

Silvia Ros-Ruiz¹, Pedro Aranda-Lara¹, Juan C. Fernández², M. Dolores Martínez-Esteban¹, Cristina Jironda¹, Pilar Hidalgo¹, Domingo Hernández-Marrero¹

¹Unidad de Nefrología, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, Spain

²Servicio de Endocrinología, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, Spain

ВЫСОКИЕ ДОЗЫ ИРБЕСАРТАНА ОКАЗЫВАЮТ ДОЛГОСРОЧНЫЙ НЕФРОПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ В СЛУЧАЯХ ДИАГНОСТИРОВАННОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Резюме. Обоснование исследования. Благодаря применению ультравысоких доз блокаторов AT1-рецепторов ангиотензина гипотетически можно достичь лучшего ренопротекторного эффекта. Цель нашего исследования состояла в оценке влияния ультравысоких доз ирбесартана на протеинурию и функцию почек у пациентов с устойчивой или выраженной диабетической нефропатией. **Материалы и методы.** Мы провели проспективное нерандомизированное трехлетнее исследование с изучением отдаленных результатов и использованием многофакторного терапевтического подхода, основанного на применении пациентами ирбесартана по 600 мг в день. В начале и в конце исследования проводился сравнительный анализ демографических переменных, антропометрических данных и биохимических показателей. В исследование были включены 40 пациентов (75 % из которых страдали сахарным диабетом 2-го типа), средний возраст $57,1 \pm 10,0$ года, среди них 29 человек (72,5 %) были мужского пола. **Результаты.** В конце наблюдения значительно снизились цифры систолического ($157,6 \pm 27,0$ мм рт.ст. в сравнении с $130,1 \pm 14,0$ мм рт.ст.) и диастолического артериального давления ($88,8 \pm 10,0$ мм рт.ст. в сравнении с $76,2 \pm 8,0$ мм рт.ст.) ($P < 0,001$). Уровень сывороточного креатинина увеличился всего лишь на $0,17$ мг/дл, тем не менее это было статистически значимой разницей ($P < 0,05$). Протеинурия заметно снизилась с $2,64 \pm 1,99$ до $0,98 \pm 1,18$ ($P < 0,0001$), то есть на 59,2 %. У 25 % пациентов к концу периода наблюдения отмечались нормальные уровни альбуминурии. Липидные профили значительно улучшились. Ни один пациент не выбыл из исследования вследствие развития побочных эффектов, а уровни калия в сыворотке крови на протяжении исследования существенно не изменились. За исключением индекса массы тела и гликозилированного гемоглобина, все остальные терапевтические критерии, изложенные в рекомендациях Американской ассоциации диабетологов, значительно улучшились. **Выводы.** Терапия выраженной диабетической нефропатии ультравысокими дозами ирбесартана являлась высокоэффективной и безопасной в плане снижения протеинурии и замедления прогрессирующего течения хронической почечной недостаточности.

Ключевые слова: выраженная диабетическая нефропатия, ирбесартан, ультравысокие дозы.

Введение

В настоящее время в Испании устойчивая или выраженная диабетическая нефропатия (ВДН) является основной причиной для начала проведения диализа, а также с ней связан очень высокий риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [1, 2]. Поэтому приветствуются все терапевтические стратегии, способствующие замедлению прогрессирования хронической почечной недостаточности (ХПН) и развитию сердечно-сосудистых осложнений.

Согласно современным руководствам, принятым в нефрологии [3, 4], подход к лечению пациентов, страдающих сахарным диабетом и ХПН, должен быть многофакторным, с четко поставленными целями, направленными на эффективное снижение

артериального давления (АД) и протеинурии, контроль других факторов, связанных с риском развития сосудистых осложнений, и фармакологической блокадой ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Данный многофакторный подход позволил нам значительно замедлить развитие макро- и микроангиопатических осложнений, возникающих при сахарном диабете [5].

Для замедления прогрессирования ХПН крайне необходимо учитывать важную роль, которую играет экстраренальная активация РАС почек в патофизиологии ВДН [6], а также найти эффективный способ блокирования этого звена.

В качестве первичной, вторичной и третичной профилактики ВДН [7] используется несколько терапевтических альтернатив, основанных на блока-

де РАС соответствующей группой препаратов. Эти подходы включают в себя использование блокаторов АТ1-рецепторов ангиотензина II (БРА) [8, 9].

Несмотря на то, что исследования продемонстрировали ренопротективные преимущества данного препарата по сравнению с плацебо и другими лекарственными средствами, такими как амлодипин, при данной терапии сохраняется стабильно высокий остаточный риск ухудшения функции почек у этих пациентов и примерно у 30 % пациентов, подвергающихся такой терапии, в среднесрочной перспективе имеет место прогрессирование ХПН [10].

БРА имеют дозозависимое ингибирующее действие на рецепторы ангиотензина II [11]. Тем не менее, выбор доз, рекомендуемых для клинической практики, которые, возможно, были приняты с учетом прямой взаимосвязи между увеличением дозы и снижением переносимости ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), был основан на их эффективности в качестве антигипертензивных средств, что предполагает плоское отображение восходящей кривой зависимости доза — реакция при титровании. Однако титрования дозы ингибиторов АПФ или БРА, основанного исключительно на их антигипертензивной эффективности, недостаточно для удовлетворительного блокирования РАС почечной ткани [11, 12].

Таким образом, если патофизиологический эффект ангиотензина II (с учетом его поступления в клетки) основан на действии на АТ1-рецепторы, то процент блокирования АТ1-рецепторов будет, по крайней мере гипотетически, выше, а также выше будет и ренопротективное преимущество [13].

На основании этого цель нашего исследования заключалась в осуществлении оценки многофакторной терапии ирбесартаном в дозе 600 мг/сут в долгосрочной перспективе у пациентов с ВДН и ее влияния на протеинурию, функции почек, а также уровень соблюдения терапевтических критериев, установленных Американской ассоциацией диабетологов (ААД) [3].

Материалы и методы

Наше исследование было проспективным нерандомизированным и неконтролируемым, с мно-

гофакторным подходом и включало пациентов, соответствующих клиническим критериям диагностики ВДН [4]. У 4 пациентов (10 %) диагноз был поставлен на основании биопсии. Мы исключили пациентов с недиабетической ХПН, уровнем протеинурии < 300 мг/сут, сывороточного креатинина (СКр) \geq 4 мг/дл, с тяжелыми инфекционными или онкологическими заболеваниями до начала или во время исследования, хроническими заболеваниями печени, беременных женщин, пациентов, предположительная выживаемость которых составляла менее 3 лет, а также пациентов, отказавшихся от участия в исследовании.

Все пациенты были проинформированы о целях исследования и дали информированное согласие на участие. После включения в исследование пациентам было начато проведение многофакторной схемы лечения, направленной на достижение терапевтических целей, предложенной ААД [3]. Терапия ирбесартаном в дозе 600 мг/сут (300 мг утром и 300 мг во второй половине дня), которая была выбрана для этого исследования, основывалась на предыдущих доказательствах ее преимущества в лечении ВДН [9].

Всем пациентам были рекомендованы стандартные гигиенические и диетические мероприятия, направленные на снижение риска развития сосудистых осложнений [14, 15], наряду с умеренным ограничением потребления белка (0,6–0,8 г/кг/сут) [4]. Антигипертензивная терапия дополнялась другими препаратами (табл. 1) с целью поддержания АД на уровне < 130/80 мм рт.ст., а по возможности — на уровне < 125/75 мм рт.ст. [14, 16], при этом в среднем один пациент принимал 4 антигипертензивных препарата, в том числе ирбесартан (табл. 1).

Все пациенты проходили медицинское обследование каждые шесть месяцев до завершения 3-летнего периода наблюдения.

Мы собрали данные в отношении демографических переменных (возраста и пола), времени от постановки диагноза сахарного диабета и артериальной гипертензии, типа диагностики (клинической/гистологической), типа диабета (1 или 2), назначения инсулина или пероральных антидиабетических препаратов, статинов и антитромбоцитарных пре-

Таблица 1. Препараты, назначаемые в течение периода исследования

Сочетанная терапия	Количество (%)
Мочегонные	31 (77,5)
Альфа- и бета-блокаторы (карведилол)	20 (50)
Альфа-блокаторы (доксазозин)	17 (42,5)
Антагонисты кальция	13 (32,5)
Бета-блокаторы	5 (12)
Статины	34 (85)
Антитромбоцитарные препараты	33 (82,5)
Среднее количество антигипертензивных средств	3,79

паратов, антропометрических переменных (индекса массы тела (ИМТ), окружности талии, систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) в соответствии с протоколами, установленными Европейским обществом [2], пульсового давления (ПД) и ЧСС), связанных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений и микро- и макроангиопатических осложнений. Почечная функция оценивалась с помощью СКр (в мг/дл с помощью модифицированного метода Яффе) и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с использованием сокращенной формулы определения ХПН ($186,3 \cdot \text{СКр}^{-1,154} \cdot \text{возраст}^{-0,203} \cdot (0,742 \text{ для женщин}) \cdot (1,21 \text{ для афроамериканцев})$). Мы использовали образцы 24-часовой мочи, в которой определялась протеинурия (в граммах), концентрация натрия (в ммоль) и концентрация мочевины (в г/л, в качестве косвенного показателя потребления белка). Мы также измеряли уровень калиемии (в мэкв/л), исходной гликемии (в мг/дл), гликозилированного гемоглобина ($\text{HbA}_{1\text{C}}$, в %), исследовали гемограмму, липидный профиль, уровень С-реактивного белка (СРБ) и мочевой кислоты (в мг/дл).

Забор всех образцов крови осуществлялся в центральной испытательной лаборатории с 8:00 до 10:00 натошак.

Статистический анализ

Качественные переменные выражались в виде среднего значения \pm стандартное отклонение (СО). Категориальные переменные выражались в процентах с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Для сравнения средних для числовых переменных между двумя фазами периода исследования (исходной и результативной) мы использовали t-критерий

Стьюдента. Для сравнения категориальных переменных мы использовали точный критерий Фишера, а для изучения взаимосвязи между различными количественными переменными — коэффициент ранговой корреляции Спирмена. При анализе протеинурии рассматривались три различные переменные: исходный уровень протеинурии, уровень протеинурии после терапии и уменьшение протеинурии, выраженное в процентах. Ни одна из трех переменных не имела нормального распределения, в связи с этим для статистического анализа использовались непараметрические тесты. Тем не менее, размер выборки был более 30, поэтому мы также применяли параметрические методы. Результаты для обоих тестов были последовательны. Для проверки, расчета асимметрии и коэффициентов эксцесса мы также провели детальный описательный анализ этих трех переменных, а для тестирования нормального распределения использовали критерий Шапиро — Уилка. С помощью критерия Уилкоксона для парных образцов мы сравнили результаты до и после лечения. Клиренс креатинина (исходный и конечный) имел нормальное распределение, и поэтому для анализа этой переменной мы использовали парный t-критерий Стьюдента. В качестве статистически значимого мы рассматривали значение $P < 0,05$. Все анализы проводились с использованием программного обеспечения SPSS, версия 12.0.

Результаты

Наше исследование включало в общей сложности 40 пациентов (29 (72,5 %) мужчин, средний возраст $57,1 \pm 10,0$ года (диапазон: 35–76 лет)). Десять пациентов (25 %) страдали сахарным диабетом 1-го типа и 30 (75 %) — сахарным диабетом 2-го типа. Де-

Таблица 2. Демографические характеристики, факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сопутствующие заболевания исследуемых пациентов

Демографические характеристики	Показатель	Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сопутствующие заболевания, связанные с исследуемыми пациентами	Число случаев (%)
Сахарный диабет, число случ.	40	Гипертония	40 (100)
— тип 1, число случ. (%)	10 (25 %)	Табакокурение	13 (32,5)
— тип 2, число случ. (%)	30 (75 %)	Ожирение	33 (82,5)
Возраст, лет (диапазон)	$57,1 \pm 10,0$ (35–75)	Гиперхолестеринемия	27 (67,3)
Мужской пол	29 (72,5 %)	Гипертриглицеридемия	14 (35)
Время от постановки диагноза сахарного диабета, месяцев	$231,5 \pm 116,0$	Смешанная дислипидемия	13 (32,5)
Время от постановки диагноза гипертонии, месяцев	$130,6 \pm 104,0$	Ишемическая болезнь сердца	80 (20)
Индекс массы тела, кг/м ²	$30,7 \pm 5,0$	Сердечная недостаточность	30 (7,5)
Индекс талии, см	$112,1 \pm 14,0$	Инсульт	60 (15)
		Перемежающаяся хромота	70 (17,5)
		Полиневропатия	34 (35)
		Ретинопатия	33 (82,5)

мографические характеристики наших пациентов, а также факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений и сопутствующие заболевания приведены в табл. 2.

Лечение статинами охватывало 34 пациентов (85 %), и 33 пациентам (82,5 %) были назначены антитромбоцитные препараты. Большинство пациентов для контроля уровня гликемии применяли инсулин (77,5 %, 31/40), а остальные использовали пероральные антидиабетические препараты (37,5 %, 15/40).

В табл. 1 приведено распределение антигипертензивных препаратов, применяемых во время периода исследования, при этом среднее число назначенных антигипертензивных препаратов на одного пациента в конце исследования было 3,7, что значительно выше, чем в начале исследования — 1,8. Наиболее часто назначаемыми антигипертензивными препаратами были диуретики ($n = 31$, 77,5 %), далее следуют альфа- и бета-блокаторы (карведилол) (20, 50 %), альфа-блокаторы (доксазозин) (17, 42,5 %), антагонисты кальция (13, 32,5 %) и бета-блокаторы (5, 12 %). Никаких существенных различий в доле применяемых препаратов между различными типами антигипертензивных препаратов как в начале, так и в конце исследования не было, за исключением альфа-блокаторов ($P < 0,016$).

Анализ изменения артериального давления и антропометрических параметров

Цифры АД и ПД значительно снизились от начала к концу исследования ($P < 0,001$), при этом среднее значение составляло 27,5 мм рт.ст. для САД ($157,6 \pm 27,0$ мм рт.ст. по сравнению с $130,1 \pm 14,0$ мм рт.ст.), 12,6 мм рт.ст. для ДАД ($88,8 \pm 10,0$ мм рт.ст. по сравнению с $76,2 \pm 8,0$ мм рт.ст.) и 15,3 мм рт.ст. для ПД ($69,0 \pm 18,0$ мм рт.ст. по сравнению с $53,7 \pm 11,0$ мм рт.ст.). Тем не менее ИМТ ($30,7 \pm 5,4$ кг/м² по сравнению с $31,1 \pm 5,5$ кг/м²), ЧСС ($76,9 \pm 9,0$ уд/мин по сравнению с $75,0 \pm 7,0$ уд/мин) и окружность талии ($102,1 \pm 14,0$ см по сравнению с $101,0 \pm 13,0$ см) не претерпели никаких существенных изменений за время исследования.

Анализ биохимических показателей

В табл. 3 показаны изменения биохимических показателей, имевшие место в ходе исследования.

Мы не наблюдали никаких существенных различий в уровнях HbA_{1c} ($7,81 \pm 1,50$ % по сравнению с $7,68 \pm 1,60$ %), хотя были отмечены значительные изменения в уровнях гликемии (145 ± 54 мг/дл по сравнению с 168 ± 71 мг/дл, $P < 0,01$). Никаких существенных изменений в уровнях калия ($4,83 \pm 0,60$ ммоль/л по сравнению с $4,95 \pm 0,60$ ммоль/л), гематокрита и гемоглобина не было.

Экскреция натрия с мочой, которая отражает потребление его с пищей, была стабильной на протяжении всего периода исследования (136 ± 61 ммоль/сут)

по сравнению с 137 ± 78 ммоль/сут). Уровни мочевины в моче действительно демонстрировали значительное уменьшение от начала к концу исследования ($12,4 \pm 5,0$ г/л по сравнению с $10,2 \pm 4,5$ г/л, $P < 0,05$), что свидетельствует о снижении потребления белка.

Уровни общего холестерина (214 ± 52 мг/дл по сравнению с 163 ± 37 мг/дл), ЛПНП (130 ± 47 мг/дл по сравнению с 95 ± 28 мг/дл) и триглицеридов (214 ± 52 мг/дл по сравнению с 163 ± 37 мг/дл) значительно снизились ($P < 0,01$). В отличие от этого уровни холестерина ЛПВП в ходе исследования ($47,4 \pm 14,0$ мг/дл по сравнению с $45,1 \pm 15,0$ мг/дл) существенно не изменились.

Анализ изменения функции почек и протеинурии

В табл. 4 представлены изменения протеинурии и почечной функции. Мы наблюдали значительное увеличение уровней СКр ($1,59 \pm 0,85$ мг/дл по сравнению с $1,76 \pm 0,85$ мг/дл, $P < 0,05$), хотя в количественном соотношении эта разница составляла только 0,17 мг/дл. Расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) к концу третьего года наблюдения снизилась с $69,8 \pm 29,7$ мл/мин/1,73 м² до $60,25 \pm 23,90$ мл/мин/1,73 м² (3,18 мл/мин/год), хотя темп ее снижения был значительно ниже, чем ожидалось для естественной эволюции ВДН (1 мл/мин/мес = 12 мл/мин/год) [17].

У пациентов с сахарным диабетом 1-го типа итоговая СКФ снизилась с $64,4 \pm 35,7$ мл/мин/1,73 м² до $56,8 \pm 23,8$ мл/мин/1,73 м². Это различие не было значимым, возможно из-за небольшого размера выборки, однако оно было статистически значимым для пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (в среднем 71 мл/мин/1,73 м² по сравнению с 61 мл/мин/1,73 м²; $P < 0,05$).

В течение 3-летнего периода исследования только у 4 пациентов было обнаружено ухудшение значений протеинурии (10-й перцентиль = $-4,69$ %), в то время как у более чем 65 % пациентов значения сократилась более чем наполовину, а у 95 % пациентов эти значения восстановились до > 90 %. Среднее значение протеинурии до лечения составляло $2,64 \pm 1,99$ г/сут, после проведения исследования оно снизилось до $0,98 \pm 1,18$ г/сут ($P < 0,001$) (рис. 1). Нормальные уровни альбумина были достигнуты у 25 % пациентов (микроальбуминурия < 30 мг/сут).

Значения протеинурии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа снизились с $2,06 \pm 1,18$ г/сут до $0,24 \pm 1,99$ г/сут ($P < 0,001$), в то время как у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа — с $2,89 \pm 2,2$ г/сут до $1,22 \pm 1,27$ г/сут ($P < 0,001$). При анализе степени снижения протеинурии в зависимости от типа диабета более выраженный эффект наблюдался у больных сахарным диабетом 1-го типа, чем у больных сахарным диабетом 2-го типа (82,32 и 40,44 % соответственно, $P = 0,02$), что, возможно, связано с тем,

что у больных сахарным диабетом 2-го типа количество факторов прогрессирования диабетической нефропатии было выше.

Влияние факторов прогрессирования диабетической нефропатии на снижение протеинурии

Мы наблюдали отрицательную корреляцию между количеством факторов прогрессирования заболевания (курение табака, АД $\geq 140/90$ мм рт.ст., ИМТ ≥ 30 , протеинурия > 1 г/сут, уровень $\text{HbA}_{1\text{C}} \geq 8\%$ и уровень гемоглобина < 11 г/дл) и снижением протеинурии (табл. 5); при этом у пациентов с наличием 3 или 4 факторов прогрессирования имело место снижение менее чем на 50 %.

Анализ уровня соблюдения терапевтических критериев Американской диабетической ассоциации

За исключением уровня $\text{HbA}_{1\text{C}}$ и ИМТ, которые остались неизменными, все остальные переменные, включенные в терапевтические критерии, изложенные ААД, к концу исследования значительно улучшились.

Обсуждение

Наше исследование показывает, что долгосрочная многофакторная терапия, основанная на ультравысоких дозах (600 мг/сут) ирбесартана, является хорошо переносимой и может эффективно уменьшить протеинурию и способствовать стабилизации функции почек у пациентов с ВДН, оказывая положительное влияние на состояние здоровья и социально-экономические последствия [1, 4, 7].

У больных сахарным диабетом, которые не получают надлежащей медицинской помощи, имеется высокий риск развития микро- и макрососудистых осложнений [18]. В современной клинической практике нам известен ряд факторов прогрессирования ВДН в ХПН, которые необходимо оценивать и контролировать с целью задержать или остановить это ухудшение.

Главными факторами риска прежде всего являются АД, протеинурия и гликемия, хотя немаловажную роль в этом ухудшении также играют табакокурение, анемия и избыточный вес [16].

С целью уменьшения возникновения и развития этих осложнений необходим многофакторный терапевтический подход, который обеспечивает максимальный контроль всех этих факторов прогрессирования.

Ставя перед собой такую многофакторную цель, мы разработали для этих пациентов сложную терапевтическую стратегию, которая, как показано на рис. 1, позволила нам значительно увеличить уровень соответствия большинству лечебных целей, изложенных в рекомендациях ААД [3]. В нашем исследовании существенно не улучшился только контроль гликемии и ИМТ (возможно, из-за несоблю-

дения предложенных гигиенических/диетических мер). Эти результаты также соответствуют результатам, полученным другими авторами из специализированных диабетических клиник [5].

Хорошо известна необходимость фармакологической блокады звена РАС у больных сахарным диабетом, прежде всего при наличии микроангиопатических осложнений [19, 20].

У пациентов с ВДН БРА обладают выраженной эффективностью в плане контроля АД и снижения экскреции альбумина с мочой [21], они также замедляют прогрессирование ВДН в ХПН [8, 10, 21, 22].

Тем не менее, и независимо от адекватности многофакторных задач по сокращению риска развития сердечно-сосудистых осложнений, ренопротекция все же приводит к ВДН [8, 9], хотя она и не является столь выраженной, что может отчасти быть следствием слабой блокады рецепторов АТ1 при достижении «антигипертензивных доз» этих препаратов. На самом деле два многоцентровых исследования с использованием ультравысоких доз БРА [19, 23] в дополнение к аналогичному контролю АД показали прямую корреляцию между дозой БРА и снижением протеинурии, а также отличную клиническую/биохимическую переносимость.

Наша гипотеза была основана на возможности увеличения преимуществ БРА в плане снижения протеинурии путем увеличения доли АТ1-рецепторов, блокированных более высокими дозами этих лекарственных средств, поскольку АТ1-рецепторы ангиотензина II имеют важное значение в опосредовании внутриклеточных почечных патологических эффектов ангиотензина II, и поэтому чем выше доля блокированных рецепторов, тем выше преимущество такой терапии.

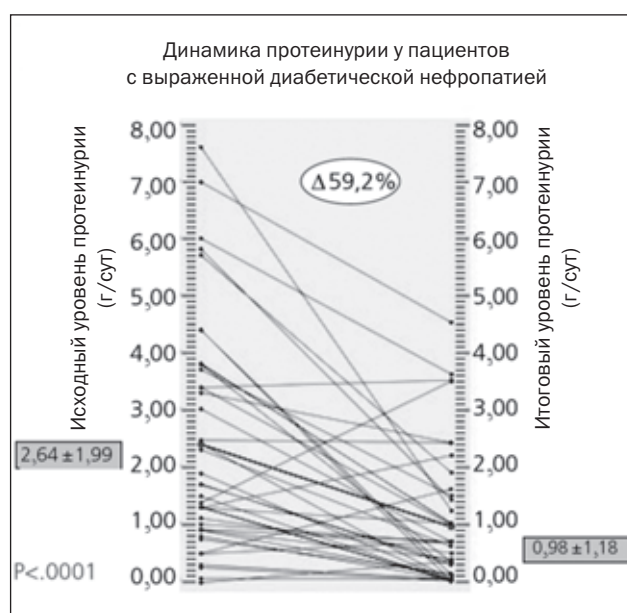


Рисунок 1. Динамика протеинурии в ходе клинического исследования

Наша схема лечения была основана на применении ультравысоких доз БРА [21], которые соответствовали дозам, применяемым в других исследованиях [19, 23]. Доза ирбесартана 600 мг, разделенная на два приема в день (утром и днем), была достигнута путем изменения кривой распределения препарата в плазме до поддержания более высоких концентраций в крови в течение 24-часового периода, при этом в течение 24 часов были достигнуты более высокий уровень активности препарата (такие пациенты, как правило, не показывают более низких цифр АД [14]) и более выраженная блокада АТ1-рецепторов в ночное время, когда пациент находился в постели. В течение этого времени достигается более выраженный положительный эффект на внутриклубочковое давление и, в свою очередь, более выраженное снижение протеинурии и улучшение почечной защиты.

Хотя у большинства пациентов уровень протеинурии был > 1 г/сут, а целевое АД у наших пациентов, согласно рекомендациям, должно было быть $< 125/75$ мм рт.ст. [3, 14, 15], этот критерий в данном исследовании корригировался на индивидуальной основе [15]. Таким образом, основываясь на нашей схеме, мы добавили к ирбесартану антигипертензивные препараты по необходимости для достижения целевых значений АД (табл. 1). Наиболее часто используемыми препаратами были диуретики (тиазидовые или петлевые диуретики, действие которых основывалось на наличии/отсутствии почечной дисфункции), затем карведилол и доксазозин. Хотя в рекомендациях ААД утверждается, что пациентам с ХПН в сочетании с БРА следует назначать антагонисты кальция [14, 15], они не использовались столь широко в конце исследования (32,5 %). И по причине возникновения у пациентов вторич-

ных побочных эффектов (отека) в процессе исследования от них отказывались.

С учетом многофакторного подхода большинству пациентов также были назначены антитромбоцитарные препараты (82,5 %) и статины (85 %), что способствовало благоприятным изменениям, наблюдаемым в липидных профилях.

В соответствии с результатами, доступными в медицинской литературе, в клиническом профиле у многих пациентов имел место сахарный диабет 2-го типа [4] (особенно высокая распространенность наблюдалась среди мужчин) и метаболический синдром (табл. 2) [25], а также высокий уровень распространенности связанных с ними факторов риска [3] и высокая частота макро- и микроангиопатических осложнений (табл. 2). Кроме того, наблюдалась высокая частота диабетической ретинопатии (82,5 %) и нейропатии (35 %), которые сопутствуют недостаточному контролю глюкозы (HbA_{1c} : $7,81 \pm 1,50$ %) (табл. 3).

Хотя мы наблюдали увеличение средних значений креатинина ($1,59 \pm 0,85$ мг/дл, табл. 4), тот факт, что почти три четверти наших испытуемых были мужчинами, сказывался на высокой средней расчетной СКФ (формула оценки степени ХПН) на момент включения в исследование ($69,7 \pm 30,0$ мл/мин/1,73 м²), что свидетельствует о 2-й стадии ХПН [9]. Кроме того, средняя протеинурия (2,64 г/сут) свидетельствует о поздних стадиях ВДН.

При анализе изменений, возникающих в течение периода исследования, мы обнаружили, что по сравнению с результатами других исследований [5] мы не смогли улучшить средние показатели ИМТ, окружности талии (табл. 2) или гликемии (HbA_{1c} : $7,68 \pm 1,60$ %; табл. 3), которые, по нашему мнению, тесно связаны с плохим соблюдением диеты и низкой физической активностью.

Таблица 3. Динамика биохимических показателей в ходе клинического исследования

Показатель	Исходный уровень	Итоговый уровень	P
Глюкоза, мг/дл	168 ± 71	145 ± 45	< 0,01
HbA _{1c} , %	7,81 ± 1,50	7,68 ± 1,60	нз
Мочевая кислота, мг/дл	6,0 ± 1,5	6,26 ± 1,50	нз
K ⁺ , ммоль/л	4,83 ± 0,60	4,95 ± 0,60	нз
Гемоглобин, г/дл	13,7 ± 2,0	13 ± 17	нз
Гематокрит, %	49,7 ± 6,0	38,5 ± 5,0	нз
Натрий в моче, мэкв/сут	137 ± 78	136 ± 61	нз
Мочевина в моче, г/л	12,4 ± 5,0	10,2 ± 4,5	< 0,05
Холестерин, мг/дл	214 ± 52	163 ± 37	< 0,01
Триглицериды, мг/дл	155 ± 80	124 ± 64	< 0,005
ЛПВП, мг/дл	47,5 ± 14,0	45,1 ± 15,0	нз
ЛПНП, мг/дл	130 ± 47	95 ± 28	< 0,01
сЧСРБ	2,4 ± 3,1	2,1 ± 3,5	нз
< 1	9	40	

Примечания: ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; HbA_{1c} — гликозилированный гемоглобин 1С; нз — незначительно; сЧСРБ — сверхчувствительный С-реактивный белок.

В отличие от этого мы добились отличного снижения АД, достигнув цифр 130,1/76,2 мм рт.ст., что определенно способствовало снижению протеинурии, наблюдаемой у наших пациентов [3, 15].

На протяжении исследования мы не наблюдали каких-либо значительных изменений в уровне мочевой кислоты, гематокрита, гемоглобина и калия (табл. 3). Несмотря на использование диуретиков, мы не отмечаем существенных изменений урикемии, которая в первую очередь связана с использованием лозартана [10], но может также быть связана с урикозурическим эффектом БРА и использованием умеренных доз этих препаратов. Кроме того, хорошо известно, что в отличие от ингибиторов АПФ [25] БРА увеличивают экспрессию АТ₂-рецепторов и, следовательно, не уменьшают уровня гемоглобина или величины гематокрита [26], несмотря на применение ультравысоких доз ирбесартана, а благодаря недостаточному определенным механизмам уровни K⁺ увеличиваются незначительно, что подтверждает результаты других исследований [19, 23].

При анализе изменений уровня протеинурии и почечной функции (СКр, расчетной СКФ) мы наблюдали выраженное снижение протеинурии и тенденцию к стабилизации функции почек по истечении 3-летнего периода последующего наблюдения до цифр, которые ранее не наблюдались в других исследованиях с применением терапии БРА у пациентов с ВДН [10, 20]. Эти положительные результаты, при наличии очень немногих побочных эффектов, являются весьма перспективными для применения БРА в повседневной клинической практике, но должны быть подкреплены проспективными и хорошо спланированными клиническими испытаниями, которые бы включали соответствующие показатели клинического исхода, такие как прогрессирование ХПН и сопутствующая сердечно-сосудистая патология. Как описано другими авторами [11], стандартные антигипертензивные дозы БРА позволяют блокировать примерно 35–40 % рецеп-

торов, и это значение практически удваивается при использовании двойной дозы, достигая такого же уровня ингибирования, как при комбинации БРА и ингибиторов АПФ [11, 13].

Несмотря на то, что спустя три года уровни СКр и расчетной СКФ (формула оценки степени ХПН) продемонстрировали существенное изменение ($P < 0,05$), данные изменения этих значений (табл. 4) не были клинически значимыми, и ни у одного из пациентов не произошло удвоение исходных значений креатинина и не потребовалось проведение диализа. Среди всех этих параметров наиболее выраженное снижение отмечалось у суточной протеинурии, которая уменьшилась с $2,60 \pm 1,99$ г/сут до $0,98 \pm 1,10$ г/сут ($P < 0,001$), среднее снижение составило 59,2 %, что значительно выше, чем результаты, полученные в исследованиях RENAAL8 и IDNT9.

В конце периода наблюдения только 4 пациента (те, у которых присутствовало большее количество факторов прогрессирования, табл. 5) имели худшие значения протеинурии, чем в начале исследования. В связи с присутствием факторов прогрессирования нефропатии понижающий эффект у них уменьшался. У 75 % наших пациентов (у тех, у которых присутствовали 0, 1 или 2 фактора прогрессирования, табл. 5) уменьшение протеинурии превышало 60 % по сравнению с исходными значениями, из них 10 (25 %) достигли нормального уровня альбумина. В целом снижение протеинурии было более выражено у 10 пациентов с сахарным диабетом 1-го типа, что, по нашему мнению, было связано с меньшим количеством факторов прогрессирования ВДН в этой группе (2 курильщика). С другой стороны, мы не думаем, что динамика состояния наших пациентов находилась под сильным влиянием контроля уровня гликемии, который существенно не изменился. Эти результаты указывают на необходимость интенсивного многофакторного подхода, который облегчает достижение рекомендуемых терапевтических критериев [3, 14, 15].

Ренопротективные эффекты блокады АТ₁-рецепторов ангиотензина II у больных ВДН, по всей видимости, основываются прежде всего на блокировании активности ангиотензина II в почечной ткани, так как этот фермент является очень активным в почечной коре у больных сахарным диабетом, где мы можем обнаружить позитивную регуляцию экспрессии ренина и АТ₁-рецепторов [27–29].

В дополнение к изменениям внутривенной гемодинамики (снижению внутривенного давления) антипротеинурические эффекты БРА проявляются опосредованно структурными изменениями в интерстициальных/мезангиальных и гломерулярных капиллярах. Блокада ангиотензина II улучшает селективность заряда и размера пор мембраны клубочков, что отчасти связано с потерей нефрина в подоцитах из капилляров клубочков, которые играют ведущую роль в функционирова-

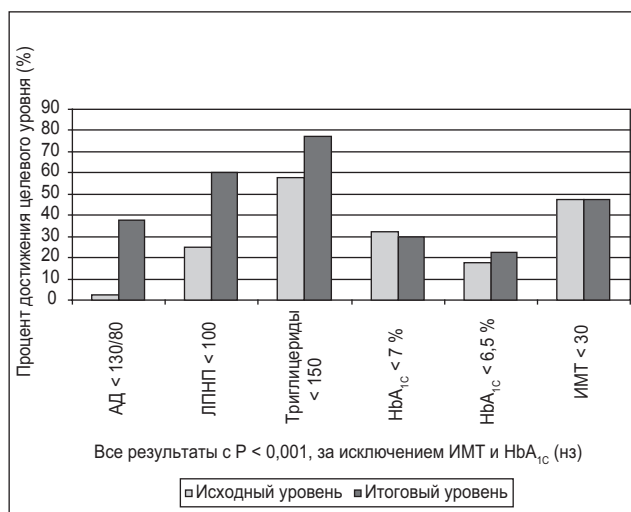


Рисунок 2. Достижение целевых уровней, установленных рекомендациями ААД

нии барьера клубочковой фильтрации [30]. Кроме того, БРА, вероятно, блокируют и другие эффекты, опосредованные ангиотензином II, как, например, эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, воспаление и продукция коллагена [31–36], что, по-видимому, связано с их антипротеинурическим эффектом. Польза, получаемая от блокирования этих патофизиологических механизмов, также подтверждается показателями регрессии повреждения почек, которые были получены в экспериментальных исследованиях на животных с использованием высоких доз БРА [37–39].

Можем ли мы ожидать таких же терапевтических эффектов от применения ингибиторов АПФ, соизмеримых с теми, которые наблюдаются от применения БРА?

За исключением пользы, продемонстрированной в исследовании Lewis и соавт. [40] при использовании каптоприла в отношении диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 1-го типа, редкие имеющиеся данные в отношении больных ВДН с сахарным диабетом 2-го типа, леченных ингибиторами АПФ, не имеют особого значения в плане количества исследований, числа пациентов и периодов последующего наблюдения.

В исследовании REIN [41] ренопротективные преимущества рамиприла у больных диабетической нефропатией были очень ограничены, и пациенты, которым было назначено лечение рамиприлом, утратили почечную функцию в большей степени, чем те, которым были назначены другие антигипертензивные препараты. В исследовании ALLHAT [42], в котором продолжительность пери-

ода последующего наблюдения составила 4,9 года, также не удалось продемонстрировать различия между лизиноприлом или амлодипином и хлорталидомом в развитии хронических заболеваний почек (ХЗП) или уменьшении СКФ более чем на 50 %. Тем не менее мы должны принять во внимание, что исследование ALLHAT не было разработано для оценки функции почек, поскольку оно не содержало информации об исходных и конечных значениях протеинурии/альбуминурии или других аспектах, связанных с почечной недостаточностью. С другой стороны, Suissa и соавт. [43] провели сравнительное исследование с использованием терапии диуретиками и наблюдали увеличение (до 2,5 раза) риска развития ХЗП у больных сахарным диабетом, получавших ингибиторы АПФ. Хотя авторы никак не объяснили полученные результаты, тот факт, что у пациентов, получавших эти препараты, имел место высокий риск развития ХЗП, показывает, что, возможно, эти препараты оказывали на них соответствующее влияние.

В отличие от этого в одном из исследований, в котором проводился анализ динамики микроальбуминурии у больных с начальной нефропатией и сахарным диабетом 2-го типа (на ранних стадиях диабетической нефропатии), было показано, что ингибиторы АПФ действительно замедляют прогрессирование ВДН [44].

Отсутствие убедительных результатов в исследованиях, в которых проводилась терапия ВДН с помощью ингибиторов АПФ, может быть связано с патофизиологическими и фармакологическими различиями между ингибиторами АПФ и БРА в

Таблица 4. Сравнительные характеристики почечных параметров и значений артериального давления

Показатель	Исходный уровень	Итоговый уровень	P
СКр, мг/дл	1,59 ± 0,85	1,76 ± 0,85	< 0,05
СКФ (МДЗП), мл/мин	69,7 ± 30,0	60,3 ± 24,0	< 0,05
Протеинурия, г/сут	2,64 ± 1,99	0,98 ± 1,18	< 0,001
Натрий в моче, мэкв/сут	137 ± 78	136 ± 61	нз
Мочевина в моче, г/л	12,4 ± 5,0	10,2 ± 4,5	< 0,05
САД, мм рт.ст.	157,7 ± 27,0	130,1 ± 14,0	< 0,001
ДАД, мм рт.ст.	88,8 ± 10,0	76,2 ± 8,0	< 0,001
ПД, мм рт.ст.	69,0 ± 18,0	53,7 ± 11,0	< 0,001

Примечания: СКр — сывороточный креатинин; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; МДЗП — модификация диеты при заболеваниях почек; нз — незначительно; ДАД — диастолическое артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ПД — пульсовое давление.

Таблица 5. Взаимосвязь между факторами прогрессирования хронической почечной недостаточности и снижением протеинурии

Стадии ХПН	Количество (%)	Процент снижения протеинурии
0	9 (22,5)	89,15
1	11 (27,5)	76,83
2	10 (25)	50,98
3	7 (17,5)	4,56
4	3 (7,5)	38,87

плане эффектов, которые ангиотензин II оказывает на почки.

Сила блокады ангиотензина II, которая достигается с помощью БРА путем избирательного действия на АТ1-рецепторы, дает возможность получить большую выгоду от этих препаратов, чем ренопротективное действие ингибиторов АПФ. В дополнение к избирательности блокада АТ1-рецепторов, осуществляемая БРА, является более интенсивной и более надежной, чем таковая ингибиторов АПФ. Кроме того, данное селективное ингибирование АТ1-рецепторов снижает клеточный захват ангиотензина II и его внутриклеточные эффекты, в том числе способность активировать экспрессию новых АТ1-рецепторов в клеточной мембране посредством цепи положительной обратной связи, способствуя тем самым еще более высокому уровню накопления ангиотензина II.

Еще одним различием между ингибиторами АПФ и БРА является то, что у пациентов, страдающих диабетической нефропатией, большинство молекул ангиотензина II синтезируется не посредством воздействия ангиотензинпревращающего фермента, а альтернативным путем с участием активации химазы [27, 45]. Таким образом, при диабетической нефропатии почечная ткань инфильтрируется моноцитами, которые высвобождают химазу, которая, в свою очередь, активирует прямую конверсию ангиотензина II из ангиотензина I в почках [45].

Но, пожалуй, наиболее выраженным отличием между ингибиторами АПФ и БРА, которое как раз и объяснило бы их различные степени ренопротекции, является то, что БРА увеличивают экспрессию АТ2-рецепторов посредством механизма биологической обратной связи вместе с селективной блокадой АТ1-рецепторов, чего не наблюдается при действии ингибиторов АПФ. В дополнение к влиянию на гемодинамику путем снижения АД при действии БРА появляется все больше доказательств касательно ренопротективных эффектов активации АТ2-рецепторов, что, таким образом, отображает их участие в саморегуляции почечного кровотока (особенно в случаях низкого сердечного выброса) и в почечных структурных изменениях, которые способствуют замедлению прогрессирования ВДН в ХПН [25, 29, 46].

Необходимо также рассмотреть и различия в клиническом ведении пациентов с хронической диабетической патологией почек. С одной стороны, благодаря повышению активности АТ2-рецепторов эти препараты, по-видимому, имеют более мягкое воздействие на гематокрит и уровни гемоглобина [25], как это наблюдалось у наших пациентов. С другой стороны, они также обеспечивают лучшую клиническую и биохимическую переносимость, при этом лишь незначительное количество пациентов испытывало выраженную гиперкалиемию ($K^+ > 6$ ммоль/л) или было вынуждено прекратить тера-

пию, в отличие от наблюдаемых результатов при использовании ингибиторов АПФ как в качестве монотерапии, так и в комбинации с БРА [47]. Недавно проведенный ретроспективный анализ исследования ONTARGET [48] также не продемонстрировал ренопротективных преимуществ этой комбинации у пациентов с высоким риском хронической почечной недостаточности или протеинурии. В нашем исследовании ни у одного пациента не было уровня K^+ выше 5,5 ммоль/л, что поддерживает выводы других исследований [47, 48], в которых частота гиперкалиемии также была низкой.

Для оценки возможного влияния БРА на уровни сывороточного сверхчувствительного С-реактивного белка (СРБ) мы проанализировали степень воспалительного процесса, выполняя контроль этой величины. Хотя уровни СРБ продемонстрировали незначительное снижение, это различие не было статистически значимым (исходный уровень $2,4 \pm 3,1$ мг по сравнению с $2,1 \pm 3,5$ мг в конце исследования). Липидный профиль несколько улучшился, главным образом в связи с лечением статинами, хотя вполне возможно, что высокие дозы ирбесартана также способствовали этому результату, поскольку блокада АТ1-рецепторов оказывала благоприятное влияние на резистентность к инсулину [49, 50].

Наше исследование имело определенные ограничения. Во-первых, оно не было рандомизированным и имело небольшой размер выборки, хотя последовательность, наблюдавшаяся в наших результатах, восполнила этот пробел. Во-вторых, оно не было предназначено для анализа сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, однако предыдущие исследования не обнаружили различий в частоте сердечно-сосудистых осложнений [5, 10], и эти данные могли бы быть экстраполированы на наше собственное исследование. В-третьих, в нашем исследовании отсутствовала контрольная группа, которая принимала бы ирбесартан в дозе 300 мг, что дало бы нам возможность сравнить наши результаты с ренопротективными эффектами ирбесартана в уменьшенной дозировке, хотя результаты исследования IDNT [9, 20], в котором использовался ирбесартан в дозе 300 мг, были менее обнадеживающими, чем в нашем. Тем не менее для сравнения действия этих ультравысоких доз с обычными дозами БРА необходимо провести рандомизированные исследования. Помимо экономических последствий выполнения большого исследования с этими характеристиками, анализ целесообразности, используемый для обоснования применения высоких доз БРА у этих пациентов, а также результаты, полученные в повседневной клинической практике, по всей вероятности, поддержали бы использование высоких доз ирбесартана.

В заключение следует отметить, что многофакторное лечение ВДН, основанное на применении ирбесартана в дозе 600 мг в день, является весьма

эффективным и безопасным методом для снижения протеинурии и замедляет прогрессирование ВДН к терминальной стадии хронической почечной недостаточности, что делает его хорошей альтернативой для терапии таких пациентов.

Список литературы

1. Registro Espanol de Enfermedades Renales. Informe de Dialisis y Trasplantes 2009. Comunicacion XL Congreso Nacional SEN // *Nefrologia* 2010; 30(Suppl. 1): 1-175.
2. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Hypertension and antihypertensive agents in CKD // *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 43(Suppl. 1): S1-160.
3. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2009 // *Diabetes Care* 2009; 32 Suppl. 1: S13-61.
4. Grupo Espanol de Estudio de la Nefropatia Diabetica. Documento de Consenso 2002 sobre pautas de deteccion, prevencion y tratamiento de la Neuropatia Diabetica en Espana // *Nefrologia* 2002; 22: 521-30.
5. Gaude P, Vedel P, Larssen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 383-93.
6. Seikaly M.G., Arant B.S., Sney F.D. Endogenous angiotensin concentrations in specific intrarenal fluid compartments of the rat // *J. Clin. Invest.* 1990; 86: 1352-7.
7. American Diabetes Association. Nephropathy in diabetes // *Diabetes Care* 2004; 27 Suppl. 1: S79-83.
8. Brenner B.M., Cooper M.E., De Zeeuw D., Keane W.F., Mitch W.E., Parving H.H. et al., for the RENAAL Study Investigators. Effects of Losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy // *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 861-9.
9. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R., Berl T., Pohl M.A., Lewis J.B. et al., for the Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 851-60.
10. Bakris G.L., Weir M.R., Shanjfar S., Zhang Z., Douglas J., van Dijk D.J. et al., for the RENAAL Study Group. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: Results from the RENAAL Study // *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 1555-65.
11. Forclaz A., Maillard M., Nussberger J., Brunner H.R., Burnier M. Angiotensin II receptor blockade: is there truly a benefit of adding an ACE inhibitor? // *Hypertension* 2003; 41: 31-6.
12. Wolf G., Ritz E. Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease: pathophysiology and indications // *Kidney Int.* 2005; 67: 799-812.
13. Maillard M.P., Wurznner G., Nussberger J., Centeno C., Burnier M., Brunner H.R. Comparative angiotensin II receptor blockade in healthy volunteers: the importance of dosing // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2002; 71: 68-76.
14. Mancia G., de Backer G., Dominiczak A., Cifkova R., Fagard R., Germano G. et al. 2007 ESH-ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Blood Press* 2007; 16(3): 135-232.
15. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E., Ambrosioni E., Burnier M., Caulfield M.J. et al. Reappraisal of European Guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force Document // *J. Hypertens.* 2009; 27: 2121-57.
16. Brenner B.M. Renoprotective benefits of RAS inhibition: from ACEI to angiotensin II antagonists // *Kidney Int.* 2000; 57: 1803-17.
17. Ritz E., Orth S.R. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 1127-33.
18. Kannel W.B., D'Agostino R.B., Wilson P.W., Belanger A.J., Gagnon D.R. Diabetes, fibrinogen and risk of cardiovascular disease: the Framingham experience // *Am. Heart J.* 1990; 120: 672-6.
19. Rossing K., Jacobsen P., Pietraszek L., Parving H.H. Renoprotective effects of adding angiotensin II receptor blocker to maximal recommended doses of ACE inhibitor in diabetic nephropathy // *Diabetes Care* 2003; 26: 2268-74.
20. Hunsicker L.G., Afkin R.C., Lewis J.B., Braden G., de Zeeuw P.J., De Ferrari G. et al. Impact of irbesartan, blood pressure control, and proteinuria on renal outcomes in the Irbesartan Diabetes Nephropathy Trial // *Kidney Int. Suppl.* 2004; (92): S99-101.
21. Parving H.H., Lehnert H., Brochner-Mortensen J., Gomis R., Andersen S., Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 870-8.
22. Miyata T., Van Ypersele C.H. Renoprotection with angiotensin receptor blockers: beyond blood pressure control // *Nephrol. Dial Transplant.* 2006; 21: 846-9.
23. Hollenberg N.K., Parving H.H., Viberti G., Remuzzi G., Ritter S., Zelenkofske S. et al. Albuminuria response to very high-dose valsartan in type 2 diabetes mellitus // *J. Hypertens.* 2007; 25: 1921-6.
24. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
25. Siragy H., Carey R. Protective role of the angiotensin AT2 receptor in a renal wrap hypertension model // *Hypertension* 1999; 33: 1237-42.
26. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group // *BMJ* 1998; 317: 703-13.
27. Hollenberg N.K., Fisher N.D., Price D.A. Pathways for angiotensin II generation in intact human tissue: Comparative pharmacological interruption of the Renin System // *Hypertension* 1998; 32: 387-92.
28. Crowley S.D., Coffman T.M. In hypertension: the kidney rules // *Curr. Hypertens. Rep.* 2007; 9: 148-53.
29. Carey R. Cardiovascular and renal regulation by the angiotensin Type 2 receptor: The AT2 receptor comes of age // *Hypertension* 2005; 45: 840-4.
30. Doublier S., Salvidio G., Lupia E., Routsalainen V., Verzola D., Deferrari G. et al. Nephlin expression is reduced in human diabetic nephropathy: evidence for a distinct role for glycated albumin and angiotensin II // *Diabetes* 2003; 52: 1023-30.
31. Brilla C.G., Zhou G., Rupp H., Maisch B., Weber K.T. Role of angiotensin II and prostaglandin E2 in regulating cardiac fibroblast collagen turnover // *Am. J. Cardiol.* 1995; 76: 8D-13D.
32. Laursen J.B., Rajapalan S., Gatis Z., Tarpey M., Freeman B.A., Harrison D.G. Role of superoxide in angiotensin II-induced but not catecholamine-induced hypertension // *Circulation* 1997; 95: 588-93.
33. Oskarsson H.J.K., Heistad D.D. Oxidative stress produced by angiotensin too. Implications for hypertension and vascular injury // *Circulation* 1997; 95: 557-9.
34. Nakane H., Miller F.J., Faraci F.M., Toyoda K., Heistad D.D. Gene transfer of endothelial nitric oxide synthase reduces angiotensin II-induced endothelial dysfunction // *Hypertension* 2000; 35: 595-601.
35. Kerr S., Brosnan J., McIntyre M., Reid J.L., Dominiczak A.F., Hamilton C.A. Superoxide anion production is increased in a model of genetic hypertension. Role of the endothelium // *Hypertension* 1999; 33: 1353-8.
36. Luther J.M., Gainer J.V., Murphey L.J., Yu C., Vaughan D.E., Morrow J.D. et al. Angiotensin II induces interleukin-6 in humans through a mineralocorticoid receptor-dependent mechanism // *Hypertension* 2006; 48: 1050-7.
37. Fujihara C.K., Velho M., Malheiros D.M., Zatz R. An extremely high dose of losartan affords superior renoprotection than conventional doses in rats with 5/7 renal ablation // *Kidney Int.* 2005; 67: 1913-24.
38. Yu Ch, Gong R., Rifai A., Tolbert E., Dworkin L. Long-term, high-dosage candesartan suppresses inflammation and injury in chronic kidney disease: Nonhemodynamic renal protection // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18: 750-9.
39. Mihalovic N., Jovovic D., Miloradovic Z., Grulic J., Jerkic M., Markovic J. Reduced progression of adriamycin nephropathy in spontaneously hypertensive rats treated by losartan // *Nephrol. Dial Transplant.* 2008; 24: 1142-50.
40. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 977-86.

41. Ruggenenti P., Perna A., Gherardi G., Gaspari F., Benini R., Remuzzi G. Renal function and requirements for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term Ramipril: REIN follow-up trial // *Lancet* 1998; 352: 1252-6.

42. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // *JAMA* 2002; 288(23): 2981-97.

43. Suissa S., Hutchinson T., Brophy J.M., Kezouh A. ACE-inhibitor use and the long-term risk of renal failure in diabetes // *Kidney Int.* 2006; 69: 913-9.

44. Siragy H.M. The role of the AT2 receptor in hypertension // *Am. J. Hypertens.* 2000; 13: 62S-67.

45. Hou F.F., Xie D., Zhang X., Chen P.N.Y., Zhang W.E., Liang M. et al. Renoprotection of Optimal Antiproteinuric doses (ROAD) Study: a randomized controlled study of benazepril and losartan in chronic renal insufficiency // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18: 1889-98.

46. Andersen S., Rossing P., Juhl T.R., Deinum J., Parving H.H. Optimal dose of losartan for renoprotection in diabetic nephropathy // *Nephrol. Dial Transplant.* 2002; 17: 1413-8.

47. Tobe S., Clase C., Gao P., McQueen M., Grossshenning A., Wang X. et al. ONTARGET and TRANSCEND Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with Telmisartan, Ramipril or both in people at high renal risk // *Circulation* 2001; 123: 1098-107.

48. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICROHOPE substudy // *Lancet* 2000; 355: 253-9.

49. Chaturvedi N., Sjolie A.K., Stephenson J.M., Abrahamian H., Keipes M., Castellari A. et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes The EUCLID Study Group. EURODIAB controlled trial of lisinopril in insulin-dependent diabetes mellitus // *Lancet* 1998; 351: 28-31.

50. Tatti P., Pahor M., Byington R.P., Di Mauro P., Guarisco R., Strollo G. et al. Outcome results of the Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM // *Diabetes Care* 1998; 21: 597-603.

Получено 11.04.14

Перевод с англ.: П. Огилюк
Оригінал статті опублікован
в *Nefrologia* 2012; 32(2): 187-96 ■

Silvia Ros-Ruiz¹, Pedro Aranda-Lara¹, Juan C. Fernández², M. Dolores Martínez-Esteban¹, Cristina Jironda¹, Pilar Hidalgo¹, Domingo Hernández-Marrero¹

¹Unidad de Nefrología, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Malaga, Spain

²Servicio de Endocrinología, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Malaga, Spain

Silvia Ros-Ruiz¹, Pedro Aranda-Lara¹, Juan C. Fernández², M. Dolores Martínez-Esteban¹, Cristina Jironda¹, Pilar Hidalgo¹, Domingo Hernández-Marrero¹

¹Unidad de Nefrología, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Malaga, Spain

²Servicio de Endocrinología, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Malaga, Spain

ВИСОКІ ДОЗИ ІРБЕСАРТАНУ ЧИНЯТЬ ДОВГОТРИВАЛИЙ НЕФРОПРОТЕКТИВНИЙ ЕФЕКТ У ВИПАДКАХ ДІАГНОСТОВАНОЇ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ

HIGH DOSES OF IRBESARTAN OFFER LONG-TERM KIDNEY PROTECTION IN CASES OF ESTABLISHED DIABETIC NEPHROPATHY

Резюме. Обґрунтування дослідження. Завдяки застосуванню ультрависоких доз блокаторів АТ1-рецепторів ангіотензину гіпотетично можна досягти кращого ренопротекторного ефекту. Мета нашого дослідження полягала в оцінці впливу ультрависоких доз ірбесартану на протеїнурію й функцію нирок у пацієнтів із стійкою або вираженою діабетичною нефропатією. **Матеріали і методи.** Ми провели проспективне нерандомізоване віричне дослідження з вивченням віддалених результатів і використанням багатофакторного терапевтичного підходу, заснованого на застосуванні пацієнтами ірбесартану по 600 мг на день. На початку і наприкінці дослідження проводився порівняльний аналіз демографічних змінних, антропометричних даних і біохімічних показників. У дослідження були включені 40 пацієнтів (75 % з яких страждали від цукрового діабету 2-го типу), середній вік $57,1 \pm 10,0$ року, серед них 29 осіб (72,5 %) були чоловічої статі. **Результати.** Наприкінці спостереження значно знизилися цифри систолічного ($157,6 \pm 27,0$ мм рт.ст. порівняно із $130,1 \pm 14,0$ мм рт.ст.) і діастолічного артеріального тиску ($88,8 \pm 10,0$ мм рт.ст. порівняно з $76,2 \pm 8,0$ мм рт.ст.) ($P < 0,001$). Рівень сироваткового креатиніну збільшився лише на $0,17$ мг/дл, однак це було статистично значимою різницею ($P < 0,05$). Протеїнурія помітно знизилася з $2,64 \pm 1,99$ до $0,98 \pm 1,18$ ($P < 0,0001$), тобто на 59,2 %. У 25 % пацієнтів до кінця періоду спостереження відзначалися нормальні рівні альбумінурії. Липідні профілі значно покращилися. Жоден пацієнт не вибув із дослідження внаслідок розвитку побічних ефектів, а рівні калію в сироватці крові протягом дослідження істотно не змінилися. За винятком індексу маси тіла і глікозильованого гемоглобіну, усі інші терапевтичні критерії, викладені в рекомендаціях Американської асоціації діабетологів, значно покращилися. **Висновки:** Терапія вираженої діабетичної нефропатії ультрависокими дозами ірбесартану була високоефективною й безпечною в плані зниження протеїнурії й уповільнення прогресуючого перебігу хронічної ниркової недостатності.

Ключові слова: виражена діабетична нефропатія, ірбесартан, ультрависокі дози.

Summary. Background. Hypothetically, the greater the blockade of angiotensin AT1 receptors from ultra-high doses of angiotensin receptors blockers, the greater the expected renoprotection effects. The aim of our study was to evaluate the effects of ultra-high doses of irbesartan on proteinuria and renal function in diabetics with established or overt diabetic nephropathy. **Material and Method.** Ours was a prospective, non-randomised 3-year follow-up study, using a multifactorial therapeutic approach based on irbesartan 600 mg daily. Demographic variables, anthropometric data, and biochemical parameters were comparatively analysed at the beginning and end of the study. Forty patients (75 % with type 2 diabetes) were included, average age 57.1 ± 10.0 years, 29 male (72.5 %). **Results.** Systolic blood pressure (157.6 ± 27.0 mmHg vs 130.1 ± 14.0 mmHg) and diastolic blood pressure (88.8 ± 10.0 mmHg vs 76.2 ± 8.0 mmHg) decreased significantly at the end of follow-up ($P < 0.001$). Serum creatinine increased by only 0.17 mg/dl, although this was a statistically significant difference ($P < 0.05$). Proteinuria markedly decreased from 2.64 ± 1.99 to 0.98 ± 1.18 ($P < 0.0001$), i.e. 59.2 %. Twenty-five percent of patients had normal albuminuria at the end of the follow-up period. Lipid profiles significantly improved. No patients withdrew from the study due to side effects, and serum potassium did not change significantly over the course of the study. Except for body mass index and glycated hemoglobin, all other therapeutic targets set out by American Diabetes Association recommendations improved significantly. **Conclusions.** The treatment of overt diabetic nephropathy with ultra-high doses of irbesartan was highly effective and safe in reducing proteinuria and slowing the progressive course to end-stage renal disease.

Key words: established diabetic nephropathy, irbesartan, ultra-high doses.