

Белялов Ф.И. Диагностика и лечение ишемической болезни сердца при хронической болезни почек . 2010.

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 (Aronow W.S. et al., 2000). У молодых мужчин с дисфункцией почек риск ИБС повышен в 2.1 раза (Pereg D. et al, 2008).

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% (Ohtake T. et al, 2005).

Связь нарушения функции почек и коронарного атеросклероза подтверждена на данных аутопсии. При скорости клубочковой фильтрации (СКФ) более 60, 45–59, 30–44 и менее 30 мл/мин/1.73 м² выраженный атеросклероз коронарных артерий выявлен в 34, 42, 52 и 53% случаев (Toshiaki N. et al, 2010). По данным коронарной ангиографии частота трехсосудистого поражения коронарных артерий была связана с тяжестью дисфункции почек (Khalique O. et al, 2007).

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 СКФ менее 60 мл/мин/1.73 м² связано с повышением сердечно–сосудистой смертности на 50% (Wannamethee S.G. et al, 2006).

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% (Aronow W.S. et al., 2000). 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 (Dahan M. et al, 2002).

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 ТПН. 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 (Qunibi W.Y. et al, 2002). 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 (Block G.A. et al, 1998).

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 (АСС/АНА, 1999). В 10% случаях нефропатии в последующем развивается стойкое нарушение функции, требующее диализа, поэтому при ХБП коронарная ангиография используется значительно реже (Chertow G.M. et al, 2004).

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 (Jo S. et al, 2006). 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 (Rostand S.G., 2000). 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 (Rostand S.G., 1984).

Лечение медикаментозное. Сложности оценки эффективности медикаментозного лечения ИБС у пациентов с ХБП связаны во много с фактическим исключением этих пациентов из контролируемых исследований (Charytan D. et al, 2006; Coca S.G. et al, 2006).

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 симпатoadрeнaлoвoй системы, ассоциирующаяся с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний и прогрессированием болезни почек (Blankestijn P.J. et al, 2004; Koomans H.A. et al, 2004; Bakris G.L. et al, 2006). 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 (Gottlieb S.S. et al, 1998). 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, надолго в дозе 80 мг/сут увеличивает содержание калия в плазме на 1.2 ммоль/л в среднем (Nowicki M. et al, 2002).

Недигидропиридиновые антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем) могут снизить протеинурию и замедлить прогрессирование ХБП (Bakris G.L. et al, 1998). 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 (Tonelli M. et al, 2005).

Возможно, что повышение дозы статинов увеличивает эффект последних. Например, у пациентов с диабетом и умеренной ХБП повышение дозы аторвастатина с 10 до 80 мг снизило риск сердечно–сосудистых событий на 35% (Shepherd J. et al, 2008).

Интересно, что у пациентов принимавших статины на 18% снизился риск контрастной нефропатии после проведения коронарной ангиографии (Khanal S. et al, 2005).

Возможно, что и гемифиброзил также снижает темпы ухудшения функции почек у пациентов с ИБС (Tonelli M. et al, 2004).

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 и риска кровотечений. 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 (Segal R. et al, 2003).

Вместе с тем, в дозе 100 мг/сут аспирин в течение года не увеличил риск больших кровотечений (риск малых кровотечений возрос в 3 раза) или прогрессирования почечной дисфункции до диализной стадии (Vaigent C. et al, 2005). Дезагреганты снижают риск тромбоза шунта и центрального катетера, но не артериовенозной фистулы (Hiremath S. et al, 2009).

У пациентов с ТПН комбинированная терапия дезагрегантами (клопидогрел+аспирин), показанная после инфаркта миокарда или чрескожного коронарного вмешательства, может повысить риск кровотечений.

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 (Mann J. et al, 2003). Результаты исследований эффективности ИАПФ при ИБС оказались противоречивыми в

исследованиях EUROPA и PEACE. Собственно антиангинального эффекта у ИАПФ по данным исследования QUASAR не выявлено.

В пациентов после инфаркта миокарда прием каптоприла в исследовании SAVE ассоциировался со уменьшением риска сердечно-сосудистых событий независимо от функции почек (Tokmakowa M.P. et al, 2004). 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 (Winkelmayr W.C. et al, 2006).

Реваскуляризация. В связи с высокой частотой смерти от ИБС при болезни почек нередко применяют инвазивное лечение в случаях приемлемого периоперационного риска. Реваскуляризация миокарда либо с помощью коронарной ангиопластики или шунтирования увеличивает долгосрочную выживаемость, хотя при этом повышается госпитальная летальность и риск осложнений (Hemmelgarn B.R. et al, 2004; Hillis G.S. et al, 2006).

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, 48 и 48% соответственно (Herzog C.A. et al, 2002).

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 (Herzog C.A. et al, 2002). В то же время, после коронарного шунтирования в 3 раза повышается риск постоянного гемодиализа, по сравнению с процедурой ангиопластики (Guha A. et al, 2010).

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 (Cooper W.A. et al, 2006). 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) (Holzmann M.J. et al, 2007).

Коронарная ангиопластика. У пациентов со стабильной ИБС без нарушения функции почек инвазивное лечение не увеличивает выживаемость, не снижает частоту инфаркта миокарда и появления стенокардии, по сравнению с медикаментозной терапией (Boden W.E. et al, 2007; Wijeyesundera H.C. et al, 2010). Аналогичные результаты были получены и у пациентов с коморбидной ХБП (Steven P.S. et al, 2010).

В случае применения внутрисосудистого вмешательства госпитальная летальность составила при СКФ ≥ 70 , 50–69, 30–49, <30 мл/мин соответственно 1.5, 4, 8 и 18%, а при диализе – 20% (Best P.J.M. et al, 2002). Коронарная ангиопластика повышает 5-летнюю выживаемость пациентов на диализе по сравнению с медикаментозным лечением (Yasuda K. et al, 2006).

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 (Charytan D.M. et al, 2006).

После начала широкого применения стентов, существенно снижающих частоту рестенозов, эффективность чрескожного коронарного вмешательства существенно улучшилась (Stigant C. et al, 2005).

После коронарной ангиопластики у пациентов с почечной недостаточностью значительно повышается частота рестенозов (70% против 25–30%), госпитализаций и повторных инвазивных вмешательств (Szczech L.A. et al, 2002). Вместе с тем, повышение смертности у пациентов с ХБП не связана с частотой рестеноза (Best P.J.M. et al, 2004).

