

ВЫБОР АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОГО ПРЕПАРАТА И ПРОФИЛАКТИКА ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ АГ В СВЕТЕ НОВЫХ ЕВРОПЕЙСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

С. Гиляревский^{1,2}, доктор медицинских наук, профессор,
М. Голшмид¹, кандидат медицинских наук,
И. Кузьмина², кандидат медицинских наук
¹РМАПО
²Институт скорой помощи им Н.В. Склифосовского
E-mail: sgilarevsky@rambler.ru

Рассматриваются современные подходы к выбору антигипертензивного препарата для профилактики поражения почек и улучшения прогноза, основанные на доказательной информации и мнении экспертов, изложенном в новом варианте Европейских клинических рекомендаций.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, поражение почек, антигипертензивная терапия.

ВЫРАЖЕННОСТЬ МИКРОАЛЬБУМИУРИИ КАК МАРКЕР ОСЛОЖНЕНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ И ПОЧЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Альбуминурия остается самым часто используемым маркером повреждения почек и одним из наиболее важных прогностических факторов смерти, развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и прогрессирования болезни почек до терминальной стадии [1].

Результаты самого крупного когортного исследования, посвященного оценке зависимости между отношением альбумина и креатинина в моче (ОАКМ) [2], в котором участвовали более 300 тыс. пациентов пожилого возраста, подтвердили наличие связи между очень низким уровнем альбуминурии (ОАКМ <5 мг/г) и низким риском смерти или прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) в разных группах, включая больных сахарным диабетом (СД), с артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС) и застойной сердечной недостаточностью (СН). Однако в отличие от ранее выполненных работ [3–5] в данном исследовании связь между ОАКМ и риском смерти или прогрессирования ХБП оценивали с учетом рассчитанной скорости клубочковой фильтрации. В ходе анализа было установлено, что у больных с ХБП III и IV стадии связь между ОАКМ и указанными неблагоприятными клиническими исходами носит U-образную зависимость, а не линейную, как у лиц с менее выраженным поражением почек. Действительно, у больных с IV стадией ХБП ОАКМ <5 мг/г свидетельствовало об увеличении риска смерти на 23% по сравнению с больными, у которых ОАКМ находилось в диапазоне от 10 до 19 мг/г. Более того, при ОАКМ <5 мг/дл риск прогрессирования болезни почек у больных с ХБП, соответствующей III и IV стадии, возрастал в 1,3 и 2,6 раза соответственно по сравнению с показателями у больных, у которых ОАКМ был в диапазоне от 10 до 19 мг/г. Таким образом, впервые установлена J- или U-образная зависимость между

выраженностью альбуминурии и риском развития тяжелых осложнений у больных с умеренной или тяжелой ХБП.

Такие, на первый взгляд, парадоксальные результаты обусловлены, по мнению авторов, тем, что очень низкий уровень альбуминурии у пожилого человека может указывать на наличие у него нефросклероза, весьма распространенного в этой возрастной группе. Известно, что нефросклероз сопровождается небольшой протеинурией либо вообще не приводит к ее развитию. Установлено, что нефросклероз характеризуется развитием ремоделирования артериол среднего и мелкого диаметра, ишемией клубочков, а также низким внутриклубочковым давлением [6].

При развитии нефросклероза почечный кровоток не может быстро адаптироваться к изменениям АД в большом круге кровообращения. Установлено, что сходные ограничения имеются и у больных с высоким риском развития осложнений ССЗ. Действительно, в ходе исследования ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial), в которое были включены больные с высоким риском развития осложнений ССЗ, у большинства участников с очень низким или низким уровнем ОАКМ его снижение сопровождалось ростом риска прогрессирования поражения почек до терминальной стадии ХБП при сочетанном приеме рамиприла и телмисартана [7].

Данные, полученные С. Kovesdy и соавт. [8], подтверждают обоснованность изменений в последних рекомендациях — Kidney Disease Improving Global Outcomes guidelines (2013). В этих рекомендациях у больных с ХБП предлагается целевой уровень АД <140/90 мм рт. ст. вместо ранее принятого уровня <130/80 мм рт. ст. Аналогичного мнения придерживаются и европейские эксперты по лечению АГ: именно такой целевой уровень АД для больных с ХБП принят в последнем варианте Европейских рекомендаций по ведению больных с АГ, опубликованных в конце июня 2013 г. [9].

Таким образом, ранее уменьшение выраженности протеинурии (как микроальбуминурии — МАУ, так и явной протеинурии) однозначно рассматривалось как одна из важных целей антигипертензивной терапии, поскольку результаты, полученные в результате рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), позволяли предположить, что изменение экскреции альбумина с мочой во всех случаях становится прогностическим фактором развития заболевания почек и ССЗ [10–12]. Однако следует отметить, что специально в РКИ оценки связи частоты ССЗ и заболеваний почек в подгруппах с более и менее выраженным снижением протеинурии не было. По-видимому, сегодня нельзя однозначно считать, что существенное снижение уровня альбуминурии всегда указывает на благоприятные тенденции в состоянии больного. Так что при выборе антигипертензивного препарата для лечения больного с высоким риском прогрессирования заболевания почек или ССЗ не следует ориентироваться только на результаты исследований, в которых применение соответствующих средств приводило к уменьшению выраженности поражения органов-мишеней, и не учитывать влияние терапии на прогноз в целом.

ИЗМЕНЕНИЕ ОТНОШЕНИЯ К ВЫБОРУ ПРЕПАРАТА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПОСЛЕ ИССЛЕДОВАНИЙ ADVANCE И ROADMAP

Результаты исследования ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation) [13] хорошо известны врачам, поэто-

му напомним лишь, что его результаты свидетельствовали о том, что добавление к стандартной терапии больных СД типа 2 с разными характеристиками комбинированного препарата Нолипрел форте, содержащего постоянные дозы периндоприла и индапамида, приводит к снижению (по сравнению с плацебо) риска развития тяжелых осложнений ССЗ, включая снижение общей смертности, и хорошо переносятся больными. Несмотря на достаточно широкие доверительные интервалы, полученные результаты свидетельствуют о том, что применение такой тактики в течение 5 лет у 79 больных позволит предотвратить развитие 1 смертельного исхода. Более того, в ходе выполнения исследования ADVANCE применение активной терапии, включавшей периндоприл и индапамид, по сравнению с плацебо приводило к статистически значимому снижению на 21% частоты развития почечных осложнений ($p < 0,0001$). Кроме того, на фоне такой терапии на 18% снижалась частота новых случаев нефропатии или утяжеления имеющейся, достигая пограничной статистической значимости ($p = 0,055$). В группе активной терапии по сравнению с группой плацебо статистически значимо на 21% снижалась частота развития МАУ ($p < 0,0001$). Таким образом, результаты исследования ADVANCE свидетельствовали об однонаправленном влиянии приема Нолипрела форте на профилактику развития осложнений почечных заболеваний (включая МАУ), а также на частоту осложнений ССЗ.

МАУ относится к прогностическим факторам диабетической нефропатии и преждевременного развития ССЗ [14–16]. В связи с этим, в соответствии с Европейскими рекомендациями по ведению больных с АГ и Американскими стандартами по лечению СД, у больных с СД показано применение тестов для определения МАУ [17, 18]. Известно также, что повышенная активность ренин-ангиотензиновой системы (РАС) приводит к ухудшению функции почек у больных с диабетической нефропатией и больных с III и IV стадиями ХБП при наличии МАУ или макроальбуминурии [19, 20].

Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина-II (БРА) приводит к замедлению темпов снижения скорости клубочковой фильтрации и скорости экскреции альбумина. Лечение больных с ранними стадиями заболевания может иметь преимущества. Давно было известно, что прием ИАПФ приводит к увеличению периода до развития МАУ у больных с АГ, СД, у которых исходно отмечалась нормаальбуминурия и нормальная функция почек [21]. Однако оставалось неизвестным, приводит ли применение БРА к такому же эффекту у больных с ранними стадиями СД.

В ходе исследования ROADMAP (Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention) [22] предполагалось проверить гипотезу о том, что прием БРА олмесартана медокомсила по 40 мг/сут по сравнению с плацебо предупреждает развитие МАУ или увеличивает продолжительность периода до развития МАУ у больных СД типа 2 с нормаальбуминурией и хотя бы одним дополнительным фактором риска развития осложнений ССЗ. Кроме того, в ходе исследования оценивали комбинированный показатель частоты развития осложнений ССЗ и смертности от осложнений ССЗ, а также частоту развития осложнений почечных заболеваний. Для включения в исследование у больных должны были отмечаться нормаальбуминурия и хотя бы 1 дополнительный фактор риска развития ССЗ – дислипидемия, АГ, ожирение или выкуривание более 5 сигарет в день.



МОЩНЫЙ ОТВЕТ ГИПЕРТОНИИ!

Регистрационный номер: ЛСР-008847/10 от 30.08.10.

Больные были распределены в 2 группы: принимавшие оламесартан – по 40 мг 1 раз в сутки (основная группа; $n=2232$) и группу плацебо (контрольная; $n=2215$). Если в ходе исследования выявлялась МАУ, больных переводили на открытый прием оламесартана по 40 мг/сут. Средний уровень АД в ходе выполнения исследования в группе оламесартана достигал 125,7/74,3 мм рт. ст., в группе плацебо – 128,7/76,2 мм рт. ст.

Основной показатель продолжительности периода до выявления МАУ в основной группе увеличивался по сравнению с группой плацебо на 23% (отношение рисков – $OR=0,77$ при 95% доверительный интервал – ДИ от 0,63 до 0,94; $p=0,01$). Однако в группе оламесартана больше больных умерли от осложнений ССЗ (соответственно 15 и 3 больных; $p=0,01$), что в основном было обусловлено развитием смертельного инфаркта миокарда (ИМ) в группе оламесартана в отсутствие таких неблагоприятных исходов в группе плацебо, а также более высокой частотой внезапной смерти в группе оламесартана (умерли соответственно 7 и 1 больной). Наибольшее число смертельных исходов (12 из 18) отмечалось в подгруппе больных ($n=1104$), у которых до включения в исследование была диагностирована ИБС.

На основании анализа результатов исследования ROADMAP, эксперты Администрации США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов не одобрили оламесартан к применению как препарат для профилактики МАУ у больных СД типа 2 [23].

По мнению авторов нового варианта Европейских клинических рекомендаций по ведению больных с АГ, учитывая относительно небольшое число осложнений ССЗ в исследованиях с оценкой поражения органов-мишеней, включая исследование ROADMAP, подобные исследования не обладают достаточной статистической мощностью для оценки частоты развития неблагоприятных клинических исходов [9].

Для уточнения эффективности применения препаратов, относящихся к определенному классу, для снижения риска развития осложнений ССЗ, на наш взгляд, в таких случаях целесообразно обратиться к результатам метаанализов, которые при всех известных методологических ограничениях позволяют существенно увеличить объем выборки и существенно повысить статистическую мощность анализа.

ВЛИЯНИЕ ИАПФ И БРА НА РИСК РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ССЗ И ПОЧЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В начале 2013 г. были опубликованы [24] результаты метаанализа РКИ, которые подтвердили преимущества приема ИАПФ по сравнению с БРА для профилактики развития тяжелых осложнений ССЗ. По-видимому, данную публикацию можно считать завершением спора о том, применение ИАПФ или БРА должно считаться основным при воздействии на РАС, обуславливающим лучшую профилактику осложнений ССЗ у большинства больных с высоким риском их развития.

В ходе метаанализа эффективность терапии оценивали по комбинированному показателю смертности от осложнений ССЗ, частоты развития ИМ и инсульта, а также по таким показателям, как общая смертность, частота развития новых случаев СН и СД.

В анализ были включены 26 двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ, в ходе выполнения которых оценивали эффективность применения ИАПФ или БРА. В целом в такие РКИ были включены 108 212 пациентов без признаков СН, обусловленной нарушением систолической или диасто-

лической функции сердца. Анализ выполняли в соответствии с правилами PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) [25], что в целом гарантирует его высокое методическое качество.

Результаты анализа свидетельствовали о том, что прием ИАПФ приводил к статистически значимому (по сравнению с плацебо) снижению комбинированного показателя смертности от осложнений ССЗ и частоты развития ИМ или инсульта (отношение шансов – $ОШ=0,830$; 95% ДИ – 0,744–0,927; $p=0,001$), а также снижению риска развития ИМ ($ОШ=0,811$; 95% ДИ – 0,748–0,879; $p<0,001$), инсульта ($ОШ=0,796$; 95% ДИ – 0,682–0,928; $p<0,004$), общей смертности ($ОШ=0,908$; 95% ДИ – 0,845–0,975; $p=0,008$), новых случаев СН ($ОШ=0,789$; 95% ДИ – 0,686–0,908; $p=0,001$) и новых случаев СД ($ОШ=0,851$; 95% ДИ – 0,749–0,965; $p<0,012$) [24].

Применение БРА также приводило к статистически значимому по сравнению с плацебо, но менее выраженному, чем прием ИАПФ, снижению комбинированного показателя ($ОШ=0,920$; 95% ДИ – 0,869–0,975; $p=0,005$) и статистически значимому снижению риска развития инсульта ($ОШ=0,900$; 95% ДИ – 0,830–0,977; $p=0,011$) и новых случаев СД ($ОШ=0,855$; 95% ДИ – 0,98–0,915; $p<0,001$). В то же время прием БРА по сравнению с плацебо не приводил к статистически значимому снижению риска смерти от любой причины ($ОШ=1,006$; 95% ДИ – 0,941–1,075; $p=0,866$) и риска развития новых случаев СН ($ОШ=0,892$; 95% ДИ – 0,761–1,046; $p=0,159$).

Таким образом, результаты метаанализа свидетельствуют о том, что у больных с высоким риском развития осложнений ССЗ, но в отсутствие СН, прием как ИАПФ, так и БРА приводит к статистически значимому снижению комбинированного показателя (смертность от осложнений ССЗ, частота развития ИМ и инсульта). Однако применение ИАПФ, помимо этого, приводит к статистически значимому снижению общей смертности, а также частоты развития новых случаев СН. Таким образом, по мнению авторов метаанализа, применение БРА может быть приемлемой альтернативой приему ИАПФ только в случаях, когда больные с высоким риском развития осложнений ССЗ, не переносят ИАПФ [24].

Результаты этого метаанализа, включавшего наибольшее число РКИ по сравнению с ранее выполненными метаанализами, подтверждают данные о том, что прием ИАПФ приводит к существенному и статистически значимому снижению риска развития как неблагоприятных исходов, включенных в комбинированный показатель (смертность от осложнений ССЗ, частота развития ИМ и инсульта), так и к снижению общей смертности, частоты развития новых случаев СН и СД у больных с высоким риском развития осложнений ССЗ в отсутствие СН, в первую очередь, у больных с ИБС и другими ССЗ. В то же время применение БРА у больных с высоким риском развития осложнений ССЗ в отсутствие СН приводит лишь к статистически значимому, но менее выраженному снижению комбинированного показателя и частоты новых случаев СД в отсутствие влияния на общую смертность и частоту новых случаев СН.

Результаты данного метаанализа в целом подтверждают результаты представленного в 2012 г. метаанализа L. van Vark и соавт. [26], посвященного оценке эффективности применения ИАПФ и БРА у больных АГ. В этот метаанализ было включено 20 РКИ, в которых участвовали 158 998 человек. В каждом из таких исследований не менее чем у 70% больных

была АГ. Этим пациентов распределили в группы применения ИАПФ или БРА (основная) и контрольную группу. В целом применение средств, влияющих на РАС, приводило к снижению общей смертности на 5% (ОР=0,95; 95% ДИ – 0,91–1,00; $p=0,032$) и снижению смертности от осложненной ССЗ на 7% (ОР=0,93; 95% ДИ – 0,88–0,99; $p=0,018$).

Однако отдельный анализ эффективности применения ИАПФ и БРА свидетельствовал о том, что положительное воздействие в основном было обусловлено эффектами ИАПФ, прием которых приводил к статистически значимому снижению общей смертности на 10% (ОР=0,90; 95% ДИ – 0,84–0,97; $p=0,004$), в то время как прием БРА не приводил к снижению смертности больных с АГ (ОР=0,99; 95% ДИ – 0,94–1,04; $p=0,683$). Различия между применением ИАПФ и БРА по влиянию на общую смертность было статистически значимым ($p=0,036$ для гетерогенности). В ходе анализа влияния ИАПФ на общую смертность только в 3 РКИ (ASCOT-BPLA, ADVANCE и HYVET), в которых в качестве ИАПФ применялся периндоприл, снижение изучаемого показателя достигало статистической значимости.

Наконец, в ходе метаанализа, выполненного в рамках Кокрановского сотрудничества [27], уточняли эффективность ИАПФ и БРА для профилактики ХБП, обусловленной СД типа 2, а также влияние препаратов указанных классов на общую смертность больных с СД типа 2. Отметим, что предыдущий метаанализ по оценке влияния ИАПФ и БРА был опубликован в 2005 г. Полученные за прошедшее время результаты послужили основанием для выполнения нового метаанализа. Цель систематического обзора состояла в оценке положительных и отрицательных эффектов применения антигипертензивных препаратов у больных с СД типа 2 и исходно нормальной экскрецией альбумина с мочой (нормоальбуминурия).

В метаанализ включали РКИ, в которых сравнивали применение любых антигипертензивных препаратов с плацебо или другими средствами у больных с СД типа 2 как при АГ, так и без таковой, но в отсутствие болезни почек (скорость экскреции альбумина в моче <30 мг/сут).

Было найдено 26 исследований с участием 61 264 больных. Прием ИАПФ приводил к статистически значимому снижению риска развития МАУ, макроальбуминурии или обоих показателей по сравнению с таковыми в группе плацебо (8 РКИ, включавших 11 906 больных; ОР=0,71; 95% ДИ – 0,56–0,89) при сходной эффективности как при наличии, так и отсутствии АГ ($p=0,74$), а также по сравнению с приемом антагонистов кальция (5 РКИ, включавших 1253 участников; ОР=0,60; 95% ДИ – 0,42–0,85). Применение ИАПФ способствовало снижению риска смерти от любой причины по сравнению с приемом плацебо (6 РКИ, включавших 11 350 больных; ОР=0,84; 95% ДИ – 0,73–0,97).

В то же время прием БРА по сравнению с плацебо не приводил к статистически значимому снижению МАУ, макроальбуминурии или сразу 2 этих показателей (5 РКИ, включавших 7653 участника; ОР=0,90; 95% ДИ – 0,68–1,19), а также не снижал риск смерти от любой причины (5 РКИ, включавших 7653 участника; ОР=1,12; 95% ДИ – 0,88–1,41).

Однако следует отметить, что результаты метарегрессионного анализа позволяли предположить, что прием БРА все-таки снижает риск развития ХБП у больных с высокой возможностью ее развития. Риск появления кашля был статистически значимо выше при использовании ИАПФ по сравнению с плацебо (6 РКИ, включавших 11 791 больного; ОР=1,84; 95% ДИ – 1,24–2,72) в отсутствие статистически

значимых различий по риску развития головной боли или гиперкалиемии. Риск развития кашля, головной боли или гиперкалиемии статистически значимо не различался при приеме БРА и плацебо.

Таким образом, результаты метаанализа РКИ свидетельствуют о том, что прием ИАПФ приводит не только к снижению частоты развития новых случаев ХБП, обусловленных СД, но также к снижению риска смерти больных с СД, у которых при включении в исследования отмечалась нормоальбуминурия. Что касается эффективности применения БРА или других антигипертензивных средств для профилактики развития таких неблагоприятных исходов, то, по мнению авторов, на сегодняшний день недостаточно данных для определенного суждения о возможности улучшения таких исходов у больных СД за счет использования БРА, антагонистов кальция или других препаратов, применяемых для лечения АГ.

Накопленные данные о связи между влиянием применения лекарственных средств на поражение органов-мишеней и прогноз позволяют считать, что препаратами 1-го ряда для лечения больных с ССЗ и (или) СД типа 2 могут быть средства, которые не только положительно влияют на выраженность поражения органов-мишеней (степень гипертрофии левого желудочка, выраженность альбуминурии), но и на риск развития таких тяжелых осложнений ССЗ, как смерть, развитие ИМ или инсульта. Очевидно, что к таким средствам относятся, прежде всего, ИАПФ. Особое место среди препаратов, которые могут применяться в такой ситуации, в качестве средства первого ряда занимает препарат Нолипрел форте (а также Нолипрел А Би-форте), содержащий постоянные дозы периндоприла и индапамида. Доказательные факты свидетельствуют о возможности как уменьшения выраженности поражения органов-мишеней, так и улучшения прогноза за счет использования этого препарата у широкого круга больных с АГ и СД типа 2.

Литература

1. Diercks G., vanBoven A., Hillege J. et al. The importance of microalbuminuria as a cardiovascular risk indicator: a review // *Can. J. Cardiol.* – 2002; 18: 525–35.
2. Kovesdy C., Lott E., Lu J. et al. Outcomes associated with microalbuminuria: effect modification by chronic kidney disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013; 61: 1626–33.
3. Klausen K., Borch-Johnsen K., Feldt-Rasmussen B. et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes // *Circulation.* – 2004; 110: 32–5.
4. Gerstein H., Mann J., Yi Q. et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals // *JAMA.* – 2001; 286: 421–6.
5. Arnlöv J., Evans J., Meigs J. et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study // *Circulation.* – 2005; 112: 969–75.
6. Zoccali C., Mallamaci F. Albuminuria in the normal range: the lower is not the better // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013; 61: 1634–6.
7. Mann J., Schmieder R., McQueen M. et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial // *Lancet.* – 2008; 372: 547–53.
8. Kidney Disease Improving Global Outcomes. Clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease // *Kidney Int. Suppl.* – 2013; 2: 337–414.
9. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertens.* – 2013; 31: 1281–357.

10. Lea J., Greene T., Hebert L. et al. The relationship between magnitude of proteinuria reduction and risk of end-stage renal disease: results of the African American study of kidney disease and hypertension // Arch. Int. Med. – 2005; 165: 947–53.

11. de Zeeuw D., Remuzzi G., Parving H. et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy // Circulation. – 2004; 110: 921–7.

12. Schmieder R., Mann J., Schumacher H. et al. Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease // Am. Soc. Nephrol. – 2011; 22: 1353–64.

13. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial // Lancet. – 2007; 370: 829–40.

14. Mogensen C. Urinary albumin excretion in early and long-term juvenile diabetes // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 1971; 28: 183–93.

15. Viberti G., Hill R., Jarrett R. et al. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus // Lancet. – 1982; 1: 1430–2.

16. de Zeeuw D., Parving H., Henning R. Microalbuminuria as an early marker for cardiovascular disease // J. Am. Soc. Nephrol. – 2006; 17: 2100–5.

17. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertens. – 2007; 25: 1105–87.

18. Standards of medical care in diabetes – 2009 // Diabetes Care. – 2009; 32 (1): 13–61.

19. Brenner B., Cooper M., de Zeeuw D. et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy // N. Engl. J. Med. – 2001; 345: 861–9.

20. Lewis E., Hunsicker L., Clarke W. et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. – 2001; 345: 851–60.

21. Ruggenenti P., Fassi A., Ilieva A. et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. – 2004; 351: 1941–51.

22. Haller H., Ito S., Izzo J. et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. – 2011; 364: 907–17.

23. FDA Drug Safety Communication: Safety Review Update of Benicar (olmesartan) and cardiovascular events. [4/14/2011]. URL: www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm251268.htm

24. Savarese G., Costanzo P., Cleland J. et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013; 61: 131–42.

25. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J. et al. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement // J. Clin. Epidemiol. – 2009; 62: 1006–12.

26. van Vark L., Bertrand M., Akkerhuis K. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients // Eur. Heart J. – 2012; 33: 2088–97.

27. Lv J., Perkovic V., Foote C. et al. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease // Cochrane Database Syst. Rev. – 2012; 12: CD004136. DOI: 10.1002/14651858.CD004136.pub3.

CHOICE OF AN ANTIHYPERTENSIVE DRUG AND PREVENTION OF RENAL LESION IN HYPERTENSION IN THE LIGHT OF NEW EUROPEAN GUIDELINES

Professor **S. Gilyarevsky**^{1,2}, MD; **M. Golshmid**¹, Candidate of Medical Sciences; **I. Kuzmina**², Candidate of Medical Sciences

¹Russian Medical Academy of Postgraduate Education

²N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care

The paper considers current approaches to choosing an antihypertensive drug to prevent renal lesion and to improve prognosis, which are relied on evidence-based information and experts' opinion laid down in the new variant of the European clinical guidelines.

Key words: hypertension, renal lesion, antihypertensive therapy.

МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК И ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ТЕРАПИЯ

М. Секачева, кандидат медицинских наук,
Н. Багмет, кандидат медицинских наук,
О. Скипенко, доктор медицинских наук, профессор
Российский научный центр хирургии
им. акад. Б.В. Петровского
E-mail: sekach_rab@mail.ru

Резекция печени остается единственным методом, дающим надежду на излечение пациентам с метастатическим колоректальным раком, в связи с чем необходим максимум усилий для достижения резектабельности. Один из важнейших путей к этому – предоперационная химиотерапия, по возможности, с добавлением «таргетных» препаратов. Предоперационная противоопухолевая терапия не оказывает отрицательного влияния на интраоперационные параметры и послеоперационное течение.

Ключевые слова: колоректальный рак, резекция печени, химиотерапия.

Колоректальный рак (КРР) занимает сегодня 3-е место среди онкологических причин смертности в мире как у мужчин, так и у женщин [1]. При наличии отдаленных метастазов, которые развиваются примерно у 50% заболевших, 5-летняя выживаемость при условии проведения только паллиативной химиотерапии составляет 8–10%. Для пациентов с резектабельными метастазами в печень резекция органа становится оптимальным методом лечения, так как при радикальной операции 5-летняя выживаемость достигает 50%.

К сожалению, резекция невозможна почти в 80% случаев метастатического КРР печени, что обусловлено нерезектабельностью метастазов, внепеченочным распространением и сопутствующими заболеваниями. Современные режимы противоопухолевой терапии позволяют в 15–25% случаев достичь резектабельности. Однако цитостатические препараты довольно токсичны и могут вызывать стеатоз, стеатогепатит, синусоидальную дилатацию. Необходимо отметить, что опубликованные в литературе данные о влиянии предоперационной терапии на периоперационное течение и летальность противоречивы.

Целью нашего исследования стала оценка влияния предоперационной терапии на интраоперационные параметры и послеоперационную летальность.

В когортное ретроспективное исследование с проспективным заполнением базы данных были включены все пациенты (n=346), которым выполняли резекцию печени по поводу метастазов КРР в отделении хирургии печени, поджелудочной железы и желчных путей РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАМН с марта 2003 г. по март 2013 г. Были выделены 2 группы: 1-я – больные, получавшие предоперационную химиотерапию, 2-я – больные, которым сразу была выполнена резекция.