



ИВАНОВ Д.Д.

НМАПО имени П.Л. Шупика, кафедра нефрологии и почечно-заместительной терапии, г. Киев, Украина

IVANOV D.D.

National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk, Department of Nephrology and Renal Replacement Therapy, Kyiv, Ukraine

## СЛЕДУЮЩИЙ ШАГ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

### NEXT STEP IN CHRONIC KIDNEY DISEASE THERAPY

**Резюме.** Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина составляют основу ренопротекторной терапии хронической болезни почек. По мере снижения скорости клубочковой фильтрации увеличивается активность симпатической нервной системы, утрачивается количество функционирующих нефронов, что требует изменения тактики лечения. Снижение риска сердечно-сосудистых событий, реализующихся на фоне возрастающей гипертензии, вероятно, диктует необходимость приоритетного назначения симпатолитиков, блокаторов кальциевых каналов и отказа от ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/блокаторов рецепторов ангиотензина. Тактика БРИМОНЕЛ — БР(А)И(АПФ)МО(ксонидин)НЕ(биволол)Л(ерканидипин) меняется на МНЕЛД — М(оксонидин)НЕ(биволол)Л(ерканидипин)Д(иуретик), что используется нами на протяжении последних лет. Допускается сочетанное использование торасемида и ксипамида. Отмена ингибитора ангиотензинпревращающего фермента/блокаторов рецепторов ангиотензина требует доказательных данных, которые, возможно, будут получены в исследовании STOP-ACEi.

**Ключевые слова:** ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, блокаторы кальциевых каналов, хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации.

Кардиоваскулярные события являются основной причиной смертности пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). Основу фармакотерапии, позволяющей удлинить время до необходимости начала почечно-заместительной терапии, составляют ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина/прямые ингибиторы ренина (ИАПФ/БРА/ПИР) (KDIGO, 2012 [1]). Препараты этих групп принято называть ренопротекторными, так как с доказательной точки зрения они способствуют увеличению сроков до начала почечно-заместительной терапии при ХБП. Основное

**Summary.** Angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers are the basis of renoprotection therapy in chronic kidney disease. Parallel to decrease of glomerular filtration rate, there is an increase in the activity of the sympathetic nervous system, and the number of functioning nephrons reduces, which requires a change of treatment regimen. Reducing the risk of cardiovascular events on the background of increased hypertension probably dictates the need for a priority administration of sympatholytics, calcium channel blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers withdrawal. ARAMONEL formula: ARAMONEL — AR(B)A(CEI)MO(xonidine)NE(bivolo)L(ercandipine) is changed to MNELD — M(oxonidine)NE(bivolo)L(ercandipine)D(iuretic) that is used by us in recent years. Combined use of torsemide and xipamide is allowed. Angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers withdrawal requires evidence, which may be obtained in STOP-ACEi trial.

**Key words:** angiotensin-converting enzyme inhibitor, angiotensin receptor blockers, calcium channel blockers, chronic kidney disease, estimated glomerular filtration rate.

Cardiovascular events are the leading cause of mortality among patients with chronic kidney disease (CKD). ACEI/ARB/DRI consist the base of drug therapy allowing to extend time to renal replacement therapy (KDIGO, 2012 [1]). Drugs

Адрес для переписки с автором:  
Иванов Дмитрий Дмитриевич  
E-mail: ivanovdd@i.kiev.ua

© Иванов Д.Д., 2016

© «Почки», 2016

© Заславский А.Ю., 2016

фармакологическое действие этих групп препаратов состоит в уменьшении негативной роли ангиотензина II.

По мере прогрессирования ХБП возрастает значение гиперактивности симпатической нервной системы. Ее роль состоит в компенсации снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), возникающей из-за уменьшения количества функционирующих нефронов. Повышение активности симпатической нервной системы сопровождается увеличением артериального давления и сердечно-сосудистых рисков. Это требует назначения комбинированной антигипертензивной терапии и оценки ее эффектов на симпатическую активность во взаимосвязи с возможностями контроля артериального давления [2]. Дополнительно к терапии ИАПФ/БРА/ПИР применяются симпатолитики, блокаторы кальциевых каналов, бета-блокаторы и диуретики. И если выбор ИАПФ/БРА определяется путем выведения через почки/печень в зависимости от уровня СКФ, то предпочтение среди молекул других классов в большей степени основано на доказательной базе.

Стандартная тактика выглядит следующим образом (табл. 1).

**Таблица 1. Рациональные комбинации при ХБП**

Ожидаемый эффект	Используемая комбинация
Усиление снижения АД	ИАПФ/БРА + блокатор кальциевых каналов
Более выраженное снижение АД (при гиперактивности симпатической системы)	ИАПФ/БРА+ моксонидин
Усиление снижения АД при отеках (пастозности)	ИАПФ/БРА + диуретик
Артериальная гипертензия и молодой возраст, тахикардия	ИАПФ/БРА + небиволол

В клинической нефрологии на смену клонидину пришел моксонидин, а также лерканидипин, действующий через низковольтные рецепторы и не ухудшающий гломерулярный кровоток, и небиволол, снижающий центральное аортальное давление. Именно они стали препаратами выбора. Таким образом, в практической нефрологии стали использовать формулу:

*БРИМОНЕЛ — БР(А)И(АПФ)МО(ксонидин)  
НЕ(биволол)Л(ерканидипин) [3].*

Однако по мере снижения функции почек или ввиду наличия их низкого функционального резерва необходимость ИАПФ/БРА/ПИР в комбинации или монорежиме как базовых средств теряет актуальность. В последние годы нефрологи все чаще используют практику отказа от ИАПФ/БРА/ПИР при снижении скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин (ХБП 4–5-й стадии). Это связано с тем, что исчезает

of these groups are called renoprotective from the point of view of evidence-based medicine hence they promote extending time of renal replacement therapy start in CKD. The main pharmacological action of these groups of drugs consists in reducing negative effect of angiotensin II.

As CKD progresses, the role of hyperactivity of sympathetic nervous system increases. Its role consists in compensation of the decrease of glomerular filtration rate (GFR) arising from the decrease in the number of functioning nephrons. Increased activity of sympathetic nervous system is accompanied by an increase in blood pressure and cardiovascular risks. This requires administration of combination antihypertensive therapy accounting the effects of combination drug treatment on sympathetic neural function and its relationship with blood pressure control [2]. Sympatholytic agents, calcium channel blockers, beta-blockers and diuretics are added as adjunct therapy to ACEI/ARB/DRI. While the choice of ACEI/ARB is determined by elimination route kidney/liver depending on the level of GFR, preference for molecules of other classes is evidence-based.

Standard therapeutic approach presented in the table 1.

**Table 1. Rational drug combinations in CKD**

Expected effect	Combination used
Promoting decrease in BP	ACEI/ARB + calcium channel blocker
More prominent decrease in BP (when hyperactivity of sympathetic nervous system is present)	ACEI/ARB + moxonidine
Promoting decrease in BP when edema (pitting edema) is present	ACEI/ARB + diuretic
Hypertension and young age, tachycardia	ACEI/ARB + nebivolol

In clinical nephrology, clonidine was supplanted by moxonidine and lercanidipine which mediates its action through low-voltage receptors and does not affect glomerular blood flow, and nebivolol which reduces central aortic pressure. Namely, these drugs have become the drugs of choice. Thus, in practical nephrology we began to use the following formula:

*ARAMONEL — AR(B)A(CEI)MO(xonidine)  
NE(bivolol)L(ercandipine) [3].*

However, as renal function decreases or low functional renal reserve is observed, requirement for ACEI/ARB/DRI in combination or alone as basic agents loses its relevance. In recent years, nephrologists have been increasingly using an approach of refusal from ACEI/ARB/DRI if glomerular filtration rate is less than 30 mL/min (CKD 4–5 stages). This is due to the fact that the renal substrate for renoprotection

почечный субстрат для ренопротекции. И формула меняется на:

*MNELD — M(оксонидин)NE(биволол)L(еркандипин)  
D(иуретик),*

когда диуретик обычно петлевой, а именно: торасемид, фуросемид или ксипамид.

С целью формирования доказательной базы накопленного практического опыта в Великобритании с 2016 года начинается мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование по оценке практики отмены ИАПФ/БРА при прогрессирующей ХБП [4]. Цель настоящего исследования — подтвердить имеющиеся предварительные данные, предполагающие, что отмена ИАПФ/БРА может стабилизировать или даже улучшить функцию почек у больных с прогрессирующей ХБП 4–5-й стадии.

Тактика отказа от ИАПФ/БРА/ПИР при низком функциональном резерве почек прописана в Рекомендациях Комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов и Научного общества нефрологов России еще в 2009 году [5] и выполняется в этой стране. Мы в своей практике на протяжении последних 3 лет также отказываемся от использования ИАПФ/БРА/ПИР при расчетной СКФ менее 30 мл/мин (ХБР 4–5-й стадии). Наши данные свидетельствуют об отсутствии роста смертности от сердечно-сосудистых причин у таких больных и некотором увеличении додиализного времени. Однако чрезвычайно важным является индивидуальный подход в назначении оптимальных доз моксонидина, небиволола, леркандипина и диуретика. Дозировка всех препаратов, кроме моксонидина, может проводиться с учетом метаболизма генетического кода CYP и иметь разный диапазон терапевтических доз. Вероятно, лишь моксонидин может быть использован в максимальной дозе при необходимости.

Еще два вопроса требуют уточнения в представляемом материале. Первый связан с уменьшением водовыделительной функции почек на фоне снижения функционального почечного резерва. В связи с этим нередко неприемлемыми становятся рекомендации по увеличению потребляемой жидкости и внутривенному введению значительного количества растворов с целью дезинтоксикации. Такая практика приводит скорее к механическому разведению креатинина, создавая иллюзию терапевтического эффекта. Напомним, что взятие крови на креатинин может проводиться не ранее чем через 4 часа после внутривенной инфузии.

Актуальным становится получение большего эффекта от диуретиков при использовании как увеличения дозы, так и, более практичное, их комбинации. При прогрессирующем снижении СКФ целесообразным является применение петлевых диуретиков, а именно: торасемида или тиазидоподобного диуретика ксипамида. Их дозы увеличиваются по мере достижения ХБП 4–5-й стадий, составляя для торасемида до 200 мг в сутки и ксипамида 80 мг/сутки. Важным является возможное их сочетанное использование, так как они имеют несколько отличный механизм реализации диуретического эффекта. Отметим, что комбинация фуросемида и торасемида нецелесообразна ввиду единой точки приложения в почечном канальце.

disappears. Thus, formula changes to the following one:

*MNELD — M(oxonidine)NE(bivolol)L(ercandipine)  
D(iuretic),*

Where diuretic is usually presented by loop diuretic, namely torasemide, furosemide or xipamide.

In order to develop the evidence on the basis of accumulated experience, in 2016 Multicentre randomized controlled trial of angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker withdrawal in advanced renal disease: the STOP-ACEi trial starts in UK [4]. The aim of the trial is to confirm preliminary findings which suggest that withdrawal of ACEi/ARB treatment can stabilize or even improve renal function in patients with advanced progressive CKD (stages 4–5).

The approach of refusal from ACEi/ARB/DRI in low functional renal reserve was stated in Guidelines of Expert Committee of the All-Russian Scientific Society of Cardiology and the Russian Scientific Society of Nephrology yet in 2009 [5] and being carried out in this country. In our practice, for the past 3 years we have been as well refusing from the use of ACEi/ARB/DRI if eGFR is less than 30 mL/min (CKD 4–5). Our data show no increase in mortality from cardiovascular causes in these patients, and some increase in time to dialysis. However, it is extremely important to use individual approach to assign optimal doses of moxonidine, nebivolol, lercandipine and diuretic. Dosing of all drugs except for moxonidine may take into account the genetic code of CYP metabolism and have different therapeutic range. Probably only moxonidine may be used at the maximum dose when required.

Two more questions need to be clarified in the presented material. The first is associated with the reduction of excreting function of the kidneys with the decline in renal functional reserve. Regarding this, recommendations to increase fluid intake and intravenous administration of a significant number of solutions for the purpose of detoxification often become unacceptable. This practice likely leads to artificial dilution of creatinine, creating the illusion of a therapeutic effect. Need to remind that blood samples for creatinine may be held no sooner than 4 hours after intravenous infusion.

It is getting more effective from the diuretics, using higher dosages and more practical — a combination of two. With progressive decrease in GFR is better to use loop diuretics such as torasemide, and xipamide. Their dosage is need to be increased in CKD 4–5, accounting for torasemide to 200 mg per day and xipamide 80 mg/day. Important is the possibility of their combined use, as they have a slightly different implementation mechanism of diuretic effect. Note that combination of furosemide and torasemide is inappropriate due to single target in a renal tubule.

Кроме того, для поддержания стойкого диуретического эффекта практически всегда требуется однодневный перерыв в их приеме на протяжении недели, а при максимально высоких дозах — прием через день. Едва ли не единственным исключением является наличие хронической сердечной недостаточности, при которой во многом за счет увеличения мозгового натрийуретического пептида можно добиваться диуретического эффекта при длительном бесперывном использовании петлевых диуретиков.

Второй вопрос — это целесообразность замены лерканидипина на более мощный в антигипертензивном эффекте амлодипин. Сформировавшаяся на основе нашей практики точка зрения заключается в следующем. Ввиду явных преимуществ по выживаемости пациентов при использовании лерканидипина [6] его замена на амлодипин возможна при исчерпанных возможностях рационально назначенной комбинации препаратов либо для повышения комплаенса при применении фиксированной комбинации, например тройной или политаблетки.

Таким образом, современная практика меняет парадигмы и догмы клинической нефрологии. Призывая к диалогу по представленной теме, выражаем надежду, что получение доказательных данных, очевидно, позволит пересмотреть повсеместную тактику использования ИАПФ/БРА/ПИР как базовой начальной терапии при ХБП и использовать индивидуализированное лечение в зависимости от ее стадии. При этом основная задача снижения кардиоваскулярной смертности, возможно, найдет свое новое решение.

**Конфликт интересов:** материал статьи представлен в отдельных частях в соавторстве с проф. Guido Grassi (Италия) как письмо редактору Cardiovascular Research, 4.04.2016.

In addition, to maintain a stable diuretic effect almost always a one free day in a week is required, and at the maximal doses better to use diuretic every other day. The only exception is the presence of chronic heart failure, where mainly due to the increase in brain natriuretic peptide we can achieve a diuretic effect with prolonged continuous use of loop diuretics.

The second issue is the feasibility of replacing lercanidipine by amlodipine which is stronger in the antihypertensive effect. Our considerations are based on our own practice are following. Based on evidence there are apparent advantages in patient survival when using lercanidipine [6], its replacement with amlodipine is possible if the possibilities of rationally assigned combinations of drugs are exhausted, or to increase compliance in the fixed combination, for example, triple or polypill.

Thus, the modern practice is changing paradigms and dogmas of clinical Nephrology. Calling for dialogue on the subject, we hope, that evidence obtained will probably allow for review of common approach of using ACEI/ARB/DRI as the basic initial therapy for CKD and use of individualized therapy depending on the stage of CKD. This way, a solution for the main goal of reducing cardiovascular mortality will possibly be found.

**Conflict of interest:** the data presented in part with Prof Guido Grassi (Italy) in submission as letter to Editor in Cardiovascular Research, 4.04.2016.

## Список литературы/References

1. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // Kidney inter. — 2013. — 3. — 1-150.*
2. *Grassi G. Sympathetic overdrive in hypertension: clinical and therapeutic relevance // The e-journal of the ESC Council for Cardiology Practice. — 24 Nov 2015. — Vol. 13, № 36.*
3. *Ivanov D. // Почку. Нурку. Kidneys. — 2016. — 1(16). — P. 16.*
4. *Bhandari S. et al. // Nephrol. Dial. Transplant. — 2016. — 31(2). — 255-261.*
5. *<http://www.health-medix.com/articles/mistezivo/2009-03-24/7-14.pdf>*
6. *Ortiz M., Calcino G. Inferred mortality differences between dihydropyridine antihypertensives // Hypertension. — 2009. — 53. — 1116.*