

Ж. Д. КОБАЛАВА,
Ю. В. КОТОВСКАЯ,
С. В. ВИЛЛЕВАЛЬДЕ,
Е. А. ТРОИЦКАЯ
РУДН, Москва

Принципы безопасной терапии блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы пациентов с хронической болезнью почек

Термин «хроническая болезнь почек» (ХБП) отражает наличие повреждения почки и/или характеристику скорости клубочковой фильтрации (СКФ). ХБП определяется как наличие повреждения почки > 3 месяцев со снижением СКФ или снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² > 3 месяцев независимо от наличия повреждения почки (1). ХБП ассоциирована со значительным ухудшением почечных и сердечно-сосудистых исходов.

Основными причинами ХБП являются артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД). Нарушение функции почек, оцененное по уровню СКФ, микроальбуминурии (МАУ) ассоциировано с повышением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности (2). Протеинурия ассоциируется с прогрессирующим повышением АД и снижением СКФ, риском сердечно-сосудистых и почечных исходов (3). Уменьшение

выраженности протеинурии сопровождается замедлением как снижения СКФ (4), так и развития терминальной почечной недостаточности. Снижение протеинурии ассоциируется с улучшением сердечно-сосудистого прогноза у пациентов с диабетической нефропатией и АГ.

Существуют терапевтические возможности, позволяющие замедлить прогрессирование нарушений функции почек. Основным нефропротективным механизмом является снижение артериального давления (АД). Важным компонентом нефропротективной терапии служат блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). В клинической практике для блокады РААС используются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II), прямые ингибиторы ренина, антагонисты минералокортикоидов и, реже, β-блокаторы.

ИАПФ и АРА II замедляют прогрес-

сирование нефропатии благодаря «класс-эффекту»: снижению внутриклубочкового давления, проницаемости, повышению активности мезангиальных клеток и уменьшению продукции свободных радикалов, обусловленной активностью ангиотензина II (5). ИАПФ и АРА II уменьшают выраженность протеинурии, что позволяет замедлить прогрессирование нефропатии.

Основными терапевтическими целями использования блокаторов РААС при ХБП в средних и высоких дозах являются снижение АД < 130/80 или меньше при отношении белок/креатинин мочи > 500-1000 мг/г и снижение отношения белок/креатинин мочи < 500-1000 мг/г.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТЕРАПИИ ИАПФ И АРА II

Применение блокаторов РААС при ХБП потенциально сопряжено и с развитием побочных эффектов, наиболее частыми из которых являются раннее снижение СКФ, артериальная гипотония и гиперкалиемия. Частота развития побочных эффектов варьирует от 5 до 20%. Их можно разделить на 4 основных класса (таблица 1): эффекты, связанные с активностью РААС (гипотония, гиперкалиемия, острая почечная недостаточность (ОПН)); эффекты, связанные с активностью других ферментов и рецепторов (кашель, ангионевротический отек), аллергические реакции (кожная сыпь, нейтропения, агранулоцитоз, дизгевзия) и тератогенные эффекты (повреждение почек и легких плода).

Существуют терапевтические возможности, позволяющие замедлить прогрессирование нарушений функции почек. Основным нефропротективным механизмом является снижение артериального давления (АД). Важным компонентом нефропротективной терапии служат блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). В клинической практике для блокады РААС используются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II), прямые ингибиторы ренина, антагонисты минералокортикоидов и, реже, β-блокаторы.

Таблица 1. Основные побочные эффекты ИАПФ и АРА II

Побочные эффекты	Характеристика
Обусловленные ингибированием АПФ или блокадой рецептора АТ1-типа	Дозозависимы
Артериальная гипотония	Чаще встречается в начале терапии или после повышения дозы
Ухудшение функции почек, острая почечная недостаточность	Риск выше на фоне имеющейся нефропатии
Гиперкалиемия	Чаще у пациентов с СД, на фоне приема НПВС, калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих добавок. Чаще на фоне приема ИАПФ
Связанные с блокадой других ферментных систем или рецепторов	Дозозависимы
Кашель	10-20% случаев на фоне приема ИАПФ, редко при приеме АРА II
Ангioneвротический отек	< 1% случаев
Аллергические реакции	–
Кожная сыпь	В 10% случаев приема каптоприла
Нейтропения, агранулоцитоз	< 1% случаев. Чаще у пациентов с патологией соединительной ткани
Дизгевзия	Около 6% случаев на фоне приема каптоприла
Влияние на плод	
Повреждение легких и почек	Абсолютно противопоказаны во II и III триместрах беременности

Артериальная гипотония, раннее снижение СКФ и гиперкалиемия являются дозозависимыми побочными эффектами, связанными со снижением концентрации АТ II. Их можно избежать медленным повышением дозы. Снижение дозы или отмена препарата приводит к регрессу этих явлений. Сухой кашель и ангионевротический отек связаны с влиянием ИАПФ на другие ферменты. Возникновение кашля может быть дозозависимым и не является истинной аллергической реакцией. Ангионевротический отек встречается редко (< 1% случаев). Другие аллергические реакции включают в себя кожную сыпь, нейтропению и дизгевзию. Обе группы препаратов абсолютно противопоказаны при беременности во II и III триместрах.

Пациентам с низкой СКФ следует назначать ИАПФ или АРА II с соблюдением принципов дозирования препаратов на начальном этапе терапии, адекватной титрации доз и тщательном мониторинговании основных показателей для раннего выявления и лечения побочных эффектов (6).

Основные принципы применения ИАПФ и АРА при ХБП (в скобках указаны уровни доказанности):

1) ИАПФ и АРА II должны применяться в средних и высоких дозах, зарекомендовавших себя в клинических исследованиях (А);

2) ИАПФ и АРА II являются взаимозаменяемой альтернативой друг

другу (В);

3) ИАПФ и АРА II могут использоваться в комбинации для усиления антигипертензивного эффекта или уменьшения протеинурии (С);

4) у пациентов, получающих ИАПФ или АРА II необходимо контролировать АД в связи с риском артериальной гипотонии, степень снижения СКФ и уровень калия в крови в связи с риском гиперкалиемии (А);

5) частота определения АД, СКФ и уровня калия зависит от исходных показателей (В);

6) у большинства пациентов продолжение приема ИАПФ или АРА II возможно при условии снижения СКФ за 4 месяца не более 30% от исходного (В) и уровне калия $\leq 5,5$ ммоль/л (В);

7) ИАПФ противопоказаны (А) при беременности, ангионевротическом отеке в анамнезе, развитии сухого кашля, аллергии на ИАПФ или АРА II;

8) ИАПФ следует применять с осторожностью у женщин репродуктивного возраста, не использующих методы контрацепции; при наличии двустороннего стеноза почечных артерий; в сочетании с препаратами, вызывающими гиперкалиемию (А);

9) АРА II противопоказаны при наличии аллергии на ИАПФ или АРА II, беременности, сухом кашле, вызванном АРА II;

10) АРА II следует применять с осторожностью при наличии дву-

стороннего стеноза почечных артерий, в сочетании с препаратами, вызывающими гиперкалиемию, у женщин репродуктивного возраста, не использующих методы контрацепции, при наличии ангионевротического отека на ИАПФ.

По данным контролируемых исследований, средние и высокие дозы ИАПФ и АРА II более эффективно замедляют прогрессирование нефропатии (высокий уровень доказательности). Терапию следует начинать со средних доз с постепенным (раз в 4-8 недель) повышением дозы и мониторингом побочных эффектов. СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² может потребовать снижения стартовой дозы препаратов. Предпочтительно назначение препаратов для однократного приема для повышения приверженности пациентов к лечению и достижения целевого уровня АД с меньшими суточными колебаниями (7, 8).

В настоящее время все большее распространение получает лечение больных АГ с помощью комбинированных лекарственных средств, содержащих в меньших дозах несколько препаратов с взаимодополняющими механизмами действия. Благодаря этому повышается антигипертензивный эффект, уменьшается риск возникновения побочного действия и повышается экономичность лечения. Одним из таких препаратов является фиксированная комбинация ингибитора АПФ лизиноприла с блокатором

Таблица 2. Рекомендуемая частота мониторинга основных показателей на фоне приема ИАПФ или АРА II в зависимости от исходных данных

Исходный уровень	САД, мм рт. ст.	≥ 120	110-119	< 110
	Исходная СКФ, мл/мин/1,73 м ²	≥ 60	30-59	< 30
	Раннее снижение СКФ, %	< 15	15-30	> 30
	Сывороточный калий, ммоль/л	≤ 4,5	4,6-5	> 5
Интервал (недели)	–	4-12	2-4	≤ 2

Таблица 3. Рекомендации по выявлению и лечению артериальной гипотонии в соответствии с исходным САД

Рекомендации	Исходное САД, мм рт. ст.			
	САД > 120-129	САД 110-119	САД < 110	САД < 100
Методы повышения АД (восполнение ОЦК, снижение дозы других препаратов, влияющих на АД)	Не требуются	Не требуются	Одновременно с началом терапии или повышением дозы	До начала терапии или повышения дозы
Рекомендуемая частота мониторинга АД после начала или изменения антигипертензивной терапии	4 недели	2-4 недели	≤ 2 недель	≤ 2 недель
Частота контроля показателей после стабилизации дозы	6-12 месяцев	3-6 месяцев	1-3 месяца	1-3 месяца

кальциевых каналов амлодипином в соответствующих дозировках 5 и 10 мг. В Российской Федерации эта комбинация была впервые зарегистрирована под названием Экватор® («Гедеон Рихтер», Венгрия). Эффективность и хорошая переносимость Экватора® была подтверждена в многоцентровом рандомизированном, плацебо-

контролируемом исследовании HAMLET, в котором при лечении больных АГ был достигнут положительный терапевтический эффект более чем в 90% случаев (9).

Наличие метаболической инертности и выраженных органопротективных свойств позволяет применять лизиноприл и амлодипин у больных АГ с сопутствующим мета-

болическим синдромом, сахарным диабетом, ИБС и сердечной недостаточностью, а также с нефропатией. В нескольких маскированных и открытых клинических исследованиях было установлено, что сочетанная терапия амлодипином и лизиноприлом в виде отдельных таблетированных препаратов и в индивидуально подобранных дозах оказывает выраженный гипотензивный эффект и отличается хорошей переносимостью у больных с умеренной и тяжелой АГ, а также снижает альбуминурию у лиц с СД 2 типа и диабетической нефропатией.

Анализу эффективности Экватора® у лиц с АГ и заболеваниями почек посвящено несколько исследований. В частности, сообщается, что применение указанного препарата у больных хроническим гломерулонефритом не только эффективно стабилизирует АД, но также снижает активацию РААС и улучшает показатели внутривисцеральной гемодинамики, способствуя таким образом сохранению функции почек и замедляя прогрессирование ХПН (10, 11).

Комбинация лизиноприла с амлодипином, возможно, обладает нефропротективным потенциалом. В двойном слепом рандомизированном сравнительном исследовании у больных СД 1 типа с нефропатией, которые находились на постоянной терапии максимальными дозами лизиноприла, изучалась возможность дальнейшего сниже-

Таблица 4. Рекомендуемая частота мониторинга СКФ в зависимости от исходного уровня

Рекомендации	Исходная СКФ, мл/мин/1,73 м ²		
	СКФ ≤ 60	СКФ 30-59	СКФ < 30
Начало терапии или повышение дозы	4-12 недель	2-4 недели	≤ 2 недель
Достижение целевого АД и стабилизация дозы	6-12 месяцев	3-6 месяцев	1-3 месяца

В настоящее время все большее распространение получает лечение больных АГ с помощью комбинированных лекарственных средств, содержащих в меньших дозах несколько препаратов с взаимодополняющими механизмами действия. Благодаря этому повышается антигипертензивный эффект, уменьшается риск возникновения побочного действия и повышается экономичность лечения. Одним из таких препаратов является фиксированная комбинация ингибитора АПФ лизиноприла с блокатором кальциевых каналов амлодипином в соответствующих дозировках 5 и 10 мг. В Российской Федерации эта комбинация была впервые зарегистрирована под названием Экватор® («Гедеон Рихтер», Венгрия). Эффективность и хорошая переносимость Экватора® была подтверждена в многоцентровом рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании HAMLET, в котором при лечении больных АГ был достигнут положительный терапевтический эффект более чем в 90% случаев.

ния альбуминурии путем добавления к лечению либо амлодипина в дозе 10 мг/сут., либо кандесартана 16 мг/сут. Через 24 недели было отмечено достоверное снижение отношения альбумин/креатинин в моче в группе амлодипина на 54% и на 56% в группе кандесартана.

Различий между группами отмечено не было, кроме того, уменьшение альбуминурии в обеих группах не коррелировало со степенью дополнительного снижения АД, что подчеркивает собственно нефропротективный эффект препаратов (12).

Таким образом, совместное применение ингибитора АПФ и антагониста кальция обладает мощным ренопротективным действием. Совместное применение препаратов этих классов приводит к уменьшению клубочкового давления и экскреции альбумина, поэтому данная комбинация может быть рекомендована в первую очередь пациентам с диабетической нефропатией.

МОНИТОРИРОВАНИЕ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ НА ФОНЕ ПРИЕМА ИАПФ И АРА II ПРИ ХБП

Общие принципы мониторинга побочных эффектов на фоне приема ИАПФ и АРА II при ХБП подразумевают измерение исходных АД, СКФ, сывороточного калия, определение частоты последующих измерений (6). Частота мониторинга СКФ и калия зависит от исходных показателей и представлена в таблице 2. После начала терапии или изменения дозы препаратов последующие измерения следует проводить раз в 4-12 недель, если САД \geq 120 мм рт. ст., СКФ \geq 60 мл/мин/1,73 м², изменения СКФ составляют $<$ 15%, уровень калия \leq 4,5 ммоль/л. Если САД \leq 120 мм рт. ст., СКФ $<$ 60 мл/мин/1,73 м², снижение СКФ $>$ 15%, а сывороточный калий $>$ 4,5 ммоль/л, мониторинг следует проводить чаще; иногда могут понадобиться другие вмешательства. В большинстве случаев терапию ИАПФ или АРА II следует продолжать.

После достижения целевого уровня АД мониторинг следует проводить раз в 6-12 месяцев, если САД \geq 120 мм рт. ст., СКФ \geq 60 мл/мин/1,73

м², изменения СКФ составляют $<$ 15%, уровень калия \leq 4,5 ммоль/л. Если САД \leq 120 мм рт. ст., СКФ $<$ 60 мл/мин/1,73 м², снижение СКФ $>$ 15%, а сывороточный калий $>$ 4,5 ммоль/л, контроль следует проводить чаще.

Артериальная гипотония. Эпизоды гипотонии при начале терапии ИАПФ или АРА II встречаются у 2,5% пациентов. Для уменьшения выраженности симптомов следует начинать терапию с умеренных доз и титровать медленно. Повышать дозу следует осторожно, с учетом исходного САД и степени изменения САД на фоне первоначальной дозы. Может потребоваться снижение дозы другого антигипертензивного препарата или других медикаментов, снижающих АД (антиаритмики, антидепрессанты, седативные препараты, транквилизаторы, антипаркинсонические средства, антипсихотики и др.). У пациентов, получающих антигипертензивную терапию, с уровнем САД $<$ 120 мм рт. ст. требуется более частый мониторинг АД (таблица 3).

Снижение СКФ. К раннему снижению СКФ относится ее снижение $>$ 15% от исходного в течение 4 недель после начала терапии ИАПФ или АРА II. Такое снижение СКФ наблюдается при ХБП с частотой 4-17%.

Причины раннего снижения СКФ при ХБП:

1) преренальные (снижение почечной перфузии):

- гипотония;
- снижение ОЦК;
- сердечная недостаточность;
- заболевания печени;

2) постренальные (обструкция мочевыводящих путей):

- мочекаменная болезнь;
- новообразования в тазу;
- ДГПЖ;
- ретроперитонеальный фиброз;

3) лекарственно индуцированные:

- гемодинамические эффекты (ИАПФ, АРА II, НПВС);
- аллергические реакции (полусинтетические пенициллины, цефалоспорины, золото, сульфониламиды, пеницилламин);

- токсические реакции (йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества, аминогликозиды, амфотерицин, циклоспорин, такролимус, ингибиторы протеаз);

4) быстро прогрессирующая патология почек – гломерулонефрит, системный васкулит, множественная миелома;

5) патология почечных артерий;

6) гипертонический криз с повышением АД $>$ 180/120 мм рт. ст.

Частота измерений СКФ для раннего выявления ее снижения и изменений терапии зависит от исходной СКФ и степени ее снижения (таблица 4).

Анализу эффективности Экватора® у лиц с АГ и заболеваниями почек посвящено несколько исследований. В частности, сообщается, что применение указанного препарата у больных хроническим гломерулонефритом не только эффективно стабилизирует АД, но также снижает активацию РААС и улучшает показатели внутривисцеральной гемодинамики, способствуя, таким образом, сохранению функции почек и замедляя прогрессирование ХПН.

В случае снижения СКФ более чем на 30% от исходного необходимо снижение дозы ИАПФ или АРА II с последующей частой оценкой СКФ до ее возврата к исходному уровню (таблица 5). Если исходные значения не достигаются, следует прекратить прием блокаторов РААС и начать терапию другими группами антигипертензивных препаратов.

Гиперкалиемия. Гиперкалиемией считается повышение уровня сывороточного калия $>$ 5 ммоль/л. Согласно другому определению, к гиперкалиемии относят постоянное повышение уровня калия $>$ 0,5 ммоль/л от исходного или однократное повышение на 0,5 ммоль/л, независимо от начального уровня. В связи с отсутствием единого определения частота гиперкалиемии варьирует в широких пределах ($<$ 1-62,5% пациен-

Таблица 5. Изменения терапии в зависимости от степени снижения СКФ

Рекомендации	Раннее снижение СКФ, %			
	0-15	15-30	30-50	> 50
Коррекция дозы ИАПФ или АРА II	Не требуется	Не требуется	Снижение дозы	Отмена препарата
Частота мониторинга СКФ	Не меняется	Через 10-14 дней. При отсутствии дальнейшего снижения, прежний режим мониторинга (см. таблицу 4)	Раз в 5-7 дней до достижения исходного уровня или степени снижения не > 30%	Раз в 5-7 дней до достижения исходного уровня или степени снижения не > 15%
Поиск причин снижения СКФ	Нет	Нет	Да	Да

Таблица 6. Мероприятия по профилактике и лечению гиперкалиемии в зависимости от исходного уровня калия

Рекомендации	Исходный уровень калия, ммоль/л			
	≤ 4,5	4,6-5	5,1-5,5	> 5,5
Диета	Не требуется	Да	Да	Да
Меры по снижению калия	Нет	Нет	Одновременно с началом терапии	До начала терапии
Частота мониторинга уровня калия	4-12 недель	2-4 недели	≤ 2 недель	≤ 2 недель

тов). По некоторым данным, частота гиперкалиемии выше на фоне приема ИАПФ.

Риск гиперкалиемии увеличивают некоторые продукты питания, высокие дозы ИАПФ или АРА II, метаболический ацидоз, ХСН, гипергликемия, гипоальдостеронизм, олигурия, некоторые лекарства (блокаторы РААС, гепарин, НПВС, дигоксин, β-блокаторы, добавки, содержащие калий, калийсберегающие диуретики и др.), ошибки лаборатории. Меры по снижению уровня калия включают в себя уменьшение дозы препаратов, диету с ограничением калия, петлевые диуретики и гидрокарбонат натрия при метаболическом ацидозе. Эти мероприятия в основном можно использовать и

для профилактики гиперкалиемии после начала терапии блокаторами РААС. Все эти рекомендации относятся к случаям незначительной и умеренной гиперкалиемии. Тяжелая гиперкалиемия развивается редко и требует проведения интенсивной терапии.

Меры по лечению и профилактике гиперкалиемии основываются на исходном уровне калия (таблица 6). В случае развития гиперкалиемии необходимо снизить дозу ИАПФ или АРА II на 50%, а затем оценивать уровень калия раз в 5-7 дней до его возврата к исходному. В случае отсутствия динамики в течение 2-4 недель следует отменить блокатор РААС и назначить альтернативную терапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективность наиболее часто используемых блокаторов РААС – ИАПФ и АРА II – для улучшения почечного и сердечно-сосудистого прогноза у пациентов с ХБП хорошо документирована. Однако наличие у пациента ХБП увеличивает риск возникновения побочных эффектов и диктует определенные особенности применения препаратов этих групп. Большинство случаев нежелательных реакций не требуют отмены препаратов. Достаточно тщательное соблюдение принципов дозирования препаратов, адекватной титрации доз и мониторинга основных показателей для раннего выявления и лечения побочных эффектов. 

Литература

1. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. Рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов и Научного общества нефрологов России; Приложение 3 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7 (6).
2. Brenner B.M., Cooper M.E., 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.
3. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. 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.
4. de Zeeuw D., Remuzzi G., Parving H-H. et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004; 110: 921-7.
5. Jafar T.H., Schmid C.H., Landa M., Giatras I., Toto R. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med.* 2001; 135: 73-87.
6. NKF K/DOQI Guidelines. K/DOQI Clinical Practice Guidelines on Hypertension and Antihypertensive Agents in Chronic Kidney Disease. http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_bp/guide_11.htm
7. Segura J., Praga M., Campo C., Rodicio J.L., Ruilope L.M. Combination is better than monotherapy with ACE inhibitor or angiotensin receptor antagonist at recommended doses. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 4: 43-47, 2003.
8. Laverman G.D., Navis G., Henning R.H., de Jong P.E., de Zeeuw D. Dual renin-angiotensin system blockade at optimal doses for proteinuria. *Kidney Int* 62: 1020-1025, 2002.
9. Савенков М.П., Иванов С.Н., Иванова С.В., Соломонова Л.А. Варианты применения фиксированной комбинации лизиноприла и амлодипина при лечении артериальной гипертензии. *Русский медицинский журнал.* 2010; Т. 18, №3: 106-109.
10. Ландышев Ю.С., Георгиевская М.Н., Щербань Н.А. и др. Состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных хроническим гломерулонефритом на фоне проведения нефропротективной терапии амлодипином и лизиноприлом (комбинированный препарат Экватор) // IV Национальный конгресс терапевтов. Сборник материалов. М., 2009; 143.
11. Ландышев Ю.С., Георгиевская М.Н., Щербань Н.А. и др. Гемодинамические критерии эффективности комбинированной терапии лизиноприлом и амлодипином (комбинированный препарат Экватор) у больных хроническим гломерулонефритом // III Национальный конгресс терапевтов. Сборник материалов. М., 2008; 141.
12. Подзолков В.И., Осадчий К.К. Новые горизонты комбинированной терапии артериальной гипертензии // Лечащий врач. 2008; 6: <http://www.lvrach.ru/doctore/2008/06/5394503/>