

Иванов Д.Д.

НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

D.D. Ivanov

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

## Блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, скорость клубочковой фильтрации и артериальное давление

## Renin-angiotensin system antagonists, glomerular filtration rate and blood pressure

For cite: *По́чки*. 2018;7(1):6-10. doi: 10.22141/2307-1257.7.1.2018.122214

**Резюме.** В статье рассмотрены современные данные о влиянии блокаторов ренин-ангиотензиновой системы на скорость клубочковой фильтрации, уровень артериального давления и исход хронической болезни почек. Приведены критериальные значения скорости клубочковой фильтрации, в зависимости от которых предложено менять тактику блокады ренин-ангиотензиновой системы: комбинация «ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента + блокаторы рецепторов ангиотензина», монотерапия и отмена препарата при скорости клубочковой фильтрации менее 15–30 мл/мин/м<sup>2</sup>. Приведена формула БРИМОНЕЛ для терапии хронической болезни почек.

**Ключевые слова:** блокаторы ренин-ангиотензиновой системы; скорость клубочковой фильтрации; артериальное давление; хроническая болезнь почек; взаимосвязь ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/блокаторов рецепторов ангиотензина и скорости клубочковой фильтрации

Общеизвестно, что блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), прямые ингибиторы ренина, помимо того, что могут снижать артериальное давление (АД), способны уменьшать уровень альбуминурии/протеинурии и улучшать прогноз хронической болезни почек (ХБП) [1]. В клиническом руководстве KDIGO (2012) [2] считается оправданным использование БРА или ИАПФ у взрослых с сахарным диабетом, ХБП и экскрецией альбумина с мочой 30–300 мг/сутки (2D), а также рекомендуется применение БРА или ИАПФ у взрослых с диабетом или без него и с ХБП и альбуминурией > 300 мг/сутки (1B). Напомним, что уровень альбуминурии (или соотношения альбумин/креатинин мочи согласно рекомендациям NICE, 2014

It is well known that renin-angiotensin system (RAS) antagonists, ACE inhibitors, ARBs, direct renal inhibitors in addition to blood pressure reduction can reduce albuminuria/proteinuria and improve the prognosis of chronic kidney disease (CKD) [1]. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease [2] suggests that the use of an ARB or ACE-I is justified in diabetic adults with CKD and urine albumin excretion 30–300 mg/24 hours (or equivalent) (2D), and recommends the use of an ARB or ACE-I in both diabetic and non-diabetic adults with CKD and urine albumin excretion > 300 mg/24 hours (or equivalent) (1B). One should remember that the albuminuria level (or albumin / creatinine urine-ACR ratio recommended

[3]) и расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) являются критериями прогноза прогрессирования ХБП. Таким образом, подчеркивается, что блокаторы РАС могут влиять на течение ХБП.

В небольших исследованиях демонстрировались преимущества БРА и комбинации БРА + ИАПФ в снижении альбуминурии [4]. Однако большие выборки нередко опровергали такие данные.

Один из метаанализов, обобщающий 85 рандомизированных контролируемых исследований (21 708 пациентов), показал, что развитие терминальной ХПН и прогрессирование микроальбуминурии в макроальбуминурию достоверно снижаются при использовании ИАПФ по сравнению с плацебо, БРА по сравнению с плацебо и не установлено преимуществ ИАПФ + БРА против монотерапии [5].

Известно также, что блокаторы РАС снижают pСКФ и влияют на почечный резерв, возможно, за счет чего могут удлинять додиализный период при ХБП. Поэтому при первичном назначении блокаторов РАС существуют правила, предполагающие уменьшение дозы или отмену препарата при снижении pСКФ на 25–50 % от исходной в первые 2–6 недель от момента назначения препарата.

В одном из последних анализов, включавшем 122 363 пациента, было продемонстрировано, что увеличение креатинина после начала лечения ИАПФ/БРА ассоциировалось с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами в градуированной связи. Эта тенденция отмечалась в значениях ниже рекомендованного ориентиром порога увеличения на 30 % для прекращения лечения блокаторами РАС [6].

Оценка неблагоприятного прогноза ХБП по уровню альбуминурии не учитывает вероятность сердечно-сосудистых событий, которые являются основной причиной смерти пациентов. В упомянутом метаанализе А. Маионе [5] установлено достоверное снижение риска нефатальных сердечно-сосудистых событий при сравнении АПФ против плацебо, ИАПФ против БРА, ИАПФ + БРА против монотерапии.

Приведенные данные показывают, что комбинированная терапия ИАПФ и БРА может быть более эффективной, чем монотерапия, в контроле за альбуминурией и улучшении сердечно-сосудистых исходов. Вместе с тем комбинированная терапия ухудшает прогноз ХБП по уровню pСКФ при изначально сниженной функции почек. Эти данные доступны для пациентов как с ХБП 5-й стадии [7], так и с более высокими значениями pСКФ. В исследовании ONTARGET увеличение количества исходов в терминальную ХПН отмечается при использовании именно комбинированной терапии рамиприлом и телмисартаном [8]. Однако средний возраст пациентов составлял 65 лет, и они изначально имели сниженную pСКФ. Результаты ONTARGET были одним из существенных аргументов в отказе от рутинной комбинации ИАПФ + БРА в клинической практике.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что блокаторы РАС могут позитивно влиять на прогноз

by NICE, 2014 [3]) and estimated GFR (eGFR) are the criteria for predicting the CKD progression. Thus, it is emphasized that RAS antagonists might influence the course of CKD.

In small studies, the advantages of ARB and the combination of ARB + ACE inhibitors in reducing albuminuria have been demonstrated [4]. However, large trials have often refuted such data.

One of the meta-analyses summarizing 85 randomized controlled trials (21,708 patients) has demonstrated that the development of terminal chronic renal failure and the progression of micro- to macroalbuminuria significantly decreased with the use of ACE inhibitors versus placebo, ARB versus placebo and there are no advantages of ACE inhibitor + ARB against monotherapy [5].

It is also known that RAS inhibitors reduce eGFR and affect the renal reserve, due to which they can possibly prolong the pre-dialysis period in CKD. Therefore, while initially prescribing the RAS antagonists, there are rules that presuppose a dose reduction or drug withdrawal with a decrease in eGFR by 25–50 % from the baseline during the first 2–6 weeks from the time of prescription.

In a recent analysis of 122,363 patients, it has been demonstrated that the increase in creatinine level after the initiation of ACE inhibitor/ARB treatment was associated with adverse cardiovascular outcomes in a graduated relation. This tendency was observed even below the guideline recommended threshold of a 30 % increase for treatment discontinuation [6].

Evaluation of an unfavorable prognosis of CKD based on the level of albuminuria doesn't take into account the possibility of cardiovascular events, which are the main causes of patients' death. In the mentioned meta-analysis A. Maione [5] has established a significant risk reduction of non-fatal cardiovascular events when comparing ACE versus placebo, ACE inhibitor versus ARB, ACEI + ARB versus monotherapy.

The observed data suggest that combination therapy of ACE-I and ARB may be more effective than monotherapy in controlling albuminuria and improving cardiovascular outcomes. However, combination therapy worsens the prognosis of CKD for the level of eGFR with initially decreased renal function. These data are available both for patients with CKD stage 5 [7], as well as for higher eGFR values. In the ONTARGET study, an increase in the number of outcomes in terminal CRF has been obtained using combination therapy with Ramipril and Telmisartan [8]. However, the average age of the patients was 65 years and they initially had a decreased eGFR. The results of ONTARGET study were one of the significant arguments for refusing the routine combination of ACE inhibitors + ARB in clinical practice.

ХБП при сохраненной функции почек и неблагоприятно — при изначально сниженной.

Особую группу составляют лица с гиперфилтацией, например пациенты с 1-й стадией диабетической болезни почек по Могенсену. Все существующие руководства, среди которых и ADA (2018) [9], не рекомендуют использование блокаторов РАС у таких пациентов из-за увеличения частоты сердечно-сосудистых событий. Вместе с тем абсолютно понятно, что блокаторы РАС уменьшают темпы прогрессирования во 2-й стадии диабетической болезни почек [10].

Приведенный анализ позволил нам выдвинуть гипотезу и апробировать ее в клинической практике в виде следующих рекомендаций:

— при наличии гиперфилтации и нормотензии целесообразно рассматривать терапию блокатором РАС (однократно на ночь в небольшой дозе) как средством, приводящим к нормализации рСКФ [10];

— при СКФ в пределах 60–90 мл/мин/м<sup>2</sup> для более выраженного антиальбинурического эффекта возможно рассматривать комбинацию ИАПФ + БРА либо прямого ингибитора ренина (алискирен в дозе 300 мг) с целью торможения прогрессирования ХБП [11]\*;

*\*Примечание: при сниженном функциональном резерве почек комбинированная терапия ИАПФ + БРА может быть потенциально небезопасной.*

— при СКФ 30–60 мл/мин/м<sup>2</sup> показана монотерапия блокатором РАС, возможно, приоритетным является назначение сартана [7] с препаратом выбора — олмесартаном как наиболее сильным в снижении АД [12] и альбуминурии и обладающим одновременно эффектом стимуляции выработки ангиотензина 1–7;

— при снижении СКФ менее 30 мл/мин/м<sup>2</sup> (или 15 мл/мин/м<sup>2</sup> [13]), вероятно, следует отказаться от назначения блокаторов РАС ввиду негативного влияния на рСКФ. В этом случае применяемая в нефрологической практике формула БРИМОНЕЛ + (альдактон/эплеренон и торасемид/ксипамид) — БР(А)И(АПФ)МО(ксонидин)НЕ(биволол)Л(еркандипин) заменяется на МОНЕЛ + урапидил/миноксидил [12].

Назначение альдактона/эплеренона ограничено при рСКФ менее 30 мл/мин/м<sup>2</sup> [14]. Возможно, решение будет найдено при более активном использовании калиевых биндеров [15].

Остается открытым вопрос, как такая тактика влияет на сердечно-сосудистые исходы. Анализ сердечно-сосудистых исходов у пациентов с высоким риском по результатам исследований ONTARGET и TRANSCEND свидетельствует, что снижение систолического АД менее 120 мм рт.ст. увеличивало сердечно-сосудистую смертность и смертность от всех причин, но не смертность от инсульта и инфаркта [16].

Исследование SPRINT [17] указывает на увеличение сердечно-сосудистых рисков с уровня систолического АД более 115 мм рт.ст. При систолическом артериальном давлении менее 120 мм рт.ст. по сравне-

The data presented indicate that RAS blockers can positively influence the prognosis of CKD with preserved renal function, and unfavorably influence it with initially reduced one.

A special group includes people with hyperfiltration, for example, patients with the first stage of diabetic kidney disease according to Mogensen classification. All existing guidelines, among them ADA (2018) [9], do not recommend the use of RAS antagonists in such patients because of the increased incidence of cardiovascular events. At the same time, it is absolutely clear that the use of RAS blockers reduces the progression rate to the second stage of diabetic kidney disease [10].

The above analysis allowed us to put forward a hypothesis and test it in clinical practice in the form of the following recommendations:

— in the presence of hyperfiltration and normotension, it is reasonable to consider a therapy with the RAS blocker (once nocte in a small dose) in order to normalize eGFR [10];

— with a GFR of 60–90 mL/min/m<sup>2</sup> for a more pronounced antialbuminuric effect, it is possible to consider a combination of ACE inhibitors + ARB or a direct renin inhibitor (Aliskiren 300 mg) in order to inhibit the progression of CKD [11]\*;

*\*Note: with a reduced functional reserve of the kidneys, combination therapy with ACE inhibitors + ARB may be potentially unsafe.*

— with GFR 30–60 mL/min/m<sup>2</sup> monotherapy with RAS blocker is indicated. Possible priority should be given to ARB [7] with a drug of choice — Olmesartan as the strongest in decreasing the blood pressure [12] and albuminuria and simultaneously stimulating the production of angiotensin 1–7;

— with a GFR reduction of less than 30 mL/min/m<sup>2</sup> (or 15 mL/min/m<sup>2</sup> [13]), probably, one should refuse from prescribing RAS blockers because of a negative effect on eGFR. In this case, the formula used in nephrological practice BRIMONEL + (aldactone/eplerenone and torasemide/xypamide) — BR(A)I(APF)MO(xonidine)NE(bivolol)L(erkandipin) + is substituted with MONEL + urapidil/minoxidil [12].

The use of aldactone/eplerenone is limited at eGFR less than 30 mL/min/m<sup>2</sup> [14]. Perhaps the solution will be found with more active use of potassium binders [15].

The influence of such a tactics on cardio-vascular outcomes remains an open issue. The analysis of cardiovascular outcomes in high risk patients based on results of ONTARGET and TRANSCEND studies indicates that a decrease in systolic blood pressure to less than 120 mm Hg increased cardiovascular mortality and all cause mortality, but not mortality from stroke and heart attack [16].

The SPRINT study [17] indicates an increased cardiovascular risk with systolic BP above 115 mm

нию с менее чем 140 мм рт.ст. у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий, но без диабета были получены более низкие показатели смертельных и нефатальных основных сердечно-сосудистых событий и смерти от любых причин. Однако некоторые неблагоприятные события происходили значительно чаще [17].

Возвращение в рекомендациях АСС/АНА (2017) [18] к целевому АД менее 130 мм рт.ст. нам кажется правильным и разумным. Контроль целевого коридора систолического АД в пределах 115–130 мм рт.ст., на наш взгляд, позволит избежать неблагоприятного влияния блокаторов РАС на рСКФ и улучшит кардиоваскулярную выживаемость людей [19, 20]. ■

Hg. Lower rates of fatal and non-fatal major cardiovascular events and all cause mortality were obtained for systolic blood pressure below 120 mm Hg, compared to < 140 mm Hg, in patients with high risk of cardiovascular events but without diabetes. However, some adverse events were much more frequent [17].

Return in the ACC/AHA guidelines 2017 [18] to target BP less than 130 mm Hg seems to be correct and reasonable to us. In our opinion, control of the target systolic blood pressure corridor within 115–130 mm Hg. will allow to avoid the adverse effect of RAS blockers on eGFR and improve cardiovascular survival [19, 20]. ■

## References

1. *Vejakama P, Ingsathi A, McKay GJ, et al. Treatment effects of renin-angiotensin aldosterone system blockade on kidney failure and mortality in chronic kidney disease patients. BMC Nephrol. 2017 Nov 29;18(1):342. doi: 10.1186/s12882-017-0753-9.*
2. *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;3:1-150.*
3. *National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic kidney disease in adults: assessment and management. Clinical guideline. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg182/chapter/1-recommendations>. Accessed: July 2014.*
4. *Ivanov DD, Kushnirenko SV. BRA III+ ACEI vs BRA III+ ACEI+ COX-2 inhibitor vs BRA III+ ACEI+ moxonidin in patients with diabetic nephropathy (DN). In: Proceeding of the XLII ERAEDTA Congress. 2005, June 4-7; Istanbul, Turkey. Nephrol Dial Transplant. 2005;20 suppl 5:V240-V240.*
5. *Maione A, Navaneethan SD, Graziano G, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers and combined therapy in patients with micro- and macroalbuminuria and other cardiovascular risk factors: a systematic review of randomized controlled trials. Nephrol Dial Transplant. 2011 Sep;26(9):2827-47. doi: 10.1093/ndt/gfq792.*
6. *Schmidt M, Mansfield KE, Bhaskaran K, et al. Serum Creatinine Elevation After Renin-angiotensin System Blockade and Long Term Cardiorenal Risks. BMJ. 2017 Mar 9;356:j791. doi: 10.1136/bmj.j791.*
7. *Lin CC, Wu YT, Yang WC, et al. Angiotensin receptor blockers are associated with lower mortality than ACE inhibitors in predialytic stage 5 chronic kidney disease: A nationwide study of therapy with reninangiotensinsystem blockade. PLoS One. 2017 Dec 7;12(12):e0189126. doi: 10.1371/journal.pone.0189126.*
8. *ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med. 2008 Apr 10;358(15):1547-59. doi: 10.1056/NEJMoa0801317.*
9. *Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care. 2018 Jan;41(Suppl 1):S1-S2. doi: 10.2337/dc18-Sint01.*
10. *Ivanov DD. When should we start using angiotensin converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers in diabetic kidney disease? Pochki. 2017; 6(1):31-35. doi: 10.22141/2307-1257.6.1.2017.93781.*
11. *Ivanov DD. Next step in chronic kidney disease therapy. Pochki. 2016; 5(2):10-13. doi: 10.22141/2307-1257.0.2.16.2016.72205.*
12. *Miura S, Karnik SS, Saku K. Review: angiotensin II type 1 receptor blockers: class effects versus molecular effects. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2011 Mar;12(1):1-7. doi: 10.1177/1470320310370852.*
13. *Ahmed AK, Kamath NS, El Kossi M, El Nahas AM. The impact of stopping inhibitors of the renin-angiotensin system in patients with advanced chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2010 Dec;25(12):3977-82. doi: 10.1093/ndt/gfp511.*
14. *Gant CM, Laverman GD, Vogt L, et al. Renoprotective RAAS inhibition does not affect the association between worse renal function and higher plasma aldosterone levels. BMC Nephrol. 2017 Dec 20;18(1):370. doi: 10.1186/s12882-017-0789-x.*
15. *Georgianos PI, Agarwal R. Revisiting RAAS blockade in CKD with newer potassium-binding drugs. Kidney Int. 2017 Dec 21. pii: S0085-2538(17)30808-6. doi: 10.1016/j.kint.2017.08.038.*
16. *Böhm M, Schumacher H, Teo KK, et al. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. Lancet. 2017 Jun 3;389(10085):2226-2237. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30754-7.*
17. *SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Engl J Med. 2015 Nov 26;373(22):2103-16. doi: 10.1056/NEJMoa1511939.*
18. *Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evalu-*

ation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2017 Nov 13. pii: HYP.0000000000000065. doi: 10.1161/HYP.0000000000000065.

19. Basy S, Sussman JB, Hayward RA. Detecting Heterogeneous Treatment Effects to Guide Personalized Blood Pressure Treatment: A Modeling Study of Randomized Clinical Trials.

*Ann Intern Med*. 2017 Mar 7;166(5):354-360. doi: 10.7326/M16-1756.

20. Mark PB. Strategies to manage cardiovascular risk in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 Jan 1;33(1):23-25. doi: 10.1093/ndt/gfx329.

Получено 06.01.2018 ■

Іванов Д.Д.

НМАПО імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

#### Блокатори ренін-ангіотензинової системи, швидкість клубочкової фільтрації й артеріальний тиск

**Резюме.** У статті розглянуті сучасні дані про вплив блокаторів ренін-ангіотензинової системи на швидкість клубочкової фільтрації, рівень артеріального тиску і результат хронічної хвороби нирок. Наведено критеріальні значення швидкості клубочкової фільтрації, залежно від яких запропоновано міняти тактику блокади ренін-ангіотензинової системи: комбінація «інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту + блокатори рецепторів ангіотензину»,

монотерапія і відміна препарату при швидкості клубочкової фільтрації менше за 15–30 мл/хв/м<sup>2</sup>. Наведено формулу БРІМОНЕЛ для терапії хронічної хвороби нирок.

**Ключові слова:** блокатори ренін-ангіотензинової системи; швидкість клубочкової фільтрації; артеріальний тиск; хронічна хвороба нирок; взаємозв'язок інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту/блокаторів рецепторів ангіотензину і швидкості клубочкової фільтрації

D.D. Ivanov

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

#### Renin-angiotensin system antagonists, glomerular filtration rate and blood pressure

**Abstract.** The article deals with the modern data on the influence of renin-angiotensin system blockers on the glomerular filtration rate, the level of arterial pressure and the outcome of chronic kidney disease. The strategy of renin-angiotensin blockade is offered to be changed depending on the criteria values of glomerular filtration rate: a combination of inhibitors of angiotensin-converting enzyme + angiotensin receptors blo-

ckers, monotherapy and drug withdrawal in glomerular filtration rate under 15–30 ml/min/m<sup>2</sup>. The formula BRIMONEL for treatment of chronic kidney disease is given.

**Keywords:** renin-angiotensin system antagonists; glomerular filtration rate; blood pressure; chronic kidney disease; the relationship of angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers and glomerular filtration rate