

Патофизиологический подход к лечению ишемической болезни сердца в сочетании с почечной дисфункцией

М. В. Зыков

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово
Городская больница № 4, г. Сочи

Цель обзора: помочь врачу более аргументированно и рационально назначить терапию пациентам с ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с нарушением функции почек.

Основные положения. В обзоре приведены данные об изменении эффектов, негативном и положительном влиянии ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II, ингибитора ренина, β-адреноблокаторов, антагонистов альдостерона, блокаторов кальциевых каналов, диуретиков, статинов, ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кexинового типа 9 в условиях формирования дисфункции почек. Отмечены особенности течения и терапии анемии, а также профилактики контраст-индуцированной нефропатии у больных ИБС в сочетании с почечной дисфункцией.

Заключение. Ввиду сложного механизма развития ИБС необходим комплексный подход к лечению данной категории пациентов, учитывающий изменения в эффектах лекарственных средств в условиях почечной дисфункции.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, дисфункция почек, патогенетическая терапия.

Pathophysiological Approach to Treating Ischemic Heart Disease Accompanied by Renal Dysfunction

M. V. Zykov

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo
City Hospital No. 4, Sochi

Objective of the Review: To provide information that could help doctors make more grounded and optimal treatment decisions for patients with ischemic heart disease (IHD) accompanied by renal dysfunction.

Key Points: This review includes information about the positive and negative effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, a renin inhibitor, β-adrenoblockers, aldosterone antagonists, calcium channel blockers, diuretics, statins, and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors, and the changes in the effects of these agents in patients with renal dysfunction. The authors also summarize the specific features of anemia and special approaches to treating this disorder in IHD patients with renal dysfunction. Another part of the review focuses on the prevention of contrast-induced nephropathy in this patient population.

Conclusion: Since the underlying mechanism of IHD is complicated, management of this condition requires a combination approach that uses the information about the changes in the effects of medicinal products in patients with renal dysfunction.

Keywords: ischemic heart disease, renal dysfunction, pathogenesis-based treatment.

Почечная дисфункция (ПД) у больных ИБС встречается значительно чаще, чем в общей популяции, ее частота составляет 30–40% [47]. Пациенты с нарушением функции почек до сих пор остаются малоисследованной группой, поскольку они зачастую попадают под критерии исключения во многих рандомизированных клинических исследованиях.

Цель статьи: помочь врачу более аргументированно и рационально назначить терапию пациентам с ИБС в сочетании с нарушением функции почек.

ПД имеет сложный механизм негативного влияния на прогноз у пациентов с ИБС, компонентами которого являются назначение менее интенсивного лечения [10] и изменения фармакокинетики/фармакодинамики препаратов [21]. Поэтому для улучшения прогноза у данной категории больных необходим комплексный подход, включающий изменение образа жизни, снижение протеинурии, нормализацию АД, коррекцию дислипидемии, анемии, инсулинорезистентности, гиперсимпатикотонии, гиперурикемии. Больным ИБС в сочетании с ПД важно обеспечить как кардио-, так и нефропротекцию, поскольку патологии сердечно-сосудистой системы и почек образуют порочный круг.

Эффективность и безопасность ингибиторов АПФ (иАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) у па-

циентов с ПД и сердечно-сосудистыми заболеваниями исследуются достаточно давно, поскольку доказано прогрессирование обеих патологий на фоне активации РААС [7]. Активация РААС приводит к высвобождению ренина почками с последующим каскадом физиологических реакций. Ренин катализирует образование ангиотензина I, который затем при помощи АПФ конвертируется в активный ангиотензин II, обладающий целым рядом биологически активных свойств. Негативное влияние ангиотензина II на почки и сердечно-сосудистую систему сложно и заключается в повышении системного и внутривенного давления, стимуляции пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, кардиомиоцитов, мезангия и фибробластов почечных клубочков, процесса ремоделирования сердца, а также в активации синтеза альдостерона, высвобождения медиаторов воспаления с развитием эндотелиальной дисфункции и оксидативного стресса [7].

Нефропротективный эффект иАПФ/БРА реализуется не только посредством снижения АД, но и благодаря самостоятельному антипротеинурическому действию ввиду уменьшения концентраций ангиотензина II и альдостерона. В национальных рекомендациях по кардио- и нефропротекции 2014 г. подробно описана стратегия назначения иАПФ и БРА, которые были отнесены к препаратам первой

линии. Стоит отметить, что выдвинутая теория повышения благоприятного эффекта при комбинировании АПФ и БРА не нашла подтверждения, и такая комбинация не была рекомендована к широкому применению [5].

Не столь однозначные результаты получены при изучении третьей группы лекарственных средств, блокирующих РААС, — прямых ингибиторов ренина (препарат алискирена). С одной стороны, показано, что добавление алискирена к стандартной терапии иАПФ или БРА не улучшает сердечно-сосудистые и почечные исходы [19]. С другой стороны, имеются исследования, выявившие значительное снижение уровня натрийуретического пептида при одновременном приеме алискирена и иАПФ или БРА [30]. Алискирен как в монотерапии, так и при сочетании с иАПФ или БРА, статистически значимо уменьшает экскрецию альбумина с мочой и замедляет развитие тубулоинтерстициального фиброза [48].

В эксперименте на животных обнаружено, что алискирен снижает выраженность тубулярной атрофии [37], почечный фиброз и апоптоз после хронической почечной ишемии, а также отложение интерстициального коллагена I [43]. Показано, что как самостоятельный прием алискирена, так и комбинация его с лозартаном в сравнении с монотерапией лозартаном статистически значимо ($p < 0,02$) уменьшают концентрацию альдостерона [34], который повреждает эндотелий и ассоциируется с повышенным риском инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта, неблагоприятным их исходом [2]. Имеются данные, что прием алискирена сопровождается статистически значимым снижением уровней маркеров повреждения почек (в том числе липокалина, ассоциированного с желатинозой нейтрофилов) и предотвращает развитие нефрофиброза [22].

Все вышеперечисленные исследования являются мелкокомасштабными. В 2012 г. были опубликованы результаты крупномасштабного исследования применения алискирена Aliskiren Trial In Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Disease Endpoints (ALTITUDE), включившего более 8000 пациентов, в котором сочетанный прием алискирена и иАПФ или БРА не только не улучшал прогноз, но и приводил к увеличению риска развития нежелательных явлений [29]. Данные именно этого исследования легли в основу рекомендаций, согласно которым комбинация алискирена с иАПФ или БРА нецелесообразна. Однако стоит отметить, что результаты исследования ALTITUDE могут быть обусловлены высокими дозами алискирена (300 мг/сут), иАПФ и БРА.

Необходимость дальнейшего изучения прямого ингибитора ренина диктуется тем, что получены данные о самостоятельной негативной роли ренина/проренина, которая реализуется при связывании данных веществ с рецепторами ренина/проренина и проявляется фиброзом, гипертрофией и апоптозом клеток. При этом вышеописанные механизмы действуют на фоне приема иАПФ или БРА [12]. Есть также данные, что терапия иАПФ или БРА ведет к компенсаторному увеличению концентрации ренина/проренина [40]. Его прямой ингибитор не только снижает активность ренина сыворотки с уменьшением образования ангиотензина I, II и альдостерона, но и связывает плазменный проренин, препятствует соединению ренина/проренина со специфическими рецепторами [1].

Остальные лекарственные средства, такие как антагонисты альдостерона, блокаторы кальциевых каналов (БКК), β -адреноблокаторы (БАБ), петлевые и тиазидные диуретики, отнесены, согласно российским рекомендациям, к препаратам вспомогательного ряда [5], которые обеспечивают нефропротекцию благодаря нормализации АД. Однако стоит

отметить, что все эти группы препаратов имеют и самостоятельные эффекты.

Известно, что при хронической болезни почек (ХБП) происходит задержка солей и жидкости, приводящая к повышению АД, что делает применение диуретиков патогномичным. Назначение диуретиков в дополнение к иАПФ или БРА статистически значимо снижает уровни АД и альбуминурии. Но следует помнить, что у больных со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м² эффективность тиазидных диуретиков значительно уменьшается и растет риск развития неблагоприятных эффектов. Пациентам с выраженной ПД необходимо назначать петлевые диуретики [5].

БАБ блокируют действие симпатoadренальной системы, которое ведет к усугублению ПД, она избыточно активирована у пациентов с ХБП и ИБС [33]. При приеме БАБ также снижается активность РААС благодаря блокированию адренергических рецепторов юстагломерулярного аппарата почки и уменьшению выработки ренина. Эти действия в большей степени выражены у карведилола [32]. С другой стороны, известны эффекты БАБ, ухудшающие почечную перфузию, что может усугублять ПД [35]. Скорее всего, столь неоднозначные результаты исследований обусловлены различиями в фармакологических свойствах БАБ, которые по-разному влияют на почечную гемодинамику, и рядом других свойств [32]. Липофильные БАБ подвергаются метаболизму в печени и в незначительном количестве экскретируются почками, тогда как гидрофильные, напротив, выделяются преимущественно почками, что может приводить к значительному колебанию их концентрации в крови у пациентов с ПД [3].

Антагонисты альдостерона необходимо назначать пациентам с ПД с осторожностью, поскольку их прием способен привести к гипотонии и гиперкалиемии, что требует тщательного мониторинга АД и уровней электролитов крови [17]. Показано, что антагонисты альдостерона оказывают антиальбуминурическое, антигипертензивное и антифибротическое действия, благодаря чему снижают скорость прогрессирования ПД. Эффективность данной группы препаратов может объясняться и альдостероновым «провалом» на фоне приема иАПФ или БРА, характеризующимся возвращением к исходной концентрации альдостерона у 50% пациентов после месяца регулярного приема иАПФ или БРА [6].

Нефропротективный эффект БКК обусловлен в основном снижением системного АД. Однако имеются данные, что внутриклеточный кальций влияет на ряд процессов, участвующих в возникновении нефропатии. Известно, что при повышении концентрации внутриклеточного кальция усиливается пролиферативное и гемодинамическое действие некоторых цитокинов и ангиотензина II, что ведет к развитию гломерулосклероза. Повреждение плазматических мембран (например, под воздействием ишемии) приводит к перегрузке клеток кальцием, а это ухудшает клеточное дыхание, вызывает повреждение и апоптоз клеток с развитием некроза почечной ткани.

Применение БКК способно снижать интенсивность указанных процессов, поскольку данные препараты блокируют попадание кальция в клетку. Описано влияние БКК на почечную гемодинамику, которое отличается у дигидро- и недигидропиридиновых БКК. Дигидропиридиновые БКК расширяют афферентные артериолы почечных клубочков, при этом повышается гидростатическое давление в капиллярах клубочков и усугубляется протеинурия. Данный эффект нивелируется применением иАПФ. Недигидропиридиновые БКК в меньшей степени влияют на тонус афферентных артериол

и не приводят к усилению протеинурии. Имеются данные, что независимо от снижения АД недигидропиридиновые БКК уменьшают проницаемость гломерулярной базальной мембраны для макромолекул [9]. БКК дигидропиридинового ряда также стимулируют симпатическую активность, которая негативно сказывается на функции почек [33].

Известно, что повреждение почек сопровождается дислипидемией, возрастанием в крови уровней провоспалительных цитокинов, дисфункцией эндотелия, оказывающими негативное действие на сердечно-сосудистую систему [4, 17]. Есть данные о связи ПД с нестабильным фенотипом атеросклеротической бляшки и более выраженным атеросклерозом [20]. Липотоксичность обсуждается как один из возможных механизмов повреждения почек [39]. Все это делает актуальным анализ возможности приема статинов больными ИБС в сочетании с ПД, поскольку именно этот класс препаратов не только благоприятно влияет на липидный профиль крови, но и обладает рядом плейотропных эффектов.

Показано протективное действие статинов в отношении развития сердечно-сосудистых и ренальных неблагоприятных исходов у больных ХБП [42]. Для пациентов, находящихся на гемодиализе, результаты исследований не столь однозначны [38]. Ряд авторов предприняли попытки объяснить отсутствие эффекта от приема статинов у больных терминальной ХБП. Имеются исследования, установившие в экспериментах на животных, что в условиях уремии активность и экспрессия ГМГ-КоА-редуктазы не изменены в печени, но значительно снижены в почках и стенках сосудов [26]. Возможно, что основными причинами прогрессирования и неблагоприятного течения атеросклероза у данной категории больных являются оксидативный стресс, воспаление, дефицит ЛПВП и их дисфункция [4, 17]. Есть также сведения о развитии резистентности к статинам в условиях воспаления [14].

При изучении дозировок статинов получены противоречивые данные. С одной стороны, при ПД существует риск развития статин-индуцированной миопатии [18], что требует уменьшения дозы статинов. С другой стороны, I. Holme и соавт. (2010) отметили различное действие высоких доз статинов у пациентов с ПД и без нее [23]. Результаты метаанализа в популяции больных ХБП показали эффективность и безопасность приема высоких доз аторвастатина (80 мг/сут) и розувастатина (20–40 мг/сут) для снижения риска инсульта у пациентов с ПД, не находящихся на заместительной терапии. В плане предотвращения смерти, ИМ, сердечной недостаточности однозначных данных не получено [49]. В исследовании Treating to New Targets, в которое включали больных ИБС с ПД (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²), показана большая эффективность аторвастатина в дозе 80 мг/сут в сравнении с 10 мг/сут для предотвращения смерти/ИМ/инсульта. К тому же доза 80 мг/сут оказывала статистически значимо лучший прогностический эффект у пациентов с ХБП, чем у лиц с нормальной функцией почек (частота неблагоприятных исходов снижалась в группе ХБП на 32%, в группе без ХБП — на 15%). Статистически значимых различий в развитии побочных эффектов аторвастатина в зависимости от дозы и наличия либо отсутствия ХБП не выявлено [41]. В исследовании Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine, в которое были включены 12 064 пациента с ИМ в анамнезе, применение симвастатина в дозе 80 мг/сут не показало статистически значимого преимущества перед таковым в дозе 20 мг/сут для предотвращения смерти/ИМ/инсульта/реваскуляризации в течение 6–7 лет наблюдения. Отмечено

также повышение риска развития миопатии на фоне приема высоких доз симвастатина с 0,03% до 0,9% [11].

Среди всех представителей класса статинов наиболее часто используются симвастатин, аторвастатин и розувастатин. Необходимо отметить, что симвастатин относится к пролекарствам и требует гидролиза в печени при помощи изоферментов СYP3A4, СYP3A5 и СYP3A7 для образования активной формы, тогда как аторва- и розувастатин являются активными формами. Это дает основание предполагать различную эффективность перечисленных статинов у пациентов с ПД, поскольку у больных ХБП снижены активность и экспрессия ферментов P450 (в том числе СYP3A4, СYP3A5 и СYP3A7) [50]. По данным M. Natsuaki и соавт. (2012), прием статинов после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) статистически значимо ($p = 0,0002$) уменьшает частоту смерти/ИМ/инсульта в группах пациентов не только с нормальной, но и со сниженной (СКФ > 30 мл/мин/1,73 м²) функцией почек [31]. Показано, что аторвастатин имеет ряд преимуществ перед розувастатином у больных ИБС в сочетании с ПД [16].

Существует определенный алгоритм назначения препаратов для снижения уровня липидов крови у больных ХБП, разработанный экспертами Kidney Disease. Improving Global Outcomes (KDIGO). Больным в возрасте ≥ 50 лет с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² (кроме пациентов на диализе или после трансплантации почки) показан сочетанный прием низких доз статинов (симвастатина 20 мг/сут) с эзетимибом в дозе 10 мг/сут, поскольку это приводит к статистически значимому снижению уровня ЛПНП и частоты неблагоприятных атеросклеротических событий (в основном инсультов и реваскуляризации миокарда) [17].

К другим группам препаратов, изучаемым как средства для улучшения липидного профиля у больных ХБП, относятся фибраты, никотиновая кислота, ω 3-полиненасыщенные кислоты. Однако они не нашли широкого применения.

В настоящее время активно исследуется новый класс препаратов — ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9). PCSK9 связывает рецепторы ЛПНП, что ведет к снижению уровня их метаболизма и повышению концентрации в крови. Ингибитор PCSK9, соответственно, блокирует данную конвертазу, усиливает метаболизм ЛПНП и уменьшает их уровень в крови. Изучение этого класса препаратов особенно важно для больных ИБС в сочетании с ПД, поскольку снижение концентрации ЛПНП имеет важнейшее протективное значение в отношении не только развития и течения сердечно-сосудистых заболеваний, но и прогрессирования ПД [15]. Исследование ингибиторов PCSK9 также представляется актуальным ввиду имеющихся данных о повышении концентрации сывороточной PCSK9 как на фоне приема высоких доз статинов [45], так и на фоне ПД [24]. В настоящее время блокаторы PCSK9 показали свою эффективность и для улучшения липидного профиля крови [13, 28], и для профилактики сердечно-сосудистых событий у пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями, высоким риском их развития и неэффективностью статинов в максимально переносимой дозе [36].

Еще одним фактором, значительно отягощающим прогноз у больных ИБС и ПД, является анемия [27], что делает необходимой коррекцию уровня гемоглобина у данной категории пациентов. Патогенез нефрогенной анемии достаточно сложен и связан с дефицитом или неэффективностью эритропоэтина, дефицитом железа, повреждающим воздействием уремических токсинов, кровопотерей и др. Снижение выработки

почками эритропоэтина играет основную роль в возникновении анемии при ХБП. Анемия, являясь причиной гипоксии тканей, ухудшает функцию почек и сердечно-сосудистой системы. По данным Российских национальных рекомендаций по диагностике и лечению анемии при ХБП в редакции 2014 г., целевой уровень гемоглобина для всех пациентов с ХБП установлен в диапазоне 10–12 г/дл, а лечение рекомбинантным человеческим эритропоэтином следует начинать лишь при снижении уровня гемоглобина до 9–10 г/дл [8].

В настоящее время в кардиологии активно используются методы визуализации коронарных артерий с применением контрастных веществ, которые, по сведениям многих авторов, приводят к ухудшению функции почек ввиду развития контраст-индуцированной нефропатии (КИН). Частота КИН в среднем составляет 10,5%. ХБП — основной фактор риска появления КИН. Внимание к данной патологии обусловлено ее связью с высоким риском неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных исходов после ЧКВ [25]. Экспертами KDIGO (2012) был разработан алгоритм профилактики КИН, включающий назначение максимальных доз статинов, а также проведение гидратации (особенно если исходная СКФ < 40 мл/мин/1,73 м²) изотоническим раствором хлорида натрия, начиная примерно за 12 часов до процедуры, связанной с введением контрастного вещества, и продолжая как минимум 24 часа после нее, что может предотвратить как нарушения внутривисцеральной гемодинамики, так и прямое тубулотоксическое действие рентген-контрастного препарата. Гидратация

также способствует подавлению секреции вазопрессина, ингибированию РААС, повышению синтеза почечных простагландинов, ограничению повреждения клеток за счет разведения контраста [25]. Важными немедикаментозными факторами, влияющими на риск развития острого поражения почек, являются выбранный тип контрастного препарата и его объем [44]. Однако стоит отметить, что в настоящее время данные о частоте развития КИН завышены, поскольку ухудшение функции почек после коронароангиографии и ЧКВ может быть обусловлено как временными нарушениями гемодинамики, так и микроэмболиями в почку из-за микротравм аорты при введении катетера. Не исключается, что пациенты, подвергшиеся интервенционному вмешательству, изначально имеют более тяжелый соматический статус [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании приведенных выше современных данных можно сделать вывод о наличии важных особенностей действия основных групп препаратов, применяемых для лечения ишемической болезни сердца (ИБС), у больных с нарушением функции почек. Ввиду сложного механизма развития ИБС необходим комплексный подход к терапии данной категории пациентов, учитывающий изменения в эффектах лекарственных средств в условиях почечной дисфункции. В данной работе не рассматривалось назначение антитромботических препаратов, так как эта не менее актуальная тема будет представлена в следующем обзоре.

ЛИТЕРАТУРА

1. Григоренко В. Р., Палиенко Е. А., Пионова Е. Н. Перспективы применения прямого ингибитора ренина — алискирена // *Eur. Student Sci. J.* 2014. Vol. 2. URL: sjes.esrae.ru/21-251 (дата обращения — 26.10.2015).
2. Дралова О. В., Максимов М. Л., Дербенцева Е. А., Ермолаева А. С. и др. Альдостерон как маркер дисфункции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и коррекция его уровня у больных артериальной гипертензией II–III степени и хронической болезнью почек // *Эксперим. и клин. фармакология.* 2011. Т. 74. № 4. С. 14–17.
3. Жернакова Ю. В., Чазова И. Е. Роль β-адреноблокаторов в лечении артериальной гипертензии: что мы знаем сегодня // *Системные гипертензии.* 2015. Т. 12. № 1. С. 10–18.
4. Курапова М. В., Низямова А. Р., Ромашева Е. П., Давыдкин И. Л. Эндотелиальная дисфункция у больных хронической болезнью почек // *Изв. Самарского научного центра РАН.* 2013. Т. 15. № 3. С. 1823–1826.
5. Моисеев В. С., Мухин Н. А., Смирнов А. В., Кобалава Ж. Д. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Клинические рекомендации // *Рос. кардиол. журн.* 2014. Т. 8. № 112. С. 7–37.
6. Шестакова М. В. Активность ренин-ангиотензиновой системы (РАС) жировой ткани: метаболические эффекты блокады РАС // *Ожирение и метаболизм.* 2011. № 1. С. 21–25.
7. Шестакова М. В. Роль тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии метаболического синдрома, сахарного диабета и его сосудистых осложнений (пленарная лекция) // *Сахарный диабет.* 2010. № 3. С. 14–19.
8. Шило В. Ю., Добронравов В. А., Ермоленко В. М., Земченков А. Ю. и др. Обновленные российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек в редакции 2014 года. URL: http://www.nephro.ru/content/files/anemia_russian_2014.pdf (дата обращения — 03.12.2015).
9. Шляхова И. В., Саламахина Ю. М., Ефремова О. А., Камышников Л. А. Место блокаторов кальциевых каналов в лечении и профилактике хронической болезни почек при сопутствующей кардиоваскулярной патологии (на примере эссенциальной артериальной гипертензии) // *Науч. ведомости БелГУ. Серия «Медицина. Фармация».* 2013. Т. 24. № 25. С. 5–8.

10. Al Faleh H. F., Alsuwaida A. O., Ullah A., Hersi A. et al. Glomerular filtration rate estimated by the CKD-EPI formula is a powerful predictor of in-hospital adverse clinical outcomes after an acute coronary syndrome // *Angiology.* 2012. Vol. 63. N 2. P. 119–126.
11. Armitage J., Bowman L., Wallendszus K., Bulbulia R. et al. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial // *Lancet.* 2010. Vol. 376. N 9753. P. 1658–1669.
12. Batenburg W. W., Danser A. H. J. (Pro)renin and its receptors: pathophysiological implications // *Clin. Sci.* 2012. Vol. 123. N 3. P. 121–133.
13. Cannon C. P., Cariou B., Blom D., McKenney J. M. et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomised controlled trial // *Eur. Heart J.* 2015. Vol. 36. N. 19. P. 1186–1194.
14. Chen Y., Zhao L., Li Q., Wheeler D. C. et al. Inflammatory stress reduces the effectiveness of statins in the kidney by disrupting HMGCoA reductase feedback regulation // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014. Vol. 29. N 10. P. 1864–1878.
15. De Lemos J., Braunwald E., Blazing M., Murphy S. et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials // *Lancet.* 2012. Vol. 380. N 9841. P. 581–590.
16. Di Nicolantonio J. J., Lavie C. J., Serebruany V. L., O’Keefe J. H. Statin wars: the heavyweight match — atorvastatin versus rosuvastatin for the treatment of atherosclerosis, heart failure, and chronic kidney disease // *Postgrad. Med.* 2013. Vol. 125. N 1. P. 7–16.
17. Eknoyan G., Lameire N., Eckardt K. U., Kasiske B. L. et al. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease // *Kidney Int. Suppl.* 2013. Vol. 3. N 3. P. 259–305.
18. Fernandez G., Spatz E. S., Jablecki C., Phillips P. S. Statin myopathy: a common dilemma not reflected in clinical trials // *Cleveland Clin. J. Med.* 2011. Vol. 78. N 6. P. 393–403.
19. Gheorghiade M., Bohm M., Greene S. J., Fonarow G. C. et al. Effect of aliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure: the ASTRONAUT randomized trial // *JAMA.* 2013. Vol. 309. N 11. P. 1125–1135.

20. Go A. S., Bansal N., Hlatky M. A., Lathon P. V. et al. Chronic kidney disease and risk of presenting with acute myocardial infarction versus stable exertional angina in adults with coronary heart disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011. Vol. 58. N 15. P. 1600–1607.
21. Gugliucci A., Kinugasa E., Kotani K., Caccavello R. et al. Serum paraoxonase 1 (PON1) lactonase activity is lower in end-stage renal disease patients than in healthy control subjects and increases after hemodialysis // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2011. Vol. 49. N 1. P. 61–67.
22. Hammad F. T., Al-Salam S., Lubbad L. Does aliskiren protect the kidney following ischemia reperfusion injury? // *Physiol. Res.* 2013. Vol. 62. N 6. P. 681–690.
23. Holme I., Fayyad R., Faergeman O., Kastelein J. J. et al. Cardiovascular outcomes and their relationships to lipoprotein components in patients with and without chronic kidney disease: results from the IDEAL trial // *J. Intern. Med.* 2010. Vol. 267. N 6. P. 567–575.
24. Jin K., Park B. S., Kim Y. W., Vaziri N. D. et al. Plasma PCSK9 in nephrotic syndrome and in peritoneal dialysis: a cross-sectional study // *Am. J. Kidney Dis.* 2014. Vol. 63. N 4. P. 584–589.
25. Kellum J. A., Aspelin P., Barsoum R. S., Burdman E. A. et al. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury // *Kidney Int. Suppl.* 2012. Vol. 2. N 1. P. 1–138.
26. Kim H. J., Moradi H., Vaziri N. D. Renal mass reduction results in accumulation of lipids and dysregulation of lipid regulatory proteins in the remnant kidney // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2009. Vol. 296. N 6. P. F1297–F1306.
27. Kitai Y., Ozasa N., Morimoto T. Prognostic implications of anemia with or without chronic kidney disease in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention // *Int. J. Cardiol.* 2013. Vol. 168. N 6. P. 5221–5228.
28. Li C., Lin L., Zhang W., Zhou L. et al. Efficiency and safety of proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody on hypercholesterolemia: a meta-analysis of 20 randomized controlled trials // *J. Am. Heart Assoc.* 2015. Vol. 4. N 6. P. e001937.
29. McMurray J. J., Abraham W. T., Dickstein K., Køber L. et al. Aliskiren, ALTITUDE, and the implications for ATMOSPHERE // *Eur. J. Heart Fail.* 2012. Vol. 14. N 4. P. 341–343.
30. McMurray J. J., Pitt B., Latini R., Maggioni A. P. et al. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure // *Circ. Heart Fail.* 2008. Vol. 1. N 1. P. 17–24.
31. Natsuaki M., Furukawa Y., Morimoto T., Sakata R. et al. Renal function and effect of statin therapy on cardiovascular outcomes in patients undergoing coronary revascularization (from the CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2) // *Am. J. Cardiol.* 2012. Vol. 110. N 11. P. 1568–1577.
32. Oriajfo S. E., Oriajfo N., Oriajfo M., Iruolagbe C. et al. Cellular and molecular mechanisms of the enhanced survival benefits of the β 1-adrenoceptor biased agonist, carvedilol, in diabetic cardiomyopathy with heart failure: a case report and literature review // *Int. Res. J. Pharm. Pharmacol.* 2015. Vol. 5. N 2. P. 032–047.
33. Petras D., Koutrotsos K., Kordalis A., Tsioufis C. et al. The role of sympathetic nervous system in the progression of chronic kidney disease in the era of catheter based sympathetic renal denervation // *Curr. Clin. Pharmacol.* 2013. Vol. 8. N 3. P. 197–205.
34. Pouleur A. C., Uno H., Prescott M. F., Desai A. et al. Suppression of aldosterone mediates regression of left ventricular hypertrophy in patients with hypertension // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2011. Vol. 12. N 4. P. 483–490.
35. Ptinopoulou A. G., Pikilidou M. I., Lasaridis A. N. The effect of antihypertensive drugs on chronic kidney disease: a comprehensive review // *Hypertens. Res.* 2013. Vol. 36. N 2. P. 91–101.
36. Robinson J. G., Farnier M., Krempf M., Bergeron J. et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 372. N 16. P. 1489–1499.
37. Rusai K., Schmaderer C., Hermans J. J., Lutz J. et al. Direct renin inhibition in a rat model of chronic allograft injury // *Transplantation.* 2011. Vol. 92. N 9. P. 999–1004.
38. Rysz J., Gluba-Brzózka A., Banach M., Więcek A. Should we use statins in all patients with chronic kidney disease without dialysis therapy? The current state of knowledge // *Int. Urol. Nephrol.* 2015. Vol. 47. N 5. P. 805–813.
39. Schaeffner E. S., Kurth T., Curhan G. C., Glynn R. J. et al. Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003. Vol. 14. N 8. P. 2084–2091.
40. Sealey J. E., Alderman M. H., Furberg C. D., Laragh J. H. Renin-angiotensin system blockers may create more risk than reward for sodium-depleted cardiovascular patients with high plasma renin levels // *Am. J. Hypertens.* 2013. Vol. 26. N 6. P. 727–738.
41. Shepherd J., Kastelein J. J., Bitner V., Deedwania P. et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008. Vol. 51. N 15. P. 1448–1454.
42. Stone N. J., Robinson J., Lichtenstein A. H., Merz C. N. B. et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *Circulation.* 2014. Vol. 129. N 25. P. S1–S45.
43. Sun C. Y., Cherng W. J., Jian H. Z., Hsu H. H. et al. Aliskiren reduced renal fibrosis in mice with chronic ischemic kidney injury-beyond the direct renin inhibition // *Hypertens. Res.* 2012. Vol. 35. N 3. P. 304–311.
44. Tunuguntla A., Daneault B., Kirtane A. J. Novel use of the GuidelinER catheter to minimize contrast use during PCI in a patient with chronic kidney disease // *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2012. Vol. 80. N 3. P. 453–455.
45. Welder G., Zineh I., Pacanowski M. A., Troutt J. S. et al. High-dose atorvastatin causes a rapid sustained increase in human serum PCSK9 and disrupts its correlation with LDL cholesterol // *J. Lipid. Res.* 2010. Vol. 51. N 9. P. 2714–2721.
46. Wichmann J. L., Katzberg R. W., Litwin S. E., Zwerner P. L. et al. Contrast-induced nephropathy // *Circulation.* 2015. Vol. 132. N 20. P. 1931–1936.
47. Windecker S., Kolh P., Alfonso F., Collet J. P. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // *Eur. Heart J.* 2014. Vol. 35. N 37. P. 2541–2619.
48. Wu M. T., Tung S. C., Hsu K. T., Lee C. T. Aliskiren add-on therapy effectively reduces proteinuria in chronic kidney disease: an open-label prospective trial // *J. Renin Angiotensin Aldosterone System.* 2014. Vol. 15. N 3. P. 271–277.
49. Yan Y. L., Qiu B., Wang J., Deng S. B. et al. High-intensity statin therapy in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis // *BMJ Open.* 2015. Vol. 5. N 5. P. e006886.
50. Yeung C. K., Shen D. D., Thummel K. E., Himmelfarb J. Effects of chronic kidney disease and uremia on hepatic drug metabolism and transport // *Kidney Int.* 2014. Vol. 85. N 3. P. 522–528. 

Библиографическая ссылка:

Зыков М. В. Патофизиологический подход к лечению ишемической болезни сердца в сочетании с почечной дисфункцией // *Доктор.Ру.* 2016. № 2 (119). С. 22–26.