

Современные рекомендации по лечению артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек

Демидова Т.Ю., Кисляк О.А.*

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Современные представления о ведении пациентов с сахарным диабетом (СД), исходя из концепции сердечно-сосудистого континуума, предполагают не только профилактику и лечение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), но и профилактику и лечение хронической болезни почек (ХБП). Дело в том, что пациенты с СД и ХБП представляют особую группу больных с очень высоким риском ССЗ и сердечно-сосудистой смертности. Таким пациентам требуется ранняя диагностика и своевременное выявление факторов риска развития и прогрессирования ХБП для их адекватной коррекции. Артериальная гипертензия, наряду с гипергликемией, является основным фактором риска развития и прогрессирования ХБП у пациентов с СД. В связи с этим особое значение приобретает выбор антигипертензивной терапии (АГТ) у пациентов с СД. Основу АГТ при СД и ХБП составляет комбинация блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибитор ангиотензин-превращающего фермента или блокатор рецепторов ангиотензина II) и блокатора кальциевых каналов (БКК) или тиазидного/тиазидоподобного диуретика. Задачей проводимой АГТ является достижение целевого уровня артериального давления (АД). При этом оптимальными цифрами АД у пациентов с СД и ХБП являются значения АД в пределах 130-139/70-79 мм рт.ст. В случае недостижения целевых показателей АД необходима интенсификация антигипертензивной терапии путем добавления к терапии третьего антигипертензивного препарата: БКК или диуретика (тиазидного/тиазидоподобного или петлевого). При резистентной АГ необходимо рассмотреть возможность добавления к проводимой АГТ антагонистов минералокортикоидных рецепторов, других диуретиков или альфа-адреноблокаторов. Бета-адреноблокаторы могут добавляться на любом этапе терапии в случае наличия у пациента стенокардии напряжения, инфаркта миокарда в анамнезе, фибрилляции предсердий, хронической сердечной недостаточности. Необходимость нормализации показателей АД путем назначения комбинированной АГТ у пациентов с СД и ХБП объясняется снижением почечных и сердечно-сосудистых рисков, и, следовательно, снижением риска смертности у данной когорты пациентов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет, диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек, антигипертензивная терапия.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Кисляк О.А. Современные рекомендации о лечении артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(2):323-331. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-06.

Current Guidelines for the Treatment of Arterial Hypertension in Patients with Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease

Demidova T.Yu., Kislyak O.A.*

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The current understanding of the management of patients with diabetes mellitus (DM) based on the concept of the cardiovascular continuum involves not only the prevention and treatment of cardiovascular diseases (CVD), but also the prevention and treatment of chronic kidney disease (CKD). The fact is that patients with DM and CKD represent a special group of patients with a very high risk of CVD and cardiovascular mortality. Such patients require early diagnosis and timely identification of risk factors for the development and progression of CKD for their adequate correction. Arterial hypertension, along with hyperglycemia, is the main risk factor for the development and progression of CKD in patients with diabetes. In this regard, the choice of antihypertensive therapy (AHT) in patients with diabetes is of particular importance. The basis of AHT in diabetes and CKD is the combination of a blocker of the renin-angiotensin-aldosterone system (an angiotensin-converting enzyme inhibitor [ACE inhibitor] or an angiotensin II receptor blocker [ARB]) and a calcium channel blocker (CCB) or a thiazide / thiazide-like diuretic. The task of the performed AHT is to achieve the target level of blood pressure (BP). At the same time, the optimal blood pressure values in patients with diabetes and CKD are blood pressure values in the range of 130-139/70-79 mm Hg. If the target blood pressure is not achieved, it is necessary to intensify antihypertensive therapy by adding a third antihypertensive drug to the therapy: CCB or a diuretic (thiazide / thiazide-like or loop). In case of resistant hypertension, it is necessary to consider the possibility of adding antagonists of mineralocorticoid receptors, other diuretics or alpha-blockers to the conducted AHT. Beta-blockers can be added at any stage of therapy if the patient has exertional angina, a history of myocardial infarction, atrial fibrillation, and chronic heart failure. The need to normalize blood pressure parameters by prescribing combined antihypertensive therapy in patients with diabetes and CKD is explained by a decrease in renal and cardiovascular risks, and, therefore, a decrease in the risk of mortality in this cohort of patients.

Key words: arterial hypertension, diabetes mellitus, diabetic nephropathy, chronic kidney disease, antihypertensive therapy.

For citation: Demidova T.Y., Kislyak O.A. Current Guidelines for the Treatment of Arterial Hypertension in Patients with Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(2):XXX-XXX. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-06.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): kisliakoa@mail.ru

Received/Поступила: 21.01.2021

Accepted/Принята в печать: 27.01.2021

Введение

Современные представления о ведении пациентов, исходя из концепции сердечно-сосудистого континуума, предполагают не только профилактику и лечение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, заболевания периферических артерий, но и профилактику и лечение хронической болезни почек (ХБП) [1]. Являясь наднозологическим понятием, ХБП объединяет всех пациентов с сохраняющимися в течение 3 и более мес признаками повреждения почек и/или снижением их функции [2]. Морфологическим субстратом ХБП является гломерулосклероз, характеризующийся, независимо от этиологии нефропатии, запустеванием клубочков, склерозом мезангия и увеличением внеклеточного матрикса. Причинами ХБП могут быть гломерулонефриты, тубулоинтерстициальные нефриты, ССЗ, хроническая сердечная недостаточность, диффузные заболевания соединительной ткани, врожденные аномалии, обструктивные нефропатии и др., но самыми частыми причинами ХБП являются сахарный диабет (СД) и артериальная гипертензия (АГ), причем, зачастую наблюдается сосуществование этих заболеваний [2-4]. Немаловажен и тот факт, что число пациентов с ХБП, в том числе, и пациентов с СД и АГ, неуклонно растет. Так, число пациентов с СД на различных типах лечения ХБП (различные виды гемодиализа, трансплантация почки) в 1997-2013 гг. в США выросло в 2 раза [5].

С другой стороны, следует отметить, что и в структуре осложнений СД ХБП встречается очень часто, так как в течение жизни пациентов с СД те или иные проявления поражения почек (микроальбуминурия, макроглобулинурия, снижение клиренса креатинина и скорости клубочковой фильтрации [СКФ]) можно выявить в 50-70% случаев [6]. Согласно данным Государственного регистра СД в России частота ХБП составила 23% среди пациентов с СД 1 типа и 6,9% среди пациентов с СД 2 типа [7]. ХБП, являясь грозным осложнением СД, ассоциирована как со снижением продолжительности жизни, так и с ухудшением качества жизни. Установлено, что 10-летняя смертность при СД 2 типа в зависимости от проявлений ХБП драматически повышается от 4,7% при отсутствии признаков поражения почек до 17,8% при наличии альбуминурии, до 23,9% – при снижении СКФ, до 47% – при сочетании альбуминурии со снижением СКФ [8]. Проведенный Американским обществом нефрологов анализ большой группы пациентов позволил сделать важные выводы относительно риска смерти пациентов при диабетической нефропатии. Прежде всего, было отмечено, что без ХБП у пациентов с СД нет значимого повышения частоты 10-летней стандартизированной кумулятивной смертности по сравнению с общей по-

пуляцией, а наиболее высокий риск смерти в течение 10 лет имеется у пациентов с СД 2 типа при наличии ХБП. Более того, сочетание ХБП и СД было ассоциировано с более высокой 10-летней смертностью, чем суммарный риск смерти у пациентов с СД без ХБП и пациентов с ХБП без СД [8].

Таким образом, очевидно, что пациенты с СД и ХБП представляют собой группу больных с очень высоким риском ССЗ и сердечно-сосудистой смертности. Таким пациентам требуется не только ранняя диагностика, но и своевременное выявление факторов риска развития и прогрессирования ХБП для их адекватной коррекции в целях снижения сердечно-сосудистого риска, а также предотвращения развития терминальной стадии ХБП и/или замедления темпов ее развития. Наряду с гипергликемией АГ является основным фактором риска развития и прогрессирования ХБП у пациентов с СД, в связи с этим особое значение приобретает выбор антигипертензивной терапии (АГТ) у пациентов с СД для достижения целевых значений артериального давления (АД) и нефропротекции. Подходы к диагностике и стратификации риска при ХБП, в том числе, при наличии СД, целевые уровни АД на различных стадиях заболевания, состав АГТ, особенности ее влияния на контроль АД и маркеры повреждения почек постоянно обновляются.

Начиная с 2018 г. Европейское общество кардиологов, Европейская ассоциация по изучению СД, Американская диабетическая ассоциация, Российское кардиологическое общество, Российская ассоциация эндокринологов, Ассоциация нефрологов России опубликовали актуальные рекомендательные документы, отражающие современные представления о стратегии и тактике ведения пациентов с АГ, СД и ХБП и предлагающие практическому врачу выбор на основе результатов исследований и мнений экспертов различного профиля.

Диабетическая нефропатия и другие причины ХБП при СД: диагностика и стратификация риска

Основой любых лечебных решений в отношении пациентов с СД и ХБП является своевременная диагностика ХБП, определение стадии процесса и стратификация риска.

Основной причиной развития ХБП при СД является диабетическая нефропатия (ДН), которая представляет собой медленно развивающееся прогрессирующее альбуминурии с последующим более поздним снижением СКФ ниже 60 мл/мин, что ведет к формированию конечной стадии болезни почек.

На самой ранней стадии ДН, которая может длиться примерно 5 лет, наблюдается гиперфильтрация, причем, СКФ может быть значительно выше, чем в норме.

На этой стадии морфологическим субстратом ДН являются неспецифические изменения, прежде всего, гипертрофические. Следует отметить, что в этой ситуации довольно трудно делать суждения о начале развития ДН, так как клиническое значение выявления гиперфильтрации сомнительно. На следующем этапе, который уже с полной уверенностью можно назвать начальной стадией ДН, морфологические изменения приобретают более отчетливый характер, появляется утолщение гломерулярной базальной мембраны, пролиферация мезангия, гиалиноз сосудов. Лабораторными проявлениями этой стадии является микроальбуминурия, которая со временем прогрессирует до выраженной протеинурии. Переход от нормоальбуминурии к микроальбуминурии, а затем к протеинурии обычно происходит медленно, и каждый этап продолжается 5 и более лет. Морфологическим субстратом на этой стадии «явной протеинурии» является нодулярный склероз Киммерстил-Уилсона, тубулоинтерстициальный фиброз и прогрессирующий гломерулосклероз. Именно на этой стадии выявляется ускоренное снижение СКФ на 5-10 мл/мин в год, так как до этого снижение фильтрационной функции почек происходит очень медленно, примерно на 1-2 мл/мин в течение года, что, в принципе, не отличается от такового в популяции (0,5-1,0 мл/мин в год). Поэтому значимое нарушение функции почек до самой поздней стадии у большинства пациентов с СД, как правило, не выявляется [9, 10].

Помимо ДН у пациентов с СД ХБП может быть обусловлена АГ или наличием ишемической нефропатии с атеросклеротическим поражением как мелких, так и крупных артерий, а также сочетанием всех этих причин. По результатам биопсий почек у пациентов с СД 2 типа и ХБП недиабетические формы нефропатии встречаются в 25-50% случаев [11]. С учетом некоторого различия клинических и лабораторных данных у пациентов с ДН и недиабетической ХБП у пациентов с

СД (табл. 1) [12] практической целесообразности в проведении дифференциального диагноза нет, так как лечение при всех вариантах ХБП у пациентов с СД не отличается.

Частота выявления ДН при СД зависит от длительности заболевания, с максимальным пиком в сроки от 15 до 20 лет течения СД [7]. Длительность заболевания СД и стадия ХБП играет большую роль в стратификации сердечно-сосудистого риска. В 2019 г. в новых рекомендательных документах была предложена новая стратификация категорий сердечно-сосудистого риска [13, 14], впервые использовавшая длительность течения СД (рис. 1). В этой стратификации к категории очень высокого риска относят пациентов с СД и ССЗ или с поражениями органов-мишеней, или с ≥ 3 факторами риска, или с ранним началом СД 1 типа и длительностью заболевания > 20 лет, а также при ХБП 4-5 стадии (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²). К категории высокого риска относят пациентов с длительностью СД ≥ 10 лет, без поражения органов-мишеней, но с дополнительными факторами риска, а также при наличии ХБП 3 стадии (СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м²). Впервые была установлена категория умеренного риска для пациентов с СД. К ней было решено отнести молодых пациентов с СД 1 типа (< 35 лет), с СД 2 типа (< 50 лет), длительностью заболевания < 10 лет без дополнительных факторов риска.

При ДН, как и при ХБП другой этиологии, предлагается использовать систему стратификации не только сердечно-сосудистого риска, но и комбинированного риска терминальной почечной недостаточности и сердечно-сосудистых осложнений у больных ХБП, разработанную экспертной группой KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) [15], которая основана на двух основных показателях – уровне СКФ и категории альбуминурии/протеинурии (рис. 2).

Критерием снижения функции почек является уровень СКФ, находящийся ниже нормальных значе-

Table 1. Clinical and laboratory features suggestive of diabetic nephropathy or alternative kidney disease (adapted from [12])

Таблица 1. Клинические и лабораторные признаки, свидетельствующие в пользу наличия ДН или альтернативного поражения почек (адаптировано из [12])

Диабетическая нефропатия	Альтернативное поражение почек
Персистирующая альбуминурия	Значительная протеинурия (> 6 г/сут)
Изменений в осадке мочи нет, или они незначительные	Персистирующая гематурия, или существенные изменения в осадке мочи
Медленное прогрессирование	Быстрое снижение СКФ
Снижение СКФ ассоциировано с «явной протеинурией»	Снижение СКФ при минимальной протеинурии, или при ее отсутствии
Имеются другие осложнения СД	Других осложнений СД нет, или степень их тяжести уступает проявлениям ХБП
Длительность СД > 5 лет	Длительность диабета < 5 лет Семейный анамнез недиабетических заболеваний почек, или проявления системных заболеваний
СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СД – сахарный диабет	

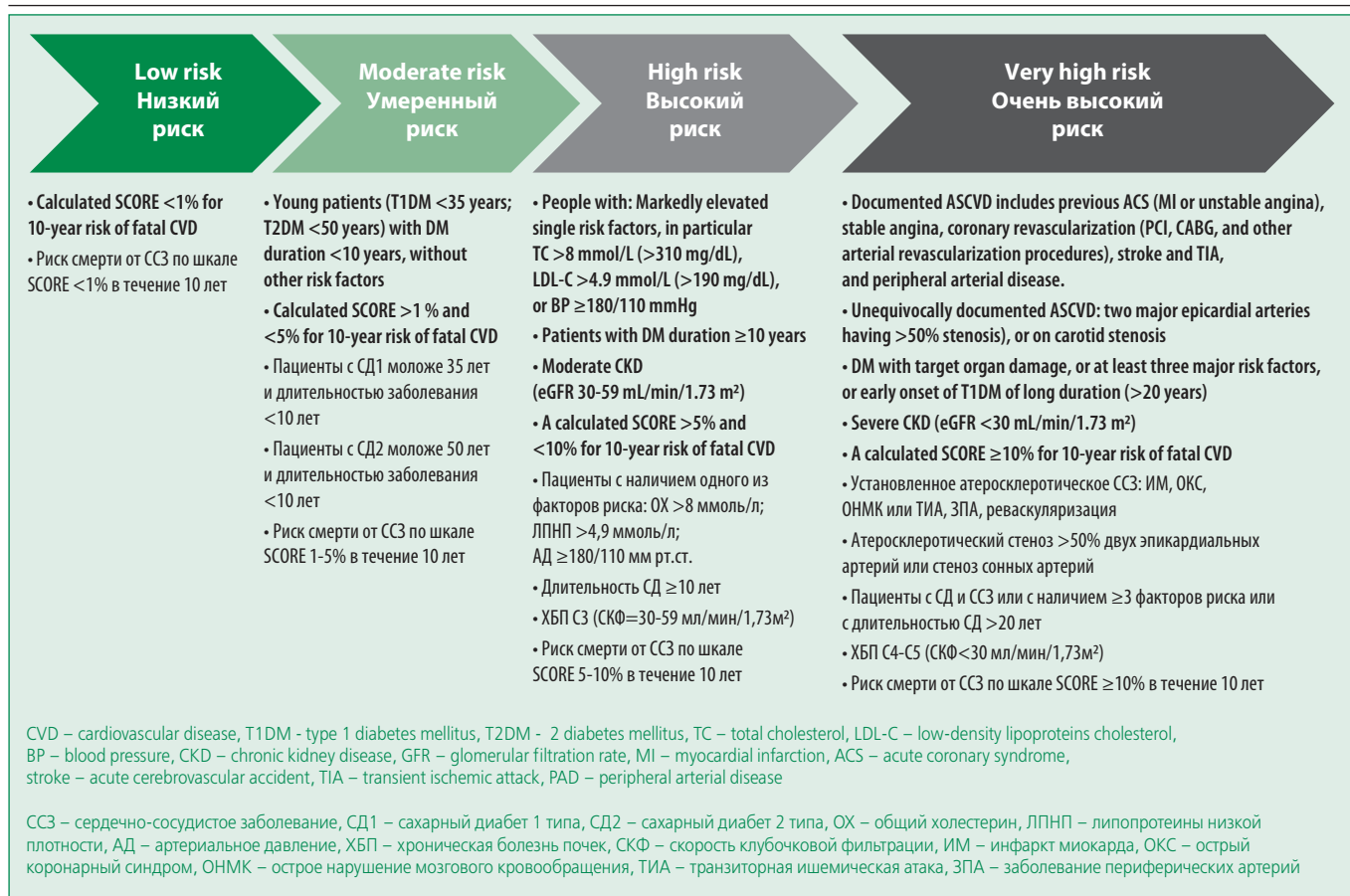


Figure 1. Categories of cardiovascular risk (adapted from [14])

Рисунок 1. Категории сердечно-сосудистого риска (адаптировано из [14])

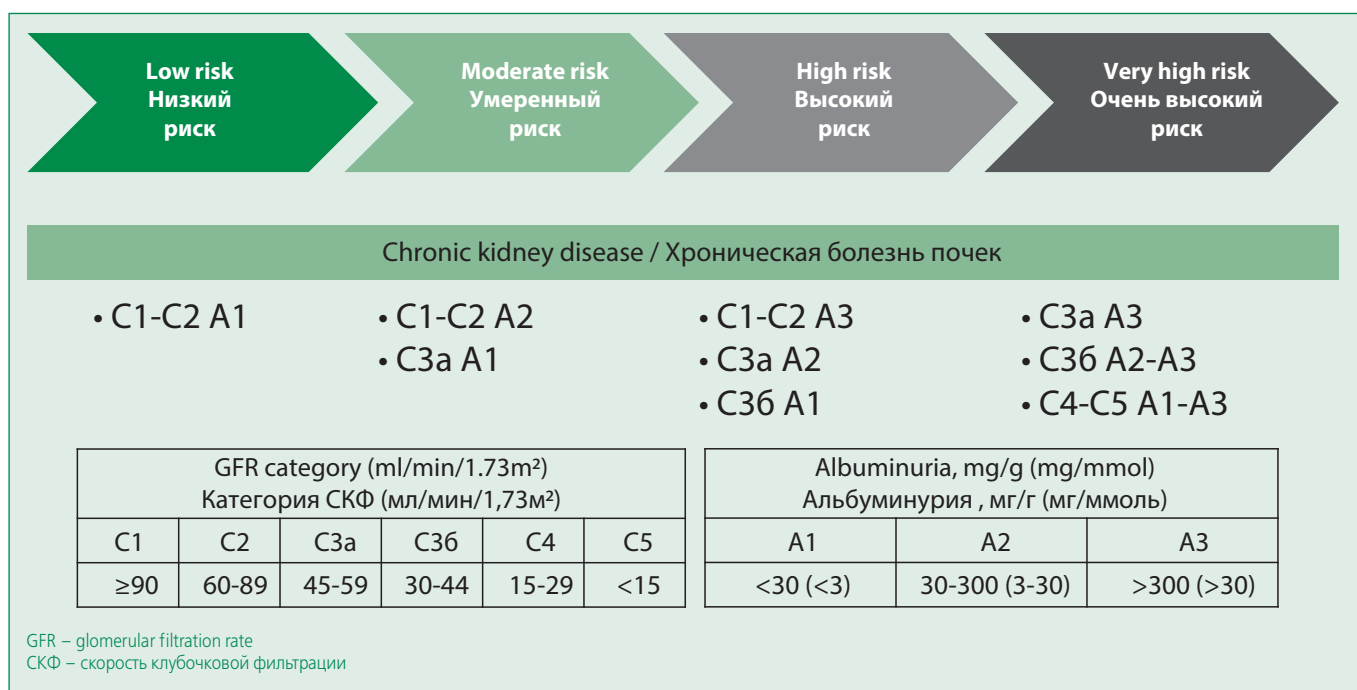


Figure 2. KDIGO scale for assessing the combined risk of end-stage renal failure and cardiovascular complications in patients with chronic kidney disease, depending on the glomerular filtration rate and albuminuria (adapted from [15])

Рисунок 2. Шкала KDIGO для оценки комбинированного риска терминальной почечной недостаточности и сердечно-сосудистых осложнений у больных ХБП в зависимости от уровня СКФ и альбуминурии (адаптировано из [15])

ний, т.е. ниже 90 мл/мин/1,73 м². При этом ХБП диагностируется в случае снижения СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м². Если значение СКФ находится в пределах 60-89 мл/мин/1,73 м², диагноз ХБП выставляется при выявлении альбуминурии (маркер раннего поражения клубочков почек). При отсутствии альбуминурии СКФ в пределах 60-89 мл/мин/1,73 м² расценивают как начальное или незначительное снижение почечной функции, которое является вариантом нормы для пациентов старше 65 лет. Пациенты моложе 65 лет, имеющие уровень СКФ 60-89 мл/мин/1,73 м², подлежат ежегодному скринингу и активной профилактике развития ХБП в связи с тем, что они имеют высокий риска развития ХБП [16]. В эндокринологической и нефрологической практике эта система стратификации используется не только для диагностики ХБП, установления ее стадии, но и для дифференцированного подхода к срокам обследования, целевым показателям гликемии, АД.

Антигипертензивная терапия у пациентов с СД и ХБП

Достижение целевого АД является основной задачей лечения, сформулированной в Международных и Российских рекомендациях по АГ. Было показано, что трудно контролируемая АГ наиболее часто встречается у пациентов с СД 2 типа, метаболическим синдромом, ХБП и у пациентов пожилого возраста.

Общее мнение кардиологов, нефрологов и эндокринологов касается показаний к назначению АГТ. Для первичной профилактики ХБП у пациентов с СД АГТ не показана, если у них нормальное АД, нормальный уровень альбуминурии (<30 мг/г креатинина) и нормальный уровень СКФ [17,18]. Если же у пациента с СД, но без признаков ХБП имеется АГ, лечение антигипертензивными препаратами показано в соответствии с общими принципами терапии АГ [19-21]. Лечение начинают при АД > 140/90 мм рт.ст. Целевое АД у таких пациентов в возрасте 18-65 лет необходимо снижать до < 140/90 мм рт.ст., что является первичной целью терапии. Однако для пациентов этого возраста более правильным считается достижение целевого систолического АД (САД) 130 мм рт.ст., а при хорошей переносимости лечения пользу может принести снижение САД < 130 мм рт.ст., но не ниже 120 мм рт.ст. Пациентам с АГ и СД в возрасте ≥ 65 лет целевым уровнем САД является 130-139 мм рт.ст. Целевой уровень диастолического АД (ДАД) у пациентов с АГ и СД составляет 70-79 мм рт.ст. независимо от возраста.

Основу АГТ при СД, как и в других клинических ситуациях, должна составлять комбинация, желательно фиксированная, блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): ингибитора ангиотен-

зин-превращающего фермента (ИАПФ) или блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) с блокатором кальциевых каналов (БКК) или с тиазидным/тиазидоподобным диуретиком (ТД/ТПД). Если целевое АД не достигнуто, на следующем этапе используется тройная комбинация из тех же препаратов. При резистентной АГ и трудностях достижения целевого АД, что довольно часто бывает при СД, к лечению могут быть добавлены антагонисты минералкортикоидных рецепторов, другие диуретики, альфа- и бета-адреноблокаторы.

При наличии ХБП алгоритм лечения АГ у пациентов с СД имеет ряд отличий. Прежде всего, предлагаются другие целевые уровни АД. Первичная цель остается прежней – < 140/90 мм рт.ст. Однако оптимальным при наличии ХБП считается уровень АД 130-139/70-79 мм рт.ст. независимо от возраста. К такому выводу пришли эксперты Европейского общества кардиологов [19], несмотря на разноречивые результаты ряда исследований, и такой же подход поддержан в Российских рекомендациях по АГ 2020 г. [20]. Довольно убедительными и подтверждающими правильность данного подхода являются результаты ретроспективного анализа данных крупной когорты пациентов (398419 пациентов с АГ, получающих лечение; 30% с СД,) [21]. Данный анализ показал, что самый низкий риск развития конечной стадии заболевания почек и смертности наблюдался при САД 137 и ДАД 71 мм рт.ст., а значительное повышение смертности было при САД < 120 мм рт.ст. Возможно, это связано с тем, что при лечении АГ, особенно при инициации АГТ, может возникать снижение СКФ на 10-20%, что может усугублять возникшие нарушения функции почек при ХБП.

Несколько иного мнения придерживаются нефрологи, что отражено в Клинических рекомендациях по ХБП 2019 г. [16]. Для снижения почечных и сердечно-сосудистых рисков у пациентов с ХБП и АГ рекомендуется добиваться снижения АД в зависимости от градации альбуминурии: САД до уровня 130-139 мм рт.ст. и ДАД < 90 мм рт.ст. для пациентов ХБП всех стадий (С1-С5) при градациях альбуминурии А1-А2; САД до уровня 120-130 мм рт.ст. и ДАД < 80 мм рт.ст. для пациентов ХБП С1-С5 при градациях альбуминурии А3 и выше или наличии стойкой протеинурии. В целом рекомендуется максимально индивидуализировать АГТ и избегать снижения САД < 120 мм рт.ст.

Целевые уровни АД у пациентов с СД и ХБП по мнению эндокринологов [22] должны быть оптимальными для снижения риска прогрессирования ХБП, уровень АД < 130/80 мм рт.ст. может рассматриваться на основании ожидаемых преимуществ и рисков.

Рекомендации по составу АГТ у пациентов с СД и ХБП идентичны во всех рекомендательных документах и соответствуют алгоритму, предложенному Европейским обществом кардиологов в 2018 г. (рис. 3) [19].

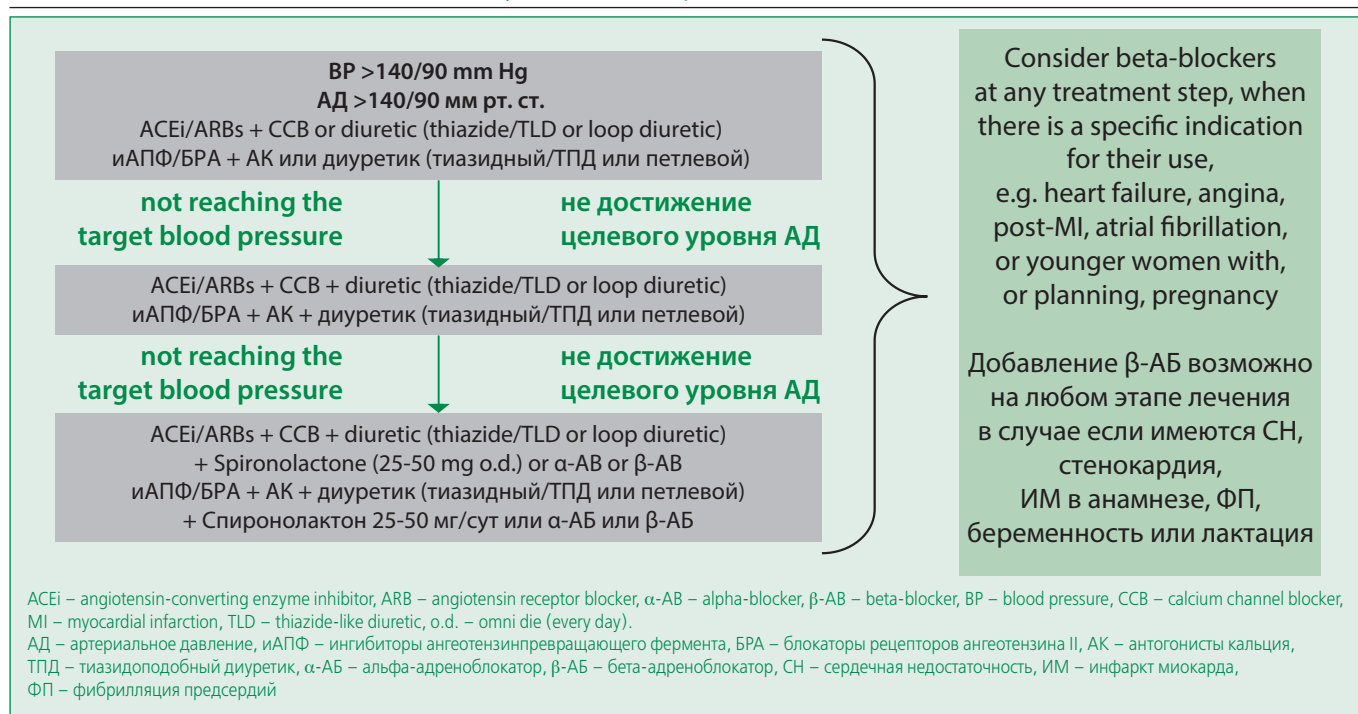


Figure 3. Pharmacotherapy strategy for hypertension in patients with chronic kidney disease (adapted from [19]).

Рисунок 3. Стратегия фармакотерапии АГ у пациентов с ХБП (адаптировано из [19]).

Обращает на себя внимание тот факт, что во всех алгоритмах по АГТ в настоящее время центральное место занимают блокаторы РААС, что определяется ролью повышения активности РААС как в патогенезе АГ, так и в формировании поражения органов-мишеней и ССЗ в рамках сердечно-сосудистого и почечного континуума. Известно, что терапия блокаторами РААС, помимо снижения АД, сопровождается многочисленными положительными эффектами, такими как регресс гипертрофии левого желудочка, восстановление или улучшение эндотелиальной функции, предотвращение сосудистого ремоделирования, замедление прогрессирования заболевания почек, а также улучшение метаболизма глюкозы, повышение чувствительности к инсулину и др. Применительно к лечению пациентов с СД и ХБП показано, что лечебные стратегии с включением в состав АГТ иАПФ и БРА снижают альбуминурию и тормозят прогрессирование ДН и других вариантов ХБП при СД более эффективно, чем другие антигипертензивные препараты, что фактически означает их неоспоримое преимущество в осуществлении нефропротекции [23]. Блокада РААС этими препаратами снижает риск развития ХБП при СД независимо от их влияния на АД, что было продемонстрировано на пациентах с СД и АГ, но не на нормотензивных больных СД. Считается, что иАПФ и БРА оказывают равный нефропротективный эффект и могут использоваться при СД 1 и 2 типа. Различия между ними касаются лишь некоторых аспектов их влияния на ХБП у пациентов с СД 1 и 2 типа. Так, иАПФ продемонстрировали спо-

собность уменьшать альбуминурию и предотвращать ухудшение фильтрационной способности у пациентов с СД 1 типа [24], а для БРА при СД 1 типа было доказано положительное влияние на альбуминурию [25]. При СД 2 типа иАПФ и БРА успешно уменьшают альбуминурию, предотвращают снижение СКФ и увеличивают продолжительность додиализного периода [26]. Для выбора конкретных представителей этих классов целесообразно использовать накопленные за много лет результаты клинических исследований, которые позволят не только осуществлять назначение с позиций класс-эффекта, но и выбирать препараты, ранее уже доказавшие свою эффективность. К таким препаратам можно отнести периндоприл (ADVANCE), рамиприл (HOPE), лизиноприл (EUCLID), лозартан (RENAAL), валсартан (MARVAL), ирбесартан (IDNT) и др.

При назначении блокаторов РААС пациентам с СД и ХБП следует учитывать тот факт, что у этой категории пациентов их назначение требует особой осторожности, особенно в ситуациях, когда калий сыворотки >5,0 ммоль/л, креатинин сыворотки >221 мкмоль/л (>2,5 мг/дл), рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² [2]. Назначать лечение рекомендуется с минимальных доз, особенно при рСКФ <45 мл/мин/1,73 м². Контроль сы-вороточных уровней креатинина и калия следует проводить через 1-2 нед после начала терапии и через 1-2 нед после последнего повышения дозы, после чего – 1 р/4 мес. Отмена терапии не рекомендуется при повышении уровня креатинина менее, чем на 30% [18].

Комбинировать блокаторы РААС, как уже говорилось, рекомендуется с БКК или с ТД [2]. Комбинация блокаторов РААС с БКК доказала свою высокую эффективность в отношении уменьшения смертности, развития сердечно-сосудистых осложнений и положительном влиянии на альбуминурию и функцию почек в исследовании ACCOMPLISH. В этом исследовании данная комбинация (ИАПФ+БКК) была более эффективна в отношении предотвращения повышения креатинина, но менее эффективна, чем комбинация ИАПФ+ТД в отношении влияния на протеинурию [27]. При этом необходимо учитывать, что в исследованиях ESPERAL, AASK и др. было показано преимущество блокаторов РААС по сравнению с БКК как в отношении замедления скорости прогрессирования ХБП, так и в отношении влияния на протеинурию [28-30]. Тем не менее, данная комбинация может успешно применяться, особенно при ХБП 4 и 5 стадии, когда использование ТД лимитировано.

У пациентов с СД и ХБП применение комбинации блокаторов РААС с ТД высокоэффективно при СКФ > 30 мл/мин, однако при большем снижении СКФ ТД становятся малоэффективными, и их заменяют петлевыми диуретиками. Тем не менее, и в этом случае, как и при выборе блокатора РААС, необходимо учитывать особые свойства тех или иных ТД. Известно, что ТПД (индапамид и хлорталидон) имеют солидную доказательную базу, подтверждающую их эффективность, способность влиять на конечные точки и безопасность. Наиболее важные результаты у пациентов с СД и ХБП были получены с ТПД индапамидом в исследовании NESTOR [31]. В этом исследовании индапамид сравнивали с ИАПФ эналаприлом у пациентов с СД 2 типа, АГ и умеренно повышенной протеинурией. В отличие от БКК индапамид в сравнении с блокатором РААС продемонстрировал сопоставимую эффективность в отношении снижения умеренно выраженной альбуминурии. Особые свойства индапамида определяют не только его нефропротективный эффект, но и значительную эффективность в отношении снижения АД. Этот препарат, как известно, обладает двойным действием. С одной стороны, он обеспечивает натрийуретическое действие, устраняя избыточное содержание натрия в сосудистой стенке. С другой стороны, у него имеется первичный вазодилатирующий эффект, обусловленный регуляцией входа кальция в гладкомышечные клетки и влиянием на синтез простагландинов. Кроме того, он практически не влияет на метаболические параметры, такие как уровень глюкозы и липидов в крови, а также редко вызывает гипокалиемию [32,33]. Результаты лечения этим диуретиком, особенно в форме пролонгированного действия, подтвердили его четкий гипотензивный эффект, отвечающий самым жестким критериям эффективности, что делает его

препаратом выбора при применении в составе комбинированной терапии АГ при СД и ХБП.

Современные рекомендации по лечению АГ особое внимание уделяют повышению приверженности пациентов к лечению. Именно поэтому, как при лечении пациентов с АГ и СД, так и при назначении АГТ больным с АГ, СД и ХБП, и это подчеркивается особо, выбор следует делать в пользу фиксированных комбинаций рекомендуемых антигипертензивных препаратов («стратегия одной таблетки»), так как большое число принимаемых пациентами с АГ, особенно имеющими коморбидные состояния, приводит к отказу пациентов от приема необходимых медикаментозных средств [18,20].

К фиксированным комбинациям препаратов предъявляется целый ряд требований: у препаратов должен быть различный и взаимодополняющий механизм действия; каждый из компонентов должен быть безопасным и эффективным препаратом; комбинация препаратов должна приводить к лучшему результату, уменьшению количества нежелательных явлений и улучшению переносимости по сравнению с монотерапией компонентами. Выбор фиксированной комбинации может быть основан на тех же принципах, что и выбор блокатора РААС и ТД для свободных комбинаций. Примером успешной фиксированной комбинации для лечения пациентов с АГ, СД и ХБП является комбинация ИАПФ и индапамида. Терапия данной комбинацией в исследовании ADVANCE ассоциировалась как со снижением общей и сердечно-сосудистой смертности, так и со снижением почечных осложнений на 21% за счет снижения риска умеренного повышения альбуминурии на 21% и замедления прогрессирования альбуминурии на 31%. Эффект лечения не зависел от уровня исходного АД [34].

Одной из современных фиксированных комбинаций ИАПФ с индапамидом является препарат Диротон®Плюс (Гедеон Рихтер, Венгрия). Данная фиксированная комбинация может быть успешно использована для лечения пациентов с АГ, СД и ХБП. В составе комбинации содержится имеющий солидную доказательную базу ИАПФ лизиноприл и ТПД индапамид в форме пролонгированного действия. В двойном слепом плацебо контролируемом исследовании EUCLID лизиноприл после 2-х лет его применения снизил общую экскрецию альбумина на 18%, а у пациентов с исходной микроальбуминурией – на 49,7% [35]. Именно в этом исследовании с применением лизиноприла было показано, что исходный уровень альбуминурии является предиктором эффективности терапии. В исследовании BRILLIANT сравнивалась эффективность лизиноприла и нифедипина SR у пациентов с СД 2 типа с микроальбуминурией и АГ. После года лечения было выявлено одинаковое антигипер-

тензивное влияние обоих препаратов, однако снижение экскреции альбумина определялось только при использовании лизиноприла [36]. Кроме того, на основании доказательств нефропротективного действия лизиноприла одним из показаний к его применению согласно инструкции по медицинскому применению (Диротон®) является ДН при СД 1 и 2 типа [37]. Таким образом, оба компонента фиксированной комбинации Диротон®Плюс (лизиноприл и индапамид) доказали наличие нефропротективных свойств, что и требуется для лечения больных с АГ, СД и ХБП.

Заключение

Принимая во внимание тот факт, что у пациентов с СД АГ является фактором риска прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых катастроф, на-

значение адекватной АГ является неотъемлемой мерой борьбы с неблагоприятными исходами. При этом коррекция высоких значений АД должна включать в себя комбинированную терапию уже на старте лечения АГ. У пациентов с СД, ХБП и АГ предпочтение отдается комбинации блокаторов РААС (иАПФ/БРА) и ТД/ТПД и/или БКК, в связи с тем, что данные комбинации позволяют не только достичь целевых показателей АД, но и осуществить кардио- и нефропротекцию.

Отношения и Деятельность: публикация статьи поддержана компанией Геден Рихтер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Relationships and Activities: the publication of the article is supported by Gedeon Richter, but it did not affect his own opinion of the authors.

References / Литература

1. Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am J Kidney Dis.* 2000;35(4 suppl 1):S117-31. DOI:10.1016/S0272-6386(00)70239-3.
2. Moiseev VC, Mukhin NA, Smirnov AV, et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardioprotection strategies. *Russian Journal of Cardiology.* 2014;(8):7-37 (In Russ.) [Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В., и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. *Российский Кардиологический Журнал.* 2014;(8):7-37]. DOI:10.15829/1560-4071-2014-8-7-37.
3. Held PJ, Port FK, Webbet RL, et al. Excerpts from United States Renal Data System 1995 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis.* 1995;26(4 Suppl 2):S1-186.
4. Albertus P, Morgenstern H, Robinson B, et al. Risk of ESRD in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2016 Dec;68(6):862-872. DOI:10.1053/j.ajkd.
5. The Renal Association. UK Renal Registry 2014. Available from: <https://www.renalreg.org/publications-reports/#reports>.
6. Retnakaran R, Cull CA, Thorne RI, et al. for the UKPDS Study Group. Risk Factors for Renal Dysfunction in Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 2006;55(6):1832-9. DOI:10.2337/db05-1620.
7. Shamkhalova MSh, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Epidemiology of chronic kidney disease in the Russian Federation according to the Federal Register of Adult Patients with Diabetes Mellitus (2013-2016). *Diabetes Mellitus.* 2018;21(3):160-9 (In Russ.) [Шамхалова М.Ш., Викулова О.К., Железнякова А.В., и др. Эпидемиология хронической болезни почек в Российской Федерации по данным Федерального регистра взрослых пациентов с сахарным диабетом (2013-2016 гг.). *Сахарный Диабет.* 2018;21(3):160-9]. DOI:10.14341/DM9687.
8. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:302-8. DOI:10.1681/ASN.2012070718.
9. Stevens LA, Coresh J, Greene T, et al. Assessing kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med.* 2006;354:2473-83. DOI:10.1056/NEJMra054415.
10. Hasslacher C, Ritz E, Wahl P, et al. Similar risks of nephropathy in patients with type I or type II diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant.* 1989;4:859-63. DOI:10.1093/ndt/4.10.859.
11. Mazzucco G, Bertani T, Fortunato M, et al. Different patterns of renal damage in type 2 diabetes mellitus: A multicentric study on 393 biopsies. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:713-20. DOI:10.1053/ajkd.2002.31988.
12. Amoah E, Glickman JL, Malchoff CD, et al. Clinical identification of nondiabetic renal disease in diabetic patients with type I and type II disease presenting with renal dysfunction. *Am J Nephrol.* 1988;8:204-11. DOI:10.1159/000167584.
13. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020;41(2):255-323. DOI:10.1093/eurheartj/ehz486.
14. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2019;00:1-78. DOI:10.1093/eurheartj/ehz455.
15. 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.* 2013;Suppl 3(1):1-150. DOI:10.1038/kisup.2012.37.
16. Chronic kidney disease. Clinical guidelines. Association of Nephrologists of Russia (2019). Available from: http://nonr.ru/wp-content/uploads/2020/01/Clin_guidelines_CKD_24.11_final-3-3.pdf (In Russ.) [Хроническая болезнь почек. Клинические рекомендации. Ассоциация нефрологов России (2019). Доступно на: http://nonr.ru/wp-content/uploads/2020/01/Clin_guidelines_CKD_24.11_final-3-3.pdf].
17. Diagnosis and treatment of arterial hypertension in chronic kidney disease. Clinical guidelines. Scientific Society of Nephrologists of Russia, Association of Nephrologists of Russia. Available from: <http://nonr.ru/wp-content/uploads/2013/11/Клинические-рекомендации-по-лечению-АГ-при-ХБП-ГЭОТАР-последние.pdf> (In Russ.) [Диагностика и лечение артериальной гипертензии при хронической болезни почек. Клинические рекомендации. Научное общество нефрологов России, Ассоциация нефрологов России (2014). Доступно на: <http://nonr.ru/wp-content/uploads/2013/11/Клинические-рекомендации-по-лечению-АГ-при-ХБП-ГЭОТАР-последние.pdf>].
18. Microvascular complications and foot care: Standards of medical care in diabetes 2021. *Diabetes Care.* 2021;44 (Suppl 1):S151-67. DOI:10.2337/dc21-S011.
19. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
20. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines (2020). *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):37-86 (In Russ.) [Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации (2020). *Российский Кардиологический Журнал.* 2020;25(3):37-86]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
21. Sim JJ, Shi J, Kovesdy CP, et al. Impact of achieved blood pressures on mortality risk and end-stage renal disease among a large, diverse hypertension population. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:588-97. DOI:10.1016/j.jacc.2014.04.065.
22. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus. 9th edition. Moscow: Russian Association of Endocrinologists; 2019 (In Russ.) [Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным с сахарным диабетом. 9-й выпуск. М.: Российская ассоциация эндокринологов; 2019]. DOI:10.14341/DM22151.
23. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 - Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2017;35:922-44. DOI:10.1097/HJH.0000000000001276.
24. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med.* 1993;329:1456-62. DOI:10.1056/NEJM19931113292004.
25. Andersen S, Tarnow L, Rossing P, et al. Renoprotective effects of angiotensinII receptor blockade in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2000;57:601-6. DOI:10.1046/j.1523-1755.2000.00880.x.
26. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2004;351:1952-61. DOI:10.1056/NEJMoa042274.
27. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomized controlled trial. *Lancet.* 2010;375:1173-81. DOI:10.1016/S0140-6736(09)62100-0.

28. Trukhan DI. Arterial hypertension and chronic heart failure: two targets and one drug - fosinopril. Consilium Medicum. 2018;20(5):50-5 (In Russ.) [Трухан Д.И. Артериальная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность: две цели и один препарат - фозиноприл. Consilium Medicum. 2018;20(5):50-5] DOI:10.26442/2075-1753_2018.5.50-55.
29. Marin R, Ruilope LM, Aljama P, et al. A random comparison of fosinopril and nifedipine GITS in patients with primary renal disease. J Hypertens. 2001;19(10):1871-6. doi: 10.1097/00004872-200110000-00023.
30. Wright JT, Bakris G, Greene T, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. JAMA. 2002;288(19):2421-31. DOI:10.1001/jama.288.19.2421.
31. Marre M, Puig JG, Kokot F, et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR study. J Hypertens. 2004;22(8):1613-22. DOI:10.1097/01.hjh.0000133733.32125.09.
32. Baguet JP, Robitail S, Boyer L, et al. A Meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. Am J Cardiovasc Drugs. 2005;5:131-40. DOI:10.2165/00044011-200727110-00001.
33. Nedogoda SV. Side effects of thiazide diuretics: focus on hypokalemia. Consilium Medicum. 2007;5:77-81 (In Russ.) [Недогода С.В. Побочные эффекты тиазидных диуретиков: фокус на гипокалиемию. Consilium Medicum. 2007;5:77-81].
34. Patel A, ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet. 2007;370(9590):829-40. DOI:10.1016/S0140-6736(07)61303-8.
35. Trisvetova EL. Nephroprotection with an angiotensin-converting enzyme inhibitor lisinopril in hypertension. International Reviews: Clinical Practice and Health. 2013;4:85-95 (In Russ.) [Трисветова Е.Л. Нефропротекция ингибитором ангиотензинпревращающего фермента лизиноприлом при артериальной гипертензии. Международные Обзоры: Клиническая Практика и Здоровье 2013;4:85-95].
36. Agardh CD, Garcia-Puig J, Charbonnei B, et al. Greater reduction of urinary albumin excretion in hypertensive type II diabetic patients with incipient nephropathy by lisinopril than by nifedipine. J Hum Hypertens 1996; 10: 185-92.
37. Instructions for medical use of the drug Diroton®. registration number PN#011426/01. Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=Диротон&m=tn> (In Russ.) [Инструкция по медицинскому применению препарата Диротон®. Регистрационный номер PN#011426/01. Доступно на: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=Диротон&m=tn>].

About the Authors / Сведения об авторах:

Демидова Татьяна Юльевна [Tatyana Yu. Demidova]
eLibrary SPIN 9600-9796, ORCID 0000-0001-6385-540X

Кисляк Оксана Андреевна [Oksana A. Kislyak]
eLibrary SPIN 3910-6585, ORCID 0000-0002-0795-8225