

Нарушения функций почек у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Эффекты блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Т.Н.Зверева^{1,2}, М.В.Зыков^{1,3}, О.Л.Барбараш^{1,2}

¹ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6;

²ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Минздрава России. 650029, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а;

³МБУЗ Городская больница №4. 354057, Россия, Сочи, ул. Туапсинская, д. 1

В статье рассмотрена проблема нарушения функции почек у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Описываются основные механизмы формирования почечной дисфункции и возможные пути воздействия на них. В том числе освещаются основные классы препаратов, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Приводятся данные ряда клинических исследований, подтверждающих преимущества назначения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента с двойным механизмом элиминации у данной категории пациентов.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, почечная дисфункция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

✉zverev25@mail.ru

Для цитирования: Зверева Т.Н., Зыков М.В., Барбараш О.Л. Нарушения функций почек у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Эффекты блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Кардиосомадика. 2016; 7 (1): 59–64.

Renal dysfunction in patients with cardiovascular disease. The effects of blockers of the renin-angiotensin-aldosterone system

T.N.Zvereva^{1,2}, M.V.Zykov^{1,3}, O.L.Barbarash^{1,2}

¹Scientific Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 650002, Russian Federation, Kemerovo, Sosnovyi bul'var, d. 6;

²Kemerovo State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 650029, Russian Federation, Kemerovo, ul. Voroshilova, d. 22a;

³City Hospital №4. 354057, Russian Federation, Sochi, ul. Tuapsinskaia, d. 1

In the article the problem of renal dysfunction in patients with cardiovascular disease is discussed. It describes the basic mechanisms of renal dysfunction and possible ways of influencing them. Including highlights the main classes of drugs that block the renin-angiotensin system aldosterone. The data of several clinical studies confirming the benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitors appointment with a dual mechanism of elimination in these patients.

Key words: cardiovascular disease, renal dysfunction, angiotensin converting enzyme inhibitors.

✉zverev25@mail.ru

For citation: Zvereva T.N., Zykov M.V., Barbarash O.L. Renal dysfunction in patients with cardiovascular disease. The effects of blockers of the renin-angiotensin-aldosterone system. Cardiosomatics. 2016; 7 (1): 59–64.

Распространенность нарушений функций почек (фильтрационной, концентрационной, выделительной) в популяции сопоставима с такими социально значимыми проблемами, как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет и ожирение. Признаки повреждения почек и/или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) выявляют как минимум у каждого десятого представителя в общей популяции, распространенность нарушения функций почек в популяции разных стран примерно такая же [1]. При этом отмечается неуклонный рост заболеваемости нозологиями, сопровождающимися нарушением функции почек, как в Российской Федерации, так и во всем мире [2, 3].

Широкая распространенность заболеваний, сопровождающихся снижением СКФ, привела к не-

обходимости создания единых подходов к ведению пациентов с нарушением функций почек разной этиологии. В 2002 г. Национальным почечным фондом США впервые была предложена концепция нозологического понятия «хроническая болезнь почек» (ХБП) [4]. Согласно рекомендациям Научного общества нефрологов России и Комитета экспертов Российского кардиологического общества наличие почечного повреждения независимо от величины СКФ также расценивается как ХБП [5]. Подобный подход позволяет выявлять пациентов с почечной дисфункцией (ПД) наиболее ранней стадии, в которой процессы почечного повреждения могут быть обратимы. В США около 8 млн взрослых имеют ХБП с нарушением выделительной функции как минимум III стадии (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²)

[6], что подчеркивает актуальность обсуждаемой проблемы.

Проблема ПД и ее влияние на исходы у разных групп кардиологических пациентов продолжают широко обсуждаться. Увеличение числа больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и ПД может быть объяснено как увеличением доли пациентов старшего возраста [7], учитывая известную ассоциацию снижения функции почек с возрастом, так и влиянием все более часто встречающейся фоновой и сопутствующей патологии (сахарного диабета типа 2, АГ, хронической сердечной недостаточности – ХСН). Известно, что госпитальная летальность вследствие острой ДП в общей популяции составляет 41%; среди больных с инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST – 55%, среди пациентов с ИМ без подъема ST – 22% [8]. По данным F.Masoudi и соавт. [9], в США среди пациентов госпиталей нормальная функция почек определялась лишь в 16% случаев, легкое снижение функции почек (СКФ 60–89 мл/мин/1,73 м²) – 43%, умеренное (СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м²) – 32% и выраженное (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) – в 9%. Госпитальная летальность у больных с сопутствующей ХБП составляет 21% по сравнению с 6–8% в общей популяции пациентов с ИМ [10].

ПД имеет сложный механизм реализации негативного влияния на прогноз у пациентов с ИБС, компонентами механизма являются также назначение менее интенсивного лечения [11] и изменения фармакокинетики/фармакодинамики препаратов [12]. Именно поэтому для улучшения прогноза у данной категории больных необходим комплексный подход, включающий изменение образа жизни, снижение протеинурии, нормализацию артериального давления (АД), коррекцию дислипидемии, анемии, инсулинорезистентности, гиперсимпатикотонии, гиперурикемии. Для пациентов с ИБС в сочетании с ПД крайне важно обеспечить как кардио-, так и нефропротекцию, поскольку патология двух этих систем образует «порочных круг».

В связи с этим позиция всех лекарственных средств, применяемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), оценивается по влиянию на функции почек. Наиболее очевидны эффекты нефропротекции у препаратов, ингибирующих эффекты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Эффективность и безопасность приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина (АТ II (БРА) у пациентов с ПД и ССЗ исследуются достаточно давно, поскольку доказано прогрессирование обеих патологий на фоне активации РААС [13]. Активация РААС приводит к высвобождению ренина почками, эндотелием и другими тканями с последующим каскадом физиологических реакций. Ренин катализирует образование АТ I, который затем при помощи АПФ конвертируется в активный АТ II, обладающий целым рядом биологически активных свойств. Реализация негативного влияния АТ II на почки и сердечно-сосудистую систему сложна и заключается в повышении системного и внутриклубочкового 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 [13].

Реализация нефропротективного эффекта ИАПФ/БРА происходит не только посредством снижения уровня АД, но и благодаря самостоятельному антипротеинурическому эффекту ввиду уменьшения концентрации АТ II и альдостерона. В национальных рекомендациях по кардио-нефропротекции за 2014 г. подробно описана стратегия назначения ИАПФ и БРА, которые были отнесены к препаратам 1-й линии. Стоит отметить, что выдвинутая теория повышения благоприятного эффекта при комбинации ИАПФ и БРА не нашла подтверждения и не была рекомендована к широкому применению [14]. Несмотря на указанные рекомендации, по данным D.Brauser от 2015 г., ИАПФ и БРА недостаточно активно рекомендуются при выписке пациентам после ИМ с ХБП [15].

В настоящее время имеется огромный опыт как клинических исследований, так и реальной практики применения ИАПФ. Благодаря накопленному опыту подход к выбору оптимального ИАПФ у большего числа практических врачей становится результатом тщательного анализа отечественных и зарубежных данных. При этом нефропротективные свойства препаратов являются основным требованием при лечении пациентов с ПД. По современным представлениям, ИАПФ занимают лидирующие позиции в плане нефропротекции у больных как с ССЗ, так и при паренхиматозных заболеваниях почек [16]. За последние десятилетия исследованы более 30 химических соединений, относящихся к классу ИАПФ [17]. Одним из наиболее эффективных, безопасных и экономичных ИАПФ является фозиноприл натрия (Моноприл®). Клинически важным отличием фозиноприла от многих других ИАПФ является наличие в его химической формуле остатков фосфинильной кислоты. Эта особенность структуры придает препарату ряд уникальных свойств, отличающих его от других препаратов данного класса, и позволяет отнести его к третьей, наиболее современной генерации ИАПФ [18].

Прежде всего необходимо отметить высокую липофильность фозиноприла: индекс липофильности составляет более 2,0 ЕД, в то время как у периндоприлата он равен 0,872 ЕД, у эналаприлата – 0,108 ЕД [19]. Благодаря липофильности фозиноприлат легко проникает во все органы и ткани организма и ингибирует не только циркулирующий АПФ, но и тканевые его формы в сердце, легких, почках и головном мозге. Таким образом, наступает инактивация как системной, так и местных РААС. В экспериментальных исследованиях доказано, что фозиноприлат подавляет активность АПФ в сердечной мышце в большей степени, чем рамиприлат и эналаприлат [20], что может лежать в основе более выраженного (по сравнению с другими препаратами группы) кардиопротективного потенциала. Еще одно отличительное свойство фозиноприла, играющее важную роль при назначении препарата в клинической практике, – его двойной взаимозаменяемый путь элиминации [21]. В отличие от каптоприла, эналаприла и лизиноприла, которые выводятся из организма в основном почками, у фозиноприла два основных пути элиминации – почечная экскреция и выведение с желчью, причем при снижении функции почек увеличивается выведение активного метаболита с желчью, и, наоборот, при печеночной недостаточности повышается экскреция с мочой. Имеются указания на то, что у больных с высоко выраженной дисфункцией почек по крайней мере за 10 сут терапии фозиноприл практически не

накапливается в организме, что нивелирует риск кумуляции препарата [22]. По данным специальных фармакокинетических исследований, у пациентов с циррозом печени экскреция фозиноприлата с мочой возрастает в 1,5–2 раза по сравнению со здоровыми лицами, у больных с почечной недостаточностью в 2–3 раза усиливается печеночный путь выведения. Таким образом, при изолированном нарушении функций печени или почек в большинстве клинических ситуаций площадь под кривой «концентрация–время» на фоне терапии фозиноприлом не будет отличаться от таковой у здоровых добровольцев [23]. Описанная особенность предопределяет использование препарата в терапии заболеваний органов кровообращения в первую очередь у пациентов с ПД; больных с ИБС, пожилых лиц, имеющих в большинстве случаев сопутствующую патологию, в том числе диабетическую нефропатию.

Эффективность и безопасность применения фозиноприла у пациентов разных групп многократно и убедительно доказаны результатами клинических испытаний, в том числе и выполненных в России, что делает препарат фозиноприл одним из самых изученных и доказавшим свою безусловную эффективность, безопасность и экономическую обоснованность [24]. Особо ценны исследования, демонстрирующие органную протекцию на фоне применения препарата. Так, результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования PHYLLIS (The Plaque Hypertension Lipid-Lowering Italian Study) продемонстрировали тормозящий эффект терапии фозиноприлом на прогрессирование атеросклероза сонных артерий у пациентов с АГ [25]. В исследовании PREVENT-IT (Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial) на 864 пациентах с АГ и микроальбуминурией доказано, что терапия фозиноприлом предотвращает прогрессирование последней, а также тормозит развитие сердечно-сосудистых осложнений. Лечение фозиноприлом в дозе 20 мг/сут в течение 46 мес привело к уменьшению уровня микроальбуминурии на 26% по сравнению с плацебо, а уровня сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций вследствие заболеваний органов кровообращения – на 40%. Применение правастатина в этом же исследовании никак не повлияло на функцию почек, а риск возникновения кардиоваскулярных событий снизился только на 13% [26]. Нефропротективный эффект фозиноприла был доказан также в прямом сравнительном исследовании эффективности фозиноприла и пролонгированного нифедипина GITS у больных с первичным поражением почек и АГ. Снижение протеинурии при применении фозиноприла составило 57% от исходного уровня, при этом на фоне приема нифедипина GITS наблюдалось увеличение уровня протеинурии на 7% [27].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании FAMIS (Fosinopril in Acute Myocardial Infarction Study) было показано, что раннее добавление фозиноприла (менее чем за 9 ч от начала симптоматики) к тромболитической терапии у больных с острым ИМ передней локализации приводит к достоверному снижению на 36,2% частоты смертельных исходов и случаев развития тяжелой ХСН в отдаленном периоде [28]. Известно, что фозиноприл обладает уникальными метаболическими свойствами, это выделяет его среди других ИАПФ и делает препаратом выбора для лечения больных с ПД самой разнообразной этиологии.

Не столь однозначные результаты были получены при изучении 3-й группы препаратов, блокирующих РААС, – прямого ингибитора ренина (алискирена). С одной стороны, показано, что добавление алискирена к стандартной терапии ИАПФ или БРА не улучшает сердечно-сосудистые и почечные исходы [29]. С другой – имеются исследования, показывающие значительное снижение уровня NT-proBNP при сочетанном приеме алискирена с ИАПФ/БРА [30]. Алискирен как в монотерапии, так и при сочетании с ИАПФ/БРА достоверно уменьшает экскрецию альбумина с мочой и замедляет развитие тубулоинтерстициального фиброза [31]. В эксперименте на животных выявлено, что алискирен уменьшает выраженность тубулярной атрофии [32], снижает почечный фиброз и апоптоз после хронической почечной ишемии, а также отложение интерстициального коллагена I [33]. Показано, что как самостоятельный прием алискирена, так и комбинация его с лозартаном по сравнению с монотерапией лозартаном значительно снижают концентрацию альдостерона [34], который повреждающе действует на эндотелий и ассоциируется с повышенным риском развития ИМ и инсульта, неблагоприятным их исходом [35]. По данным некоторых исследований, прием алискирена ассоциировался с достоверным снижением уровней маркеров повреждения почек (в том числе NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin) и предотвращал развитие нефрофиброза [36]. Все перечисленные исследования являются мелкомасштабными. В 2012 г. были опубликованы результаты крупномасштабного исследования с применением алискирена (ALTITUDE – Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiorenal Endpoints), включившего более 8 тыс. пациентов, где сочетанный прием алискирена с ИАПФ или БРА не только не улучшал прогноз, но и приводил к увеличению риска развития нежелательных явлений [37]. Данные именно этого исследования легли в основу рекомендаций, согласно которым комбинация приема алискирена и ИАПФ/БРА нецелесообразна. Однако стоит отметить, что полученные результаты исследования ALTITUDE могут быть обусловлены высокими дозами алискирена (300 мг/сут) и ИАПФ/БРА.

Необходимость дальнейшего изучения прямого ингибитора ренина диктуется тем, что имеются 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 описанные механизмы реализуются на фоне приема ИАПФ или БРА [38]. Также приводятся данные о том, что терапия ИАПФ или БРА ведет к компенсаторному увеличению концентрации ренина/проренина [39]. Прямой ингибитор ренина не только снижает активность ренина сыворотки с уменьшением образования АТ I, АТ II и альдостерона, но и связывает плазменный проренин, препятствует соединению ренина/проренина со специфическими рецепторами [40].

Известно, что при ХБП происходит задержка солей и жидкости, приводя к повышению АД, что делает применение диуретиков патогномичным. Назначение в дополнение к ИАПФ/БРА диуретиков достоверно снижает уровень АД и альбуминурии. Однако стоит помнить, что у больных с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² эффективность тиазидных диуретиков значительно снижается и растет риск развития неблагоприятных эффектов. Пациентам с выраженной ПД необходимо назначать петлевые диуретики [41].

При назначении антагонистов альдостерона больным с ПД следует соблюдать осторожность, поскольку их прием может привести к гипотонии и гиперкалиемии, что требует тщательного мониторинга АД и электролитов крови [42]. Установлено, что антагонисты альдостерона оказывают антиальбуминурический, антигипертензивный и антифибротический эффекты, благодаря чему снижают скорость прогрессирования ПД. Также эффективность данной группы препаратов может объясняться альдостероновым «провалом» на фоне приема ИАПФ/БРА, характеризующимся возвращением к исходной концентрации альдостерона у 50% пациентов после 1 мес регулярного приема ИАПФ/БРА [43].

Таким образом, ХБП является атрибутом многих ССЗ, а блокада РААС – один из самых важных путей нефропротекции. Среди большого спектра ИАПФ у пациентов с ХБП необходимо отдавать предпочтение препаратам с доказанными нефропротекторными свойствами, а также имеющим двойные пути введения, например фозиноприлу (Моноприл®).

Литература/References

1. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология*. 2005; 9 (3): 7–15. / Smirnov AV, Dobronravov VA, Kaiukov IG. Kardiorrenal'nyi kontinuum patogeneticheskie osnovy preventivnoi nefrologii. *Nefrologiia*. 2005; 9 (3): 7–15. [in Russian]
2. Сигитова О.Н. Хроническая болезнь почек и хроническая почечная недостаточность: современные подходы к терминологии, классификации и диагностике. *Вестн. соврем. клин. медицины*. 2008; 1: 83–7. / Sigitova O.N. Khronicheskaya bolezni' почек i khronicheskaya pochechnaya nedostatocnost': sovremennye podkbody k terminologii, klassifikatsii i diagnostike. *Vestn. sovrem. klin. meditsiny*. 2008; 1: 83–7. [in Russian]
3. Heywood JT, Burnett JC. *Cardiorenal Syndrome: A Clinician's Guide to Pathophysiology and Management*. Cardiotext Publishing 2012.
4. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604–12.
5. Кобалава ЖД, Виллевадьде С.В., Ефремовцева МА. Хроническая болезнь почек: определение, классификация, принципы диагностики и лечения. *РКЖ*. 2013; 4 (102): 95–103. / Kobalava ZhD, Villeval'de SV, Efremovtseva MA. Khronicheskaya bolezni' почек: opredelenie, klassifikatsiia, printsipy diagnostiki i lecheniia. *RKZh*. 2013; 4 (102): 95–103. [in Russian]
6. Go AS, Bansal N, Hlatky MA 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; 58 (15): 1600–7.
7. Santopino JJ, Fox K, Goldberg RJ et al. on behalf of the GRACE investigators. Creatinine clearance and adverse hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes: findings from the global registry of acute coronary events (GRACE). *Heart* 2003; 89:1003–8.
8. Marenzy G, Assanelli E, Campodonoco J et al. Acute kidney injury in ST-segment elevation acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock at admission. *Crit Care Med* 2010; 38: 438–44.
9. Mosoudi FA, Plomondon ME, Magid DJ et al. Renal insufficiency and mortality from acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2004; 147 (4): 623–9.
10. Muller C, Neumann F-J, Perruchould AP, Buettner HJ. Renal function and long term mortality after unstable angina/non-ST segment elevation myocardial infarction treated very early and predominantly with percutaneous coronary intervention. *Heart* 2004; 90 (8): 902–7.

11. AlFaleh HF, Alsuwaidan AO, Ullab 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; 63 (2): 119–26.
12. Gugliucci A, Kimigasa E, Kotani K. 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; 49: 61–7.
13. Шестакова МВ. Роль тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии метаболического синдрома, сахарного диабета и его сосудистых осложнений (плечная лекция). Сахарный диабет. 2010; 3: 14–9. / Shestakova M.V. Rol' tkanevoi renin-angiotenzin-al'dosteronovoi sistemy v razvitiy metabolicheskogo sindroma, sakharnogo diabeta i ego sosudistykh oslozhenii (plenarnaya lektsiya). *Sakharnyi diabet*. 2010; 3: 14–9. [in Russian]
14. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Клинические рекомендации. РЖ. 2014; 8 (112): 7–37. / Moiseev V.S., Mukhin N.A., Smirnov A.V. i dr. Serdechno-sosudisty risk i khronicheskaya bolezni' pochek: strategii kardio-nefroproteksii. *Klinicheskie rekomendatsii*. RKZh. 2014; 8 (112): 7–37. [in Russian]
15. Brauser D. RAS Inhibitors 'Underused' in Renal Patients After an MI, Says New Research. *Heartwire from Medscape*. 2015. http://www.medscape.com/viewarticle/849404*vp_1
16. Hall AS. ACE inhibition and target organ protection. *Hoechst Marion Roussel* 1998; 7.
17. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP et al. The effect of ACE inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456–62.
18. Конради А.О. Ингибитор АПФ фозиноприл в лечении артериальной гипертензии – потенциальные преимущества. Мед. совет в поликлинике. 2014; 7: 26–9. / Konradi A.O. Ingibitor APF fozinopril v lechenii arterial'noi gipertenzii – potentsial'nye preimushchestva. *Med. sovet v poliklinike*. 2014; 7: 26–9. [in Russian]
19. Goldszer R, Iruine G. Renal function on prolonged obesity. *Kidney Int* 1989; 25: 165–9.
20. MacMahon NB, Cauman S. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *BPLTCT. Lancet* 2004; 345: 1076–8.
21. Koch M, Thomas B, Tschöpe E et al. Survival and predictors of death in dialyzed diabetic patients. *Diabetologia* 1993; 10: 1515–6.
22. Walker WG, Cutler J, Neuwirth R et al. Blood pressure and renal function in the Multiple Factor Intervention Trial (MRFIT). *J Hypertens* 1990; 8 (Suppl. 3): VA. 3.
23. Кондари А.О. Рациональный выбор иАПФ с позиции нефропротекции. Артериальная гипертензия. 2004. / Kondari A.O. Ratsional'nyi vybor iAPF s pozitsii nefroproteksii. *Arterial'naia gipertenziia*. 2004. [in Russian]
24. Kafetz K. Renal impairment in the elderly: a review. *J R Soc Med* 1983; 76: 398–401.
25. Карпов Ю.А., Мареев В.Ю., Чазова И.Е. Российские программы оценки эффективности лечения фозиноприлом больных с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью. Проект ТРИ Ф (ФЛАГ, ФАСОН, ФАГОТ). ЖСН. 2003; 4 (5). / Karpov Yu.A., Mareev V.Yu., Chazova I.E. Rossiiskie programmy otsenki effektivnosti lecheniia fozinoprilom bol'nykh s arterial'noi gipertoniei i serdечноi nedostatochnost'iu. *Proekt TRI F (FLAG, FASON, FAGOT)*. *ZhSN*. 2003; 4 (5). [in Russian]
26. Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL et al. Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial (PREVEND IT) Investigators. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation* 2004; 110 (18): 2809–16.
27. Marin R, Ruilope LM, Aljama P et al. A random comparison of fosinopril and nifedipine GITS in patients with primary renal disease. *J Hypertens* 2001; 19: 1871–6.
28. Stavroulakis GA, Makris TK, Krespi PG et al. Predicting response to chronic antihypertensive treatment with fosinopril: the role of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism. *Cardiovasc Drugs Ther* 2000; 14: 427–32.
29. Brown EJ Jr, Chew PH, MacLean A et al. Effects of fosinopril on exercise tolerance and clinical deterioration in patients with chronic congestive heart failure not taking digitalis. *Fosinopril Heart Failure Study Group. Am J Cardiol* 1995; 75 (8): 596–600.
30. 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; 4: e001937.
31. McMurray JJ, Pitt B, Latini R, Maggioni AP et al. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circ Heart Fail* 2008; 1 (1): 17–24.
32. Wu MT, Tung SC, Hsu KT, Lee CT. Aliskiren add-on therapy effectively reduces proteinuria in chronic kidney disease: An open-label prospective trial. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst* 2014; 15 (3): 271–7.
33. Rusai K, Schmaderer C, Hermans JJ et al. Direct renin inhibition in a rat model of chronic allograft injury. *Transplantation* 2011; 92 (9): 999–1004.
34. Sun CY, Cherng WJ, Jian HZ, Hsu HH et al. Aliskiren reduced renal fibrosis in mice with chronic ischemic kidney injury-beyond the direct renin inhibition. *Hypertens Res* 2012; 35 (3): 304–11.
35. Pouleur AC, Uno H, Prescott MF et al. Suppression of aldosterone mediates regression of left ventricular hypertrophy in patients with hypertension. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst* 2011; 12 (4): 483–90.
36. Дралова О.В., Максимов М.Л., Дербенцева Е.А. 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; 74 (4): 14–7. / Dralova O.V., Maksimov M.L., Derbentseva E.A. i dr. Aldosteron kak marker disfunktsii renin-angiotenzin-al'dosteronovoi sistemy i korrektsiia ego urovnia u bol'nykh arterial'noi gipertenziei II–III stepeni i khronicheskoi bolezni'iu pochek. *Eksperiment. i klin. farmakologiya*. 2011; 74 (4): 14–7. [in Russian]
37. Hammad FT, Al-Salam S, Lubbad L. Does aliskiren protect the kidney following ischemia reperfusion injury? *Physiol Res* 2013; 62 (6): 681–90.
38. McMurray JJ, Abraham WT, Dickstein K et al. Aliskiren, ALTITUDE, and the implications for ATMOSPHERE. *Eur J Heart Fail* 2012; 14 (4): 341–3.
39. Batenburg WW, Danser AHJ. (Pro)renin and its receptors: pathophysiological implications. *Clin Sci* 2012; 123 (3): 121–33.
40. Sealey JE, Alderman MH, Furberg CD, Laragh JH. Renin-angiotensin system blockers may create more risk than reward for sodium-depleted cardiovascular patients with high plasma renin levels. *Am J Hypertens* 2013; 26 (6): 727–38.
41. Григоренко В.Р., Палиенко Е.А., Пионова Е.Н. Перспективы применения прямого ингибитора ренина – алискирена [Электронный ресурс]. *Eur Stud Scientific J* 2014; 2. URL: sjes.esrae.ru/21-251 / Grigorenko V.R., Palienco E.A., Pionova E.N. Perspektivy primeneniia priamogo ingibitora renina – aliskirena [Elektronnyi resurs]. *Eur Stud Scientific J* 2014; 2. URL: sjes.esrae.ru/21-251 [in Russian]
42. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Клинические рекомендации. РЖ. 2014; 8 (112): 7–37. / Moiseev V.S., Mukhin N.A., Smirnov A.V. i dr. Serdechno-sosudisty risk i khronicheskaya bolezni' pochek: strategii kardio-nefroproteksii. *Klinicheskie rekomendatsii*. RKZh. 2014; 8 (112): 7–37. [in Russian]
43. Eknayan G, Lameire N, Eckardt KU et al. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3 (3): 259–305.

44. Шестакова М.В. Активность ренин-ангиотензиновой системы (РАС) жировой ткани: метаболические эффекты блокады РАС. Ожирение и метаболизм. 2011; 1: 21–5. /She-

stakova M.V. Aktivnost' renin-angiotenzinovoï sistemy (RAS) zhirovoy tkani: metabolicheskie efekty blokady RAS. Ozhirenie i metabolism. 2011; 1: 21–5. [in Russian]

Сведения об авторах

Зверева Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. патофизиологии мультифокального атеросклероза ФГБНУ НИИ КПССЗ, ассистент каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО КемГМА. E-mail: zverevat25@mail.ru

Зыков Михаил Валерьевич – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. патофизиологии мультифокального атеросклероза ФГБНУ НИИ КПССЗ, врач-кардиолог кардиологического отд-ния №1 МБУЗ ГБ №4. E-mail: mvz83@mail.ru

Барбараш Ольга Леонидовна – д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ НИИ КПССЗ, зав. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО КемГМА. E-mail: olb61@mail.ru

— * —