

Белялов Ф.И. Диагностика и лечение ишемической болезни сердца при хронической болезни почек. Клиническая медицина. 2004;10:8–12.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) нередко встречается во врачебной практике. Если диагностика и лечение этой патологии достаточно хорошо разработаны, то при ведении пациентов с сочетанными болезнями часто возникают трудности.

Особое место среди сочетанных состояний занимает хроническая болезнь почек (ХБП), поскольку пациенты с нарушением функции почек значительно чаще умирают от острой ишемии миокарда, чем от терминальной почечной недостаточности (ТПН).

В этой связи важное значение имеет знание особенностей диагностики и лечения ИБС у пациентов с ХБП. Актуальность этой проблемы с каждым годом повышается ввиду увеличения числа пациентов с почечной недостаточностью, особенно пожилого возраста.

Эпидемиология. Популяционные исследования свидетельствуют о повышении частоты ИБС у пациентов с нарушением функции почек. Например, у пожилых пациентов с ХБП частота ИБС выше на 22%, а новых коронарных событий – в 3.4 раза по сравнению с пациентами без нарушения функции почек [1].

При ТПН по данным американского регистра в 24.8% случаев выявлена ИБС. У пациентов с недавней трансплантацией почки без ИБС в анамнезе по данным ангиографии значимый стеноз (>50%) коронарных артерий определялся в 53.3% [2].

Снижение функции почек негативно влияет и на прогноз сердечно-сосудистых заболеваний. По данным исследования HOPE легкая дисфункция почек (креатинин плазмы 124-200 мкмоль/л) независимо от других факторов риска и лечения ассоциировалась с увеличением на 40% сердечно-сосудистых осложнений. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин связано со повышением сердечно-сосудистой смертности на 50% [3].

Диагностика ИБС. При ХБП часто встречается бессимптомная ишемия миокарда, которая ассоциируется с повышением частоты сердечно-сосудистых осложнений.

Например, в проспективном исследовании у пожилых без нарушения функции почек частота бессимптомной ишемии миокарда составила 11%, а при ХБП – 27% [1]. После коррекции других факторов риска у пациентов с нарушением функции почек частота бессимптомной ишемии миокарда оказалась выше на 90%. Существенное влияние на клинические проявления оказывает сахарный диабет.

При нарушении функции почек у пациентов на электрокардиограмме нередко обнаруживают снижение сегмента ST и инверсию зубца T. Такие изменения описаны при гипертрофии миокарда левого желудочка, анемии, а также во время и после диализа, что снижает специфичность электрокардиографических показателей.

В этой связи актуальна верификация ишемии миокарда. У пациентов с ХБП, включая находящихся на гемодиализе, для выявления ИБС используют обычно визуальные стресс-тесты, основанные на сцинтиграфии миокарда или эхокардиографии [4].

При ХБП часто обнаруживают кальцификацию атеросклеротических бляшек и медиальной оболочки коронарных артерий. Этот феномен связывают с гиперпаратиреозом, который прогрессивно развивается по мере ухудшения функции почек и почти всегда выявляется при ГПН. Хотя традиционно нарушения фосфорно-кальциевого обмена рассматривают в рамках почечной остеодистрофии, все больше данных появляется о важной роли указанных нарушений в патогенезе и развитии сердечно-сосудистых заболеваний при ХБП [5]. В частности, при почечной дисфункции кальций накапливается в гладкой мускулатуре сосудов и кардиомиоцитах способствуя изменению артериального давления, сократимости миокарда, сердечного метаболизма и вазодилатационного резерва. Эти изменения могут изменить соотношение между потребностью и обеспечением миокарда кислородом с развитием ишемии миокарда. Не случайно, при нарушении фосфорно-кальциевого обмена значительно повышается смертность [6].

Кальцификацию коронарных артерий можно выявить при обычной рентгенографии грудной клетки, эхокардиографии, спиральной компьютерной томографии.

Вместе с тем, выявление кальцификации не отражает степени сужения коронарных артерий, поэтому требуется проведение стресс-тестов и ангиографии.

При проведении коронарной ангиографии у пациентов с ХБП повышается риск рентгеноконтрастной нефропатии. Значительное ухудшение функции почек после ангиографии регистрируется в 10-40% случаев, возрастая при более тяжелой исходной недостаточности почек [7]. В 10% случаях нефропатии в последующем развивается стойкое нарушение функции, требующее диализа, поэтому при ХБП коронарная ангиография используется значительно реже [8].

Для снижения риска рентгеноконтрастной нефропатии рекомендуют предварительное введение 0.45% физиологического раствора, ацетилцистеин, маннитол, фуросемид после контрастирования, неионные контрастные вещества (йодиксонол), уменьшение дозы контраста, гемофильтрацию [9]. Кроме того, целесообразно ограничить применение ангиографии пациентами, которым предполагается проведение коронарного шунтирования или ангиопластики.

Гемодинамические эффекты диализа – повышение частоты сердечных сокращений, уменьшение времени наполнения коронарных артерий, снижение высвобождения кислорода в тканях вследствие рН-зависимого усиления сродства кислорода к гемоглобину, гипотензия - способствуют развитию ишемии миокарда. При длительной регистрации электрокардиограммы во время гемодиализа выявили в 33% случаев бессимптомные эпизоды ишемии миокарда [10]. Важную роль некоронарогенных факторов у пациентов с ТПН подчеркивает факт отсутствия значимого (>50%) сужения коронарных артерий у 25-50% пациентов с проявлениями ишемии миокарда, находящихся на гемодиализе [11].

Лечение медикаментозное. Сложности оценки эффективности медикаментозного лечения ИБС у пациентов с ХБП связаны во много с фактическим исключением этих пациентов из контролируемых исследований [12,13].

Лечение стенокардии у пациентов с ТПН проводится как при нормальной функции почек с помощью нитратов, бета-блокаторов, антагонистов кальция и противотромботических средств. Планируя лечение ИБС при ХБП нужно учитывать как фармакокинетику препаратов, особенно выводящихся преимущественно через почки, так и влияние на почечную гемодинамику.

Антиангинальные препараты. При ХБП выявляется повышенная активность симпатoadrenalовой системы, ассоциирующаяся с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний и прогрессированием болезни почек [14,15,16]. В ретроспективном исследовании ССР у пациентов с уровнем креатинина >124 мкмоль/л применение бета-блокаторов в течение 2 лет после инфаркта миокарда было связано со снижением смертности [17]. Показано, что липофильные бета-блокаторы (метопролол) в большей степени снижают клубочковую фильтрацию, а гидрофильные препараты (атенолол) имеют длительный период полувыведения. Неселективные бета-блокаторы повышают калиемию, например, надолол в дозе 80 мг/сут увеличивает содержание калия в плазме на 1.2 ммоль/л в среднем [18].

Недигидропиридиновые антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем) могут снизить протеинурию и замедлить прогрессирование ХБП [19]. Результаты влияния дигидропиридиновых антагонистов кальция (нифедипин, амлодипин) на выраженность протеинурии оказались весьма противоречивыми. Эти препараты, наряду со снижением артериального давления, расслабляют приносящие артериолы клубочков и способствуют передаче повышенного системного давления крови в капилляры клубочков. В этом случае, как показало исследование GISEN, может повыситься внутриклубочковое давление и усилиться протеинурия – маркер повреждения клубочков и повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений.

Дозы нитратов, антагонистов кальция (амлодипин, дилтиазем, исрадипин, нифедипин, никардипин, фелодипин) и некоторых бета-блокаторов (пропранолол, метопролол, небиволол) при ХБП не изменяются.

Гиполипидемические средства. Известно, что длительное лечение дислипидемии приводит к стабилизации атеросклеротической бляшки и даже ее регрессу, а также снижает частоту фатальных и нефатальных ишемических событий.

В исследовании CARE лечение статинами пациентов с ИБС и нетяжелой ХБП ассоциировалось со снижением риска коронарных событий на 28%, частоты реваскуляризации – на 35%, в то же время частота инсульта и общая смертность не уменьшились. При лечении правастатином пациентов с ИБС в равной степени снижалась частота фатальных и нефатальных сердечно–сосудистых осложнений как при нормальной, так и сниженной функции почек [20].

Интересно, что у пациентов принимавших статины на 18% снизился риск контрастной нефропатии после проведения коронарной ангиографии [21].

Возможно, что и гемифиброзил также снижает темпы ухудшения функции почек у пациентов с ИБС [22].

Дозу ловастатина, симвастатина и флувостатина рекомендуют при СКФ<30 мл/мин снижать на 50%, а вот доза правастатина и аторвастатина не меняется. Кроме того, у пациентов с ХБП при лечении гиполипидемическими препаратами (статины, фибраты) повышен риск тяжелой миопатии.

Противотромботические препараты. Считается, что применение аспирина при ХБП, особенно тяжелой, может быть опасно ввиду ухудшения функции почек. Например, у пожилых пациентов с нормальной функцией почек аспирин снизил клиренс креатинина после 2 недель лечения, причем этот эффект сохранялся у некоторых пациентов в течение последующих 3 недель [23]. Вместе с тем, в дозе 100 мг/сут аспирин в течение года не повысил риска больших кровотечений (риск малых кровотечений возрос в 3 раза) или прогрессирования почечной дисфункции до диализной стадии [24].

Ингибиторы ангиотензин–превращающих ферментов (ИАПФ). Хорошо известна способность ИАПФ и антагонистов ангиотензина 2 замедлять прогрессирование болезни почек, в том числе и при СКФ 10-30 мл/мин [25]. Результаты исследований эффектив-

ности ИАПФ при ИБС оказались противоречивыми в исследованиях EUROPA и PEACE. Собственно антиангинального эффекта у ИАПФ по данным исследования QUASAR не выявлено [26].

В пациентов после инфаркта миокарда прием каптоприла в исследовании SAVE ассоциировался со уменьшением риска сердечно-сосудистых событий независимо от функции почек [27]. У пожилых пациентов после инфаркта миокарда на диализе только ИАПФ и антагонисты ангиотензина 2 снизили годовую летальность на 30%, в отличие от бета-блокаторов и статинов [28].

Реваскуляризация. В связи с высокой частотой смерти от ИБС при болезни почек нередко применяют инвазивное лечение в случаях приемлемого периперационного риска. Реваскуляризация миокарда либо с помощью коронарной ангиопластики или шунтирования увеличивает долгосрочную выживаемость, хотя при этом повышается госпитальная летальность и риск осложнений [29,30].

По данным регистра больных в США у пациентов на диализе госпитальная летальность составила при коронарном шунтировании – 8.6%, коронарной ангиопластике – 6.4% и стентировании – 4.1%, а после 2 лет наблюдения умерло 56.4, 48.2 и 48.4% соответственно [31].

Коронарное шунтирование. В целом, несмотря на повышение начальной смертности, пациенты после коронарного шунтирования имеют лучшую долгосрочную выживаемость, чем при ангиопластике. Например, после коррекции других факторов общая и сердечная смертность при коронарном шунтировании через 2 года были достоверно ниже на 20% и 28% по сравнению с коронарной ангиопластикой и на 6 и 8% по сравнению со стентированием [31].

Чем хуже функция почек, тем выше операционная летальность – от 1.9% при нормальной функции почек до 9.3% при тяжелой почечной недостаточности и 9% при диализе [32]. Нарушение функции почек ухудшает и отдаленный прогноз – в течение 5 лет после коронарного шунтирования риск смерти при СКФ 60-90, 30-60 и <30 мл/мин

увеличился 1.2, 1.8 и 5.2 раза соответственно по сравнению с нормальной функцией почек (СКФ >90 мл/мин) [33].

Коронарная ангиопластика. В случае применения внутрисосудистого вмешательства госпитальная летальность составила при СКФ ≥ 70 , 50-69, 30-49, <30 мл/мин соответственно 1.5%, 3.6%, 7.8%, 18.3%, а при диализе - 19.9% [34]. Коронарная ангиопластика повышает 5-летнюю выживаемость пациентов на диализе по сравнению с медикаментозным лечением [35].

При ХБП ухудшается и отдаленный прогноз коронарной ангиопластики: 5-летний риск инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти возрос в 2.1 раза при уровне креатинина плазмы >115 мкмоль/л [36].

После начала широкого применения стентов, существенно снижающих частоту рестенозов, эффективность чрескожного коронарного вмешательства существенно улучшилась [37].

После коронарной ангиопластики у пациентов с почечной недостаточностью значительно повышается частота рестенозов (70% против 25-30%), госпитализаций и повторных инвазивных вмешательств [38]. Однако, повышение смертности у пациентов с ХБП не связана с частотой рестеноза [39].

В целом раннее внутрикоронарное вмешательство при острых коронарных синдромах и легком/умеренном нарушении функции почек достоверно снижает отдаленный риск инфаркта миокарда и смерти [40].

Адрес для переписки: 664074, Иркутск, ул. Гоголя 79-50,
Белялову Фариду Исмагильевичу.
Телефон: 435567
E-mail: bfarid@yandex.ru

Адрес учреждения: 664003, Иркутск, ул. Красного восстания 1, Иркутский государственный медицинский университет.
Зав. кафедрой факультетской терапии, профессору Ф.И.Белялову
664003, Irkutsk, Krasnogo vosstanya street 1, Irkutsk's medical university.

Литература

1. Aronow W.S. et al. Prevalence of CAD, complex ventricular arrhythmias, and silent myocardial ischemia and incidence of new coronary events in older persons with chronic renal insufficiency and with normal renal function. *Am J Card* 2000;86:1142-1143.
2. Ohtake T., Kobayashi S., Moriya H. et al. High Prevalence of Occult Coronary Artery Stenosis in Patients with Chronic Kidney Disease at the Initiation of Renal Replacement Therapy: An Angiographic Examination. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:1141-1148.
3. Wannamethee S.G., Shaper A.G., Lowe G.D.O. et al. Renal function and cardiovascular mortality in elderly men: the role of inflammatory, procoagulant, and endothelial biomarkers. *Eur Heart J* 2006;27:2975-2981.
4. Dahan M., Viron B.M., Poiseau E. et al. Combined dipyridamole-exercise stress echocardiography for detection of myocardial ischemia in hemodialysis patients: An alternative to stress nuclear imaging. *Am J Kidney Dis* 2002;40(4):737-744.
5. Qunibi W.Y., Nolan C.A., Ayus J.C. Cardiovascular calcification in patients with end-stage renal disease: A century-old phenomenon. *Kidney Int Suppl* 2002;(82):73-80.
6. Block G.A., Hulbert-Shearon T.E., Levin N.W., Port F.K. Association of serum phosphorus and calcium x phosphorus product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. *Am J Kidney Dis* 1998;31: 607-617.
7. ACC/AHA Guidelines for Coronary Angiography. *JACC* 1999;33:1756-1816.
8. Chertow G.M., Normand S.L., McNeil B.J. "Renalism": Inappropriately Low Rates of Coronary Angiography in Elderly Individuals with Renal Insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(9):2462-2468.
9. Jo S.H., Youn T.J., Koo B.K. et al. Renal Toxicity Evaluation and Comparison Between Visipaque (Iodixanol) and Hexabrix (Ioxaglate) in Patients With Renal Insufficiency Undergoing Coronary Angiography. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:924-930.
10. Rostand S.G. Coronary Heart Disease in Chronic Renal Insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1948-1956.
11. Rostand S.G., Kirk K.A., Rutsky E.A. Dialysis-associated ischemic heart disease: insights from coronary angiography. *Kidney Int*. 1984;25:653-659.
12. Charytan D., Kuntz R.E. The exclusion of patients with chronic kidney disease from clinical trials in coronary artery disease. *Kidney International* 2006;70:2021-2030.
13. Coca S.G., Krumholz H.M., Garg A.X. et al. Underrepresentation of Renal Disease in Randomized Controlled Trials of Cardiovascular Disease. *JAMA* 2006;296:1377-1384.
14. Blankestijn P.J. Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1354-1357.
15. Koomans H.A., Blankestijn P.J., Joles J.A. Sympathetic Hyperactivity in Chronic Renal Failure: A Wake-up Call. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:524-537.

16. Bakris G.L., Hart P., Ritz E. et al. Beta blockers in the management of chronic kidney disease. *Kidney International* 2006;70:1905-1913.
17. Gottlieb S.S., McCarter R.J., Vogel R.A., et al. Effect of Beta-Blockade on Mortality among High-Risk and Low-Risk Patients after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 1998;339:489-497.
18. Nowicki M., Mischczak-Kuban J. Nonselective Beta-adrenergic blockade augments fasting hyperkalemia in hemodialysis patients. *Nephron* 2002;91(2):222-227.
19. Bakris G.L., Weir M.R., DeQuattro V. et al. Effects of an ACE inhibitor/calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 1998;54(4):1283-1289.
20. Tonelli M., Isles C., Craven T. et al. Effect of Pravastatin on Rate of Kidney Function Loss in People With or at Risk for Coronary Disease. *Circulation.* 2005;112:171-178.
21. Khanal S., Attallah N., Smith D.E. et al. Statin therapy reduces contrast-induced nephropathy: An analysis of contemporary percutaneous interventions. *The American Journal of Medicine* 2005;118[8]:843-849.
22. Tonelli M., Collins D., Robins S. et al. Effect of gemfibrozil on change in renal function in men with moderate chronic renal insufficiency and coronary disease. *American Journal of Kidney Diseases* 2004; 44(5):832-839.
23. Segal R., Lubart E., Leibovitz A. et al. Early and late effects of low-dose aspirin on renal function in elderly patients. *Am J Med* 2003;115:462-466.
24. Baigent C. Aspirin for everyone older than 50? AGAINST. *BMJ* 2005;330:1442-1443.
25. Mann J., Gerstein H., Yi Q.L. et al. Progression of renal insufficiency in type 2 diabetes with and without microalbuminuria: Results of the Heart Outcomes and Prevention Evaluation (HOPE) randomized study. *American Journal of Kidney Diseases.* 2003;42:936-942.
26. Pepine C.J., Rouleau J.L., Annis .K et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on transient ischemia: The quinapril anti-ischemia and symptoms of angina reduction (QUASAR) trial. *JACC* 2003;43:2049-2059.
27. Tokmakova M.P., Skali H., Kenchaiah S. et al. Chronic Kidney Disease, Cardiovascular Risk, and Response to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition After Myocardial Infarction: The Survival And Ventricular Enlargement (SAVE) Study. *Circulation.* 2004;110:3667.
28. Winkelmayr W.C., Charytan D.M., Brookhart M.A. et al. Kidney Function and Use of Recommended Medications after Myocardial Infarction in Elderly Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:796-801.
29. Hemmelgarn B.R., Southern D., Culleton B.F. et al. Survival After Coronary Revascularization Among Patients With Kidney Disease. *Circulation* 2004; 110(14):1890-1895.

30. Hillis G.S., Croal B.L., Buchan K.G. et al. Renal Function and Outcome From Coronary Artery Bypass Grafting: Impact on Mortality After a 2.3-Year Follow-Up. *Circulation* 2006;113:1056-1062.
31. Herzog C.A., Ma J.Z., Collins A.J. Long-term outcome of dialysis patients in the United States with coronary revascularization procedures. *Kidney Int* 1999;56:324 - 332.
32. Cooper W.A., O'Brien S.M., Thourani V.H. et al. Impact of Renal Dysfunction on Outcomes of Coronary Artery Bypass Surgery: Results From the Society of Thoracic Surgeons National Adult Cardiac Database. *Circulation* 2006;113:1063-1070.
33. Holzmann M.J., Hammar N., Ahnve S. et al. Renal insufficiency and long-term mortality and incidence of myocardial infarction in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Eur Heart J*. 2007 Feb 15.
34. Best P.J.M., Lennon R., Ting H.H. et al. The impact of renal insufficiency on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *JACC* 2002;39:1113-1119.
35. Yasuda K., Kasuga H., Aoyama T. et al. Comparison of Percutaneous Coronary Intervention with Medication in the Treatment of Coronary Artery Disease in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 2006;17: 2322-2332.
36. Charytan D.M., Kuntz R.E., Chhabra A., Cutlip D.E. Relationship of chronic kidney disease to cardiovascular death and myocardial infarction following coronary stenting. *J Nephrol*. 2006;19(6):764-770.
37. Stigant C., Izadnegahdar M., Levin A. et al. Outcomes After Percutaneous Coronary Interventions in Patients With CKD: Improved Outcome in the Stenting Era. *American Journal of Kidney Diseases*. 2005;45:1002-1009.
38. Szczech L.A., Best P.J., Crowley E. et al. Outcomes of Patients With Chronic Renal Insufficiency in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation. *Circulation*. 2002;105:2253.
39. Best P.J.M., Berger P.B., Davis B.R. et al. Impact of mild or moderate chronic kidney disease on the frequency of restenosis. *JACC* 2004;44:1786-1791.
40. Johnston N., Jernberg T., Lagerqvist B., Wallentin L. Early invasive treatment benefits patients with renal dysfunction in unstable coronary artery disease. *Am Heart J*. 2006;152(6):1052-1058.

РЕФЕРАТ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) часто встречается у пациентов с хронической болезнью почек и являются ведущей причиной смерти у этих пациентов. Диагностика и лечение ИБС при почечной недостаточности имеют существенные особенности

и часто используются не в полном объеме. В обзоре обсуждаются возможности диагностики, медикаментозного и инвазивного лечения ИБС у пациентов с хронической болезнью почек.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, почечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, диагностика, лечение

SUMMARY

Coronary artery disease (CAD) is prevalent in patients with chronic kidney disease and is responsible for the majority of morbidity and mortality in this patient population. Although many diagnostic and therapeutic strategies exist for treatment of CAD, most of them are underused in the care of patients who have kidney disease. In this article it is highlighted diagnosis and treatment of CAD in patients who have chronic kidney disease.

Key words: chronic kidney disease, chronic renal insufficiency, coronary artery disease, diagnosis, treatment.