

УДК 615.035.1-616.611



ИВАНОВ Д.Д.

Национальная медицинская академия последипломного образования  
имени П.Л. Шупика, г. Киев

## БЛОКАТОРЫ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ РЕЗЕРВ ПОЧЕК. ЕСТЬ ЛИ ПРЕДЕЛ РЕНОПРОТЕКЦИИ?

**Резюме.** Блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС) (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензинов, прямой ингибитор ренина) проявляют ренопротекторный эффект при наличии сохраненной скорости клубочковой фильтрации у пациентов с хронической болезнью почек. Исчерпанный функциональный резерв почек сопровождается утратой ренопротекторных свойств блокаторов РАС. Позиционируется необходимость замены блокаторов РАС на моксонидин при снижении расчетной скорости клубочковой фильтрации менее 30–15 мл/мин.

Согласно современным руководствам блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС) являются обязательным компонентом терапии при установленном диагнозе хронической болезни почек (ХБП). Традиционно к блокаторам РАС относят ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензинов (БРА) и прямые ингибиторы ренина. Среди множества фармацевтических эффектов блокаторов РАС, вероятно, важнейшим является снижение активности симпатической системы. В результате уменьшается тонус выводящей артериолы, что приводит к снижению/ликвидации гиперfiltrации в клубочках и ишемии в канальцах. Очевидно, в этом состоит основа ренопротекторного эффекта блокаторов РАС, в частности, при диабетической болезни почек (рис. 1).

Известно, что препараты этой группы назначаются независимо от наличия повышенного артериального давления. Так, при диабетической болезни почек назначение ИАПФ/БРА рекомендовано для пациентов с наличием микроальбуминурии более 30 мг/сут, имеющих высокий риск диабетической нефропатии или ее прогрессирования (2С), независимо от наличия АД [1].

При назначении блокаторов РАС необходимо придерживаться определенных правил, сформулированных в Рекомендациях Комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов и

Научного общества нефрологов России еще в 2009 году [2] (табл. 1).

При снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ)  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> требуется коррекция стартовой дозы большинства ИАПФ и БРА. Терапию ИАПФ/БРА у больных с гипотензией (систолическим АД  $< 90$  мм рт.ст.), уровнем калия  $> 5$  ммоль/л, креатинином сыворотки  $> 221$  мкмоль/л следует проводить с осторожностью. Назначение ИАПФ и БРА пациентам с ХБП требует мониторинга функции почек (табл. 1, 2). Транзиторное снижение СКФ в начале лечения является ожидаемым. Снижение СКФ  $> 30$  % от исходного уровня требует коррекции дозы (табл. 2). ИАПФ и БРА необходимо отменить при уровне креатинина сыворотки  $> 265$  мкмоль/л или при его повышении  $> 50$  % от исходного, а также при гиперкалиемии (калий  $> 6$  ммоль/л) [2].

Сегодня также рекомендуется рутинно не комбинировать препараты РАС между собой в связи с увеличением риска снижения фильтрации и гиперкалиемии (табл. 3) [3]. Вместе с тем антипротеину-

Адрес для переписки с автором:

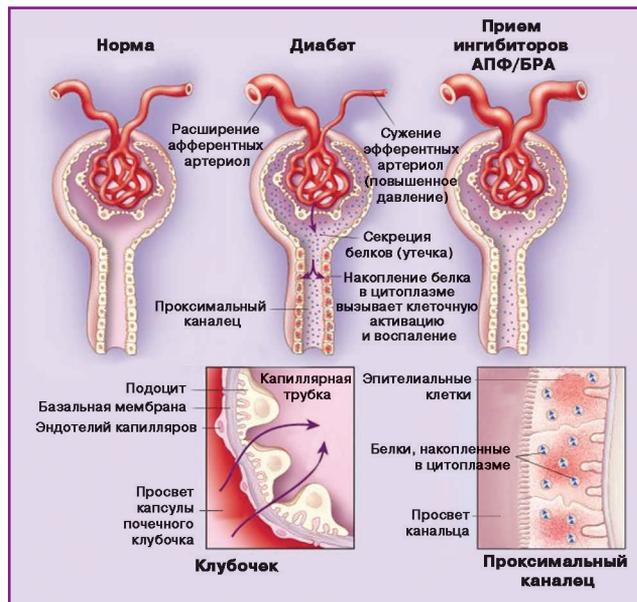
Иванов Дмитрий Дмитриевич

E-mail: ivanovdd@i.kiev.ua

© Иванов Д.Д., 2015

© «Почки», 2015

© Заславский А.Ю., 2015



**Рисунок 1. Действие ИАПФ на выносящую артериолу клубочка и функцию проксимального канальца**

рический и антигипертензивный эффекты такой комбинации являются более выраженными в сравнении с монотерапией и нередко используются при ХБП 1–2-й стадий.

Комбинированная терапия рамиприлом и телмисартаном в ONTARGET показала достоверное снижение расчетной СКФ (рСКФ) у лиц старше 55 лет с ХБП. Таким образом, как монотерапия ИАПФ/БРА, так и их комбинированная терапия (в том числе с прямым ингибитором ренина) могут приводить к снижению СКФ у ряда пациентов, а

при СКФ менее 45–30 мл/мин (точный порог имеет индивидуальную величину) — к дальнейшему прогрессирующему ее снижению. Обратите внимание на одно из положений Клинических рекомендаций по ведению пациентов с диабетом и ХБП 3б стадии и выше (рСКФ < 45 мл/мин): мы утверждаем, что пока недостаточно доказательств, чтобы оправдать назначение БРА у взрослых пациентов с ХБП 3б стадии и выше (рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или на диализе) и диабетом, имеющих сердечно-сосудистые показания (сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца), которые не переносят ИАПФ (2В). Напомним, что БРА могут значительно снижать рСКФ в сравнении с ИАПФ (табл. 1) [2].

Почему ИАПФ/БРА с определенного уровня креатинина клинически значимо снижают рСКФ? Вероятно, причина в низком функциональном резерве почек, что в этом номере подробно представлено в работе А.И. Гоженко с соавт. С определенных значений рСКФ (менее 45–15 мл/мин) низкий функциональный резерв почек приводит к «обвалу» СКФ и утрате ожидаемого ренопротекторного эффекта. Более того, в этот момент, очевидно, формируется резистентная артериальная гипертензия. Клинический опыт, требующий доказательного подтверждения в рандомизированных исследованиях, показывает, что переход на иные препараты с симпатолитическим эффектом, тормозящим активность РАС, может быть опцией выбора. Речь идет прежде всего о моксонидине, возможно, небивололе, карведилоле, урапидиле.

Почему такая тактика замены блокатора РАС может быть оправданна при исчерпанном функци-

**Таблица 1. Тактика ведения пациентов в зависимости от степени снижения СКФ**

	Снижение СКФ после начала терапии ИАПФ		Или БРА от исходного	
	0–15 %	15–30 %	30–50 %	> 50 %
Коррекция дозы	Нет	Нет	Уменьшается в 2 раза	Отмена
Интервалы мониторинга СКФ	По уровню СКФ	Однократно через 10–14 дней. Если СКФ по-прежнему уменьшается на 15–30 % — мониторинг по уровню СКФ	Каждые 5–7 дней, пока СКФ в пределах 30 % от исходного уровня	Каждые 5–7 дней, пока СКФ в пределах 15 % от исходного уровня
Оценка причин снижения СКФ	Нет	Нет	Да	Да

**Таблица 2. Рекомендованные интервалы мониторинга побочных эффектов ИАПФ и БРА после начала терапии, увеличения дозы или достижения целевого АД**

	Начало терапии/увеличение дозы			Достижение целевого АД/неизменная доза		
	4–12	2–4	< 2	24–48	12–24	4–12
САД, мм рт.ст.	> 120	110–119	< 110	120–129	110–119	< 110
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	> 60	30–59	< 30	> 60	30–59	< 30
Раннее снижение СКФ, %	< 15	15–30	> 30	< 15	< 15	> 15
К, мэкв/л	< 4,5	4,6–5,0	> 5	< 4,5	4,6–5,0	> 5

**Таблица 3. Терапевтические стратегии у больных артериальной гипертензией и ХБП [3]**

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
У всех больных с ХБП следует снижать систолическое АД < 140 мм рт.ст.	IIa	B
Целевое диастолическое АД < 90 мм рт.ст. для всех больных, < 85 мм рт.ст. при СД	I	A
При наличии протеинурии или альбуминурии АЗ оправдана попытка снижения систолического АД < 130 мм рт.ст. при условии мониторингования изменений расчетной СКФ	IIb	B
Блокаторы РААС более эффективны в снижении альбуминурии/протеинурии, чем другие антигипертензивные препараты, и показаны пациентам с АГ при наличии повышенной альбуминурии или явной протеинурии	I	A
Достижение целевого АД обычно требует комбинированной терапии, рекомендуется комбинировать блокаторы РААС с другими антигипертензивными препаратами	I	A
Комбинация двух блокаторов РААС не рекомендуется, несмотря на то, что она может быть более эффективной в снижении выраженной протеинурии	III	A
Антагонисты альдостерона не могут быть рекомендованы при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , особенно в комбинации с блокатором РААС, учитывая риск ухудшения функции почек и гиперкалиемии	III	C

ональном резерве почки? Приводим результаты довольно показательного исследования (рис. 2, 3) [5].

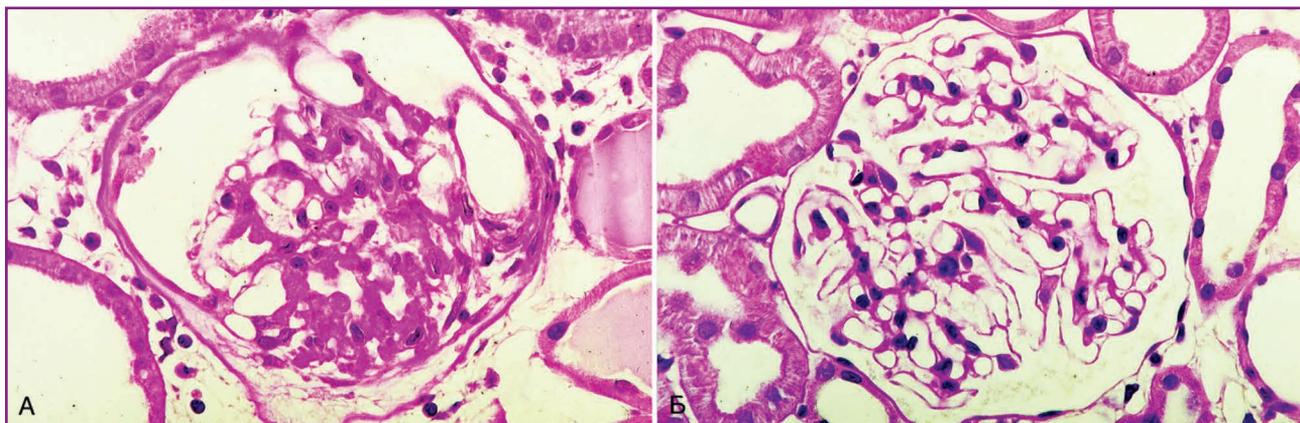
Назначение моксонидина 5/6 нефрэктомизированным крысам (эквивалент СКФ 15–20 мл/мин — ХБП 4–5-й ст.) приводило к восстановлению гемодинамики в клубочках и уменьшению признаков прогрессирующего гломерулосклероза.

В клинической практике классическим стало рандомизированное двойное слепое шестимесячное исследование, сравнивающее нитрендипин (блокатор медленных кальциевых каналов) и моксонидин в профилактике развития финальной стадии ХБП и экстраполирующее результаты на 3 последующих года (модель Маркова). Исследование показало, что спустя 3 года у 38,9 % (95% ДИ 31,8–45,8) пациентов, получавших нитрендипин, разви-

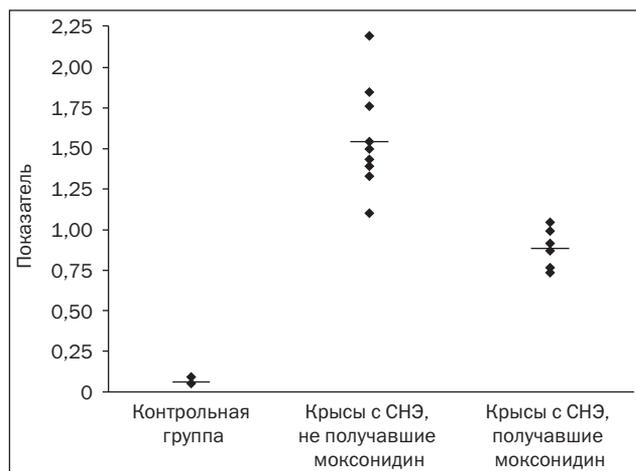
лась конечная стадия ХБП против 7,5 % в группе моксонидина (95% ДИ 3,5–12,7) [6]. Подробный механизм, объясняющий успех препаратов центрального действия, таких как агонисты центральных  $\alpha_1$ -адренорецепторов и 11-имидазолиновых рецепторов, представлен в цитируемой работе [7].

Таким образом, следует еще раз подчеркнуть, что ИАПФ/БРА уменьшают компенсаторную гиперфильтрацию, тем самым способствуя при низком функциональном резерве почек более быстрому снижению СКФ. Именно у этих пациентов роль моксонидина состоит в возможности увеличения продолжительности жизни людей и времени начала почечно-заместительной терапии [7].

Интересным представляется тот факт, что 3,5-летнее использование блокаторов РАС (БРА) у



**Рисунок 2. Гломерулосклероз. Типичное изображение почечных клубочков крыс с субтотальной нефрэктомией (СНЭ) и 12-недельной почечной недостаточностью, которые получали (А) и не получали моксонидин (Б). Окрашивание шифф-йодной кислотой, парафиновый срез. Увеличение:  $\times 250$ . Отмечены расширение мезангиального матрикса, дилатация или окклюзия капилляров, синехия между петлями капилляров и капсулой Боумена у крыс с СНЭ, не получавших моксонидин, и нормальная морфология клубочков у крыс с СНЭ, которым вводили моксонидин (Б)**



**Рисунок 3. Отдельные значения и средние показатели индекса гломерулосклероза. Не выявлено совпадения данных между крысами с СНЭ, получавшими и не получавшими моксонидин**

пациентов с артериальной гипертензией, получающих гемодиализ, не приводит к значимому снижению риска развития больших сердечно-сосудистых событий, снижению смертности [8]. То есть при отсутствии точки приложения для ренопротекторного эффекта блокаторы РАС, очевидно, утрачивают свою актуальность и преимущества перед другими классами антигипертензивных препаратов.

Наши клинические наблюдения позволяют констатировать, что при низком функциональном резерве почек (т.е. когда рСКФ снижается более чем на 30 % при назначении блокатора РАС) или при ХБП 4–5-й ст. целесообразно рассмотреть либо 1) значительную редукцию дозы блокатора РАС (при этом, вероятно, будет утрачиваться ренопротекторный эффект), либо 2) перейти на моксонидин. С практической точки зрения представляется логичным следующий алгоритм (табл. 4).

Предложенный вариант терапевтической тактики требует обсуждения и накопления доказательной базы, на что автор статьи в последующем рассчитывает.

**Конфликт интересов:** автор не отражает мнения фарминдустрии в представленном материале.

Иванов Д.Д.

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

#### БЛОКАТОРЫ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ ТА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ РЕЗЕРВ НИРОК. ЧИ Є МЕЖА РЕНОПРОТЕКЦІЇ?

**Резюме.** Блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС) (ингибиторы ангиотензинперетворяющего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензину, прямой ингибитор ренину) проявляют ренопротекторный эффект при наличии сохраненной скорости клубочковой фильтрации в пациентов с хронической хворобой нірок. Вичерпаний функціональний резерв нірок супроводжується втратою ренопротекторних властивостей блокаторів РАС. Позиціонується необхідність заміни блокаторів РАС на моксонідин при зниженні розрахункової швидкості клубочкової фільтрації менше 30–15 мл/хв.

**Таблица 4. Тактика ренопротекции**

ХБП 1–3б стадии	ХБП 4–5-й стадии
Базовый препарат — блокатор РАС	Базовый препарат — моксонидин
Усиление снижения АД: ИАПФ/БРА + лерканидипин	Усиление снижения АД: + лерканидипин
Более выраженное снижение АД: ИАПФ/БРА + моксогамма	Более выраженное снижение АД: + урапидил
Объемозависимая гипертензия (отеки): ИАПФ/БРА + трифас, ксипогамма	Объемозависимая гипертензия (отеки): + ксипогамма, трифас
Тахикардия, стенокардия, молодой возраст: ИАПФ/БРА + небиволол	Тахикардия, стенокардия, молодой возраст: + небиволол

#### Список литературы

1. National Kidney Foundation. *KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes i CKD: 2012 update* // *Am. J. Kidney Dis.* — 2012. — 60(5). — 850–886.
2. <http://www.health-medix.com/articles/misteztvo/2009-03-24/7-14.pdf>
3. Национальные рекомендации. *Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции.* — М.: Российское кардиологическое общество (РКО), Научное общество нефрологов России (НОНР), Национальное общество по изучению атеросклероза (НОА), 2013. — 55 с. // <http://www.studfiles.ru/preview/3493621/page:2/>
4. *Clinical practice guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (egfr 45 ml/min)* // *Statements. (NDT V30, NS2, May 2015)*
5. <http://jasn.asnjournals.org/content/11/8/1469/F1.large.jpg>
6. Littlewood K.J., Greiner W., Baum D., Zoellner Y. *Adjunctive treatment with moxonidine versus nitrendipine for hypertensive patients with advanced renal failure: A cost-effectiveness analysis* // *BMC Nephrol.* — 2007. — 8. — 9.
7. Домбровский Я.А. *Моксонидин в терапии хронической болезни почек, ассоциированной с артериальной гипертензией* // *Почки.* — 2014. — № 2(8). — С. 59–62.
8. Iseki K., Arima H., Kohagura K., Komiya I., Ueda S. *et al. Effects of angiotensin receptor blockade (ARB) on mortality and cardiovascular outcomes in patients with long-term haemodialysis: a randomized control trial* // *Nephrol. Dial. Transpl.* — 2013. — V. 28, № 6. — P. 1579–1589.

Поступила 30.09.15, принята в печать 04.10.15 ■

Ivanov D.D.

National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk, Kyiv, Ukraine

#### RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM BLOCKERS AND RENAL FUNCTIONAL RESERVE. IS THERE A LIMIT OF RENOPROTECTION?

**Summary.** Renin-angiotensin system (RAS) blockers (angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, direct renin inhibitor) have a renoprotective effect in the presence of preserved glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. Exhausted renal functional reserve is associated with the loss of renoprotective properties of RAS blockers. There is a need to replace RAS blockers with moxonidine when estimated glomerular filtration rate is less than 30–15 ml/min.