

# ОЦЕНКА НЕТРАДИЦИОННЫХ ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ, И ИХ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ

УДК 615.03:616.12+616.61–78

Поступила 26.06.2012 г.



**А.Л. Барсук**, к.м.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии;  
**А.М. Возова**, аспирант кафедры общей и клинической фармакологии;  
**Е.В. Малинок**, аспирант кафедры общей и клинической фармакологии;  
**Л.В. Ловцова**, д.м.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии;  
**Т.О. Чуева**, к.м.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии

Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, 10/1

У пациентов, находящихся на программном гемодиализе, сердечно-сосудистая патология обуславливает около 50% всех случаев смерти. Диализные пациенты подвержены воздействию как традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, так и нетрадиционных, связанных с уремией и диализом (дисфункция эндотелия, оксидативный стресс, анемия, хроническое воспаление и нарушение фосфорно-кальциевого обмена).

Рассмотрены механизмы негативного воздействия нетрадиционных факторов риска на сердечно-сосудистую систему. Наиболее изучена роль эндотелиальной дисфункции (нарушение баланса факторов, синтезируемых эндотелием). У диализных пациентов в ряде случаев нарушение эндотелиальной функции предшествует структурным изменениям сосудистой стенки и клиническим проявлениям кардиоваскулярной патологии. Несмотря на то, что механизмы повреждения эндотелия при уремии и гемодиализе до конца не изучены, известно, что у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, увеличивается активность перекисного окисления липидов и создаются условия для развития оксидативного стресса — универсального механизма повреждения эндотелия. Оксидативный стресс усиливает и анемия, характерная для диализных пациентов, прежде всего из-за прекращения синтеза эритропоэтина почками. Хроническое воспаление часто встречается при гемодиализе. Один из возможных механизмов влияния воспаления на состояние сердечно-сосудистой системы — повреждение эндотелия. Нарушение фосфорно-кальциевого обмена также негативно отражается на состоянии эндотелия сосудов. Таким образом, почти все нетрадиционные факторы риска сердечно-сосудистой патологии при гемодиализе в той или иной степени реализуются через повреждение эндотелия.

Приведены современные данные по медикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции у диализных пациентов. Отмечено, что в настоящее время это направление фармакотерапии только разрабатывается. Наиболее перспективным является применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов ангиотензиновых рецепторов, блокаторов медленных кальциевых каналов, статинов.

**Ключевые слова:** программный гемодиализ; почечная дисфункция; дисфункция эндотелия; оксидативный стресс; терапия гемодиализных пациентов.

## English

## The Assessment of Nontraditional Risk Factors Cardiovascular Pathology and Their Drug Correction in Program Hemodialysis Patients

**A.L. Barsuk**, PhD, Associate Professor, the Department of General and Clinical Pharmacology;  
**A.M. Vozova**, Postgraduate, the Department of General and Clinical Pharmacology;

Для контактов: Барсук Александр Львович, тел. моб. +7 910-131-16-05; e-mail: bar-suk@yandex.ru

**E.V. Malinok**, Postgraduate, the Department of General and Clinical Pharmacology;  
**L.V. Lovtsova**, D.Med.Sc., Associate Professor, the Department of General and Clinical Pharmacology;  
**T.O. Chueva**, PhD., Associate Professor, the Department of General and Clinical Pharmacology

Nizhny Novgorod State Medical Academy, Minin and Pozharsky Square, 10/1, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603005

Fifty percent of all fatal cases in program hemodialysis patients are due to cardiovascular pathology. Dialysis patients are exposed to both traditional risk factors of cardiovascular diseases, and nontraditional factors related to uremia and dialysis (endothelial dysfunction, oxidative stress, anemia, chronic inflammation, and calcium phosphorus metabolic imbalance).

There considered the mechanisms of negative effects of nonconventional risk factors on cardiovascular system. The role of endothelial dysfunction (the imbalance of endothelium synthesized factors) in cardiovascular pathology is studied most extensively. In some cases, endothelial dysfunction in dialysis patients is followed by structural changes of vascular wall and clinical manifestations of cardiac pathology. Despite the fact that mechanisms of endothelium damage in uremia and hemodialysis are not studied thoroughly, chronic hemodialysis patients are known to have increased lipid peroxidation activity and conditions for oxidative stress development — universal mechanisms of endothelial damage. Anemia characteristic of dialysis patients also increases oxidative stress, mainly due to the termination of erythropoietin synthesis by kidneys. In hemodialysis chronic inflammation occurs frequently. One of the possible mechanisms of inflammation impact on cardiovascular system is endothelial damage. Calcium phosphorus metabolic imbalance also has negative effect on vascular endothelium. Thus, almost every “nontraditional” risk factor of cardiovascular pathology in hemodialysis is implemented through endothelium damage.

Current data on drug correction of endothelial dysfunction in dialysis patients are given. This pharmacotherapy line is mentioned to be just under development now. Actually, the application of angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, calcium channel-blocking agents, and statins are the most prospective.

**Key words:** program hemodialysis; renal dysfunction; endothelial dysfunction; oxidative stress; therapy of dialysis patients.

Экскреторная функция почек не исчерпывает физиологическую роль этого органа. Почка синтезирует ренин и эритропоэтин, активную форму витамина D<sub>3</sub>, участвует в метаболизме жиров, белков и углеводов, в связи с чем при поражении этого органа закономерно возникают не только уремия, но и другие нарушения физиологических функций. Именно поэтому в последние годы в специальной литературе терминология меняется — понятие «хроническая болезнь почек» (ХБП) постепенно вытесняет термин «хроническая почечная недостаточность».

В качестве интегрального показателя, характеризующего функцию почек, используется скорость клубочковой фильтрации (количество плазмы (в миллилитрах), профильтровавшееся в клубочках за 1 мин). В зависимости от уровня снижения этого показателя выделяют 5 стадий ХБП и только последнюю именуют терминальной (конечной) стадией почечной недостаточности. На этой стадии большая часть почечных микроструктур (клубочки, канальцы, клетки межтубулярной ткани) погибает и замещается соединительной тканью; данный процесс носит необратимый характер. На V стадии ХБП почка не в состоянии экскретировать (выделять) из организма большинство продуктов конечного метаболизма (водовыведительная функция может оказываться сохраненной еще в течение длительного времени) и осуществлять свои неэкскреторные функции. Это требует так называемой заместительной почечной терапии: трансплантации почки, гемодиализа или перитонеального диализа.

Наиболее оптимальной стратегией является пересадка, которая способна восстанавливать все элементы экскреторной и неэкскреторной функций почки. Однако по ряду причин трансплантацией не удается охватить и 10-ю часть всех нуждающихся, особенно эта проблема остра в нашей стране.

Из оставшихся двух методик перитонеальный диализ имеет ряд преимуществ (большее удобство и меньшую стоимость). Вместе с тем постепенное снижение свойств брюшины как диализной мембраны и опасность перитонита уменьшают его возможности. Перитонеальный диализ не показан тучным больным и пациентам с грыжами. По данным международной статистики, более 85% лиц с V стадией ХБП находятся на программном гемодиализе (ГД).

Известно, что почечная дисфункция — независимый предиктор сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, и чем сильнее она выражена, тем выше риск развития сердечно-сосудистой патологии. Даже небольшая почечная дисфункция вне зависимости от этиологии значительно увеличивает риск артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца. В то же время у пациентов, находящихся на ГД, сердечно-сосудистая патология обуславливает не менее трети всех госпитализаций и около 50% всех случаев смерти. Диализные пациенты подвержены воздействию как традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, так и многочисленных дополнительных, связанных с уремией и диализом. Традиционные факторы риска включают артериальную гипертензию, повышенную массу тела, дислипидемию, левожелудочковую гипертрофию, мужской пол и курение. В то же время ряд исследований показывает, что у пациентов на ГД на первое место выходят так называемые нетрадиционные факторы риска: дисфункция эндотелия, оксидативный стресс, анемия, хроническое воспаление и нарушение фосфорно-кальциевого обмена.

### Дисфункция эндотелия

Эндотелий сосудов — однослойная выстилка всего сосудистого русла и полостей сердца. В современном

представлении это крупнейший эндокринный орган, секреты которого участвуют в регуляции сосудистого тонуса, гемостаза, воспалительных и иммунных реакций. В настоящее время известны десятки активных веществ, выделяемых эндотелием, и влияние этих факторов порой разнонаправленно. Наиболее важным веществом считается оксид азота (NO), которой обладает мощным вазодилатирующим эффектом, снижает тромбообразование и участвует в регуляции воспаления и иммунного ответа. При нарушении баланса между факторами, синтезируемыми эндотелием, формируется эндотелиальная дисфункция, который принадлежит, по-видимому, особая роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний у диализных пациентов. Эндотелиальная дисфункция часто наблюдается при сахарном диабете и артериальной гипертензии, которые являются основными причинами ХБП. Однако в ряде случаев нарушение функции эндотелия у диализных пациентов предшествует структурным изменениям сосудистой стенки (атеросклеротическим повреждениям, гиперплазии гладкомышечных элементов) и клиническим проявлениям со стороны сердечно-сосудистой системы. Механизмы повреждающего действия ГД, с одной стороны, и уремии — с другой на эндотелий сосудов до настоящего времени до конца не изучены, однако известно, что у пациентов, находящихся на хроническом ГД, растет уровень реакций перекисного окисления липидов и создаются условия для развития оксидативного стресса.

### Оксидативный стресс

Оксидативный стресс — универсальный механизм повреждающего действия на эндотелий и, возможно, важнейшая причина эндотелиальной дисфункции при гемодиализе. Свободные радикалы в несколько раз ускоряют инактивацию NO и повреждают эндотелиоциты. Интенсификация процесса перекисного окисления липидов у больных с ХБП разных стадий, а также снижение активности антиоксидантной системы при уремии доказаны в целом ряде исследований. В плазме крови таких пациентов увеличивается уровень малонового диальдегида — одного из основных маркеров перекисного окисления липидов. Механизм оксидативного стресса при хронической почечной недостаточности не до конца изучен. Отмечено, что как гемо-, так и перитонеальный диализ приводят к его активации. Основное объяснение — ГД сопровождается развитием оксидативного стресса, так как при контакте с диализной мембраной активируются нейтрофилы, которые являются источником свободных радикалов.

### Анемия

Одной из доказанных причин оксидативного стресса у диализных пациентов является анемия. Отмечено несколько факторов, приводящих к формированию гипохромных анемий. Во-первых, сохраняющаяся уремия может оказывать токсическое воздействие на кроветворение. Во-вторых, ГД усиливает гемолиз эритроцитов.

Но основная причина анемии при ХБП V стадии — резкое снижение синтеза эритропоэтина. При анемии отмечается гипоксия тканей, на фоне которой формируется оксидативный стресс, который в свою очередь приводит к нарушению функции эндотелия. Доказано, что при заболеваниях почек существует прямая взаимосвязь между выраженностью оксидативного стресса и тяжестью анемии.

### Воспаление

При ГД у 35–65% пациентов наблюдается хроническое воспаление, которое характеризуется повышением уровней С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов. Причина этого не ясна, однако предполагают, что воспаление развивается вследствие активации комплемента при контакте белков плазмы с мембраной, обратной фильтрации контаминированного диализата в кровотоки или непосредственного контакта клеток крови с диализной мембраной. При воспалении увеличивается катаболизм белка и нарушается функция эндотелия. Доказана корреляционная связь между уровнем некоторых маркеров воспаления и смертностью таких пациентов. При этом повышенные уровни С-реактивного белка влияют на смертность диализных пациентов не только от сердечно-сосудистых заболеваний, но и от других причин. Доказана также корреляционная связь между сердечно-сосудистой смертностью у диализных пациентов и концентрацией интерлейкинов 1 и 6, и фактором некроза опухоли альфа.

### Нарушение фосфорно-кальциевого обмена

По мере ухудшения функции почек прогрессируют гиперпаратиреоз, гиповитаминоз D, гиперфосфатемия, которые выявляются у большинства пациентов с терминальной почечной недостаточностью. Хотя традиционно нарушение фосфорно-кальциевого обмена рассматривают в рамках почечной остеодистрофии, но все больше данных появляется о важной роли этих нарушений в патогенезе и развитии сердечно-сосудистых заболеваний при ХБП. Как показывает статистика, нарушение фосфорно-кальциевого обмена существенно увеличивает смертность от сердечно-сосудистых причин у пациентов с хронической почечной патологией, в том числе при ГД. Это связано, по-видимому, с быстрой кальцификацией артерий. Кроме того, при ХБП кальций накапливается в гладкой мускулатуре сосудов и кардиомиоцитах, способствуя спазму сосудов, увеличению сократимости миокарда и кислородного запроса. Влияние кальция непосредственно на активность эндотелиоцитов изучено недостаточно. Косвенное подтверждение токсичности кальция для эндотелия сосудов — эндотелийпротективное действие блокаторов медленных кальциевых каналов. Оказалось, что по ряду причин любая нагрузка кальцием у таких пациентов очень быстро приводит к гиперкальциемии. Так, одним из факторов гиперкальциемии у пациентов на программном ГД является использование кальцийсо-

державших фосфат-биндеров, применяемых для купирования гиперфосфатемии.

Таким образом, почти все нетрадиционные факторы риска сердечно-сосудистой патологии при ГД в той или иной степени реализуются через повреждение эндотелия. Закономерен вопрос: существует ли возможность фармакологической коррекции этих нарушений и способна ли эта коррекция продлить жизнь пациентов на программном ГД и улучшить ее качество?

### Медикаментозная коррекция факторов риска

**Терапия эндотелиальной дисфункции.** Необходимо отметить, что для большинства препаратов, протективное действие которых на эндотелий хорошо изучено, указанный эффект является неосновным (плейотропным). Так, у ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторов ангиотензиновых рецепторов (БАР) и блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК) основным является гипотензивный эффект и, кроме того, присутствует антиишемическое и нефропротективное действие. Статины — прежде всего гиполипидемические средства. Поэтому применение препаратов указанных групп оправдано у пациентов с ХБП не только в связи с их влиянием на функцию эндотелия. Следует отметить, что в настоящее время большинство исследований по этой тематике касаются в основном терапии пациентов додиализных стадий ХБП. Нельзя забывать о том, что в терапии гемодиализных пациентов лучше отдавать предпочтение препаратам, которые имеют преимущественно печеночный либо двойной путь элиминации и не удаляются гемодиализом, что позволяет проводить терапию этими средствами без коррекции дозы и привязки приема к режиму ГД. Например, фозиноприл — иАПФ, обладающий наиболее выгодной и сбалансированной элиминацией для данной группы пациентов. Однако в плацебоконтролируемом исследовании FOSIDIAL этот препарат не продемонстрировал кардиопротективного эффекта у диализных пациентов и более перспективным оказался рамиприл, а из препаратов группы БАР — телмисартан. Оба этих средства в пилотных исследованиях показали положительное влияние и на функцию эндотелия, и на сердечно-сосудистую систему этих пациентов в целом; они хорошо переносятся, практически не увеличивают риск развития гиперкалиемии у больных на программном ГД. Дигидропиридиновые БМКК (амлодипин и фелодипин) показывают меньшую эффективность у пациентов с ХБП по сравнению с рамиприлом, их добавление к рамиприлу снижает переносимость терапии и не увеличивает ее эффективность — по-видимому, применение этих препаратов для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов на программном ГД не оправдано. Из статинов наиболее перспективными являются аторвастатин и парвастатин, не требующие коррекции дозирования при ГД. Аторвастатин демонстрировал хорошие результаты в нескольких исследованиях, проведенных у данной группы пациентов. При этом не следует забывать

о большей опасности рабдомиолиза при лечении пациентов с почечной недостаточностью гипохолистеринемическими средствами — статинами и фибратами. Из препаратов других групп, применение которых оправдано с целью снижения риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, обнадеживающие результаты показал  $\beta$ -блокатор с  $\alpha$ -блокирующими свойствами карведилол, однако лишь у пациентов с додиализными степенями ХБП.

**Лечение анемии.** В настоящее время практически все пациенты, находящиеся на программном ГД, получают терапию препаратами эритропоэтина, а при гипохромном характере анемии — еще и препаратами железа. Эритропоэтины нормализуют содержание гемоглобина и гематокрит, уменьшают уровни малонового диальдегида и увеличивают активность глутатионпероксидазы эритроцитов, т.е. снижают проявления оксидативного стресса и увеличивают активность антиоксидантной системы. Вместе с тем установлено, что у больных на ГД повышение гематокрита с помощью эритропоэтина не снижает общую смертность и частоту инфаркта миокарда. Более того, последние данные свидетельствуют об увеличении общей смертности, повышении риска артериовенозной фистулы и снижении адекватного контроля за артериальным давлением при использовании эритропоэтинов у таких пациентов.

Препараты железа, особенно при внутривенном введении, активируют оксидативный стресс и, закономерно, скорость развития атеросклероза, что доказано и у пациентов на программном гемодиализе.

**Антиоксидантная терапия.** Наиболее изученным антиоксидантом при ГД является витамин С. Для диализных пациентов недостаток витамина С — весьма актуальная проблема: аскорбиновая кислота в основном содержится в пище, богатой калием, например в апельсиновом соке, клубнике, капусте брокколи, однако эти продукты ограничивают в питании диализных пациентов, так как при ГД калий удаляется недостаточно. Кроме того, проблема усугубляется потерей витамина С при ГД — во время одного сеанса может теряться несколько сотен миллиграммов. С другой стороны, у таких пациентов иногда наблюдается и очень высокий уровень этого витамина, так как он не выделяется с мочой, что заставляет многих клиницистов с осторожностью относиться к дотации витамина С. В последние годы, однако, не сообщалось ни об одном случае оксалоза у диализных пациентов, получающих препараты аскорбиновой кислоты, что, по-видимому, связано с применением более совершенных диализных мембран в аппаратах для ГД.

Недостаток витамина С при гемодиализе может вызвать проявления цинги, усугубить анемию, усилить токсичность препаратов железа, вызвать остеопороз и увеличить частоту инфекций. Согласно эпидемиологическим исследованиям, низкие концентрации витамина С в плазме ассоциированы с повышенной смертностью. Однако несмотря на то, что всем диализным пациентам рекомендуется назначать 60–100 мг витамина С в день, его получают (по разным данным) от 10 до 70% пациентов.



Еще одним изучаемым антиоксидантом, перспективным для профилактики сердечно-сосудистой патологии и смертности у пациентов с ХБП V стадии, является витамин E. В эксперименте на крысах с субтотальной нефрэктомией альфа-токоферол значительно уменьшал развитие фиброза в миокарде. Шестинедельный прием витамина E больными, находящимися на перитонеальном диализе, повышает его содержание в сыворотке крови и значительно снижает концентрацию малонового диальдегида. В исследовании SPACE у больных на гемодиализе, имеющих сердечно-сосудистую патологию, применение в течение двух лет больших доз витамина E (800 МЕ/сут) позволило уменьшить частоту инфаркта миокарда, но существенно не отразилось на общей и сердечно-сосудистой смертности. Имеются данные о том, что применение витамина E снижает эндотелиальную токсичность препаратов железа.

**Противовоспалительная терапия.** В настоящее время отсутствуют данные о результатах исследования иммунокорректоров и каких-либо других противовоспалительных средств у пациентов на ГД.

**Терапия нарушений фосфорно-кальциевого обмена.** Как уже указывалось выше, применение кальцийсодержащих фосфат-биндеров может вызвать нежелательную гиперкальциемию. Альтернативой является не содержащий кальций фосфат-биндер севеламер. Он безопаснее и эффективнее других препаратов, однако и существенно дороже, что ограничивает его применение. В терапии гиперпаратиреоза используются препараты активных форм витамина D<sub>3</sub> (альфакальцидол, кальцитриол). Нельзя забывать, что эти средства могут спровоцировать гиперкальциемию, поэтому оптимально сочетать их с кальциймиметиком цинакальцетом, снижающим уровень кальция в крови.

Следует отметить, что, несмотря на длительную историю программного ГД, медикаментозная профилактика осложнений, связанных с «нетрадиционными» факторами риска развития сердечно-сосудистой патологии, еще только начинает формироваться. Вместе с тем врач может осуществлять рациональный выбор препаратов для этой категории пациентов, базируясь на принципах доказательной медицины.