных различий по общей частоте серьезных неблагоприятных событий между группами пациентов, которые получали обычные и оптимальные дозировки. Сделан вывод о том, что титрация на повышение доз ингибиторов РАС до достижения антипротеинурического эффекта дает дополнительные преимущества в отношении почечных исходов у пациентов, не страдающих СД и имеющих протеинурию и почечную недостаточность [14].

Валсартан также интенсивно изучался в отношении зависимости нефропротекторного эффекта от дозы препарата. В эксперименте, представляющем модель сахарного диабета 2 типа в сочетании с АГ, использовались различные дозы валсартана (4-160 мг/кг/день) в течение 8 недель. Никакого дополнительного снижения АД не наблюдалось при дозе выше 120 мг/кг/день. В отличие от этого, протеинурия снижалась пропорционально увеличению дозы, без признаков какого-либо “потолка”. По мнению авторов, очевидно, что нефропротекция — это самостоятельный эффект валсартана, мало зависящий от снижения АД [15].

В клинических исследованиях также показан возрастающий нефропротективный эффект валсартана при повышении дозы препарата. Максимальный антиальбуминурический эффект наблюдался

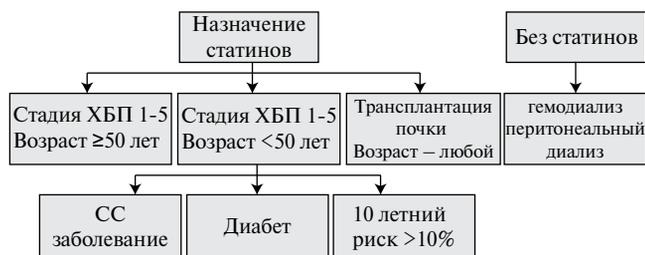


Рис. 6. Алгоритм снижения холестерина у больных ХБП (адаптировано по: Lipid Management in Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 Clinical Practice Guideline. Ann Intern Med. 2014;160(3):182-9. doi:10.7326/M13-2453).

Статин	рСКФ G1-G2	рСКФ G3а-G5, включая пациентов на диализе или после трансплантации почки
Ловастатин	Все рекомендованные дозы	Нет данных
Флувастатин	Все рекомендованные дозы	80†
Аторвастатин	Все рекомендованные дозы	20‡
Розувастатин	Все рекомендованные дозы	10§
Симвастатин/эзетимиб	Все рекомендованные дозы	20/10
Правастатин	Все рекомендованные дозы	40
Симвастатин	Все рекомендованные дозы	40
Питавастатин	Все рекомендованные дозы	2

Рис. 7. Рекомендованные дозы статинов для пациентов с ХБП*.

Примечание: * — все дозы в мг. Циклоспорин ингибирует метаболизм отдельных статинов, тем самым повышая их уровень в крови, † — на основании данных исследования Lescol In Renal Transplantation, ‡ — на основании данных исследования Die Deutsche Dialyse, § — на основании данных исследования Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: an Assessment of Survival and Cardiovascular Events, || — на основании данных исследования Heart and Renal Protection.

Сокращение: рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации.

при применении доз 320 и 640 мг/сут [16, 17]. По данным исследования MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL), антипротеинурический эффект валсартана является АД-независимым, так как в этом исследовании он снижал альбуминурию у нормотензивных пациентов и был значимо более эффективным в этом отношении, чем амлодипин при одном и том же уровне снижения АД [18]. “Высокие” дозы валсартана в этих исследованиях хорошо переносились, не было отмен препарата, связанных с увеличением побочных эффектов, в том числе гипотензии и гиперкалиемии. По мнению Hollenberg NK, по крайней мере, при СД 2 типа высокие дозы валсартана в большей степени необходимы для оптимизации защиты органов мишеней, чем для контроля АД [17]. Преимуществом валсартана у кардиологических больных с ХБП также является его доказанная эффективность на всем протяжении сердечно-сосудистого континуума — не только у больных АГ, но и у больных АГ с сопутствующей ИБС после перенесенного инфаркта миокарда и ХСН. Причем и у этих больных рекомендуется применение высоких доз валсартана — 320 мг.

Таким образом, практически во всех исследованиях, раздельно оценивающих нефропротекторный и антигипертензивный эффекты ингибиторов РАС было показано, что нефропротекция является самостоятельным эффектом, который возрастает пропорционально увеличению дозы препарата [19].

Дозы ингибиторов РАС в зависимости от стадии ХБП представлены на рисунке 5 [1].

В последнее время стало известно, что нефропротективные эффекты ингибиторов РАС и, в частности, валсартана, по данным экспериментальных и клинических исследований, потенцируют статины [20-22]. Так, в эксперименте показано, что комбинация валсартана с аторвастатином обладает значимо большим нефропротективным эффектом, чем каждый препарат отдельно [22]. В клиническом исследовании, включавшем 200 пациентов с кардиоренальным синдромом II типа было показано, что терапия в течение 2 лет валсартаном в комбинации с аторвастатином обладает не только выраженным нефропротективным эффектом (снижение уровня креатинина, альбуминурии), но и кардиопротективным действием (повышение фракции выброса левого желудочка, снижение уровня натрий-уретического пептида) [21].

Статины в настоящее время расцениваются не только как гиполипидемические препараты, но и как лекарственные средства с нефропротективным эффектом [23]. Во вторичном анализе исследования JUPITER было показано, что розувастатин эффективно снижает первичную комбинированную точку (в сочетании с общей смертностью и риском тромбозов) у пациентов с ХБП и является безопасным для этой категории пациентов [24]. Основными механизмами нефропротекции статинов считают предотвращение вызванного контрастом апоптоза клеток почечного эпителия, противовоспалительный эффект, антиокислительный эффект, антифибротический эффект препаратов [25-27]. Назначение статинов рекомендуется большинству пациентов с ХБП (рис. 6) [5]. Значительно изменилась тактика назначения статинов пациентам с ХБП. Вместо “титрования к цели” предлагается вариант “назначил и забыл”. То есть, рекомендованы определенные дозы препаратов, которые являются эффективными и безопасными при ХБП (рис. 7). Авторы рекомендаций считают, что эта тактика обладает следующими потенциальными преимуществами: простота, более низкое потребление ресурсов (за счет ненужного тестирования уровня холестерина и высоких доз статинов), а также снижение риска развития побочных эффектов (в связи с более низкими дозами) [5]. Кроме того, статины рекомендованы для предотвращения острой почечной травмы при проведении контрастных исследований. Розувастатин с этой целью рекомендуют применять в дозах 20-40 мг до и после исследования [28, 29].

Заключение

У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями до начала терапии должна быть оценена функция почек (СКФ, альбуминурия), что будет способствовать более своевременной диагностике ХБП. Практическим врачам следует помнить, что пациенты с 3 стадией ХБП нуждаются в специфической нефропротекции. На этом этапе заболевания оптимальными нефропротекторами являются ингибиторы РАС (БРА и иАПФ), причем для отдельных

БРА (валсартан, кандесартан, лозартан) не требуется коррекция дозы в зависимости от СКФ. Нефропротективный эффект сартанов зависит от дозы препаратов, которые в этой ситуации должны применяться в максимально переносимой дозе, а не в минимальной эффективной дозе, обеспечивающей целевое АД. Сочетание иАПФ и БРА со статинами усиливает кардио-ренальную защиту в результате синергии нефропротекторных эффектов статинов и ингибиторов РАС.

Литература

1. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: strategies for cardioprotection. *Russ J Cardiol* 2014, 8 (112): 7-37. Russian (Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции. *Российский кардиологический журнал* 2014, 8 (112): 7-37).
2. Wouters OJ, O'Donoghue DJ, Ritchie J, et al. Early chronic kidney disease: diagnosis, management and models of care. *Nat Rev Nephrol*. 2015 Aug; 11(8): 491-502.
3. Forni O.V, Ogna A, Ponte B. Prevalence and determinants of chronic kidney disease in the Swiss population. *Swiss Med Wkly*. 2016 May 6; 146: w14313
4. Oschepkova EV, Dolgushchev JA, Zhernakova YuV. The Prevalence of renal dysfunction in arterial hypertension (according to epidemiological studies ESSE-RF). *Systemic hypertension*. 2015; 12 (3): 19-24. Russian (Ощепкова Е.В., Долгушева Ю.А., Жернакова Ю.В. Распространенность нарушения функции почек при артериальной гипертензии (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Системные гипертензии*. 2015; 12 (3): 19-24).
5. Lipid Management in Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 Clinical Practice Guideline *Ann Intern Med*. 2014; 160(3): 182-9.
6. Mahmoodi BK. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis. *Lancet*. 2012; 380: 1649-61.
7. Chronic kidney disease (partial update) Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. *Clinical Guideline 182 Methods, evidence and recommendations July 2014*.
8. Kidney Disease — Improving Global Outcomes (KDIGO) KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplement*. 2013; 3: 150.
9. Miyata T. Novel mechanisms and therapeutic options in diabetic nephropathy. *Pol Arch Med Wewn*. 2009 Apr; 119 (4): 261-4.
10. Quiroga B, Arroyo D, de Arriba G. Present and future in the treatment of diabetic kidney disease. *J Diabetes Res*. 2015; 2015: 801348.
11. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet*. 2015 May 23; 385(9982): 2047-56.
12. Kobori H, Mori H, Masaki T, et al. Angiotensin II blockade and renal protection. *Curr Pharm Des*. 2013; 19(17): 3033-42.
13. Weinberg AJ, Zappe DH, Ashton M, et al. Safety and tolerability of high-dose angiotensin receptor blocker therapy in patients with chronic kidney disease: A pilot study. *American journal of nephrology*, 2004 vol: 24, N, 3pp: 340-5.
14. Hou FF, Xie D, Zhang X, et al. Renoprotection of Optimal Antiproteinuric Doses (ROAD) Study: a randomized controlled study of benazepril and losartan in chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Jun; 18(6): 1889-98.
15. Miyata T, van Ypersele C. Renoprotection of angiotensin receptor blockers: beyond blood pressure lowering *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2006, Volume 21, Issue 4 Pp. 846-9.
16. Weir MR, Hollenberg NK, Remuzzi G, et al. Varying patterns of the antihypertensive and antialbuminuric response to higher doses of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in albuminuric hypertensive type 2 diabetes mellitus patients. *J Hypertens*. 2011 Oct; 29 (10): 2031-7.
17. Hollenberg NK, Parving HH, Viberti G, et al. Albuminuria response to very high-dose valsartan in type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens*. 2007 Sep; 25(9): 1921-6.
18. Viberti G, Wheelon NM. MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation*. 2002 Aug 6; 106(6): 672-8.
19. Blacklock CL, Hirst JA, Taylor KS, et al. Evidence for a dose effect of renin-angiotensin system inhibition on progression of microalbuminuria in Type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabet Med*. 2011 Oct; 28(10): 1182-7.
20. Krämer S. Rosuvastatin is additive to high-dose candesartan in slowing progression of experimental mesangiolipid glomerulosclerosis *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 294: F801-F811.
21. Peng DF, Tang SY, Hu YJ, et al. Comparison of valsartan and benazepril when combined with atorvastatin in protecting patients with early cardio-renal syndrome (CRS). *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015 Apr; 19(7): 1264-71.
22. Tang SY, Peng DF, Hu YJ, et al. Protective effects of valsartan and benazepril combined with atorvastatin on cardiorenal syndrome in rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015; 19(5): 759-66.
23. Su X, Zhang L, Lv J, et al. Effect of Statins on Kidney Disease Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2016 Feb 20. pii: S0272-6386(16)00132-3.
24. Ridker PM, MacFadyen J, Cressman M, Robert J. Glynn Efficacy of Rosuvastatin Among Men and Women With Moderate Chronic Kidney Disease and Elevated High-Sensitivity C-Reactive Protein *Journal of the American College of Cardiology*, Volume 55, Issue 12, Pages 1266-73.
25. Quintavalle C, Fiore D, de Micco F, et al. Impact of a high loading dose of atorvastatin on contrast-induced acute kidney injury. *Circulation*, 2012; vol. 126, no. 25, pp. 3008-3016.
26. Li H, Li X, Ma H, et al. Atorvastatin combining with probucol: a new way to reduce serum uric acid level during perioperative period of interventional procedure. *Scientific World Journal* 2014; Article ID 565367, 6.
27. Khanal S, Attallah N, Smith DE, et al. Statin therapy reduces contrast-induced nephropathy: an analysis of contemporary percutaneous interventions. *American Journal of Medicine* 2005; 118, (8) .843-9.
28. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) (2014) ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J.*, 35(35): 2383-431.
29. Han Y, Zhu G, Han L. Short-term rosuvastatin therapy for prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients with diabetes and chronic kidney disease. *J Am Coll* . 2014 Jan 7-14; 63(1): 62-70.