

Эффективность двухкомпонентной блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы после трансплантации почки у пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью

А.А.Останина¹, И.В.Фомин², Д.С.Поляков², К.С.Липатов³, Г.А.Щербакова³

¹МБУЗ Городская больница №1. 663321, Россия, Норильск, п/о Оганер;

²ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России. 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1;

³ФБУЗ Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России. 603001, Россия, Нижний Новгород, Нижневолжская наб., д. 2

Проведено исследование по определению эффективности и безопасности снижения артериального давления (АД) у больных после трансплантации почки с использованием двухкомпонентной блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). В течение полугода после трансплантации почки отмечается у 51,6% пациентов синдром ускользания контроля АД; 13 пациентов после трансплантации (69,2% мужчин и 30,8% женщин; средний возраст 34,7±11,8 года), имеющих хронический гломерулонефрит (100% случаев) как основную причину терминальной стадии хронической болезни почек, после подписания информированного согласия начали принимать алискирен в дозе 150–300 мг в комбинации с сартаном и антагонистом кальция. В течение 2 мес лечения установлена нормализация АД до АД<130/80 мм рт. ст. Выявлены прямая достоверная корреляционная зависимость между снижением АД и ухудшением функции трансплантата за счет снижения скорости клубочковой фильтрации, тенденция к повышению индекса резистентности дуговых и центральных сосудов трансплантированной почки, увеличения протеинурии. Двухмесячная терапия алискиреном и сартаном оказалась безопасной в плане действия на минеральный, углеводный, белковый обмены.

Ключевые слова: трансплантация почки, артериальная гипертензия, комбинированная гипотензивная терапия.

✉fomin-i@yandex.ru

Для цитирования: Останина А.А., Фомин И.В., Поляков Д.С. и др. Эффективность двухкомпонентной блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы после трансплантации почки у пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью. Кардиосоматика. 2015; 6 (4): 22–27.

The effectiveness of a two-component renin-angiotensin aldosterone system blockade after renal transplantation in patients with chronic terminal renal failure

A.A.Ostanina¹, I.V.Fomin², D.S.Polyakov², K.S.Lipatov³, G.A.Shcherbakova³

¹City Hospital №1. 663321, Russian Federation, Norilsk, p/o Oganer;

²Nizhny Novgorod State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 603005, Russian Federation, Nizhny Novgorod, pl. Minina I Pozharskogo, d. 10/1;

³Volga District Medical Centre under Federal Medical and Biological Agency of Russia. 603001, Russian Federation, Nizhny Novgorod, Nizhnevolzhskaya nab., d. 2

Conducted a study to determine the effectiveness of blood pressure (BP) control in patients after renal transplantation using a two renin-angiotensin aldosterone system (RAAS) blockade. Within 6 months after kidney transplantation is observed syndrome uncontrolled blood pressure (BP) in 51.6% patients; 13 transplant patients (69.2% men and 30.8% women; mean age 34.7±11.8 years) had chronic glomerulonephritis (100% of cases) as the main cause of end-stage chronic kidney disease. Patients received a dose of aliskiren 150–300 mg in combination with a sartans and calcium antagonist after signing informed consent. Within 2 months of treatment there was a significant deterioration in graft function in achieving optimal BP<130/80 mm Hg. The study showed a significant decrease glomerular filtration rate, uptrend resistance index arc and central vessels of the transplanted kidney, increasing proteinuria. The 2–3 therapy aliskiren and angiotensin receptor blockers was safe in terms of effect on the mineral, carbohydrate, protein exchanges.

Key words: kidney transplantation, arterial hypertension, combination therapy.

✉fomin-i@yandex.ru

For citation: Ostanina A.A., Fomin I.V., Polyakov D.S. et al. The effectiveness of a two-component renin-angiotensin aldosterone system blockade after renal transplantation in patients with chronic terminal renal failure. Cardiosomatics. 2015; 6 (4): 22–27.

Лечение терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП) включает в себя два этапа: хронический программный гемодиализ или

трансплантация почки (ТП). Второй метод заместительной терапии становится все более востребованным, не только за счет увеличения числа больных с

терминальной стадией ХБП, но и применения в последнее время более эффективной и безопасной иммуносупрессивной терапии после трансплантации [1, 2].

Структура рисков отторжения трансплантированной почки в последние 30 лет значительно изменилась. Стремительно увеличивается вес комбинации сердечно-сосудистых факторов риска (ССФР) как у реципиента, так и донора [3, 4], которые могут достигать до 30% в течение 5 лет после операции [5]. ССФР в плане отторжения трансплантированной почки могут сейчас конкурировать с техникой пересадки почки [6, 7], проведением неадекватной иммуносупрессии и присутствием высокого титра носительства вирусных или бактериальных инфекций [8, 9]. Наличие большого количества ССФР и формирующаяся артериальная гипертензия (АГ), а также сахарный диабет при использовании в базисной терапии высоких доз глюкокортикостероидов и циклоспорина А провоцирует риски сердечно-сосудистой смертности [10, 11], что в современной структуре смертности после ТП уже занимает не последнее место [12].

Одной из важнейших причин отторжений трансплантата и раннего формирования сердечно-сосудистых осложнений является АГ. АГ после ТП наблюдается существенно чаще, чем в общей популяции, и достигает после операции 60–80%, а в последующие 5 лет может достигать 85–90% [13–15].

Эффективный контроль АД у больных после проведенной трансплантации остается важной задачей и часто требует комбинированной гипотензивной терапии [16, 17]. Часто здоровая донорская почка пересаживается в организм реципиента, у которого значительно активизирована ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) в системах и органах мишеней за счет имеющейся тяжелой почечной недостаточности [18]. Проводимый гемодиализ до трансплантации, несомненно, значительно повышает активность РААС и быстро провоцирует поражения органов-мишеней [19].

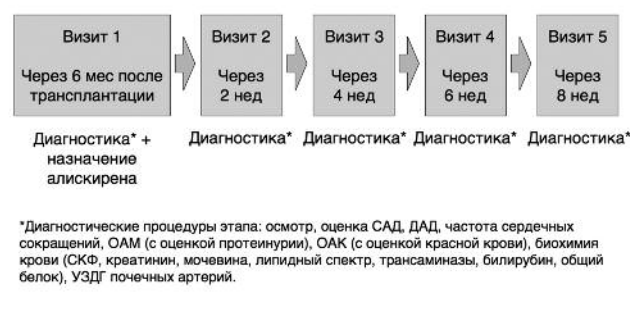
Ранее проводились исследования по применению двойной блокады РААС при лечении больных АГ, имеющих нефропатию, в которых выявлена органопротекция [20–22]. Мы провели исследование по оценке безопасности и эффективности применения двухкомпонентной блокады РААС с использованием алискирена на показатели состояния почечного кровотока трансплантированной почки, белкового, минерального, углеводного и липидного обменов у больных с терминальной стадией ХБП после проведения трансплантации здоровой почки.

Цель исследования – изучить динамику некоторых функций трансплантированной почки у пациентов с неэффективно леченной АГ и ХБП терминальной стадии при применении двухкомпонентной блокады РААС с использованием алискирена.

Материалы и методы

После ТП и подбора эффективной иммуносупрессии через 6 мес пациенты вызывались в клинику для определения эффективности контроля артериального давления (АД). В случае выявления повышенного уровня АД (>130/80 мм рт. ст.) пациенту предлагалось принять участие в исследовании достижения эффективного контроля АД с использованием двухкомпонентной блокады РААС. После ознакомления с информированным согласием и его подписанием больному назначался алискирен в дозе 150–300 мг/сут на

Рис. 1. Дизайн исследования.



фоне принимаемой среднесуточной дозы сартана и антагониста кальция, комбинацию которых уже принимали в течение $6,3 \pm 0,2$ мес после трансплантации.

Исследование рассчитано на 8 нед терапии с проведением 5 визитов каждые 2 нед (рис. 1).

На каждом визите осуществлялся клинический и лабораторно-инструментальный контроль эффективности и безопасности терапии алискиреном, который включал в себя опрос, измерение антропометрических данных, измерение уровня АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС), исследование показателей общего анализа крови (ОАК) и мочи (ОАМ), оценка биохимического анализа крови (креатинин, аспаратаминотрансфераза – АСТ, аланинаминотрансфераза – АЛТ, глюкоза, натрий, калий, кальций, липидный спектр, общий билирубин, α -амилаза, общий белок, С-реактивный белок).

Оценка нефропротективного эффекта алискирена осуществлялась на основании связи между интенсивностью снижения уровня систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) и динамикой наличия белка в моче, расчетной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), показателя индекса резистентности (ИР) центральной и дуговых артерий по данным ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) почечных сосудов.

Статистическая обработка материала

Для определения достоверности различий между группами использовались критерии Стьюдента, дисперсионный анализ ANOVA (в случае параметрического распределения величин) и критерий χ^2 (при непараметрическом распределении величин).

Для проведения регрессионного анализа между параметрическими переменными использовались линейная и квадратичная регрессионные модели. В качестве критерия, определяющего силу связи переменных в описываемой модели, применялся коэффициент детерминации (F^2). Результаты проверки гипотезы считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты

Общее число больных, включенных в исследование, составило 13 человек: 69,2% (9 пациентов) мужчин и 30,8% (4 исследуемых) женщин. Средний возраст группы равен $34,7 \pm 11,8$ года. В группу неэффективно контролируемых АД были включены пациенты, основной причиной для ТП оказался хронический гломерулонефрит (100% случаев).

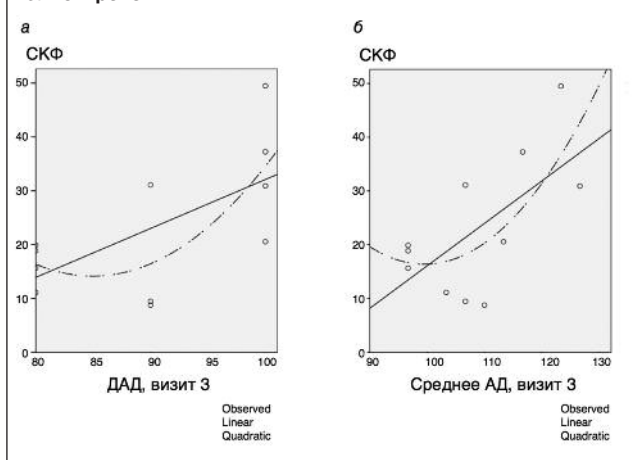
При анализе факторов сердечно-сосудистого риска на каждого мужчину, прошедшего ТП, приходилось 3,6 ФР, а на каждую женщину – 3,5 ФР. В 100% случаев до оперативного вмешательства имелись АГ и дислипидемия. У всех пациентов выявлены гипертрофия левого желудочка и увеличение показателя толщины интима-медиа.

Таблица 1. Динамика уровней АД, СКФ и ИР почечных артерий на фоне терапии алискиреном после ТП

Показатель	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5
САД, мм рт. ст.	160,0±18,4	148,6±12,7	146,4±16,3	137,7±10,8	127,3±6,8
ДАД, мм рт. ст.	95,5±12,1	89,1±7,0	90,0±8,9	82,3±7,5	75,5±4,7
p САД*	–	0,02	0,03	0,002	<0,001
p ДАД*	–	0,13	0,17	0,009	<0,001
СКФ	60,9±13,2	58,4±12,1	58,4±13,4	54,3±8,0	52,3±9,1
p*	–	0,28	0,21	0,01	<0,001
RI почечной артерии	0,69±0,09	0,67±0,07	0,63±0,04	0,69±0,07	0,67±0,09
p*	–	0,49	0,09	0,56	0,74
RI дуговых артерий	0,64±0,13	0,67±0,03	0,70±0,06	0,69±0,04	0,69±0,06
p*	–	0,40	0,22	0,19	0,28

*Статистическая достоверность различий (p) для показателей указана по сравнению с визитом 1.

Рис. 2. Регрессионная модель зависимости между СКФ и уровнями ДАД и среднего АД на фоне терапии алискиреном.



Продолжительность терминальной стадии ХБП у больных составила 4,0±4,8 года (от 2 до 20 лет). До проведения ТП все пациенты прошли этап программного гемодиализа. Продолжительность диализного периода в группе больных составила 4,14±5,02 года (от 1 до 8 лет).

Из 31 пациента, которым проводилась активная титрация гипотензивных лекарственных средств, сразу же после операции установлены были контролируемые уровни АД, у 16 (51,6%) человек отмечен синдром ускользания контроля АД. Все больные, включенные в исследование, при выписке из стационара имели контролируемые уровни АД.

Причина ускользания эффекта контроля АД может быть связана с наличием пораженных органов-мишеней, продолжающейся иммуносупрессивной и гормональной терапией. Второй причиной неэффективного контроля АД было снижение доз препаратов на амбулаторном этапе у 22,6% пациентов (n=7). Основными гипотензивными средствами после ТП была комбинация антагонистов кальция (амлодипин в дозе 5–10 мг/сут; средняя доза 8,23±1,9 мг) и сартанов (кандесартан в дозе 16 мг/сут или валсартан в дозе 160 мг/сут) в 100% случаев. Все пациенты получали β-адреноблокаторы [бисопролол 5–10 мг/сут (среднесуточная доза 8,5±1,3 мг/сут или метопролол сукцинат – 50–100 мг/сут (среднесуточная доза 75,8±18,6 мг/сут)]. До начала терапии алискиреном каждый пациент получал по три препарата в средней терапевтической дозе. Динамика уровней АД после подключения 4-го гипотензивного средства (алискирена) представлена в табл. 1.

Средний уровень АД, выявленный на визите 1, соответствовал 2-й степени повышения АД: уровень САД составлял 160,0±18,4 мм рт. ст., а уровень ДАД – 95,5±12,1 мм рт. ст. К моменту визита 2 через 2 нед средний уровень САД достоверно снизился до 148,6±12,7 мм рт. ст. ($p=0,02$), а средний уровень ДАД – до 89,1±7,0 мм рт. ст. ($p=0,13$). К визитам 3 и 4 при применении комбинированной терапии и алискирена в дозе 300 мг отмечалось дальнейшее снижение как уровня САД – до 146,4±16,3 мм рт. ст. ($p=0,03$) и 137,7±10,8 мм рт. ст. ($p=0,002$) соответственно, так и уровня ДАД – 90,0±8,9 мм рт. ст. ($p=0,17$) и до 82,3±7,5 мм рт. ст. ($p=0,009$) соответственно. В среднем вся группа больных после ТП к моменту визита 5 достигла целевых значений уровня АД. Средний уровень САД составил 127,3±6,8 мм рт. ст. ($p<0,001$), а средний уровень ДАД – 75,5±4,7 мм рт. ст. ($p<0,001$). Обращает на себя внимание, что в течение первых 2 нед снижение САД произошло на 11,4 мм рт. ст., что указывает на выраженное потенцирующее гипотензивное действие двух блокаторов РААС.

Мы провели анализ зависимости изменений расчетной СКФ от снижения системного АД. На визите 1 показатель расчетной СКФ составил 60,9±13,2 мл/мин/1,73 м². Через 2 нед (визит 2) после начала терапии двухкомпонентной блокадой РААС на фоне снижения уровней АД фильтрационная способность почек несколько ухудшилась, была выявлена недостоверная тенденция к снижению уровня СКФ до 58,4±12,1 мл/мин/1,73 м² ($p=0,28$). Аналогичный показатель был получен и через 4 нед на фоне терапии алискиреном – 58,4±13,4 мл/мин/1,73 м² ($p=0,21$). При дальнейшем наблюдении на визите 4 (6 нед комбинированной терапии алискиреном и сартаном) мы отметили статистически значимое снижение показателя СКФ до 54,3±8,0 мл/мин/1,73 м² ($p=0,01$), а спустя 8 нед после начала терапии (визит 5) расчетный показатель СКФ уменьшился до 52,3±9,1 мл/мин/1,73 м² ($p<0,001$).

Проведенный регрессионный анализ установил, что наиболее активное влияние на показатель СКФ оказала интенсивность снижения уровней ДАД и среднего АД. Уровень САД также имел влияние на СКФ, но оно оказалось недостоверным. Анализируя данные уровней ДАД и среднего АД, мы выявили достоверную линейную регрессионную зависимость между уровнем расчетной СКФ и ДАД ($p=0,03$) и средним АД ($p=0,04$) на визите 3. Регрессионная модель зависимости между СКФ и уровнями ДАД и среднего АД у больных после трансплантации почки, получавших терапию комбинацией блокаторов РААС представлены на рис. 2.

Таблица 2. Динамика биохимических показателей и данных красной крови у пациентов на фоне терапии алискиреном после ТП

Показатель	Визит 1	Визит 5	p
Гемоглобин, г/л	129,2±17,5	142,1±23,5	0,11
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,3±0,6	4,7±0,7	0,12
АСТ, Ед/л	16,9±7,1	18±4,7	0,78
АЛТ, Ед/л	21,8±19,1	22,2±13,8	0,89
Натрий, ммоль/л	135,5±3,7	132,8±2,9	0,33
Калий, ммоль/л	4,3±0,6	3,7±0,3	0,21
Кальций, ммоль/л	1,4±0,4	1,2±0,1	0,17
Общий холестерин, ммоль/л	5,5±0,8	5,4±1,4	0,28
Триглицериды, ммоль/л	1,7±0,7	2±1,1	0,52
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,6±0,5	1,7±0,3	0,96
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	2,8±0,6	3,5±1,2	0,45
Общий белок, г/л	62,5±5,3	65,3±3,6	0,35
Альбумины, г/л	39,6±1,8	42±2,8	0,38
Глюкоза, ммоль/л	4,6±1,0	4,3±0,5	0,19

Параллельно мы провели анализ динамики показателя ИР дуговых артерий у пациентов на фоне терапии алискиреном. Результаты анализа представлены в табл. 1. К моменту визита 1 показатель ИР на уровне дуговых артерий составил $0,64 \pm 0,13$. Терапия алискиреном при интенсивном снижении АД не привела к улучшению почечного кровотока. Наоборот, на протяжении последующих визитов была отмечена недостоверная тенденция к росту ИР дуговых артерий. Через 2 нед терапии алискиреном значение ИР дуговых артерий недостоверно увеличилось – $0,67 \pm 0,03$ ($p=0,40$). К окончанию 1-го месяца терапии алискиреном (визит 3) ИР дуговых артерий продолжает увеличиваться до $0,70 \pm 0,06$ ($p=0,22$). На визитах 4 и 5 ($0,69 \pm 0,04$; $0,69 \pm 0,06$; $p=0,19$) сохранилась недостоверная тенденция к более выраженному повышению ИР по дуговым артериям. Каких-либо закономерных изменений ИР центральной артерии трансплантированной почки не было получено.

Мы провели анализ динамики показателей ОАМ: белка и удельного веса мочи. На момент начала терапии протеинурия отмечалась у 38,4% пациентов ($n=5$) и средний уровень белка в моче составлял $0,1 \pm 0,26$ г/л (разброс значений от 0,06 до 0,59 г/л). Динамика данного показателя в процессе лечения алискиреном представлена на рис. 3.

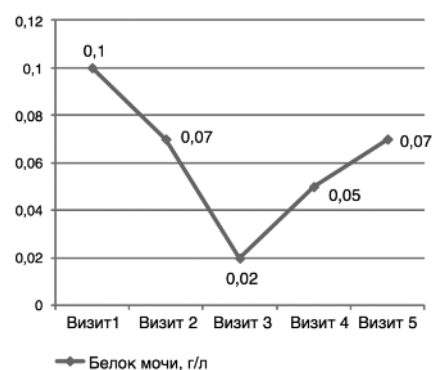
Из рис. 3 видно, что уровень протеинурии на визитах 2–3 имел тенденцию к снижению ($p>0,05$) и составил 0,07 и 0,02 г/л параллельно с уменьшением уровня САД и ДАД. Однако к проведению визитов 4 и 5 было отмечено повышение протеинурии у всех исследуемых пациентов до средней величины 0,05 и 0,07 г/л соответственно ($p>0,05$). При применении алискирена среди пациентов, не имеющих протеинурии, не обнаружено появление альбумин- или протеинурии.

Динамика показателя удельного веса мочи в группе в среднем имела тенденцию к гипостенурии: отмечалось снижение показателя с 1015 до 1009 ($p>0,05$).

Мы оценили динамику показателей белкового, углеводного, минерального и липидного обменов и показателей красной крови в течение 8 нед лечения у пациентов на фоне терапии алискиреном. Результаты анализа представлены в табл. 2.

Применение алискирена в дозе 300 мг на протяжении 2 мес у пациентов после ТП не привело к значимым изменениям уровня гемоглобина, эритроцитов, печеночных трансаминаз, калия, натрия и

Рис. 3. Динамика протеинурии на фоне терапии алискиреном у больных после ТП*.



*Статистически достоверных различий получено не было ($p>0,05$).

кальция плазмы, общего белка, альбуминов, глюкозы, общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов.

В течение 2 мес терапии алискиреном мы получили незначительное повышение уровня холестерина ЛПНП, что в последующем потребует большие дозы статинов у пациентов после ТП [22].

Полученные результаты показывали, что в течение 8 нед примененная терапия алискиреном оказалась метаболически нейтральной для биохимических показателей липидного, белкового, углеводного и минерального обменов у пациентов после ТП. Однако для убедительного доказательства этого предположения необходимо проведение дополнительного и более длительного исследования, дизайн которого включал бы в себя группу контроля.

После окончания исследования через 8 нед мы не рекомендовали продолжать терапию алискиреном, который в комбинации с сартанами может потенцировать поражение трансплантированной почки. После прекращения применения алискирена в течение 2 нед отмечено повышение АД до $151,6 \pm 7,3$ мм рт. ст., что потребовало продолжить титровать антагонисты кальция и сартаны в целях достижения целевого АД [23, 24]. Четвертым гипотензивным средством в последующем был предложен доксазозин.

Обсуждение

Комбинация 3 ССФР и более с наличием АГ у пациентов после ТП очень актуальна [25, 26]. В Российской Федерации намечается тенденция к проведению ТП у пациентов старше 50 лет, у которых причиной терминальной стадии ХБП является сама АГ или сахарный диабет. Как в первом случае, так и во втором повышаются риски сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Применение иммуносупрессоров и глюкокортикостероидов провоцирует более раннее формирование данных осложнений.

Полученные результаты работы показали, что после ТП необходим пересмотр терапии гипотензивными средствами у пациентов с АГ в течение не менее 6 мес. После операции на амбулаторном этапе отмечается ускользание эффективного контроля АД за счет накопления побочных эффектов иммуносупрессии и применения кортикостероидов [5, 22]. Параллельно отмечена неблагоприятная тенденция на амбулаторном этапе: происходит снижение доз гипотензивных средств у пациентов после операции. Наши исследования подтвердили, что более 70% пациентов потребовали пересмотра доз и комбинаций гипотензивных средств в течение года после ТП. Неэффективный контроль АД после ТП может быть связан не только с техникой операции, применения иммуносупрессии, но и выраженностью ранее сформировавшейся эссенциальной АГ в период прогрессирования терминальной стадии ХБП. Повышение АД происходило как симптом поражения почек, так и симптом формирования поражений органов мишеней.

В исследовании выявлено, что все включенные пациенты до операции имели гипертрофию левого желудочка, увеличение комплекса толщины интима-медиа. Такой современный «образ» пациента с терминальной стадией ХБП формируется за счет наличия ССФР, которые более выражено потенцируют активность РААС у лиц с терминальной стадией ХБП [27, 28].

Ранее было доказано, что при формировании поражений почек стимулируется активность РААС [29]. Идея максимально эффективной блокады РААС у данной категории пациентов всегда интересовала исследователей. В небольших исследованиях было выявлено высокое органопротективное влияние на функцию почки при использовании двухкомпонентной блокады, особенно в плане снижения протеинурии при ХБП разной этиологии. В крупных исследованиях (ONTARGET – Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial и ALTITUDE – Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiorenal Endpoints) не установлено улучшение прогноза жизни при использовании двухкомпонентной блокады РААС у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска или с диабетической нефропатией [30, 31]. В обоих исследованиях проверялась гипотеза усиления органопротекции при двойной блокаде РААС и предполагаемое снижение рисков сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. В исследования были включены больные с близким к целевому уровню АД (143/82 мм рт. ст.; ONTARGET) или высокому нормальному АД (137,3±16,2/74,1±9,8 мм рт. ст.; ALTITUDE). За счет сформировавшейся тяжелой гипотонии в обоих исследованиях установлено большее число побочных эффектов при использовании двойной блокады РААС по сравнению с плацебо, которые проявлялись острой почечной недостаточностью, гиперкалиемией.

Несмотря на ожидаемый результат снижения уровня САД и ДАД у пациентов после ТП на фоне терапии алискиреном в дозе 300 мг были выявлены статистически значимое снижение показателя СКФ, тенденция к повышению ИР на уровне дуговых артерий, тенденция к повышению протеинурии и гипостенурии. Полученные результаты были расценены нами как неблагоприятное влияние комбинации блокаторов РААС на донорскую почку. Применение комбинации блокаторов РААС даже при наличии неэффективного контроля АД не приводило к стабилизации функции трансплантированного органа. Повышение ИР дуговых артерий в трансплантированной почке оказалось более чувствительно к титрации алискирена по сравнению с показателями ИР в центральной почечной артерии. Достижение целевого АД после ТП приводило к большему обеднению кровотока в корковом веществе почки при использовании комбинации блокаторов РААС.

Приоритетным подходом к контролю АД у пациентов с АГ и ХБП после ТП остается назначение антагонистов кальция и сартанов, которые гемодинамически и органопротективно значительно стабилизируют функцию трансплантированного органа [32] и являются максимально метаболически нейтральными.

Литература/References

1. Clase CM, Garg AX, Kiberd BA. Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic Americans: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (5): 1338–49.
2. Бикбов Б.Т., Томили娜 Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2009 гг. (Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии). *Нефрология и диализ*. 2011; 13 (3). / Bikbov B.T., Tomilina N.A. Sostoianie zamestitel'noi terapii bol'nykh s khronicheskoi pochechnoi nedostatochnost'iu v Rossiiskoi Federatsii v 1998–2009 gg. (Otchet po dannym Rossiiskogo registra zamestitel'noi pochechnoi terapii). *Nefrologia i dializ*. 2011; 13 (3). [in Russian]
3. Campistol JM, Romero R, Paul J, Gutierrez-Dalmau A. Epidemiology of arterial hypertension in renal transplant patients: changes over the last decade. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (Suppl. 3): 62–6.
4. Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S et al. American Society of Transplantation. The evaluation of renal transplantation candidates: clinical practice guidelines. *Am J Transplant* 2001; 1 (Suppl. 2): 3–95.
5. Curtis JJ. Hypertensinogenic mechanism of the calcineurin inhibitors. *Curr Hypertens Rep* 2004; 4: 377–80.
6. Mangus RS, Haag BW. Stented versus nonstented extravesical ureteroneocystostomy in renal transplantation: a metaanalysis. *Am J Transplant* 2004; 4 (11): 1889–96.
7. Pampaloni F, Sanchez LJ, Bencini L, Taddei G. Simultaneous aortoiliac reconstruction and renal transplantation: is it safe? *Chir Ital* 2002; 54(1): 115–20.
8. Cornell LD, Smith RN, Colvin RB. Kidney transplantation: mechanisms of rejection and acceptance. *Annu Rev Pathol* 2008; 3: 189–220.
9. Tomasoni S, Remuzzi G, Benigni A. Allograft rejection: acute and chronic studies. *Contrib Nephrol* 2008; 159: 122–34.
10. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS et al. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ* 2005; 331 (7520): 810.
11. Webster AC, Lee VW, Chapman JR, Craig JC. Target of rapamycin inhibitors (sirolimus and everolimus) for primary immunosup-

- pression of kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Transplantation* 2006; 81 (9): 1234–48.
12. Lassa M. Interaction of cyclosporine A and the renin-angiotensin system; new perspectives. *Curr Drug Metab* 2002; 3: 61–71.
 13. Segura J, Garcia-Donair J, Praga M et al. Chronic kidney disease as a situation of high added risk in hypertensive patients. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (Suppl. 2): 136–40.
 14. Foley R, Murray A, Li S et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 489–95.
 15. Hausberg M, Kosch M, Hobage H et al. Antihypertensive treatment in renal transplant patients – is there a role for ACE inhibitors? *Ann Transplant* 2001; 6: 31–7.
 16. Baroletti SA, Gabardi S, Magee CC, Milford EL. Calcium channel blockers as the treatment of choice for hypertension in renal transplant recipients: fact or fiction. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 788–801.
 17. Noris M, Mister M, Pezzotta A et al. ACE inhibition limits chronic injury of kidney transplant even with treatment started when lesions are established. *Kidney Int* 2003; 64: 2253–61.
 18. Cross NB, Webster AC, Masson P et al. Antihypertensives for kidney transplant recipients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Transplantation* 2009; 88: 7–18.
 19. Parving HH, Persson F, Lewis JB et al. Aliskiren Combined with Losartan in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358: 2433–46.
 20. Persson F, Lewis JB, Lewis EJ et al. Aliskiren in combination with losartan reduces albuminuria independent of baseline blood pressure in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6 (5): 1025–31.
 21. Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemmelder MH et al. Antiproteinuric effect of blood-pressure-lowering agents: a meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (11): 1963–74.
 22. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 259–305.
 23. Del Castillo D, Campistol JM, Guirado L et al. Efficacy and safety of losartan in the treatment of hypertension in renal transplant recipients. *Kidney Int Suppl* 1998; 68: S135–S139.
 24. Фомин ИВ, Останина АА, Поляков ДС, Липатов КС. Существует ли оптимальный уровень артериального давления у пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью до и после трансплантации почки? *Совр. технологии в медицине*. 2014; 6 (2): 53–60. / Fomin IV, Ostaniina AA, Poliaikov DS, Lipatov KS. *Sushchestvuet li optimal'nyi uroven' arterial'nogo davleniia u patsientov s terminal'noi khronicheskoi pochechnoi nedostatochnost'iu do i posle transplantatsii pochki?* *Sovr. tekhnologii v meditsine*. 2014; 6 (2): 53–60. [in Russian]
 25. Paoletti E, Gherzi M, Amidone M et al. Association of arterial hypertension with renal target organ damage in kidney transplant recipients: the predictive role of ambulatory blood pressure monitoring. *Transplantation* 2009; 87: 1864–9.
 26. Opelz G, Wujciak T, Ritz E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. *Collaborative Transplant Study*. *Kidney Int* 1998; 53: 217–22.
 27. Мухин НА, Балкаров ИМ, Моисеев ВС и др. Хронические прогрессирующие нефропатии и образ жизни современного человека. *Терапевт. арх.* 2004; 9: 5–10. / Mukhin NA, Balkarov IM, Moiseev VS. *i dr. Khronicheskie progressiruiushchie nefropatii i obraz zhizni sovremenmogo cheloveka*. *Terapevt. arkh.* 2004; 9: 5–10. [in Russian]
 28. Кобалава ЖД, Котовская ЮВ, Толкачева ВВ, Мильто АС. Мочевая кислота – ключевой компонент кардиоренометаболического континуума. *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2008; 4: 95–100. / Kobalava ZhD, Kotosvskaiia YuV, Tolkacheva VV, Mil'to AS. *Mochevaia kislota – kliuchevoi komponent kardirenometabolicheskogo kontinuumu*. *Kardiovask. terapiia i profilaktika*. 2008; 4: 95–100. [in Russian]
 29. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJV et al. Cardiorenal endpoints in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367: 2204–13.
 30. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ et al. Baseline characteristics in the Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE). *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2012; 13 (3): 387–93.
 31. Mann JFE, Schmieder RE, McQueen M et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomized, double-blind controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 547–53.
 32. Inigo P, Campistol JM, Lario S et al. Effects of losartan and amlodipine on intrarenal hemodynamics and TGF-beta (1) plasma levels in a crossover trial in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 822–7.

Сведения об авторах

Останина Алла Анатольевна – зав. терапевтическим отд-нием МБУЗ ГБ №1

Фомин Игорь Владимирович – зав. каф. внутренних болезней ГБОУ ВПО НижГМА. E-mail: fomin-i@yandex.ru

Поляков Дмитрий Сергеевич – ассистент каф. внутренних болезней ГБОУ ВПО НижГМА

Липатов Кирилл Сергеевич – гл. нефролог ФБУЗ ПОМЦ

Щербакова Галина Александровна – зав. терапевтическим отд-нием Поликлиники №4 ФБУЗ ПОМЦ

— * —