

ДВОЙНАЯ БЛОКАДА РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ В ЦЕЛЯХ НЕФРОПРОТЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ

DUAL BLOCKADE OF THE RENIN- ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM IN ORDER NEFROPROTEKTSII IN PATIENTS WITH DIABETIC NEPHROPATHY

A. Amirova

Annotation

Diabetic nephropathy (DN) is a clinical syndrome characterized by microalbuminuria (MAU) or proteinuria, progressive decline in glomerular filtration rate (GFR), the development or strengthening of arterial hypertension (AH). It is known that the impaired function of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) plays a key role in the pathogenesis of chronic kidney disease. Due to the constant stimulation from the RAAS, the pressure increase in the glomerular capillaries, which is accompanied by oxidative stress and activation of pro-inflammatory signaling pathways. These reactions lead to glomerular hypertrophy that occurs in the early stages of diabetic nephropathy, and initiates the beginning Profibrotic stage.

Keywords: block, nephropathy, diabetes, aldosterone, nefroproteksiya.

Амирова Гюнель Адил кызы
Врач-ассистент, 2-я каф. Внутренних
Болезней Учебно-Терапевтической
Клиники Азербайджанского
Медицинского Университета

Аннотация

Диабетическая нефропатия (ДН) представляет собой клинический синдром, характеризующийся микроальбуминурией (МАУ) или протеинурией, прогрессирующим снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), развитием или усилением артериальной гипертензии (АГ). Известно, что нарушение функции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) играет ключевую роль в патогенезе хронической болезни почек. Вследствие постоянной стимуляции со стороны РААС происходит повышение давления в капиллярах клубочков, что сопровождается окислительным стрессом и активацией провоспалительных сигнальных путей. Эти реакции приводят к гломерулярной гипертрофии, которая наблюдается на ранних стадиях диабетической нефропатии и инициирует начало профибротического каскада.

Ключевые слова:

Блокада, нефропатия, диабет, альдестерон, нефропротекция.

Наличие артериальной гипертензии (АГ) при СД с АГ значительно повышает риск развития сердечно-сосудистых и микрососудистых осложнений (ДН, ретинопатия, приводит к увеличению риска развития инфаркта миокарда, инсультов). При этом увеличивается летальность вследствие сердечно-сосудистых катастроф в 7,2 раза. У больных с СД при наличии ДН и АГ ее уровень увеличивается более чем в 30 раз по сравнению с больными СД без АГ и ДН [1, 3].

Безусловно, контроль АД значительно снижает у больных СД риск развития ДН, сердечно-сосудистых осложнений и общую летальность.

Цель исследования – анализ литературных данных о двойной блокаде ренин-ангиотензин-альдостероновой системы как современном направлении лечения диабетической нефропатии.

Основной целью терапии у больных с диабетической

нефропатией является снижение темпов ее развития и прогрессирования, снижение влияния факторов сердечно-сосудистого риска, уменьшение смертности. В настоящее время в клинической практике применяются следующие группы лекарственных средств (ЛС): прямые блокаторы ренина, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА) и антагонисты альдостерона.

иАПФ и БРА препятствуют выработке ангиотензина II и связыванию его с рецепторами, поэтому их применение эффективно при заболеваниях почек и сердечно-сосудистой системы [2]. Снижение внутриклубочкового давления с помощью иАПФ и БРА позволяет замедлить прогрессирование повреждения клубочков даже при отсутствии гликемического контроля [3].

Согласно результатам экспериментальных исследований, блокада РААС с помощью иАПФ или БРА подавляет выработку AGE, TGF- β , НАДФ-оксидазы, снижает

синтез коллагена IV типа, подавляет накопление мезангиального внеклеточного матрикса, предотвращает гломерулосклероз и уменьшает соотношение альбумин/креатинин [4, 5]. Эти сведения способствовали проведению ряда клинических исследований, в которых удалось продемонстрировать положительные эффекты иАПФ и БРА при ДНП [4].

Был продемонстрирован ренопротективный эффект блокаторов РААС у пациентов с ДНП и выраженной протеинурией, получила распространение гипотеза, согласно которой комбинированная терапия БРА и иАПФ будет способствовать более полному подавлению активности РААС, и, таким образом, обеспечивать более выраженную защиту почек и сердечно-сосудистой системы [6].

Установлено, что снижение выраженности протеинурии коррелирует с частотой развития почечных и сердечно-сосудистых осложнений [7]. Кроме того, более выраженное ингибирование РААС при одновременном приеме иАПФ и БРА приводит к снижению уровня протеинурии и замедлению развития терминальной стадии ХБП эффективнее, чем монотерапия иАПФ или БРА [8].

В экспериментальных исследованиях с моделированием протеинурии у животных, в частности, в модели диабета 2 типа, было показано, что комбинированная терапия иАПФ и БРА более эффективна, чем монотерапия препаратами этих групп, уменьшает выраженность протеинурии, предотвращает развитие и даже вызывает регрессию гломерулосклероза, тубулоинтерстициальных и сосудистых повреждений [9].

Были выдвинуты следующие патофизиологические обоснования двойной блокады РААС:

- ◆ ни один из ингибиторов РААС не обеспечивает полную блокаду всех ступеней каскада РААС, таким образом, результатом блокады РААС на различных уровнях может стать только усиленная понижающая регуляция этой системы. При этом использование более низких доз ингибиторов РААС может привести к снижению риска развития побочных эффектов применения этих ЛС [10, 11];

- ◆ явление "ускользания альдостерона" было отмечено у многих больных, получавших монотерапию. Базовый уровень альдостерона в течение 6–12 месяцев повышался у 30–40% пациентов [12];

- ◆ при длительной терапии иАПФ наблюдается повышение концентрации ангиотензина I, который затем может быть конвертирован в ангиотензин II, что ведет к дальнейшему выделению альдостерона: добавление БРА к терапии может нивелировать эффекты остаточного ангиотензина II;

- ◆ при длительной терапии БРА концентрация ангиотензина II увеличивается вместе с концентрациями

ренина и ангиотензина I. Накапливающийся ангиотензин II конкурирует с БРА за рецепторы к ангиотензину II 1-го типа, и при этом связывается с рецепторами 2-го типа в надпочечниках, вызывая секрецию альдостерона [13];

- ◆ и АПФ и БРА повышают концентрацию калия в плазме крови [10].

У многих пациентов с макроальбуминурией, несмотря на монотерапию блокатором РААС, наблюдается "остаточная альбуминурия", которая повышает риск дальнейшего прогрессирования хронической болезни почек, развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти [11]. В то же время уменьшение выраженности альбуминурии снижает долгосрочный риск развития терминальной ХПН и смерти. Дополнение терапии вторым ингибитором РААС может улучшить долгосрочный исход при ДН [10].

В 1997 г. Menard et al. впервые описали синергетический эффект иАПФ и БРА у крыс со спонтанной гипертензией и предположили, что сочетание двух препаратов позволяет нивелировать эффект "ускользания", являющийся следствием неполной блокады РААС [14]. С начала 2000-х гг. было проведено несколько исследований, в которых было показано, что двойная блокада РААС в сравнении с монотерапией любым классом препаратов обеспечивает более полный контроль уровня АД и может сопровождаться более выраженным снижением экскреции белка с мочой [15]. Эти эффекты были изучены при СД 1-го и 2-го типа.

В 2000 г. Mogensen et al. опубликовали результаты исследования CALM (Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria), в котором приняли 199 пациентов с СД 2-го типа, АГ и микроальбуминурией. После курса терапии комбинацией субмаксимальных доз лизиноприла (20 мг) и кандесартана (16 мг) длительностью 12 недель отмечалось снижение альбуминурии на 50%, при этом монотерапия максимальными дозами каждого препарата сопровождалась снижением альбуминурии лишь на 24% и 39% соответственно. Степень снижения систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) при двойной терапии на ~9–11 и 5–6 мм рт. ст. соответственно превышала таковую при монотерапии [16]. Jakobsen et al. (2003) на 24 пациентах с СД 1-го и ДНП продемонстрировали, что добавление ирбесартана (300 мг в сутки) к терапии эналаприлом (40 мг в сутки) в течение 8 недель по сравнению с плацебо и эналаприлом сопровождается дополнительным 25%-м снижением выраженности альбуминурии [15].

В 2008 г. Kunz R. et al. опубликовали мета-анализ исследований, посвященных оценке эффективности применения комбинаций иАПФ и БРА в лечении ДН. В течение 1–4 месяцев наблюдения в 7 исследованиях дополнение монотерапии БРА назначением иАПФ сопровож-

далось снижением альбуминурии на 24% по сравнению с БРА и плацебо; добавление БРА к терапии иАПФ приводило к снижению альбуминурии на 22% по сравнению с иАПФ и плацебо. Авторы пришли к выводу, что двойная блокада РААС более эффективна, чем монотерапия, однако они также заключили, что в небольших исследованиях отсутствовали надежные данные о побочных эффектах [17].

Концепция двойной блокады РААС со временем стала пользоваться популярностью у клиницистов, многие специалисты стали применять ее в рутинной практике. По мере расширения применения комбинированной терапии иАПФ и БРА в условиях медицинской помощи первичного звена, все чаще возникает вопрос – каким пациентам не следует назначать комбинированную терапию? При этом важно учитывать, что все ранние положительные результаты были получены в краткосрочных исследованиях, в которых в роли конечных точек выступали снижение АД и альбуминурии. Во многих из этих исследований удалось продемонстрировать долгосрочные результаты этих эффектов, однако в большинстве случаев в них не рассматривается безопасность такой комбинации либо их длительность была недостаточной для оценки безопасности.

Несмотря на отсутствие надежных данных о долгосрочной эффективности и безопасности двойной блокады РААС эта схема остается популярной, и рекомендуется к применению многими экспертами, а также упоминается во многих клинических рекомендациях: например, в опубликованных в 2007 г. рекомендациях ESH–ESC по ведению больных с гипертонической болезнью, рекомендациях ESH–ESC Task Force on the management of arterial hypertension [18], рекомендациях ACCF/AHA по диагностике и лечению сердечной недостаточности у взрослых (2009), рекомендациях ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (2012).

В то же время со временем в рандомизированных исследованиях, посвященных безопасности терапии, было показано, что двойная терапия повышает риск развития побочных эффектов и тяжелых состояний, в том числе острой почечной недостаточности, гиперкалиемии и/или появления необходимости в гемодиализе.

В 2008 г. в исследовании ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint), в котором приняли участие 25620 пациентов старше 55 лет с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями (в том числе 9603 пациента с СД 2-го типа), было произведено сравнение комбинированной терапии рамиприлом (10 мг в день) и телмисартаном (80 мг в день) с монотерапией рамиприлом. Было показано, что в подгруппе из 3163 пациентов с ДН комбинирован-

ная терапия не сопровождалась повышением смертности (2,3% против 2,2%), однако было отмечено повышение частоты развития острого повреждения почек, требующего проведения гемодиализа (1,4% против 0,8%), гиперкалиемии (11,3% против 7,8%), гипотензии (2,8% против 1,9%) и диареи [19, 20].

В исследовании ALTITUDE с участием 1 515 пациентов с СД 2 типа и выраженной диабетической нефропатией были оценены нефро- и кардиопротективные эффекты ингибитора ренина алискирена при добавлении этого препарата к стандартной монотерапии иАПФ или БРА по сравнению с плацебо [21]. После досрочного окончания данного исследования из-за высокой частоты инсультов в группе с комбинированной терапией (не приведших к летальному исходу) FDA внесло сахарный диабет в противопоказания к совместному применению алискирена с иАПФ или БРА и рекомендовало воздержаться от применения подобных комбинаций у пациентов с умеренным и тяжелым нарушением почечной функции www.fda.gov/drugs/drugsafety/-/ucm300889.htm.

В 2013 г. было проведено исследование VA NEPHRON–D (Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes), в котором приняли участие 1448 пациентов, преимущественно мужчин, страдающих СД 2-го типа с ДН (макроальбуминурия и умеренно-тяжелое нарушение функции почек). В данном исследовании сравнивались монотерапия лозартаном и комбинированная терапия лозартаном (100 мг в день) и лизиноприлом (10–40 мг в день). Комбинированную терапию в среднем пришлось прекращать спустя 2,2 года в связи со значительным повышением частоты острого повреждения почек, требующего госпитализации (18% против 11%) и гиперкалиемии (9,9% против 4,4%) [22].

Преждевременное закрытие рандомизированного исследования VA NEPHRON D (в данной работе сравнивалась комбинированная терапия иАПФ лизиноприлом и БРА лозартаном с монотерапией лозартаном) с участием 1 448 пациентов с СД 2 типа и выраженной нефропатией по причине отсутствия ожидаемых эффектов комбинированной терапии и ее опасности для пациентов способствовало отказу большинства специалистов от двойной блокады РААС путем использования сочетания иАПФ и БРА [22]. Однако на момент остановки исследования при двойном ингибировании активности РААС уже было продемонстрировано снижение частоты развития терминальной почечной недостаточности (ТПН) на 34% по сравнению с монотерапией лозартаном – подобный эффект не достигался путем использования других терапевтических подходов к лечению больных с СД 2 типа. Снижение риска развития ТПН было связано с выраженным уменьшением уровня белка в моче и приближением его значений к нормальным ($p=0,07$) на протяжении 2,2 лет наблюдения.

В исследовании RENAAL антипротеинурическое действие лозартана способствовало аналогичному (на 28%) снижению риска развития ТПН по сравнению с применением плацебо. При этом было выявлено, что эффект комбинированной терапии может не проявиться в течение 2,2 лет наблюдения, но становится весьма заметным при более длительном наблюдении и оценке состояния пациентов на протяжении 3,2 лет [4]. Этот факт свидетельствует, что эффект применения комбинации иАПФ и БРА в виде снижения риска развития ТПН может обнаружиться и после 5 лет – изначально запланированной продолжительности проекта VA NEPHRON D.

Необходимо учитывать, что чрезмерное снижение АД может спровоцировать осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, острое поражение почек, особенно у пожилых пациентов с СД, диффузным атеросклерозом или другими причинами повышенной жесткости сосудистой стенки. Кроме того, полное подавление функционирования РААС может подавить ауторегуляцию почечных кровеносных сосудов с последующим снижением перфузионного давления и критическим падением клубочкового давления и фильтрации. Нарушение перфузии вследствие развития патологии почечных сосудов выступает в качестве причины острой почечной недостаточности и гиперкалиемии.

Следует отметить, что в рамках вышеприведенных исследований комбинированная терапия, направленная на ингибирование РААС, была реализована путем применения рекомендованных терапевтических доз обоих препаратов. Используется и иная терапевтическая стратегия – применение иАПФ и БРА в дозах меньших, чем рекомендованные. Подобная комбинация достаточно эффективно блокирует РААС без избыточного снижения АД и с меньшей вероятностью развития вышеописанных побочных эффектов. Так, в РКИ с включением 30 пациентов с СД2 типа и выраженной нефропатией терапия эналаприлом в дозировке 10 мг в день в комбинации с лозартаном 50 мг в день на протяжении 8 недель было достигнуто более выраженное снижение уровня белка в моче, чем при монотерапии эналаприлом в дозировке 20 мг в сутки или лозартаном по 100 мг в сутки. Аналогичные результаты наблюдались при использовании аналогичных схем лечения под контролем АД без существенных изменений СКФ и уровня калия в сыворотке крови [23]. Вероятно, это было связано со снижением сосудистого сопротивления и улучшением клубочковой фильтрации [24].

Fried L.F. et al. (2009) считают, что применение иАПФ в сочетании с БРА у пациентов с ДНП и выраженной протеинурией сопровождается повышением риском побочных эффектов при отсутствии значимой клинической пользы [25].

Согласно данным из вышеописанных крупных исследований, даже у пациентов с манифестной нефропатией двойная блокада РААС не обеспечивает достаточной ренопротекции. Кроме того, в одной из подгрупп исследования ORIENT было показано, что терапия олмесартаном обеспечивает защиту почек даже в отсутствие дополнительной терапии иАПФ [26]. Снижение относительного риска на 16% в группе, принимавшей лозартан, наблюдалось также в более раннем исследовании RENAAL [4]. Однако олмесартан в сочетании с иАПФ не обеспечивал улучшение долгосрочных исходов (увеличение относительного риска развития осложнений со стороны почек на 2%) [27]. Был сделан вывод, что комбинированная терапия иАПФ в сочетании с БРА не должна назначаться пациентам с ДН: она не замедляет прогрессирование заболевания почек и не снижает риск смерти, повышая в то же время риск развития серьезных побочных эффектов. Авторы клинических рекомендаций KDIGO не рекомендуют применять двойную блокаду в качестве средства профилактики и лечения ДНП [28].

Medhi U. et al. (2009) опубликовали результаты плацебо-контролируемого исследования, в котором принял участие 81 пациент с СД 1-го и 2-го типа, артериальной гипертензией и альбуминурией более 300 мг/г. Все пациенты получали лизиноприл в высокой дозе (80 мг в сутки) в сочетании со спиронолактоном (25 мг в сутки), лозартаном (100 мг в сутки) или плацебо. У пациентов, получавших спиронолактон, отмечалось снижение соотношения альбумин-креатинин в моче на 34% по сравнению с плацебо, при этом у пациентов, получавших лозартан, соотношение снижалось на 17%, несмотря на сходные эффекты в отношении артериального давления и концентрации калия в плазме крови [29].

В 2014 г. был опубликован мета-анализ результатов 8 исследований, в которых приняли участие в общей сложности 404 пациента. Согласно полученным данным, комбинированная терапия иАПФ/БРА в сочетании с антагонистами альдостерона по сравнению со стандартной терапией приводит к снижению альбуминурии на 23–61%, однако при этом увеличивается риск развития гиперкалиемии и отмечается некоторое снижение расчетной СКФ [30].

Рассматривая применение препаратов из группы блокаторов кальциевых каналов, следует отметить, что недигидропиридиновые блокаторы (дилтиазем и верапамил) снижают экскрецию белка у пациентов с ДН также эффективно, как и иАПФ/БРА [31]. Кроме того, антипротеинурический эффект верапамила может накладываться на эффект иАПФ. В исследовании, в котором приняли участие 30 пациентов с СД 2-го типа, пациентам назначался лизиноприл (средняя доза 29 мг в сутки) или верапамил (средняя доза 360 мг в сутки). Изолированный прием этих препаратов приводил к снижению проте-

инурии с 5,8 г до 2,7 г в сутки. Было показано, что низко-дозовая комбинация обоих препаратов (в среднем 16 мг лизиноприла и 187 мг верапамила) обладала гораздо более выраженным антипротеинурическим эффектом (с 6,8 г до 1,7 г в сутки) [31].

Таким образом, к настоящему времени в большом количестве исследований показано, что ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента – иАПФ и блокаторы рецепторов к ангиотензину – БРА) эффективнее, чем другие препараты, не влияющие на РААС, уменьшают выраженность протеинурии, оттягивают или даже предотвращают развитие терминальной стадии при хронической болезни почек (ХБП) как диабетического, так и недиабетического генеза [32].

По мнению специалистов U.S. Renal Data System (USRDS) 2013 Annual Data, блокаторы РААС, потенциально являясь наиболее важной группой препаратов при ДН, возможно, используются недостаточно эффективно [33]. Несмотря на многочисленные долгосрочные рандомизированные контролируемые исследования, подтверждающие эффективность этой группы препаратов, многие специалисты до сих пор не назначают блокаторы РААС пациентам с диабетической нефропатией. Следует учитывать, что эти препараты снижают альбуминурию, замедляют прогрессирование ДН, позволяют контролировать АД и эффективны в отношении проявлений хронической сердечной недостаточности [34]. Парадоксально, но именно те пациенты, которые получают больше всего пользы от терапии блокаторами РААС, как правило, остаются без нее [35].

В настоящее время ряд исследователей считают, что исключение комбинированной терапии нефропатий иАПФ и БРА из перспективного терапевтического арсенала преждевременно, так как данная комбинация может выступать в качестве мощного инструмента замедления и предотвращения прогрессирования хронической протеинурической нефропатии. Однако при этом следует соблюдать условия индивидуального подбора и титрования доз препаратов с учетом уровня белка в моче и переносимости отдельных лекарств каждым пациентом [8]. Данный подход, применяемый в соответствии с протоколом Клинической Ремиссии (Remission Clinic protocol), позволит достигнуть нормализации функции почек и предотвращения развития ТПН у 65% пациентов с ХПН и протеинурией на фоне нефротического синдрома, что снимает необходимость трансплантации почки на месяцы или годы [8].

Согласно результатам нескольких исследований комбинированная терапия блокаторами РААС не влияет на течение ДНП. Несмотря на то, что блокада РААС является краеугольным камнем терапии диабетической нефро-

патии в течение последних двух десятилетий, ХБП все равно рано или поздно прогрессирует в терминальную ХПН. Это объяснимо, поскольку эти препараты блокируют не все механизмы патогенеза диабетической нефропатии, поэтому для профилактики этого мультифакториального заболевания необходимо учитывать другие механизмы.

Как отмечает Wong J. (2013) в обзоре текущего состояния вопроса о двойной блокаде РААС: существует несколько клинических сценариев, в которых выводы могут быть неверными, что в конечном итоге приведет к неблагоприятным для пациента последствиям. Так, у больных с выраженной гипертензией (>160/100 мм рт. ст.), исключенным из исследования ONTARGET, которым требуется терапия несколькими препаратами (в том числе комбинация иАПФ/БРА) и у которых сердечно-сосудистый риск прямо коррелирует с уровнем АД, любое снижение АД должно привести к значительному снижению заболеваемости и смертности, связанным сердечно-сосудистыми заболеваниями. В исследовании "случай-контроль", в котором приняли участие 600 пациентов, было показано, что у пациентов с выраженной гипертензией (>160/100 мм рт. ст.) при комбинированной терапии иАПФ и БРА не наблюдается более выраженное снижение почечной функции. Это указывает на то, что у пациентов с повышенным АД для сохранения почечной функции гораздо важнее контролировать артериальное давление [6].

Вероятно, что в качестве одного из таких ЛС можно рассмотреть небиволол – недавно одобренный β_1 -селективный бета-блокатор, который обладает свойством активации NO-зависимых процессов благодаря высвобождению NO из эндотелия – известно, что сниженный уровень секреции NO может усугублять ишемию миокарда в связи со снижением NO-зависимой вазодилатации [36]. Показано, что увеличение уровня NO приводит к снижению периферического сопротивления сосудов и увеличению ударного объема, что особенно важно для больных с сердечной недостаточностью [37].

Заключение

Мультифакториальность механизмов развития диабетического повреждения почек, а также недостаточная эффективность средств лечения и профилактики ДН диктует необходимость поиска новых подходов, способных предупредить или замедлить развитие ДН. В настоящее время проходят изучение несколько потенциальных препаратов, влияющих на различные метаболические пути, в том числе антагонисты рецепторов к проренину, ингибиторы образования AGE (конечного продукта усиленного гликозилирования – аминокетонидин, пимагедин, пиридоксамин), ингибиторы альдоредуктазы (сорбинол и толерестат), тритерпеноидный активатор транскрипци-

онного фактора Nrf2 (бардоксолон–метил), гликозамингликаны (сулодексид), селективные активаторы рецепторов к витамину D (парикальцитол), блокаторы рецепторов к эндотелину (авосентан, атрасентан, ситаксентан), антиоксидантная терапия (витамин А, витамин С, витамин Е, N–ацетилцистеин, бета–каротины, флавоноиды и т.д.), ингибиторы РКС–b (рубокситаурин), рекомбинантные человеческие моноклональные иммуноглобулины класса G к CTGF (FG–3019), производные метиксантинов (пенток–

сифиллин), антитела к фактору некроза опухоли – альфа, ингибиторы тирозинкиназ класса Janus (JAK), разрушители сшивки AGE (алагебриум), нестероидные антагонисты минералокортикоидных рецепторов (PF–03882845, BAY 94–8862) [6]. Очевидно, что новые препараты для лечения ДНП должны демонстрировать значимый аддитивный эффект по отношению к блокаторам РААС, обладать хорошей переносимостью и безопасностью, способствовать снижению сердечно–сосудистого риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rajashekar A.A., Perazella M.A., Crowley S. Systemic diseases with renal manifestations // Prim. Clin. Office Pract. – 2008. – Vol. 35. – P. 297–328.
2. Roscioni S.S., Heerspink H.J., Zeeuw D. The effect of RAAS blockade on the progression of diabetic nephropathy // Nat. Rev. Nephrol. – 2014. – Vol.10. – P.77–87.
3. Fliser D., Wagner K.K., Loos A. et al. Chronic angiotensin II receptor blockade reduces (intra)renal vascular resistance in patients with type 2 diabetes // J. Am. Soc. Nephrol. – 2005. – Vol.16. – P.1135–1140.
4. 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. – Vol.345. – P.861–869.
5. Furukawa M., Gohda T., Tanimoto M., Tomino Y. Pathogenesis and novel treatment from the mouse model of type 2 diabetic nephropathy // Sci. World J. – 2013;2013. – doi: 10.1155/2013/928197.
6. Wong J. Is there benefit in dual renin–angiotensin–aldosterone system blockade? No, yes and maybe: A guide for the perplexed // Diabetes Vasc. Dis. Res. – 2013. – Vol.10. – P.193–201.
7. De Zeeuw D., Remuzzi G., Parving H.H. et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: Lessons from RENAAL // Kidney Int. – 2004. – Vol.65. – P.2309–2320.
8. Ruggenenti P., Perticucci E., Cravedi P. et al. Role of remission clinics in the longitudinal treatment of CKD // J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – Vol. 19. – P.1213–1224.
9. Rao R.P., Jain A., Srinivasan B. Dual therapy versus monotherapy of trandolapril and telmisartan on diabetic nephropathy in experimentally induced type 2 diabetes mellitus rats // J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst. – 2011. – Vol.12. – P.169–175.
10. Pichler R.H., de Boer I.H. Dual renin–angiotensin–aldosterone system blockade for diabetic kidney disease // Curr. Diabetes Rep. – 2010. – Vol.10. – P.297–305.
11. De Boer R.A., Doehner W., van der Horst I.C. et al. SENIORS Investigators. Influence of diabetes mellitus and hyperglycemia on prognosis in patients \geq 70 years old with heart failure and effects of nebivolol (data from the Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with heart failure [SENIORS]) // Am. J. Cardiol. – 2010. – Vol.106. – P.78–86.
12. Bombardieri A.S., Klemmer P.J. The incidence and implications of aldosterone breakthrough // Nat. Clin. Pract. Nephrol. – 2007. – Vol.3. – P.486–492.
13. Forclaz A., Maillard M., Nussberger J. et al. Angiotensin II receptor blockade: Is there truly a benefit of adding an ACE inhibitor? // Hypertension. – 2003. – Vol.41. – P.31–36.
14. Menard J., Campbell D.J., Azizi M., Gonzales M.F. Synergistic effects of ACE inhibition and Ang II antagonism on blood pressure, cardiac weight and renin in spontaneously hypertensive rats // Circulation. – 1997. – Vol.96. – P.3072–3078.
15. Jacobsen P., Andersen S., Jensen B.R. et al. Additive effect of ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade in type I diabetic patients with diabetic nephropathy // J. Am. Soc. Nephrol. – 2003. – Vol.14. – P.992–999.
16. Mogensen C.E., Neldam S., Tikkanen I. et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin–angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non–insulin dependent diabetes: The Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria (CALM) study // Br. Med. J. – 2000. – Vol.321. – P.1440–1444.
17. Kunz R., Friedrich C., Wolbers M., Mann J.F. Meta–analysis: Effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease // Ann. Intern. Med. – 2008. – Vol.148. – P.30–48.
18. Mancia G., Backer G., Dominiczak A. et al. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology // J. Hypertens. – 2007. – Vol. 25, № 6. – P. 1105–1187.
19. Yusuf S., Teo K.K., Pogue J. et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol.358. – P.1547–1559.
20. Mann J.F., Schmieder R.E., McQueen M. et al. ONTARGET investigators 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. – Vol.372. – P.547–553.
21. Parving H.H., Hommel E., Jensen B.R., Hansen H.P. Long–term beneficial effect of ACE inhibition on diabetic nephropathy in normotensive type 1 diabetic patients // Kidney Int. – 2001. – Vol.60. – P.228–234.
22. Fried L.F., Emanuele N., Zhang J.H. Combined angiotensin inhibition in diabetic nephropathy // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 370(8). – P.779.
23. Parvanova A., Pisoni R., Dimitrov B. et al. Relative renoprotective effect of ACE inhibitors (ACEi), angiotensin II antagonists (ATA), ACEi and ATA combination and dihydropyridine calcium channel blockers (DCCBs) in overt nephropathy of type 2 diabetes // J. Am. Soc. Nephrol. – 2001. – Vol. 12. – P.153A.
24. Campbell R., Sangalli F., Perticucci E. et al. Effects of combined ACE inhibitor and angiotensin II antagonist treatment in human chronic nephropathies // Kidney Int. – 2003. – Vol. 63. – P. 1094–1103.

25. Fried L.F., Duckworth W., Zhang J.H. et al. Design of combination angiotensin receptor blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor for treatment of diabetic nephropathy (VA NEPHRON-D) // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2009. – Vol.4(2). – P.361–368.
26. 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. – Vol.54. – P.2978–2986.
27. Imai E., Haneda M., Yamasaki T. et al. Effects of dual blockade of the renin-angiotensin system on renal and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes with overt nephropathy and hypertension in the ORIENT: A post-hoc analysis (ORIENT-Hypertension) // Hypertens. Res. – 2013. – Vol.36. – P.1051–1059.
28. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // Kidney Int. Suppl. – 2013. – Vol.3. – P.1–150.
29. Mehdi U.F., Adams-Huet B., Raskin P. et al. Addition of angiotensin receptor blockade or mineralocorticoid antagonism to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy // J. Am. Soc. Nephrol. – 2009. – Vol.20. – P.2641–2650.
30. Mavrakanas T.A., Gariani K., Martin P.Y. Mineralocorticoid receptor blockade in addition to angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin II receptor blocker treatment: An emerging paradigm in diabetic nephropathy: A systematic review // Eur. J. Intern. Med. – 2014. – Vol.25. – P.173–176.
31. Bakris G.L., Barnhill B.W., Sadler R. Treatment of arterial hypertension in diabetic humans: Importance of therapeutic selection // Kidney Int. – 1992. – Vol.41. – P.912–919.
32. Ruggenenti P., Cravedi P., Remuzzi G. Mechanisms and treatment of CKD // J. Am. Soc. Nephrol. – 2012. – Vol. 23. – P.1917–1928.
33. Collins A.J., Foley R.N., Chavers B. et al. USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health/National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. – Bethesda, MD, USA, 2013.
34. Hsu T.W., Liu J.S., Hung S.C. et al. Renoprotective effect of reninangiotensin-aldosterone system blockade in patients with predialysis advanced chronic kidney disease, hypertension, and anemia // JAMA Intern. Med. – 2014. – Vol.174. – P.347–354.
35. Yee J. Diabetic Kidney Disease: An ACEI (or an ARB) in the Hole // Adv. Chronic Kidney Dis. – 2014. – Vol.21. – P.251–255.
36. Fares H., Lavie C.J., Ventura H.O. Vasodilating versus first-generation B-blockers for cardiovascular protection // Med. Ed. – 2012. – Vol.124. – P.7–15.
37. Mollnau H., Schulz E., Daiber A. et al. Nebivolol prevents vascular NOS III uncoupling in experimental hyperlipidemia and inhibits NADPH oxidase activity in inflammatory cells // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2003. – Vol.23. – P.615–621.

© А. Амирова, (amirova_ga@list.ru), Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»,



Азербайджанский Медицинский Университет