

Філіпець Н.Д.<sup>1</sup>, Іванов Д.Д.<sup>2</sup>, Гоженко А.І.<sup>3</sup><sup>1</sup>Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна<sup>2</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна<sup>3</sup>Державне підприємство «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України», м. Одеса, Україна

## Блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи як основний патогенетичний напрям медикаментозної нефропротекції

For cite: Počki. 2019;8(1):34-39. doi: 10.22141/2307-1257.8.1.2019.157794

**Резюме.** У роботі висвітлено сучасні напрями медикаментозного лікування нефрологічної патології з патогенетичним обґрунтуванням переважної ролі блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) у сучасній нефропротекції. Акцентовано увагу на тому, що патогенез захворювань нирок неминуче асоціюється зі станом РААС, адаптаційно-компенсаторні можливості якої закономірно змінюються на патологічну активацію та безпосередню участь, а саме ангіотензину II — основної ефекторної молекули у структурно-функціональній перебудові нирок. Патогенетичне лікування практично завжди спрямоване на вторинні щодо етіології ланки, отже, модуляція стану РААС є практично обов'язковим і завжди ефективним напрямом нефропротекції. Відповідно, пригнічення надмірних нейрогуморальних впливів на різних рівнях РААС є практично значущими, патогенетично обґрунтованими механізмами збереження функціонуючих нефронів. Призначення різних за фармакодинамікою препаратів залежить від правильного підбору контингенту хворих, успіх лікування — від адекватного клінічній ситуації вибору блокаторів РААС та їх комбінування з нефропротекторами інших фармакологічних класів.

**Ключові слова:** блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи; нирки; патогенетична терапія; нефропротекція

### Вступ

Для сучасної нефрологічної практики характерним є перш за все фактичне збільшення кількості хворих. Визначальними причинами невтішної статистики, окрім гострого пошкодження нирок (ГПН), є подальше поширення хронічної хвороби нирок (ХХН). Згідно з даними останніх епідеміологічних досліджень, поширеність ХХН в Україні становить 7–10 %, більше 500 тисяч пацієнтів мають ознаки ХХН, прогресування якої призводить до повної втрати ренальних функцій [1, 2]. ХХН включає цілу групу відомих нозологій: первинний гломерулонефрит і гломерулонефрит як прояв ниркових дисфункцій системних захворювань (цукровий

діабет, артеріальна гіпертензія (АГ)), вроджені нефропатії, хронічний пієлонефрит, інтерстиційний нефрит, а також безсимптомні та малосимптомні ураження нирок [3–5]. Стрімке зростання числа такого контингенту хворих зумовлене прогресуванням захворюваності на цукровий діабет, старінням населення та, відповідно, підвищенням кількості пацієнтів із пошкодженням нирок судинного генезу [6, 7].

Результати лікування більшості ниркових хвороб залишаються незадовільними, незважаючи на певні успіхи нефрологічної терапії. Причини недостатньої ефективності медикаментозних підходів: переважне застосування препаратів, що багато років

присутні на фармацевтичному ринку, формування взаємопов'язаної ренально-поліорганної дисфункції (синдромів), нефротоксичність базових засобів лікування асоційованих із нефропатіями ко- чи поліморбідних станів, а також труднощі впровадження результатів експериментальної нефрології в практику охорони здоров'я [8–10]. Вищезазначені фактори призвели до зростання кількості пацієнтів, які потребують замісної ниркової терапії. Безумовно, еволюція сучасних технологій сприяє значному подовженню тривалості життя хворих із термінальною стадією ниркової патології. Однак навіть за умов більшої доступності замісних методів лікування у розвинутих країнах світу проблемними є питання фізичної та соціальної реабілітації нефрологічних пацієнтів [11].

Отже, реалізація мети нефропротекції щодо пригнічення прогресування ниркової патології, віддалення гострої ниркової недостатності, оптимізація якості життя пацієнтів і покращення результатів трансплантації нирки потребує комплексного підходу, де провідне місце належить лікарським препаратам.

**Мета роботи:** висвітлення сучасних напрямів медикаментозного лікування нефрологічної патології з патогенетичним обґрунтуванням переважної ролі блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) у сучасній нефропротекції.

Уточнення факторів ризику, адаптаційних і патофізіологічних механізмів надало можливість розробити ґрунтовні схеми етіологічного і патогенетичного лікування ГПН і ХХН. Накопичено чималий досвід медикаментозної стратегії діабетичної нефропатії, нефросклерозу при гіпертонічній хворобі, нефропатії при морбідному ожирінні та метаболічному синдромі, мезангіопроліферативного нефриту (IgA-нефропатії) і мембранозного нефриту [12–15]. Однак фармакологічна нефропротекція не повинна застосовуватись при гострій нирковій недостатності та хронічній термінальній нирковій недостатності, коли єдиним життєво забезпечувальним методом є ниркова замісна терапія [16]. Крім того, при дифузних захворюваннях нирок високої активності: первинних і вторинних швидкопрогресуючих нефритах, гострому лікарському тубулоінтерстиційному нефриті — показані лише високі дози глюкокортикостероїдів, цитостатиків, плазмаферез. Порівняно з етіотропною терапією (антибактеріальною, противірусною) результативність нефропротекції значно нижча при захворюваннях нирок зі встановленою етіологією: дифузному нефриті при підгострому інфекційному ендокардиті, ВІЛ-асоційованій нефропатії, HCV-позитивному (вірус гепатиту С) кріоглобулінемічному мезангіокапілярному нефриті, HBV-позитивній (вірус гепатиту В) мембранозній нефропатії, малярійній нефропатії, паратуберкульозному нефриті, паранеопластичній нефропатії тощо. Від імуносупресивної та етіотропної терапії нефропротекція відрізняється універсальним під-

ходом, а також менш тяжкими і більш оборотними побічними ефектами.

Результати багаторічних науково-практичних досліджень, присвячених розробці сучасних підходів до медикаментозного захисту нирок, дозволили окреслити переважні орієнтири нефропротективної стратегії. Перш за все це класи лікарських засобів, що впливають на фактори, які модифікуються при ураженні нирок і хронізують процес: протеїнурія, клубочкова гіпертензія, системна АГ — блокатори РААС, подвійні інгібітори вазопептидаз, блокатори кальцієвих каналів; гіперсимпатикотонія —  $\beta$ -адреноблокатори; гіпоперфузія нирок і креатинінемія — діуретики; гіперліпідемія — статини; гіперурикемія — урикодепресанти; коагуляція і порушення мікроциркуляції — дезагреганти, вазодилататори, антитромбоцитарні засоби, низькомолекулярні гепарини [17–24]. Сповільнюють прогресування нефросклерозу та ХХН антиоксиданти, антигіпоксанти, рослинні нефропротектори з політропною органопротекторною дією, коректори глікемії, анемії, фосфорно-кальцієвого обміну [25, 26].

Ключовою ланкою нефропротекції є блокада РААС. До групи лікарських засобів, що пригнічують активність циркулюючої і тканинних РААС, відносяться інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) або сартани, антагоністи альдостерону, інгібітори реніну. У нирках надзвичайно високими є концентрації ангіотензиногену і найвищі в організмі концентрації ангіотензинперетворювального ферменту. Інтраренальний ангіотензин II (А II) утворюється в самій нирковій тканині з ангіотензину I, що потрапляє з кровотоком. Тому вміст А II у нирках є достатньо високим навіть за умов зниженого в плазмі крові рівня реніну. Основним джерелом А II у нефроні є гломерулярні подоцити, а також гломерулярні мезангіальні клітини і клітини проксимальних звивистих каналців. Чутливі до А II ангіотензинові рецептори 1-го типу ( $AT_1$ ) розташовані на люмінальній поверхні каналцевих клітин упродовж усього тубулярного відділу нефрона, в гладкій мускулатурі аферентної та еферентної артеріол, у мезангіальних клітинах клубочків.  $AT_1$ -рецептори не тільки беруть участь у модуляції судинного тону, але і в прямій стимуляції А II тубулярної реабсорбції іонів натрію та води [27].

Негемодинамічні ефекти клітинної РААС, що взаємопов'язані з гемодинамічними впливами, також відіграють провідну роль у патогенезі гострої і хронічної патології нирок [28, 29]. Встановлено прямий вплив А II на проникність клубочкової мембрани і виникнення протеїнурії — незалежного і вельми значущого фактора прогресування ренальної патології. При гіперактивності РААС А II посилює експресію в подоцитах і мезангіальних клітинах клубочків трансформуючого фактора росту бета, судинного епітеліального фактора росту і тромбоцитарного фактора росту [30, 31]. Наслідком

цих процесів є прискорення апоптозу та патологічної структурно-функціональної перебудови нефроцитів, втрата функціонуючих нефронів. Одним із ланцюгів механізмів дисфункції нирок є активація макрофагів і фагоцитозу під впливом А II, що посилює запальний компонент прямого механічного пошкодження подоцитів і мезангіальних клітин [32]. Водночас А II стимулює утворення наднирниками мінералокортикоїдного гормону альдостерону, який (як і потужний вазоконстриктор ендотелін-1) залучається до процесу ремоделювання нирок.

Ефективність фармакологічної блокади РААС засвідчує зниження протеїнурії — не тільки незалежного маркера прогресуючої нефропатії, але й індуктора експресії запальних і фіброгенних медіаторів, що призводить до дисфункції нирок. Практично всі дослідження, що аналізують результати довгострокового лікування нефрологічних хворих із АГ і цукровим діабетом, констатують антипротеїнуричний ефект іАПФ (еналаприл, моноприл, раміприл, фозиноприл, спіраприл, моексиприл), БРА (валсартан, ірбесартан, кандесартан, лозартан, телмісартан), який не спостерігався за відсутності представників даних класів у схемах лікування [33]. Слід враховувати, що еналаприл, кандесартан переважно виводяться нирковою екскрецією, тому призначаються в дебюті нефропатії. Навпаки, при прогресуванні патології нирок (поступове зниження швидкості клубочкової фільтрації, гіперкреатиніємія) перевагу слід надавати медикаментам із подвійними шляхами виведення (моноприл, квадроприл, ірбесартан) чи з переважним виведенням печінкою з жовчю (моексиприл, телмісартан) [34, 35]. Однак, незважаючи на загальноновизнаний взаємозв'язок між активністю РААС і прогресуванням протеїнурії, суттєве зниження альбумінурії під впливом іАПФ і БРА спостерігається переважно при ренальній дисфункції діабетичного та гіпертензивного генезу. В інших клінічних ситуаціях слід комбінувати інгібітори РААС із блокаторами кальцієвих каналів,  $\beta$ -адреноблокаторами, діуретиками.

Пригнічують утворення головного ефекторного пептиду РААС — АТ II — інгібітори вазопептидаз (омапатрилат, ілепатрил). Подібно до іАПФ, інгібітори вазопептидаз збільшують продукцію в нирках семипептидного ангіотензину (АТ 1-7) — внутрішньосистемного функціонального антагоніста А II і підвищують активність ренальної калікреїн-кінінової системи [36]. Додаткова блокада препаратами нейтральних ендопептидаз, які здійснюють метаболізм різноманітних поліпептидів, перешкоджає протеолізу натрійуретичних пептидів, брадикініну й адреномедуліну. Такими механізмами забезпечується гіпотензивний, діуретичний і натрійуретичний ефекти; покращення ниркового кровотоку; пригнічення проліферації мезангіальних клітин, інтерстиційних фіброblastів, запалення в клубочках і пошкодження нефроцитів. Експериментальна оцінка нефропротективних властивостей блокаторів вазо-

пептидаз показала більшу ефективність, ніж іАПФ, при субтотальній нефректомії та діабетичній нефропатії [37, 38]. Однак результати при експериментальних гіперреніновій та злоякісній NO-дефіцитній солечутливій гіпертензивній нефропатіях у щурів не виявили переваг інгібіторів вазопептидаз над іАПФ. Наступні набуті клінічні дослідження ілепатрилу й омапатрилату виявили високу частоту розвитку ангіоневротичного набряку [39].

У тих ситуаціях, коли іАПФ і БРА II не показані чи їх застосування обмежує розвиток побічних ефектів, призначається перший прямий інгібітор реніну — аліскірен. Пригнічення утворення ферменту реніну, який зумовлює трансформацію ангіотензиногену в ангіотензин I, є одним із етапів перешкоджання активації РААС. Об'єкти демонстрації нефропротективних ефектів аліскірену — дані дослідження COOPERATE [40]. Було показано, що препарат зменшує альбумінурію, вірогідно перевершуючи монотерапію іАПФ чи БРА, знижує вірогідність погіршення функції нирок при протеїнурії більш ніж 1 грам за добу. Слід зауважити, що нефропротективні ефекти аліскірену проявлялись у клінічних ситуаціях, переважно асоційованих із АГ: метаболічному синдромі, діабетичній нефропатії, ХХН, реноваскулярній АГ різноманітного походження, гіперкреатиніємії внаслідок застосування іАПФ чи БРА. Лише 0,6 % препарату виводиться з сечею, що забезпечує певні переваги для застосування аліскірену. Однак незавершеність ряду досліджень, недостатня інформація щодо переносимості та ризик нейрогуморального дисбалансу при монотерапії чи комбінуванні зумовлюють обережне призначення аліскірену пацієнтам із вираженим порушенням функції нирок.

Слід зауважити, що блокада ефектів АТ II спричиняє гіперурикемію, гіперкаліємію та не запобігає утворенню альдостерону. Навпаки, внаслідок гіперкаліємії та активації інших механізмів викид альдостерону, що бере участь у механізмах кардіоренального синдрому, збільшується. Альдостерон — регулятор обміну іонів натрію, калію, судинного об'єму рідини, артеріального тиску і водночас стимулятор клітинної гіпертрофії та фіброзу. Наслідками індукованого гіперкаліємією викиду альдостерону є посилення склерозування інтерстицію нирок, зростання протеїнурії та прогресування ХХН. Існують експериментальні дані, що вказують на зменшення процесів фіброзування в нирках і значний антипротеїнуричний ефект у конкурентного антагоніста альдостерону — спіронолактону та селективного інгібітора альдостерону — еплеренону [41]. Обидва препарати перешкоджають зв'язуванню рецепторів із альдостероном, водночас вагомою перешкодою до їх призначення при прогресуючій нефропатії є небезпека розвитку гіперкаліємії [42].

Варто зазначити, що важливою особливістю нефрологічних захворювань є наявність спільного патогенетичного ланцюга — пошкодження прокси-

мального відділу нефрона. Дисфункція проксимальних каналців, надто чутливих до гіпоксії, ішемії, нефротоксикантів, імунзапального пошкодження, призводить до втрат іонів натрію із сечею, що компенсується зростанням дистального транспорту завдяки активації внутрішньониркової РААС за механізмом тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку. Надлишок іонів натрію в сечі діє на клітини *macula densa* — метаболічні детектори та хемосенсиори в дистальному відділі нефрона, збільшується синтез реніну в юктагломерулярному апараті нирок, який зумовлює трансформацію ангіотензиногена в ангіотензин I [43]. Це призводить до зростання у нирках А II, під впливом якого спазмується приносяча артеріола, обмежується не тільки фільтраційна фракція іонів натрію і швидкість клубочкової фільтрації, але також розвивається ішемія кіркової речовини з активацією перекисного окиснення ліпідів і вторинним пошкодженням проксимального каналця. Водночас А II у мозковій речовині нирок негативно впливає на каналні та інтерстицій, де спричиняє порушення відтоку крові з розвитком венозної гіперемії, гіпоксії, тромбозу, подальшої заміни фібрину на колаген. Власне, ішемічне і реперфузійне пошкодження приносячої артеріоли, а також вазоконстрикторний вплив А II на виносну артеріолу зумовлюють розвиток внутрішньонефронної гіперфільтрації та формування хибного кола тубуло-інтерстиційного синдрому [44].

Таким чином, незважаючи на те, що процес активації РААС є вторинним відносно до початкового пошкодження каналцевого відділу нефрона, механізми РААС відіграють роль провідної ланки в патогенезі нефрологічних захворювань. Патогенетичне лікування також практично завжди спрямовано на вторинні щодо етіології ланки, тому модуляція стану РААС є практично обов'язковою і завжди ефективною.

## Висновки

Отже, розвиток нефрологічної патології неминуче асоціюється з РААС, адаптаційно-компенсаторні можливості якої закономірно змінюються на патологічну активність та безпосередню участь, а саме А II — основної ефекторної молекули у структурно-функціональній перебудові нирок. На сьогодні переконливо доведена ефективність іАПФ і БРА в сповільненні темпів прогресування нефропатій і збереженні функціонуючих нефронів [45]. Слід ще раз зауважити, що не тільки А II, але ренін і альдостерон є тригерами патогенетичних механізмів, незалежними факторами розвитку та ускладнень ХХН. Із цієї точки зору пригнічення надмірної активності РААС на різних рівнях, є практично значущими фармакологічними напрямками блокади патологічних нейрогуморальних ефектів. За умов перенасичення фармацевтичного ринку вельми важливою є диференційна тактика нефропротекції. Призначення різних за фармакодинамікою препаратів ви-

значається контингентом хворих, успіх лікування залежить від адекватного клінічній ситуації вибору блокаторів РААС, як і від правильного комбінування з представниками інших фармакологічних класів із нефропротекторними властивостями.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

**Рецензенти:** проф. Ю.Е. Роговой, проф. Л.М. Шафран.

## References

1. Pyrih LA. *The Organization of Nephrological Care in Ukraine: Current Status and Prospects*. *Počki*. 2016;(18):9-11. doi: 10.22141/2307-1257.4.18.2016.84319. (in Ukrainian).
2. Caravaca-Fontán F, Azevedo L, Luna E, Caravaca F. *Patterns of progression of chronic kidney disease at later stages*. *Clin Kidney J*. 2017 Apr;11(2):246-253. doi: 10.1093/ckj/sfx083.
3. Gozhenko AI, Kuznetsova ES, Kuznetsova EN. *Renal functional reserve in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease*. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2015;19(4):95-99. (in Russian).
4. Ivanov DD. *Central Hemodynamics and Drugs of Choice for the Correction of Hypertension in Chronic Kidney Disease*. *Počki*. 2016;(15):16-21. doi: 10.22141/2307-1257.1.15.2016.71468. (in Ukrainian).
5. *Classification of Diseases of the Urinary System*. *Ukrains'kij žurnal nefrologії ta dializu*. 2018;(57):4-23. (in Ukrainian).
6. Liu M, Li XC, Lu L, et al. *Cardiovascular disease and its relationship with chronic kidney disease*. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(19):2918-2926.
7. Subbiah AK, Chhabra YK, Mahajan S. *Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: a neglected subgroup*. *Heart Asia*. 2016 Nov 7;8(2):56-61. doi: 10.1136/heartasia-2016-010809.
8. Mindikoglu AL, Pappas SC. *New Developments in Hepatorenal Syndrome*. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Feb;16(2):162-177. doi: 10.1016/j.cgh.2017.05.041.
9. Braam B, Joles JA, Danishwar AH, Gaillard CA. *Cardiorenal syndrome-current understanding and future perspectives*. *Nat Rev Nephrol*. 2014 Jan;10(1):48-55. doi: 10.1038/nrneph.2013.250.
10. Perazella MA. *Renal vulnerability to drug toxicity*. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Jul;4(7):1275-83. doi: 10.2215/CJN.02050309.
11. Christiansen S, Christensen S, Pedersen L, et al. *Timing of renal replacement therapy and long-term risk of chronic kidney disease and death in intensive care patients with acute kidney injury*. *Crit Care*. 2017 Dec;21(1):326. doi: 10.1186/s13054-017-1903-y.
12. Keri KC, Samji NS, Blumenthal S. *Diabetic nephropathy: newer therapeutic perspectives*. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2018 Aug;8(4):200-207. doi: 10.1080/2009666.2018.1500423.

13. Liang S, Le W, Liang D, et al. Clinico-pathological characteristics and outcomes of patients with biopsy-proven hypertensive nephrosclerosis: a retrospective cohort study. *BMC Nephrol.* 2016 Apr 11;17:42. doi: 10.1186/s12882-016-0254-2.
14. Kovesdy CP, Furth SL, Zoccali C; World Kidney Day Steering Committee. Obesity and Kidney Disease: Hidden Consequences of the Epidemic. *Can J Kidney Health Dis. J Nephrol.* 2017 Feb;30(1):1-10. doi: 10.1007/s40620-017-0377-y.
15. Ruggenti P, Fervenza FC, Remuzzi G. Treatment of membranous nephropathy: time for a paradigm shift. *Nat Rev Nephrol.* 2017 Sep;13(9):563-579. doi: 10.1038/nrneph.2017.92.
16. Bagshaw SM, Darmon M, Ostermann M. Current state of the art for renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury. *Intensive Care Med.* 2017 Jun;43(6):841-854. doi: 10.1007/s00134-017-4762-8.
17. Zhang F, Liu H, Liu D, et al. Effects of RAAS Inhibitors in Patients with Kidney Disease. *Curr Hypertens.* 2017 Aug;19(9):72. doi: 10.1007/s11906-017-0771-9.
18. Haltia O, Törmänen S, Eräranta A, et al. Vasopeptidase Inhibition Corrects the Structure and Function of the Small Arteries in Experimental Renal Insufficiency. *J Vasc Res.* 2015;52(2):94-102. doi: 10.1159/000431368.
19. Li X, Yang MS. Effects of T-type calcium channel blockers on renal function and aldosterone in patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014 Oct;9(10):e109834. doi: 10.1371/journal.pone.0109834.
20. Tomiyama H, Yamashina A. Beta-Blockers in the Management of Hypertension and/or Chronic Kidney Disease. *Int J Hypertens.* 2014;2014:919256. doi: 10.1155/2014/919256.
21. Hoshino T, Ookawara S, Miyazawa H, et al. Renoprotective effects of thiazides combined with loop diuretics in patients with type 2 diabetic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2015 Apr;19(2):247-253. doi: 10.1007/s10157-014-0981-2.
22. Takazakura A, Sakurai M, Bando Y, et al. Renoprotective effects of atorvastatin compared with pravastatin on progression of early diabetic nephropathy. *J Diabetes Invest.* 2015 May;6(3):346-353. doi: 10.1111/jdi.12296.
23. Vargas-Santos AB, Neogi T. Management of Gout and Hyperuricemia in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2017 Sep;70(3):422-439. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.01.055.
24. Lutz J, Jurk K, Schinzel H. Direct oral anticoagulants in patients with chronic kidney disease: patient selection and special considerations. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2017 Jun;10:135-143. doi: 10.2147/IJNRD.S105771.
25. Al-Waili N, Al-Waili H, Al-Waili T, Salom K. Natural antioxidants in the treatment and prevention of diabetic nephropathy: a potential approach that warrants clinical trials. *Redox Rep.* 2017 May;22(3):99-118. doi: 10.1080/13510002.2017.1297885.
26. Suki WN, Moore LW. Phosphorus Regulation in Chronic Kidney Disease. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2016 Oct-Dec;12(4 Suppl):6-9. doi: 10.14797/mdcj-12-4s1-6.
27. Kobori H, Nangaku M, Navar LG, Nishiyama A. The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. *Pharmacol Rev.* 2007 Sep;59(3):251-287. doi: 10.1124/pr.59.3.3.
28. Ivanov DD. Renin-angiotensin system antagonists, glomerular filtration rate and blood pressure. *Počki.* 2018;7(1):6-10. doi: 10.22141/2307-1257.7.1.2018.122214. (in Ukrainian).
29. Gozhenko AI. Pathogenesis of toxic nephropathy. *Actual problems of transport medicine.* 2006;(4):9-15. (in Russian).
30. Tufro A, Veron D. VEGF and podocytes in diabetic nephropathy. *Semin Nephrol.* 2012 Jul;32(4):385-393. doi: 10.1016/j.semnephrol.2012.06.010.
31. Xu J, Lamouille S, Derynck R. TGF-beta-induced epithelial to mesenchymal transition. *Cell Res.* 2009 Feb;19(2):156-172. doi: 10.1038/cr.2009.5.
32. Xu Z, Li W, Han J, et al. Angiotensin II induces kidney inflammatory injury and fibrosis through binding to myeloid differentiation protein-2 (MD2). *Sci Rep.* 2017 Mar;7:44911. doi: 10.1038/srep44911.
33. Zhang F, Liu H, Liu D, et al. Effects of RAAS Inhibitors in Patients with Kidney Disease. *Curr Hypertens Rep.* 2017 Aug;19(9):72. doi: 10.1007/s11906-017-0771-9.
34. Cernes R, Mashavi M, Zimlichman R. Differential clinical profile of candesartan compared to other angiotensin receptor blockers. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:749-59. doi: 10.2147/VHRM.S22591.
35. Agrawal A, Kamila S, Reddy S, Lilly J, Mariyala MS. Effect of telmisartan on kidney function in patients with chronic kidney disease: an observational study. *J Drug Assess.* 2016;5(1):24-28. doi: 10.1080/21556660.2016.1252380.
36. Wang T, Takabatake T. Effects of Vasopeptidase Inhibition on Renal Function and Tubuloglomerular Feedback in Spontaneously Hypertensive Rats. *Hypertens Res.* 2005 Jul;28(7):611-618. doi: 10.1291/hypres.28.611.
37. Davidson EP, Coppey LJ, Holmes A, Dake B, Yorek MA. Effect of treatment of high fat fed/low dose streptozotocin-diabetic rats with Ilexgen on vascular and neural complications. *Eur J Pharmacol.* 2011 Oct 15;668(3):497-506. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.07.016.
38. Velkoska E, Dean RG, Burchill L, Levidiotis V, Burrell LM. Reduction in renal ACE2 expression in subtotal nephrectomy in rats is ameliorated with ACE inhibition. *Clin Sci (Lond).* 2010 Feb;118(4):269-279. doi: 10.1042/CS20090318.
39. Zanchi A, Maillard M, Burnier M. Recent clinical trials with omapatrilat: new developments. *Curr Hypertens Rep.* 2003;5(4):346-352.
40. Sen S, Sabırlı S, Özyiğit T, Üresin Y. Aliskiren: review of efficacy and safety data with focus on past and recent clinical trials. *Ther Adv Chronic Dis.* 2013 Sep;4(5):232-241. doi: 10.1177/2040622313495288.
41. Chen H, Sun F, Zhong X, Shao Y, Yoshimura A, Liu Y. Eplerenone-mediated aldosterone blockade prevents renal fibrosis by reducing renal inflammation, interstitial cell proliferation and oxidative stress. *Kidney Blood Press Res.* 2013;37(6):557-566. doi: 10.1159/000355736.
42. Eschalier R, McMurray JJ, Swedberg K, et al. Safety and efficacy of eplerenone in patients at high risk for hyperkalemia and/or worsening renal function: analyses of the EMPHASIS-HF study subgroups (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure). *J Am*

*Coll Cardiol.* 2013 Oct;62(17):1585-1593. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.086.

43. Peti-Peterdi J, Harris RC. Macula densa sensing and signaling mechanisms of renin release. *J Am Soc Nephrol.* 2010 Jul;21(7):1093-6. doi: 10.1681/ASN.2009070759.

44. Hozhenko AI, Kravchuk AV, Nikitenko OP, Moskolenko OM, Sirman VM. *Funktsional'nii nirkovii rezerv: Monografiia [Renal functional reserve: Monograph]*. Odesa: Feniks; 2015. 180 p. (in Ukrainian).

45. Ivanov DD, Kuryata OV, Garmysh IP. Renin angiotensin-aldosterone system blockers: chronic kidney disease and cardiovascular risk. *Pochki.* 2018;7(2):81-90. doi: 10.22141/2307-1257.7.2.2018.127393.

Отримано 15.01.2019

Отримано у виправленому вигляді 05.02.2019

Прийнято до друку 06.02.2019 ■

Филипец Н.Д.<sup>1</sup>, Иванов Д.Д.<sup>2</sup>, Гоженко А.И.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина

<sup>2</sup>Национальная медицинская академия последилового образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

<sup>3</sup>Государственное предприятие «Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта МЗ Украины», г. Одесса, Украина

### Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы как основное патогенетическое направление медикаментозной нефропротекции

**Резюме.** В работе освещены современные направления медикаментозного лечения нефрологической патологии с патогенетическим обоснованием преимущественной роли блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в современной нефропротекции. Акцентировано внимание на том, что патогенез заболеваний почек неизбежно ассоциируется с состоянием РААС, адаптационно-компенсаторные возможности которой закономерно изменяются на патологическую активацию и непосредственное участие, а именно ангиотензина II — основной эффекторной молекулы в структурно-функциональной перестройке почек. Патогенетическое лечение практически всегда направлено на вторичные по отношению к этиологии этапы развития, следовательно, модуля-

ция состояния РААС является практически обязательным и всегда эффективным направлением нефропротекции. Соответственно, угнетение чрезмерных нейрогуморальных влияний на разных уровнях РААС является практически значимыми, патогенетически обоснованными механизмами сохранения функционирующих нефронов. Назначение препаратов с различной фармакодинамикой зависит от правильного подбора контингента больных, успех лечения — от адекватного клинической ситуации выбора блокаторов РААС и их комбинирования с нефропротекторами других фармакологических классов.

**Ключевые слова:** блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; почки; патогенетическая терапия; нефропротекция

N.D. Filipets<sup>1</sup>, D.D. Ivanov<sup>2</sup>, A.I. Gozhenko<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

<sup>2</sup>Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup>State Enterprise "Ukrainian Research Institute of Transport Medicine", Odesa, Ukraine

### Renin-angiotensin-aldosterone system blockers as the main pathogenetic approach of drug nephroprotection

**Abstract.** The paper considers the modern trends in the therapy of nephrologic pathology with nosotropic justification of the predominant role of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockers in modern nephroprotection. The attention is paid to the fact that the pathogenesis of kidney diseases is inevitably associated with the state of RAAS, whose adaptive and compensatory possibilities are naturally changing for pathologic activation and direct involvement, namely, angiotensin II, the main effector molecule, in the structural and functional rebuilding of the kidneys. Pathogenetic therapy is virtually always directed at secondary etiology links, therefore, the modulation of the RAAS state is practically obligatory and

is always an effective approach to nephroprotection. Accordingly, suppression of excessive neurohumoral effects at different levels of RAAS is practically relevant, pathogenetically justified mechanism for the preservation of functional nephrons. Administration of drugs with different pharmacodynamic properties depends on the correct selection of patients' population, the success of therapy — on the adequate selection of RAAS blockers taking into account the clinical situation and their combination with nephroprotectors of other pharmacological classes.

**Keywords:** renin-angiotensin-aldosterone system blockers; kidneys; pathogenetic therapy; nephroprotection