

Белялов Ф.И. Инфаркт миокарда у пациентов с нарушением функции почек. 2010.

У пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) нередко выявляют нарушение функции почек. Обычно диагноз ОКС устанавливают при первом обращении пациента за помощью при дискомфорте в груди. После дополнительного обследования определяется либо нестабильная стенокардия, либо инфаркт миокарда (ИМ).

В связи с важным значением сниженной функции почек при острых коронарных состояниях рассмотрим практически важные вопросы диагностики и лечения сочетанных заболеваний в настоящем обзоре.

Эпидемиология

Эпидемиологические исследования выявляют высокую частоту почечной дисфункции у пациентов, госпитализированных с ОКС. Например, среди пациентов американских госпиталей ветеранов нормальная функция почек определялась лишь в 16% случаев, легкое (60–89 мл/мин/1.73 м²), умеренное (30–59 мл/мин/1.73 м²) и выраженное (<30 мл/мин/1.73 м²) снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) отмечали в 43, 32 и 9% соответственно (Masoudi F.A. et al, 2004). В греческом многоцентровом исследовании пациенты с нормальной, умеренной и тяжелой дисфункцией почек составили 68, 27 и 5% (Pitsavos C. et al, 2007).

Снижение функции почек может развиваться как вследствие снижения кровообращения в почках (острая почечная недостаточность [ОПН], острое повреждение почек), так и сохраняться длительное время перед острым сердечным событием (хроническая болезнь почек [ХБП]). Среди пациентов с ИМ и подъемом сегмента ST на электрокардиограмме в 30% случаев выявили ХБП, а при ИМ без подъема ST – в 43% случаев (Fox C.S. et al, 2010). ОПН сочетается с ИМ также весьма часто – у 19% пожилых пациентов с ИМ (Parikh C.R. et al, 2008).

Прогноз

Несомненно в рассматриваемой клинической ситуации ИМ значительно опаснее поражения почек – риск умереть от сердечной патологии почти в 80 раз выше, чем вероятность развития терминальной почечной недостаточности (Keough-Ryan T.M. et al, 2008).

ИМ, как правило, развивается вследствие тромбоза, образующегося в месте разрыва атеросклеротической бляшки коронарной артерии. Прижизненное исследование структуры коронарной бляшки выявило повышенную ранимость последней при почечной дисфункции (Young J.H. et al, 2010). Поэтому, не случайно, снижение функции почек является независимым и значимым фактором риска развития атеросклероза сосудов и связанных заболеваний, включая ИМ, а также увеличивает летальность и риск сердечно-сосудистых осложнений. Чем хуже функция почек, тем более неблагоприятен прогноз ишемической болезни сердца (Melchior S et al, 2009).

В исследовании MONICA Augsburg surveys у мужчин и женщин с ХБП риск развития ИМ был повышен в 1.5 и 1.7 раза (Meisinger C. et al, 2006).

У пациентов с ИМ госпитальная летальность при нормальной функции почек, легкой, умеренной, тяжелой и терминальной болезни почек составила 2, 6, 11, 21 и 30% соответственно (Wright R.S. et al, 2002). Анализ данных крупных исследований TIMI и InTIME-II выявил повышение 30-дневной летальности у пациентов с ИМ и подъемом ST при легкой, умеренной и тяжелой ХБП в 1.4, 2.1 и 3.8 раза в сравнении с пациентами, без нарушения функции почек (Gibson C.M. et al, 2003).

При ОКС без подъема ST по данным мета-анализа 5 исследований снижение СКФ ассоциировалось с возрастанием 30-дневной и 6-месячной летальности, а также частоты рецидивов ишемии миокарда, инсультов и больших кровотечений (Gibson C.M. et al, 2004). В недавнем исследовании I.Goldenberd и соавт. (2010) показали возрастание в два

раза госпитальной и 30-дневной летальности у пациентов с ОКС без подъема ST в случае имеющейся ХБП.

Сниженная функция почек ассоциируется с возрастанием в 3.3 раза риска осложненного ИМ (острой сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий и желудочков), а в случаях тяжелой почечной недостаточности – в 4.8 раза за 30-дневный период (Tessone A. et al, 2006). Худший прогноз отмечается у пациентов пожилого и старческого возраста, с диабетом и сердечной недостаточностью (Han J.H. et al, 2006).

Преходящая (разрешившаяся в период госпитализации) и персистирующая ОПН у пациентов с ИМ увеличивает отдаленную смертность в 1.7 и 2.1 раза соответственно. Десятилетняя выживаемость пациентов с легкой, умеренной и выраженной ОПН составила 21, 12% и менее 10% соответственно, а при нормальной функции почек – 32% (Parikh C.R. et al, 2008).

Диагностика

Диагностика функции почек. Функцию почек обычно оценивают по уровню креатинина плазмы, клиренсу креатинина или СКФ. В случаях стабильного состояния пациента можно использовать математические формулы Кокрофта–Голта, MRDR или СКД–ЕPI, которые предпочтительнее оценки креатинина плазмы. Возможно, что разные формулы отличаются по связи с прогнозом коронарного заболевания. Например, в исследовании SWEDENHEART клиренс креатинина, рассчитанный по формуле Кокрофта–Голта, лучше коррелировал с прогнозом течения ИМ, чем СКФ, полученная по формуле MDRD (Karolina S. et al, 2010).

На основе оценки СКФ согласно классификации K/DOQI выделяют пять стадий ХБП с нормальной СКФ (>90 мл/мин/1.73 м²), легким (60–89 мл/мин/1.73 м²), умеренным (30–59 мл/мин/1.73 м²) и значительным (15–29 мл/мин/1.73 м²) снижением СКФ и собственно почечную недостаточность (<15 мл/мин/1.73 м²). Последняя стадия также может обозначаться как терминальная почечная недостаточность – стадия, требующая проведения диализа или трансплантации почек.

Быстрое снижение СКФ рассматривается как транзиторной дисфункция почек или ОПН. В этих ситуациях расчетная СКФ может неточно отражать состояние функции почек и динамику процесса, поэтому рекомендуют оценивать клиренс креатинина на основе измерения концентрации последнего в плазме и моче.

Для определения тяжести ОПН широко используется классификация RIFLE, которая представлена в таблице 1 (Bellomo R. et al, 2004).

Таблица 1

Классификация острой почечной недостаточности RIFLE

Показатель	Повышение креатинина плазмы	Снижение СКФ	Мочеотделение
Риск (R)	x 1.5	↓25%	<0.5 мл/кг/ч за 6 ч
Повреждение (I)	x 2.0	↓50%	<0.5 мл/кг/ч за 12 ч
Недостаточность (F)	x 3.0	↓75%	<0.3 мл/кг/ч за 24 ч или анурия за 12 ч
	Креатинин >350 мкмоль/л и острое повышение >+44 мкмоль/л		
Утрата (L) персистирующая ОПН	Полная потеря функции почек >4 нед		
Терминальная стадия (E)	Терминальная почечная недостаточность >3 мес		

Диагностика инфаркта миокарда. Диагностировать ИМ при значительно сниженной функции почек труднее. Среди пациентов на диализе, поступивших с подозрением на ИМ,

последний не подтвердился в 45% случаев, в то время как при нормальной функции почек – только в 21% (Herzog С.А. et al, 2007).

У пациентов с ХБП почти в два раза реже ИМ проявляется болевым синдромом и на 35% чаще менее специфичной одышкой (Sosnov J. et al, 2006). Течение ИМ среди пациентов на гемодиализе характеризуется меньшей частотой боли (44% против 68%) и подъема сегмента ST (19% против 36%), повышением частоты остановки сердца (11% против 5%) и госпитальной летальности (21% против 12%). (Herzog С.А. et al, 2007).

Ведущим методом диагностики ИМ без классических изменений на электрокардиограмме является обнаружение в соответствующем титре маркеров повреждения миокарда с нормализацией показателей в течение нескольких дней. При оценке маркеров некроза следует учитывать, что при снижении функции почек выведение тропонинов и креатинкиназы уменьшается. В этом случае диагностика ИМ основывается не столько на оценке абсолютных значений маркеров повреждения миокарда, сколько на характерной динамике, соответствующей клиническим событиям.

Наиболее информативным сердечным биомаркером считаются сердечные тропонины. Повышение тропонина Т у пациентов с ОКС и при сниженной функции почек ассоциируется с повышением смертности (Aviles R.J. et al, 2002). Для увеличения специфичности диагностики ИМ предлагают повысить пороговое значение тропонина Т. Например, чувствительность, специфичность, положительный и отрицательный прогноз ИМ при пороге тропонина Т равном 0.1 мкг/л составляет 100, 42, 36, 100%, а при пороге 0.2 мкг/л – 75, 58, 38 и 88% соответственно (Fehr T. et al, 2003).

У пациентов с терминальной почечной недостаточностью и стабильной клиникой повышение уровня тропонина Т >0.1 нг/мл, не связанное с ИМ, дает худший отдаленный прогноз и возрастание общей смертности в 2–5 раз (Goicoechea M. et al, 2004; Khan N.A. et al, 2005).

Тропонин I реже повышается при терминальной почечной недостаточности, однако, по-видимому, прогностическая ценность ниже, чем тропонина Т (Khan I.A et al, 2001; Lamb E.J. et al, 2007).

Лечение

Оценивать эффективность лечения ИМ при коморбидных состояниях сложнее, т.к. почти в 75% исследований ХБП является критерием исключения из исследований ИМ (Charytan D., Kuntz R.E., 2006). Пациентам с ИМ и нарушением функции почек часто проводится менее интенсивное медикаментозное и инвазивное лечение (Han J.H. et al, 2006; Fox C.S. et al, 2010).

Лечение медикаментозное. Пациентам с ИМ и коморбидной ХБП ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II назначали реже на 22%, по сравнению с пациентами без почечного заболевания (Winkelmayr W.C. et al, 2008).

Больные с ИМ и терминальной почечной недостаточностью получали бета-блокаторы, аспирин, статины и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II реже на 8, 15, 17 и 22–47% соответственно (Berger A.K. et al, 2003, Winkelmayr W.C. et al, 2008).

В то же время 30–дневная смертность в случае лечения аспирином, бета-блокаторами и ИАПФ снижалась на 22, 36 и 42%, что свидетельствует о достаточной эффективности этих препаратов при коморбидном заболевании почек (Berger A.K. et al, 2003; Keough–Ryan T.M. et al, 2005).

В ретроспективном исследовании ССР у пациентов с уровнем креатинина >124 мкмоль/л применение бета-блокаторов в течение 2 лет после ИМ ассоциировалось со снижением смертности. Пациенты с ИМ и терминальной почечной недостаточностью чаще отказывались от медикаментозного лечения – через год бета-блокаторы, статины, ин-

гибиторы ангиотензин-превращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II продолжали принимать лишь 64, 57 и 54% соответственно (Winkelmayr W.C. et al, 2008)

Почечная дисфункция приводит к повышению резистентности к клопидогрелу, которую не удается преодолеть повышением дозы препарата (Sang H.P. et al, 2009). Снижается также эффективность комбинированной терапии дезагрегантами (Angiolillo D.J. et al, 2010).

Среди антикоагулянтов предпочтение отдают нефракционированному гепарину, который не требует снижения дозы и в 1.5 раза реже вызывает большие кровотечения, чем эноксапарин (Thorevska N. et al, 2004).

Низкомолекулярные гепарины не рекомендуют при СКФ<30 мл/мин (или креатинине плазмы <220 мкмоль/л у мужчин, <176 мкмоль/л у женщин) (EXTRACT, Eikelboom J.W. et al, 2006). Исключение составляет тинзапарин с относительно более высокой молекулярной массой, который не накапливался даже при СКФ 20 мл/мин. Этот препарат не зарегистрирован в нашей стране и по данным исследования EVET менее эффективен, чем эноксапарин при ОКС без подъема ST (Michalis L.K. et al, 2001).

Фондапаринукс обладает близкой профилактической эффективностью с гепаринами. Около 70% фондапаринукса выводится почками в неизменном виде, но при СКФ<30 мл/мин клиренс препарата снижается в 5 раз. У пациентов с ОКС без подъема ST и почечной недостаточностью при введении фондапаринукса на 58% реже возникали кровотечения, чем при лечении эноксапарином (OASIS-5).

Тромболитики снижают летальность при ИМ с подъемом ST, при введении в первые 12 ч от начала болей и вводятся независимо от наличия почечной недостаточности. Часто препараты применяют еще на догоспитальном этапе для уменьшения времени окклюзии коронарной артерии и сохранения большей части ишемизированного миокарда. Реперфузионная терапия у пациентов с почечной недостаточностью назначается в среднем на 30% реже, как отмечено в исследовании R.S.Wright и соавт. (2002). В то же время, эффект восстановления коронарного кровотока сохраняется, по меньшей мере, в течение пяти лет.

При сниженной выделительной функции почек не требуют коррекции дозы антикоагулянты (варфарин, нефракционированный гепарин, тинзапарин), бета-блокаторы (пропранолол, метопролол, бисопролол), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (спираприл, фозиноприл), нитроглицерин и тромболитики (стрептокиназа, тканевой активатор плазминоген, урокиназа), дезагреганты (малые дозы аспирина, тиклопидин, клопидогрел).

Таблица 2

Коррекция дозы препаратов при почечной недостаточности

Препарат	Доза препарата в зависимости от клиренса креатинина	
	10–50 мл/мин	<10 мл/мин
Атенолол	50%	25%
Зофеноприл	50%	25%
Каптоприл	не меняется	50%
Лизиноприл	50%	25%
Морфин	75%	50%
Меперидин	75%	50%
Рамиприл	50%	25%
Эналаприл	не меняется	50%

Лечение инвазивное

Наиболее эффективный способ восстановления коронарного кровотока при ОКС с подъемом ST – чрескожная балонная ангиопластика – в случае сниженной функции почек используется реже, хотя годовая летальность снижается и в этих случаях (Wong J.A. et al, 2009).

Раннее инвазивное лечение ОКС без подъема ST при коморбидной ХБП снижает частоту повторных госпитализаций, но не общую и сердечно-сосудистую смертность (SWEDENHEART; Charytan D.M. et al, 2009).

У пациентов с острым ИМ и нарушенной функцией почек после коронарной ангиопластики 30-дневная летальность была выше в 5.8 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Кроме того, более чем в два раза повышался риск кровотечения, рестенозов и реокклюзии инфаркт-связанной артерии (Sadeghi H.M. et al, 2003).

После внутрикоронарного вмешательства у пациентов с нарушением функции почек прогноз существенно зависел от степени дисфункции почек: при нормальной, умеренном и выраженном снижении СКФ летальность через 30 дней составила 2%, 4%, 8%, и 22% соответственно (Assali A.R. et al, 2007).

Серьезную проблему при инвазивном лечении ИМ представляет контраст-индуцированная нефропатия, которая развивается в 3–19% случаев проведения ангиографии (Refat J. et al, 2009). Риск контраст-индуцированной нефропатии существенно возрастает при имеющемся поражении почек и, соответственно, повышается потребность в заместительной терапии (Sun M.K. et al, 2010). В случае СКФ 60 мл/мин и более лекарственное поражение почек развивается у 13% пациентов, а при СКФ менее 60 мл/мин – у 40% пациентов (Marenzi G. et al, 2004).

Факторами риска контрастной нефропатии были возраст более 75 лет, передняя локализация некроза, реперфузия после 6 ч, объем контрастного вещества более 300 мл и применение внутриаортальной контрпульсации.

Лекарственное поражение почек увеличивает летальность в 3 раза при чрескожном коронарном вмешательстве и требуется более тщательная оценка пользы/риска процедуры при имеющейся дисфункции почек (Takeshi S. et al, 2010). Для предупреждения контраст-индуцированной нефропатии назначают адекватную гидратацию и N-ацетилцистеин.

При необходимости возможно проведение диализа в ближайшее время после появления коронарных симптомов, т.к. не было найдено существенных различий в смертности при начале гемодиализа до 24 ч, в период 24–48 ч и после 48 ч (Coritsidis G. et al, 2009).