

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-10-03>

Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при диабетической нефропатии

А.Э. Багрий, доктор медицинских наук, профессор,
М.В. Хоменко, кандидат медицинских наук, доцент,
Е.С. Михайличенко, кандидат медицинских наук
Донецкий национальный медицинский университет
им. М. Горького, Донецк, Донецкая Народная Республика /
Украина
E-mail: klassiki@inbox.ru

Диабетическая нефропатия (ДНП) ассоциирована с высоким риском развития терминальной стадии почечной недостаточности и неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом, что требует жесткого контроля уровней АД и гликемии у данных пациентов. Обсуждается нецелесообразность использования единого термина «ДНП» для обозначения всех случаев хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с сахарным диабетом (СД), поскольку примерно у 30–50% больных СД обоих типов при скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин имеет место нормаальбуминурия, а поражение почек у таких пациентов представлено преимущественным поражением не клубочков, а сосудов, канальцев и интерстиция. Считается, что термин «ХБП при СД» в ближайшем будущем станет общепотребимым. Несмотря на смещение акцента ренопротекции при ДНП в плоскость новых сахароснижающих препаратов, в обновленных рекомендациях признается важность применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или сартанов у большинства пациентов с ДНП. Настоятельно рекомендовано применение ИАПФ или сартанов у всех пациентов с признаками ДНП даже при отсутствии артериальной гипертонии с титрованием доз при тщательном контроле гемодинамики, калия и креатинина крови. Приводится широкий спектр дополнительных мероприятий для уменьшения уровня калия крови. Подчеркивается недопустимость использования комбинации ИАПФ и сартанов или любого представителя этих классов с прямым ингибитором ренина, а также назначение указанных препаратов женщинам, планирующим беременность, в период беременности и лактации.

Ключевые слова: клиническая нефрология, сахарный диабет, диабетическая нефропатия, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Для цитирования: Багрий А.Э., Хоменко М.В., Михайличенко Е.С. Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при диабетической нефропатии. Врач. 2021; 32 (10): 16–24. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-10-03>

Сахарный диабет (СД) — серьезная проблема современной медицины, что связано с его высокой распространенностью и значительной частотой развития тяжелых осложнений [1–6]. В мире констатируется значительный рост численности больных СД, который, по эпидемиологическим прогнозам, будет сохраняться

[5, 6]. Полагают, что 8–10% населения мира имеют СД (включая как диагностированные, так и недиагностированные случаи) [4, 5]. По данным федеральных регистров, СД диагностирован у 3,1–3,5% населения Российской Федерации; однако есть основания считать, что реальное число больных СД ≥ 2 раз превосходит эту величину [1, 7]. Около 90% пациентов с СД составляют больные СД типа 2 (СД2), остальная доля приходится на СД типа 1 (СД1) и другие специфические типы диабета [1, 3, 5, 6].

Одним из классических осложнений СД является диабетическая нефропатия (ДНП), которая развивается при СД1 примерно в 30% случаев, при СД2 – в 40% [2, 8–10]. ДНП в настоящее время является ведущей причиной развития терминальной стадии почечной недостаточности (ТСПН) в мире: удельный вес лиц с ДНП в структуре больных, получающих лечение с замещением функции почек (диализ, трансплантация), достигает 40% [3, 4, 9]. ДНП также ассоциирована со значительным ухудшением сердечно-сосудистого прогноза [2, 11, 12]. Основными факторами риска развития ДНП считают артериальную гипертензию (АГ), неудовлетворительный контроль гликемии, дислипидемию и курение [10].

Лечение пациентов с ДНП (включая как уменьшение темпа прогрессии почечного поражения и замедление развития ТСПН, так и улучшение сердечно-сосудистого прогноза) – важная мультидисциплинарная проблема [8, 9, 13, 14]. До недавнего времени в структуре подходов к ее решению доминировало использование блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), в первую очередь ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или сартанов, позитивное влияние которых на почечный и сердечно-сосудистый риск отмечено во многих серьезных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) и метаанализах [11, 15–19]. В 2016 г. в обсуждении ренопротекции при ДНП стали рассматривать новые сахароснижающие препараты, особенно ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2, поскольку они в ряде масштабных РКИ продемонстрировали благоприятные эффекты у данной категории пациентов (при использовании вместе со стандартным лечением) [20–23]. В определенной мере это заслонило от практикующего врача такой важный элемент лечебной тактики при ДНП, как применение ИАПФ или сартанов, что может привести к уменьшению назначения необходимых для больных препаратов данных классов [18, 21, 24].

В 2020 г. экспертами авторитетной ассоциации KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) опубликованы обновленные рекомендации, касающиеся вопросов лечения пациентов с ДНП, в которых подчеркивается обязательность применения ИАПФ или сартанов у многих больных ДНП [3] и обсуждаются основные принципы их использования. Целью настоящего обзора литературы явилось рассмотрение подходов к использованию блокаторов РААС при ДНП. При этом

наряду с рекомендациями KDIGO-2020 [3] широко использованы и другие литературные источники последних лет.

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ДНП И ВОПРОСЫ ТЕРМИНОЛОГИИ

Термин ДНП в течение последних лет является предметом достаточно оживленной дискуссии [4, 10, 25]. Ранее поражение почек, связанное с СД (как 1-го, так и 2-го типов), считали достаточно однородным патологическим состоянием [8, 13, 26]. При этом микроальбуминурию (МАУ) / протеинурию рассматривали не только как важнейшее следствие СД, но и как ключевой фактор гломерулярного повреждения («альбуминурия-центрическая» модель патогенеза) [9, 13]. В развитии ДНП выделяли 5 общих этапов развития: гломерулярная гиперфилтрация; МАУ; макроальбуминурия (протеинурия); явная ДНП со снижением функции почек; ТСПН [8, 18, 24]. Для ДНП считали типичной общую морфологическую картину (нодулярный гломерулосклероз) [4, 18].

В настоящее время появляются сомнения в правомочности использования единого термина ДНП для обозначения всех случаев хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с СД [3, 4]. Показано, что примерно у 30–50% больных СД1 и СД2 при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин экскреция альбумина с мочой не превышает норму, составляя < 30 мг/сут (иными словами, у них имеется нормоальбуминурия) [4, 25]. В нескольких сообщениях показано, что поражение почек у пациентов с СД при сниженной СКФ с нормоальбуминурией представлено не преимущественным поражением клубочков, но вовлечением сосудов, канальцев и интерстиция почек. На этом основании рядом специалистов выделены так называемые варианты «нормоальбуминурического поражения почек» и «прогрессирующего снижения почечной функции без альбуминурии», о поражениях почек при СД данные эксперты говорят как о «диабетической болезни почек» [4, 25, 27, 28].

Авторы международных Рекомендаций по данному вопросу (European Renal Association / European Dialysis and Transplantation Association, National Kidney Foundation, International Society of Nephrology) во избежание путаницы используют термин «ХБП при СД», подчеркивая, что в части случаев поражение почек у пациентов с СД может не иметь прямой связи с СД (например, при сопутствующем гломерулонефрите и др.) [3, 14]. Отечественные эксперты продолжают широко применять традиционный термин «ДНП» [1, 8, 13, 26]; он также используется и авторами данного обзора литературы.

СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ДНП

К числу основных компонентов лечебной стратегии у лиц с ДНП в настоящее время могут быть отнесены [1, 3, 8, 13]:

- 1) контроль гликемии, включая назначение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2;
- 2) блокирование РААС;
- 3) контроль АД;
- 4) лечение гиперлипидемии;
- 5) изменения образа жизни, включая адекватную физическую активность и отказ от курения;
- 6) здоровое питание;
- 7) назначение ацетилсалициловой кислоты (АСК) для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

По мере ухудшения функции почек и развития более тяжелых стадий почечной недостаточности в терапии больных ДНП большее значение приобретают коррекция анемии, нарушений фосфорно-кальциевого и водно-электролитного баланса, а в последующем — методы замещения функции почек (диализ, трансплантация почки) [14].

В настоящей работе рассматриваются лишь вопросы использования блокаторов РААС при ДНП.

РОЛЬ РААС В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ДНП

Активации каскада РААС отводят ключевое место в многофакторном патогенезе почечных поражений, ассоциированных с СД (особенно тех, которые характеризуются развитием МАУ/протеинурии) [8]. Системные и локальные эффекты ренина, ангиотензина II и альдостерона реализуются в развитии таких важных в становлении и прогрессировании ДНП процессов, как нарушение ауторегуляции интрагломерулярного давления с его повышением и формированием гломерулярной гиперфильтрации, пролиферация и гипертрофия мезангиальных клеток, дефекты структуры и функции подоцитов, повышение оксидативного стресса, гломерулосклероз, тубулоинтерстициальное воспаление и фиброз, задержка натрия и воды, усиление инсулинорезистентности [9, 24]. В комплексе с известными многообразными неблагоприятными эффектами на сердечно-сосудистую систему (гипертрофия и фиброз миокарда, эндотелиальная дисфункция, ускорение атерогенеза, провоспалительные и протромботические эффекты и др.) гиперактивность РААС во многом определяет развитие микро- и макрососудистых осложнений СД [6, 12]. Важным аргументом в пользу фундаментальной роли РААС при СД является тот факт, что блокирование ее активности во многих крупных РКИ демонстрировало благоприятные эффекты на общую смертность, почечный и сердечно-сосудистый прогноз при СД [15, 18].

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ПРИМЕНЕНИЯ БЛОКАТОРОВ РААС ПРИ ДНП

Эксперты KDIGO [3] указывают, что подходы к назначению блокаторов РААС касаются пациентов как с СД1, так и с СД2, а также реципиентов почечных трансплантатов, но не затрагивают лиц с ДНП, получа-

ющих диализное лечение. Подчеркивается, что основными классами среди блокаторов РААС, применяемых при ДНП, являются ИАПФ и сартаны [15], ренопротективная эффективность которых сравнима между собой [3]; выбор между ними зависит от таких факторов, как стоимость, доступность генерических форм, побочные эффекты, предпочтения пациента [18].

Оба класса лекарственных препаратов хорошо переносятся [15]. Наиболее распространенным и известным побочным эффектом ИАПФ является кашель, частота развития которого достигает около 10% [3]. В клинической практике при развитии кашля считают целесообразным замену ИАПФ на сартаны, данный подход достаточно эффективен, но в РКИ не изучался [3]. Еще одним серьезным, но нечастым побочным эффектом является ангионевротический отек, частота развития которого, по данным суммарных анализов, может достигать для ИАПФ — 0,3%, для сартанов — 0,11%, для плацебо — 0,07% [15]. Другие побочные эффекты этих препаратов включают повышение уровней креатинина и калия крови, для которых показана отчетливая дозозависимость [16]. Оба класса препаратов противопоказаны при беременности [29–31].

Выделяемые авторами Рекомендаций KDIGO [3] подходы к применению блокаторов РААС при ДНП могут быть обобщены следующим образом:

1. ИАПФ или сартаны с целью замедления прогрессии почечного поражения и улучшения почечного и сердечно-сосудистого прогноза должны назначаться пациентам с СД, имеющим АГ и МАУ/протеинурию. Препараты следует **титровать с повышением до максимально разрешенной переносимой дозы** (см. таблицу).
2. ИАПФ или сартаны также целесообразно применять у пациентов с СД при наличии МАУ/протеинурии даже при нормальном АД.
3. В течение 2–4 нед после начала приема либо повышения дозы ИАПФ или сартана необходим особенно тщательный контроль уровней АД, калия и креатинина сыворотки крови.
4. Если в течение этого времени уровень креатинина повысился на <30% по сравнению с исходным, использование ИАПФ или сартанов можно продолжать.
5. Женщинам детородного возраста, принимающим любые из блокаторов РААС, рекомендуется эффективная контрацепция. Прием ИАПФ или сартанов необходимо прервать у женщин, планирующих беременность, а также при наступлении беременности на фоне их использования.
6. При развитии гиперкалиемии на фоне приема ИАПФ или сартанов на начальном этапе желательнее не отменять данные препараты и не снижать их дозу, но использовать другие меры для уменьшения уровней калия сыворотки крови (диетические и иные подходы) (см. рисунок).

7. При развитии выраженной АГ с клиническими проявлениями, а также гиперкалиемии, неконтролируемой использованием иных подходов, рекомендуется уменьшение дозы или отмена ИАПФ или сартана.
8. **Не следует комбинировать ИАПФ и сартаны друг с другом.** Данные классы препаратов также не рекомендуется комбинировать с прямыми ингибиторами ренина.
9. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР) эффективны в лечении резистентной АГ. Следует иметь в виду, что их применение (особенно в сочетании с ИАПФ или сартаном) может повышать риск развития гиперкалиемии и снижения функции почек и требует особой осторожности.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИАПФ ИЛИ САРТАНОВ У БОЛЬНЫХ СД

Пациенты с МАУ/протеинурией и АГ. Высокая эффективность данных препаратов у пациентов с ДНП и АГ признается повсеместно [1–3, 8, 13]. Их доказанная способность замедлять прогрессирование ДНП, снижать риск развития ТСПН и улучшать сердечно-сосудистый прогноз, а также сравнительно невысокая частота побочных эффектов и широкая доступность делают эти лекарственные средства обязательным

компонентом лечебной тактики у пациентов данной категории [5, 9, 18, 28].

Несмотря на выделение в настоящее время варианта поражения почек при СД, протекающего с нормоальбуминурией, наличие МАУ/протеинурии по-прежнему рассматривается как неоспоримый фактор повышения риска прогрессии ДНП и развития ТСПН [3, 4, 14, 17]. Установлено, что риск ТСПН зависит от уровня МАУ/протеинурии; в то же время показано, что ИАПФ и сартаны уменьшают уровень МАУ, а в части случаев даже приводят к обратному развитию умеренной протеинурии [17]. Данный антипротеинурический эффект ИАПФ и сартанов считается дозозависимым, что является основой для рекомендации начала их приема с малых доз и постепенном повышении дозировки до максимально разрешенной и переносимой [3].

Возможности применения блокаторов РААС у пациентов с ДНП и АГ изучены в ряде представительных РКИ. Показана (РКИ IRMA-2, INNOVATION) дозозависимая способность ирбесартана и телмисартана существенно замедлять переход МАУ в явную протеинурию, причем этот эффект отчетливо не зависел от гипотензивного действия сартанов [3]. Еще в двух исследованиях (IDNT и RENAAL) ирбесартан и лосартан также обеспечивали значимый ренопротективный эф-

ИАПФ и сартаны, применяемые при ДНП
ACE inhibitors or sartans for DNP

Препарат	Начальная доза	Максимальная суточная доза	Рекомендации при сниженной функции почек
<i>ИАПФ</i>			
Каптоприл	12,5–25,0 мг 2–3 раза в день	50 мг 3 раза в день (до 450 мг в сутки*)	СКФ=10–50 мл/мин – 75% обычной дозы каждые 12–18 ч; СКФ<10 мл/мин – 50% обычной дозы каждые 24 ч. Диализ – прием после процедуры, т.к. до 40% выводится при гемодиализе
Квинаприл	10 мг 1 раз в день	40–80 мг	СКФ=10–30 мл/мин – 2,5–5,0 мг в день. Около 12% выводится при гемодиализе
Лизиноприл	2,5–5,0 мг 1 раз в день	20–40 мг	50% выводится при гемодиализе
Периндоприл	4–5 мг 1 раз в день	16–20 мг	Не рекомендован при СКФ<30 мл/мин. Периндоприл и его метаболиты выводятся при гемодиализе
Рамиприл	2,5 мг 1 раз в день	10 мг (20 мг*)	СКФ<40 мл/мин – 25% от обычной дозы. Минимально выводится при гемодиализе
Трандолаприл	1 мг 1 раз в день	4 мг	СКФ<10 мл/мин – 25% от обычной дозы. Минимально выводится при гемодиализе
<i>Сартаны (антагонисты рецепторов ангиотензина II)</i>			
Азилсартан	40 мг 1 раз в день	80 мг	Необходимости в снижении дозы нет. Не выводится при гемодиализе
Валсартан	80 мг 1 раз в день	320 мг	СКФ<30 мл/мин – необходимости в снижении дозы нет, но применять с осторожностью. Значимо не выводится при гемодиализе
Ирбесартан	150 мг 1 раз в день	300 мг	Необходимости в снижении дозы нет. Не выводится при гемодиализе
Кандесартан	4–8 мг 1 раз в день	32 мг	То же
Лосартан	25–50 мг 1 раз в день	100 мг	– « –
Олмесартан	10–20 мг 1 раз в день	40 мг	СКФ=20–60 мл/мин – ≤20 мг в день; СКФ<20 мл/мин – препарат отменяется. Не изучен при гемодиализе
Телмисартан	40 мг 1 раз в день	80 мг	Необходимости в снижении дозы нет. Не выводится при гемодиализе

Примечания. * – дозы, указанные в KDIGO, превышают разрешенные в инструкциях.

Note. * the doses specified in KDIGO, which exceed those permitted in the instructions.

фект, выразившийся в существенном снижении риска удвоения уровня креатинина сыворотки крови; также снижался риск развития ТСПН [15]. Крупный анализ опубликованных исследований, касающихся применения ИАПФ или сартанов при ДНП, показал, что назначение этих препаратов ассоциировано с достоверным уменьшением риска перехода МАУ в явную протеинурию (на 65% для каждого из классов препаратов), а также снижением риска удвоения уровня креатинина сыворотки крови (для ИАПФ – на 32%, для сартанов – на 26%) [3, 15].

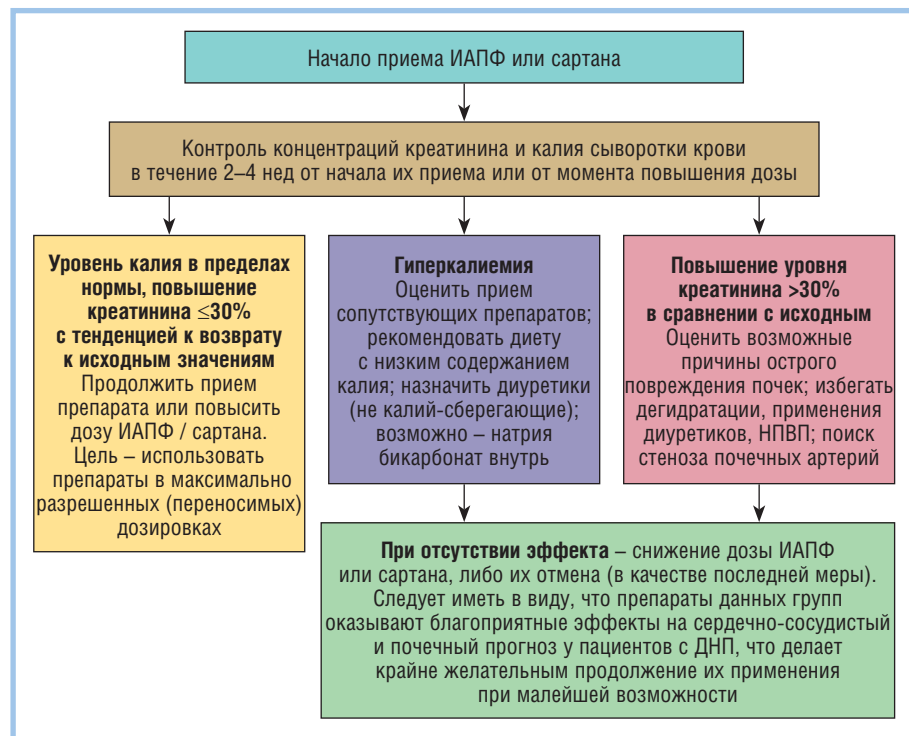
Пациенты с МАУ/протеинурией без АГ. Среди лиц с ДНП, не имеющих АГ, благоприятные эффекты блокирования РААС менее изучены [28]. Лишь небольшая часть больных ДНП, вошедших в РКИ RENAAL и IRMA-2, имели нормальные уровни АД; благоприятный эффект сартанов у этих лиц дает основание предполагать и их позитивное действие у пациентов с ДНП без АГ [9]. В пользу применения ИАПФ или сартанов у таких больных говорит и то, что препараты этих классов обладают выраженной способностью уменьшать протеинурию, которая является индикатором риска прогрессирования ДНП и развития ТСПН [11, 28]. В целом полагают, что сейчас имеется достаточно оснований для того, чтобы рекомендовать назначение ИАПФ или сартанов пациентам с ДНП, у которых не повышены уровни АД [3].

БЕРЕМЕННОСТЬ И ПРИЕМ БЛОКАТОРОВ РААС

Применение всех классов лекарственных препаратов, блокирующих РААС, включая ИАПФ, сартаны, АМР и прямые ингибиторы ренина, ассоциировано с развитием неблагоприятных плодовых и неонатальных эффектов, ввиду чего при беременности противопоказано [3, 29, 30]. При анализе 78 опубликованных описаний отдельных случаев и серии из 186 случаев экспозиции блокаторов РААС *in utero* отмечено, что 48% новорожденных, матери которых принимали ИАПФ, и 87% новорожденных, матери которых получали сартаны, демонстрировали развитие различных осложнений [31], частота которых оказалась более высокой при экспозиции этих препаратов во II и III триместрах беременности. Наиболее частыми были осложнения, связанные с нарушением функции почек у плода и новорожденного, что приводило к развитию соответственно олигогидроамниона во внутриутробном периоде и почечной недостаточности после рождения. Другие осложнения включали гипоплазию легких, респираторный дистресс-синдром, открытый артериальный проток, дефекты окостенения свода черепа, нарушения развития конечностей и головного мозга, задержку роста плода, перинатальную смерть. В 50% случаев сформировавшиеся у плода дефекты персистировали на протяжении ≥ 6 мес после рождения. Для обозначения комплекса развивающихся нарушений предложен термин «синдром блокады ренин-ангиотензиновой системы у плода» [31].

Механизм развития данного синдрома изучен недостаточно. Известно, что РААС обладает комплексом эффектов, стимулирующих рост, дифференцировку и пролиферацию клеток (реализуемых посредством прямых и косвенных влияний ангиотензина II и альдостерона на клетки-мишени), что является критическим для развития почек у плода, особенно в более поздних сроках беременности [31]. Кроме того, ангиотензин II необходим для поддержания адекватных уровней почечной перфузии и клубочковой фильтрации в условиях относительно низкого перфузионного давления плодовой циркуляции. Следствием блокирования РААС у плода являются почечная гипоперфузия и ишемия, снижение СКФ и нарушение развития канальцевого аппарата почек [31].

Данные о негативных эффектах блокаторов РААС при их приеме в I триместре беременности менее категоричны [3]. По данным эпидемио-



Подходы к контролю уровней калия и креатинина сыворотки крови при применении ИАПФ или сартанов у лиц с ДНП.

Примечание. НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

Approaches to monitoring the serum potassium and creatinine levels when using ACE inhibitors or sartans in individuals with DNP

логического анализа, проведенного в системе Medicaid (США) и включавшего почти 30 000 новорожденных в период с 1985 по 2000 гг., показано, что прием ИАПФ (по сравнению с применением других гипотензивных препаратов в I триместре гестации) ассоциирован с существенным повышением риска формирования значимых врожденных дефектов, преимущественно со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем [3]. В то же время, в других представительных исследованиях ассоциация между приемом ИАПФ в I триместре и повышением риска для эмбриона/плода не выявлена [31]. Вместе с тем, исключить наличия у блокаторов РААС фетотоксических и тератогенных эффектов при их использовании в I триместре гестации не представляется возможным [29].

Ввиду представленных данных, женщинам, планирующим беременность, назначения блокаторов РААС следует избегать [3, 29]. Общепринятой является тактика, предусматривающая выбор гипотензивных препаратов альтернативных классов (не относящихся к блокаторам РААС) у женщин детородного возраста с АГ. Однако, принимая во внимание наличие у ИАПФ и сартанов выраженных ренопротективных свойств, при ДНП их назначение становится весьма желательным – в этом случае с женщинами детородного возраста необходимо обсуждение риска развития плодовых осложнений при наступлении беременности и разъяснение необходимости обеспечить эффективную контрацепцию [3]. **В случае развития беременности на фоне применения блокаторов РААС, их прием следует немедленно прекратить;** рекомендуется также тщательный контроль состояния плода и новорожденного [3, 30].

Данные о применении блокаторов РААС в период лактации весьма ограничены. Ряд серьезных экспертов считают возможным использование двух ИАПФ (каптоприла и эналаприла) во время лактации при тщательном контроле состояния функции почек новорожденного (полагают, что более высокий риск ухудшения этой функции ассоциирован с недоношенностью) [3]. Другие представители блокаторов РААС во время грудного вскармливания не применяются [3, 29].

КОНТРОЛЬ АД, КРЕАТИНИНА И КАЛИЯ КРОВИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ИАПФ ИЛИ САРТАНОВ

ИАПФ и сартаны являются эффективными гипотензивными препаратами, противодействующими вазоконстриктивным влияниям ангиотензина II; их использование может быть ассоциировано с развитием гипотензии [26, 29]. Блокирование эффектов ангиотензина II вызывает селективно более выраженную вазодилатацию эфферентных (выносящих) артериол клубочка по сравнению с афферентными (приносящими), что приводит к снижению интрагломерулярного давления и, как следствие, может сопровождаться уменьшением СКФ и повышением уровней креатинина сыворотки крови [13, 17, 29]. Кроме того, блокирование РААС

способствует ингибированию эффектов альдостерона с созданием условий для развития гиперкалиемии [32–34]. Если на фоне применения ИАПФ или сартанов повышается уровень креатинина сыворотки крови, то обычно это происходит в течение первых 2 нед от начала их приема или от повышения дозировки [3, 16]. В последующем в течение еще примерно 2 нед, при условии отсутствия дегидратации, концентрации креатинина стабилизируются с возвратом к исходным значениям [3, 29]. Принимая это во внимание, на протяжении 2–4 нед после начала приема ИАПФ или сартанов либо после повышения их дозы требуется контроль уровней АД, калия и креатинина сыворотки крови (см. рисунок) [3, 16, 29].

Важно подчеркнуть, что **опасения повышения уровня креатинина не должны препятствовать широкому назначению ИАПФ или сартанов пациентам с ДНП, включая тех, кто имеет сниженную функцию почек** [3, 15, 29]. В РКИ наиболее существенное замедление прогрессирования почечного поражения на фоне применения препаратов данных классов отмечалось именно у пациентов с более значимым снижением функции почек на момент начала лечения [15, 17]. Анализ 12 РКИ, проводившихся с использованием этих лекарственных средств у лиц с исходно сниженной функцией почек, продемонстрировал четкую ассоциацию между кратковременным повышением уровня креатинина сыворотки крови ($\leq 30\%$ в сравнении с исходным, при стабилизации в течение 2 нед на фоне продолжения лечения) и сохранением функции почек в отдаленном периоде [3, 15, 22].

Наиболее частой причиной чрезмерного ($\geq 30\%$ по сравнению с исходным) повышения уровня креатинина в начале приема или при увеличении дозы ИАПФ или сартана является снижение эффективного артериального объема крови, который нередко развивается при интенсивном применении диуретиков, низком сердечном выбросе у лиц с хронической сердечной недостаточностью, а также при использовании НПВП [3, 15]. Еще одной важной причиной избыточного нарастания уровня креатинина может быть наличие двустороннего стеноза почечных артерий (или стеноза артерии единственной функционирующей почки, в том числе почечного трансплантата), что чаще наблюдается у пациентов с мультифокальными атеросклеротическими сосудистыми поражениями, а также у курящих [3, 17]. Чрезмерное повышение уровня креатинина в начале приема или при повышении дозы ИАПФ или сартана диктует необходимость исключить перечисленные провоцирующие факторы (избегать дегидратации, приема диуретиков, НПВП), а также обследовать пациента для уточнения наличия у него стенозирования почечных артерий [3, 5].

Гиперкалиемия является нередким осложнением применения блокаторов РААС; частота ее развития достигает 10% у амбулаторных и 38% – у стационарных

больных, получающих ИАПФ [35–38]. **Факторы риска гиперкалиемии у пациентов, получающих блокаторы РААС, включают:** ХБП, СД, декомпенсированную сердечную недостаточность, гиповолемию, пожилой возраст, прием дополнительных препаратов, способствующих увеличению уровней калия в крови [32, 35, 36, 38, 39]. Важно отметить, что перечисленные категории больных, имеющих факторы риска развития гиперкалиемии, одновременно являются и лицами, у которых потенциальная польза от применения блокаторов РААС может быть наибольшей [3, 35, 36]. В этой связи обоснована тактика своевременного и точного выявления пациентов с риском развития гиперкалиемии и назначение им комплекса соответствующих превентивных мер (см. рисунок) [32, 36].

Одной из ведущих мер, снижающих вероятность развития гиперкалиемии, является следование диетическим рекомендациям по уменьшению употребления калия в рационе [35, 39]. Советуют избегать или ограничивать такие богатые калием продукты, как бананы, дыни, арбузы, апельсины, киви, гранаты, сухофрукты, овощные соки, картофель, томаты, бобы, орехи, арахис, молочные продукты, шоколад, мороженое [32, 36]. **Напротив, целесообразно увеличить потребление содержащих низкое количество калия продуктов** – яблок, винограда, грейпфрутов, персиков, нектаринов, груш, ананасов, малины, моркови, кукурузы, огурцов, баклажанов, лука, риса, вермишели, хлеба, кексов без орехов и шоколада [32, 35].

Другие меры, снижающие вероятность развития гиперкалиемии, или способствующие уменьшению степени ее выраженности, включают [3, 16, 32, 35, 36, 38, 39]:

- отказ от употребления калий-содержащих заменителей поваренной соли;
- анализ применяемых пациентом лекарственных препаратов с отказом от использования калиевых добавок, калий-сберегающих диуретиков и НПВП, также, возможно, фитопрепаратов;
- обычные меры по устранению запоров, включая нормализацию приема жидкости и физической активности;
- назначение диуретиков, не относящихся к калий-сберегающим, для увеличения выведения калия;
- возможно пероральное применение бикарбоната натрия (рассматривается как достаточно эффективный подход для устранения гиперкалиемии у лиц с ХБП и метаболическим ацидозом), для контроля развивающейся гиперволемии – в сочетании с диуретиками;
- при отсутствии эффекта от перечисленных мер, в качестве перспективного подхода предлагают использование препаратов, корректирующих транспорт катионов в желудочно-кишечном тракте (patiomeg или циркония циклосиликат), однако безопасность и эффективность данных препаратов требует дальнейшего изучения [38].

Эксперты KDIGO указывают, что снижение дозы и, тем более, отмена ИАПФ или сартанов у лиц с развившейся гиперкалиемией должны рассматриваться как последняя вынужденная мера, если все перечисленные подходы оказались неэффективными [3]. У пациентов с развившейся АГ на фоне приема ИАПФ или сартанов – желательно эти препараты сохранить, а АГ корректировать посредством отмены других сопутствующих гипотензивных средств [3, 15].

Особого внимания и тщательного контроля уровня калия сыворотки крови требует применение ИАПФ или сартанов у пациентов с СКФ < 30 мл/мин [3, 29]. Их отмена лишь по причине снижения функции почек может безосновательно лишить многих больных значимых благоприятных сердечно-сосудистых и почечных эффектов данных препаратов [3, 14]. Однако у пациентов с выраженным снижением функции почек, имеющих симптомы уремической интоксикации и опасную степень выраженности гиперкалиемии, целесообразна отмена ИАПФ или сартанов [1, 3, 14, 15].

Не следует использовать комбинацию ИАПФ и сартанов! Нежелательность использования такой комбинации достаточно хорошо известна практикующим врачам [1, 2, 19]. Сочетание ИАПФ с сартаном, либо любого из них с прямым ингибитором ренина, снижает АД и уровни протеинурии в более значительной степени, чем каждый из этих классов по отдельности [11, 14, 28]. В то же время, в масштабных РКИ у пациентов с ДНП не отмечено благоприятного эффекта от использования такой «двойной блокады» РААС по сравнению с использованием этих классов препаратов порознь [5, 9, 19]. Более того, **прием подобных комбинаций ассоциировался с повышением частоты развития гиперкалиемии и острого повреждения почек.** В настоящее время применение данных сочетаний считается неприемлемым [3, 11, 19, 28].

ВОЗМОЖНОСТИ АМР

Неселективный (спиронолактон) и селективный (эплеренон) представители АМР в нескольких некрупных и непродолжительных РКИ продемонстрировали эффективность и безопасность в лечении резистентной АГ (определяемой при отсутствии достижения целевых значений АД на фоне приема достаточных доз 3 гипотензивных препаратов, один из которых является диуретиком) и в уменьшении протеинурии у больных ДНП [34]. В РКИ показаны благоприятные эффекты препаратов данного класса на выживаемость пациентов с хронической сердечной недостаточностью, а также у пациентов после инфаркта [29]. Данные масштабных РКИ с оценкой влияния АМР на отдаленный прогноз при ДНП отсутствуют [3]. Существует серьезное опасение, связанное с возможностью повышения риска развития гиперкалиемии и снижения функции почек при добавлении

АМР к ИАПФ или сартану, особенно у пациентов с исходной СКФ < 45 мл/мин [10, 37]. Применение АМР у больных ДНП считают вполне оправданным при резистентной АГ, нормальных уровнях калия сыворотки крови и СКФ \geq 45 мл/мин [3, 15]. В настоящее время проводится крупное РКИ по изучению эффективности нового представителя АМР (финренон) у пациентов с ДНП [27, 40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая представленные в настоящем обзоре данные, можно констатировать, что ИАПФ или сартаны сохраняют ведущее место в структуре стратегических подходов к лечению больных ДНП. С учетом дозозависимости их антипротеинурического действия (но также – и их побочных эффектов) дозировку данных препаратов желательнее постепенно повышать до максимально переносимой (в пределах разрешенных) при адекватном контроле уровней АД, креатинина и калия сыворотки крови. В некоторых случаях при отсутствии противопоказаний может быть оправдано сочетание ИАПФ или сартана с АМР. Грамотное применение блокаторов РААС – эффективный рено-, вазо- и кардиопротективный подход к лечению как начальных, так и развернутых этапов ДНП.

* * *

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Работа не имела спонсорской поддержки.

Литература/Reference

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й вып. (доп.). Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. *Сахарный диабет*. 2019; 22 (S1): 1–213 [Standards of specialized diabetes care. 9th ed.(revised). Ed. by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Maiorov. *Diabetes mellitus*. 2019; 22 (S1): 1–213 (in Russ.)]. DOI: 10.14341/DM221S1
2. Архипов Е.В., Ощепкова О.Б., Синеглазова А.В. и др. Поражение почек при метаболических нарушениях (ожирение, метаболический синдром, диабет, подагра и др.). *Нефрология*. 2019; 23 (S1): 75–88 [Arkhipov E.V., Oschepkova O.B., Sineglazova A.V. et al. Kidney damage in metabolic disorders (obesity, metabolic syndrome, diabetes mellitus, gout, etc.). *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2019; 23 (S1): 75–88 (in Russ.)]. DOI: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-75-88
3. Eknoyan G., Lameire N., Wheeler D.C. et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. URL: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2018/03/KDIGO-Diabetes-Management-in-CKD_Public-Review.pdf
4. Pugliese G., Penno G., Natali A. et al. Diabetic kidney disease: new clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on «The natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and impaired renal function». *J Nephrol*. 2020; 33 (1): 9–35. DOI: 10.1007/s40620-019-00650-x
5. Neumiller J.J., Bakris G., Cefalu W.T. et al. Professional Practice Committee: Standards of Medical Care in Diabetes, 2020. *Diabetes Care*. 2020; 43 (S1): S3. DOI: 10.2337/dc20-SPPC
6. Rawshani A., Rawshani A., Franzen S. et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2018; 379: 633–44. DOI: 10.1056/NEJMoat1800256
7. Маркова Т.Н., Садовская В.В., Беспятова М.Ю. Современные возможности диагностики хронической болезни почек при сахарном диабете. *Сахарный диабет*. 2017; 20 (6): 454–60 [Markova T.N., Sadovskaya V.V., Bespyatova M.Y. Modern methods of diagnosing chronic kidney disease in patients with diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2017; 20 (6): 454–60 (in Russ.)]. DOI: <https://doi.org/10.14341/DM9268>
8. Добронравов В.А., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. В кн.: *Нефрология. Национальное руководство*. Под ред. Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016; с. 337–49 [Dobronravov V.A., Shestakova M.V. Diabeticheskaya nefropatiya. In: *Nefrologiya. Natsional'noye rukovodstvo*. Ed. N.A. Mukhin. M.: GEOTAR-Media, 2016; p. 337–49 (in Russ.)].
9. Alicic R.Z., Rooney M.T., Tuttle K.R. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017; 12 (12): 2032–45. DOI: 10.2215/CJN.11491116
10. Kopel J., Pena-Hernandez C., Nugent K. Evolving spectrum of diabetic nephropathy. *World J Diabetes*. 2019; 10 (5): 269–79. DOI: 10.4239/wjd.v10.i5.269
11. Doshi S.M., Friedman A.N. Diagnosis and management of type 2 diabetic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017; 12: 1366–73. DOI: 10.2215/CJN.11111016
12. Sarnak M.J., Amann K., Bangalore S. et al. Chronic Kidney Disease and Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74 (14): 1823–38. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.08.1017
13. Томилина Н.А. Хроническая болезнь почек. Избранные главы нефрологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; 136 с. [Tomilina N.A. Khronicheskaya bolezny' pochek. Izbranniye glavi nefrologii. M.: GEOTAR-Media, 2017; 136 p. (in Russ.)].
14. Bilo H., Coentrao L., Couchoud C. et al. Clinical Practice Guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR < 45 mL/min). *Nephrol Dial Transplant*. 2015; 30 (S2): ii1–142. DOI: 10.1093/ndt/gfv100
15. Farrah F.E., Dhillon B., Keane P.A. et al. The eye, the kidney, and cardiovascular disease: old concepts, better tools, and new horizons. *Kidney Int*. 2020; 98 (2): 323–42. DOI: 10.1016/j.kint.2020.01.039
16. Georgianos P.I., Agarwal R. Revisiting RAAS blockade in CKD with newer potassium-binding drugs. *Kidney Int*. 2018; 93 (2): 325–34. DOI: 10.1016/j.kint.2017.08.038
17. Imai E., Chan J.C., Ito S. et al. Effects of olmesartan on renal and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes with overt nephropathy: a multicentre, randomised, placebo-controlled study. *Diabetologia*. 2011; 54 (12): 2978–86. DOI: 10.1007/s00125-011-2325-z
18. Ruiz-Ortega M., Rodrigues-Diez R.R., Lavoz C. et al. Special Issue «Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention and Treatment». *J Clin Med*. 2020; 9 (3): 813. DOI: 10.3390/jcm9030813
19. Yacoub R., Campbell K.N. Inhibition of RAS in diabetic nephropathy. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2015; 8: 29–40. DOI: 10.2147/IJNRD.S37893
20. Heerspink H.J.L., Kosiborod M., Inzucchi S.E. et al. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int*. 2018; 94 (1): 26–39. DOI: 10.1016/j.kint.2017.12.027
21. Gorriz J.L., Navarro-Gonzalez J.F., Ortiz A. et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition: towards an indication to treat diabetic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2020; 35: i13–i23. DOI: 10.1093/ndt/gfz237
22. Keri K.C., Samji N.S., Blumenthal S. Diabetic nephropathy: newer therapeutic perspectives. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2018; 8 (4): 200–7. DOI: 10.1080/20009666.2018.1500423
23. Shivakumar O., Sattar N, Wheeler D.C. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor effects on cardiovascular outcomes in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2020; 35 (S1): i43–i47. DOI: 10.1093/ndt/gfz292
24. Sulaiman M.K. Diabetic nephropathy: recent advances in pathophysiology and challenges in dietary management. *Diabetol Metab Syndr*. 2019; 11: 7. DOI: 10.1186/s13098-019-0403-4
25. Gomez L.A., Lei Y., Devarapu S.K. et al. The diabetes pandemic suggests unmet needs for «CKD with diabetes» in addition to «diabetic nephropathy» – implications for pre-clinical research and drug testing. *Nephrol Dial Transplant*. 2018; 33 (8): 1292–304. DOI: 10.1093/ndt/gfx219
26. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Кисина А.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению диабетической нефропатии. *Нефрология*. 2015; 19 (1): 67–77 [Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Kisina A.A. et al. Clinical practice guideline for diagnostics and treatment of diabetic nephropathy. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2015; 19 (1): 67–77 (in Russ.)].

27. Bakris G.L., Agarwal R., Anker S.D. et al. Design and Baseline Characteristics of the Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease Trial. *Am J Nephrol.* 2019; 50 (5): 333–44. DOI: 10.1159/000503713
28. Anders H.-J., Davis J.M., Thurau K. Nephron Protection in Diabetic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2016; 375 (21): 2096–8. DOI: 10.1056/NEJMcibr1608564
29. Williams B., Mancia G., Spiering W. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018; 39 (33): 3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
30. Bateman B.T., Paterno E., Desai R.J. et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and the Risk of Congenital Malformations. *Obstet Gynecol.* 2017; 129 (1): 174–84. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001775
31. Bullo M., Tschumi S., Bucher B.S. et al. Pregnancy outcome following exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor antagonists: a systematic review. *Hypertension.* 2012; 60 (2): 444–50. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.196352
32. Coutrot M., Depret F., Legrand M. Tailoring treatment of hyperkalemia. *Nephrol Dial Transplant.* 2019; 34 (S3): iii62–iii68. DOI: 10.1093/ndt/gfz220
33. Seliger S.L. Hyperkalemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2019; 34 (S3): iii12–iii18. DOI: 10.1093/ndt/gfz231
34. Hou J., Xiong W., Cao L. Spironolactone add-on for preventing or slowing the progression of diabetic nephropathy: a meta-analysis. *Clin Ther.* 2015; 37 (9): 2086–103. DOI: 10.1016/j.clinthera.2015.05.508
35. Bianchi S., Regolisti G. Pivotal clinical trials, meta-analyses and current guidelines in the treatment of hyperkalemia. *Nephrol Dial Transplant.* 2019; 34 (S1): iii51–iii61. DOI: 10.1093/ndt/gfz213
36. Hunter R.W., Bailey M.A. Hyperkalemia: pathophysiology, risk factors and consequences. *Nephrol Dial Transplant.* 2019; 34 (S3): iii2–iii11. DOI: 10.1093/ndt/gfz206
37. Trevisan M., de Deco P., Xu H. Incidence, predictors and clinical management of hyperkalemia in new users of mineralocorticoid receptor antagonists. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20: 1217–26. DOI: 10.1002/ehf.1199
38. Pitt B., Bakris G.L., Weir M.R. Long-term effects of patiromer for hyperkalemia treatment in patients with mild heart failure and diabetic nephropathy on angiotensin-converting enzymes/angiotensin receptor blockers: results from AMETHYST-DN. *ESC Heart Fail.* 2018; 5 (4): 592–602. DOI: 10.1002/ehf2.12292
39. Clase C.M., Carrero J.-J., Ellison D.H. et al. Potassium homeostasis and management of dyskalemia in kidney diseases: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2020; 97 (1): 42–61. DOI: 10.1016/j.kint.2019.09.018

40. Liu L.C., Schutte E., Gansevoort R.T. Finerenone: third-generation mineralocorticoid receptor antagonist for the treatment of heart failure and diabetic kidney disease. *Expert Opin Investig Drugs.* 2015; 24 (8): 1123–35. DOI: 10.1517/13543784.2015.1059819

RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM BLOCKERS FOR DIABETIC NEPHROPATHY

Professor **A. Bagriy**, MD; Associate Professor **M. Khomenko**, Candidate of Medical Sciences, **E. Mikhailichenko**, Candidate of Medical Sciences
M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Donetsk People's Republic / Ukraine

Diabetic nephropathy (DNP) is associated with a high risk of end-stage renal failure and an unfavorable cardiovascular prognosis, which requires strict blood pressure and glycemic control in this patient category. The paper discusses whether it is inexpedient to use the single term «DNP» denoting all cases of chronic kidney disease (CKD) in patients with diabetes mellitus (DM), since about 30-50% of patients with both types of DM and a glomerular filtration rate <60 ml/min have normal albuminuria, while kidney damage in these individuals is represented by a predominant lesion of the vessels, tubules, and interstitium rather than the glomeruli. It is believed that the term «CKD in DM» will be appropriate in the near future. Despite the shifting emphasis of renal protection in DNP towards new hypoglycemic drugs, the updated recommendations recognize the importance of the use of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors or sartans in most individuals with DNP. The use of ACE inhibitors or sartans is strongly recommended for all patients with signs of DNP even in the absence of hypertension with the doses being titrated when carefully monitoring hemodynamics and blood potassium and creatinine levels. The authors provide a wide range of additional measures to lower blood potassium levels. They emphasize that it is unacceptable to use combinations of ACE inhibitors and sartan with each other or any representative of these classes with a direct renin inhibitor and to prescribe the above drugs to women who are planning pregnancy, pregnant and breastfeeding women.

Key words: clinical nephrology, diabetes mellitus, diabetic nephropathy, renin-angiotensin-aldosterone system blockers.

For citation: Bagriy A., Khomenko M., Mikhailichenko E. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers for diabetic nephropathy. *Vrach.* 2021; 32 (10): 16–24. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-10-03>

Об авторях/About the authors: Bagriy A.E. ORCID 0000-0003-2592-0906; Khomenko M.V. ORCID: 0000-0002-6219-7537; Mykhailichenko I.S. ORCID: 0000-0001-8625-1406