

В.В. ФОМИН, д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II И УПРАВЛЕНИЕ КАРДИОРЕНАЛЬНЫМ РИСКОМ:

ПОЗИЦИИ ИРБЕСАРТАНА

В статье обсуждается значение блокаторов рецепторов ангиотензина II в управлении риском сердечно-сосудистых и почечных осложнений при сахарном диабете. Представлены результаты клинических исследований, в которых применяли ирбесартан (Апровель®).

Ключевые слова: кардиоренальный синдром, блокаторы рецепторов ангиотензина, ирбесартан

Общепризнано, что управление риском сердечно-сосудистых осложнений и почечного поражения, необходимое при артериальной гипертензии, метаболическом синдроме и сахарном диабете – эпидемиологически и социально значимых вариантах кардиоренального синдрома 5-го типа [1] – в большинстве клинических ситуаций не может быть реально эффективным без фармакологической блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Во многом именно способность препарата улучшать почечный прогноз описывает его положительное влияние на долгосрочный прогноз в целом, и с этих позиций блокаторы рецепторов ангиотензина II с начала 2000-х гг. были объектом масштабных клинических исследований, большая часть из которых оказалась успешными. Среди этих исследований особое место занимают те, в которых применяли ирбесартан: во многом это связано с тем, что с помощью этого препарата удалось, по существу, впервые продемонстрировать не только возможность стабилизации, но и по крайней мере частичную обратимость кардиоренального синдрома.

Программа PRIME, включавшая 2 клинических исследования (IDNT и IRMA 2), продемонстрировала эффективность ирбесартана (Апровель®) в торможении континуума диабетической нефропатии (ДН) как на ее относительно ранней (микроальбуминурия), так и на поздней (протеинурия с почечной недостаточностью) стадиях. Исследование IDNT включало больных ДН с суточной мочево- вый экскрецией альбумина >900 мг/дл и артериальной гипертензией (средние цифры АД в исследуемой популяции составляли 156/85 мм рт. ст.). Среди 1554 включенных больных у значительной части уже наблюдалось стойкое ухудшение фильтрационной функции почек (средняя креатининемия 1,7 мг/дл), а протеинурия достигала нефротического уровня (4,2 г/сут). У большинства паци-

ентов наблюдалось ожирение (средняя величина индекса массы тела составила 31 кг/м²); 16,5% к моменту включения в исследование IDNT уже перенесли острый инфаркт миокарда [3].

Больные были рандомизированы к блокатору рецепторов ангиотензина II ирбесартану (Апровель®) (300 мг/сут), длительно действующему дигидропиридиновому антагонисту кальция амлодипину (10 мг/сут) или плацебо (стандартная антигипертензивная терапия с использованием диуретиков, β-блокаторов, α₁-адреноблокаторов или α₂-агонистов центрального действия). В качестве целевого уровня АД была определена величина <135/85 мм рт. ст.; контроль АД считался адекватным при снижении систолического АД (САД) на 10 мм рт. ст. у больных с исходным САД >145 мм рт. ст.

В течение периода наблюдения (составившего в среднем 2,3 года) за группой больных, получавших ирбесартан (Апровель®), было отмечено снижение риска развития терминальной почечной недостаточности на 23% по сравнению с группами, получавшими плацебо или амлодипин (p = 0,07).

При сопоставлении с группой плацебо оказалось, что с назначением ирбесартана (Апровель®) риск удвоения величины сывороточного креатинина уменьшился на 33% (p = 0,003).

Частота достижения вторичных конечных точек (сердечно-сосудистая смерть, не-смертельный инфаркт миокарда, госпитализа-

ция в связи с сердечной недостаточностью, инсульт или ампутация) в группе, получавшей ирбесартан (Апровель®), была ниже по сравнению с плацебо (23,8% против 25,3%). Амлодипин также оказался эффективным в профилактике сердечно-сосудистых осложнений, наблюдавшихся в группе, получавшей данный препарат, у 22,6% больных [4]. Опубликованные позже результаты оценки влияния ирбесартана (Апровель®) на сердечно-сосудистый прогноз в исследовании IDNT [5] свидетельствуют о том, что ирбесартан обуславливал снижение заболеваемости хронической сердечной недостаточностью

■ Во многом именно способность препарата улучшать почечный прогноз описывает его положительное влияние на долгосрочный прогноз в целом

■ С помощью этого препарата удалось, по существу, впервые продемонстрировать не только возможность стабилизации, но и по крайней мере частичную обратимость кардиоренального синдрома

на 38% ($p = 0,048$) в сопоставлении с теми, кто принимал плацебо, и на 35% ($p = 0,004$) по сравнению с получавшими амлодипин.

Следует ли рассматривать различие в почечных исходах, отмеченное в исследовании IDNT в группах больных, получавших ирбесартан (Апровель®) и амлодипин, как аргумент в пользу нежелательности применения длительно действующих дигидропиридиновых антагонистов кальция при диабетической нефропатии? Данные препараты, очевидно, не следует использовать в режиме монотерапии при наличии стойкой альбуминурии, поскольку в этой ситуации может проявиться их неблагоприятное влияние на внутриклубочковую гемодинамику, сопряженное с тенденцией к нарастанию мочевого экскреции альбумина. Сочетание блокаторов рецепторов ангиотензина II с длительно действующими дигидропиридиновыми антагонистами кальция, напротив, оправдано патогенетически и является одним из наиболее эффективных сегодня с точки зрения достижения контроля АД, что отражено в соответствующих рекомендациях профессиональных медицинских обществ [6].

Безусловно, при планировании исследования IDNT была проявлена большая смелость – многим из пациентов, обладающим теми же характеристиками (прежде всего имеющих стойкую гиперкреатининемию), и сегодня, спустя 12 лет после публикации его основных результатов, практикующие врачи далеко не всегда решаются назначить ингибитор АПФ или блокатор рецепторов ангиотензина II, прежде всего опасаясь гиперкалиемии. Констатация значительной частоты нежелательных явлений, особенно почечных (увеличение сывороточной концентрации креатинина и/или калия), при применении ирбесартана (Апровель®) в исследовании IDNT могла бы надолго, если не навсегда, «поставить крест» на перспективах применения блокаторов рецепторов ангиотензина II при диабетическом поражении почек и в целом с нефропротективной целью. Тем не менее тщательный отбор и мониторинг пациентов в исследовании IDNT позволил избежать получения тех данных, которые в дальнейшем могли бы быть ошибочно интерпретированы против ирбесартана.

Данные, полученные в исследовании IDNT, уточнили некоторые закономерности прогрессирования диабетической нефропатии и формирования сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете 2 типа, таким образом, более четко обосновав подходы к их устранению. Так, еще раз была продемонстрирована польза от достижения целевых величин АД: достигаемое с помощью антигипертензивных препаратов снижение систолического АД до 120 мм рт. ст. приводило к значи-

тельному улучшению общего и «почечного» прогноза независимо от исходного состояния фильтрационной функции почек. У пациентов с систолическим АД >149 мм рт. ст. вероятность удвоения креатининемии возрастала в 2,2 раза по сравнению с теми, у кого систолическое АД не превышало 134 мм рт. ст. [7]. В свою очередь, снижение диастолического АД менее 85 мм рт. ст. также было нежелательным, поскольку сопровождалось тенденцией к росту общей смертности и частоты острого инфаркта миокарда, хотя и сопровождалось достоверным снижением риска мозгового инсульта [8]. Пожилой возраст, мужской пол, длительная история сахарного диабета 2 типа, наличие сердечно-сосудистых заболеваний и хронической сердечной недостаточности, высокая величина соотношения альбумин/креатинин в моче и гипальбуминемия указывали на высокую вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений. Наиболее значимыми факторами риска оказались наличие сердечно-сосудистых заболеваний (относительный риск сердечно-сосудистых осложнений 2,0, $p < 0,0001$) и высокое соотношение альбумин/креатинин в моче (относительный риск 1,29 при увеличении его на 1 стандартный логарифм, $p = 0,0002$) [9]. Риск терминальной почечной недостаточности удваивался при каждом двукратном увеличении протеинурии. В свою очередь, уменьшение экскреции белков с мочой, достигаемое в течение первых 12 мес. с момента начала лечения, сопровождалось снижением вероятности необратимого ухудшения функции почек на 66% ($p < 0,001$) [10].

С внедрением в широкую клиническую практику подхода к оценке функции с помощью расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) результаты исследования IDNT были проанализированы с новых позиций [11]. Было установлено, что ирбесартан (Апровель®) достоверно замедляет темп снижения рСКФ в течение первых 6–21 и в последующие 24–48 мес. применения в сопоставлении с динамикой данного показателя, отмеченного у пациентов, получавших плацебо или амлодипин. Польза от влияния ирбесартана (Апровель®) на фильтрационную функцию почек становилась более заметной по мере увеличения продолжительности его применения (темп снижения рСКФ в первые 6–21 мес. составил $-0,3354$ мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ в месяц, в последующие 24–48 мес. $-0,1947$ мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ в месяц). Ирбесартан (Апровель®) замедлял темп падения рСКФ независимо от исходной стадии хронической болезни почек, величины АД и протеинурии, демонстрируя при этом существенное антипротеинурическое действие. Таким образом, исследование IDNT показало возможности

■ Ирбесартан (Апровель®) замедлял темп падения рСКФ независимо от исходной стадии хронической болезни почек, величины АД и протеинурии, демонстрируя при этом существенное антипротеинурическое действие

■ Прием 300 мг ирбесартана приводит к достоверному снижению риска развития выраженной диабетической нефропатии в 3 раза

блокаторов рецепторов ангиотензина II и, прежде всего, ирбесартана (Апровель®) в стабилизации фильтрационной функции почек у больных сахарным диабетом, очевидно, что при этом можно рассчитывать и на существенное улучшение сердечно-сосудистого прогноза. Показатели, характеризующие фильтрационную функцию почек, как известно, являются одним из наиболее надежных маркеров сердечно-сосудистого риска и долгосрочного прогноза: так, объединенный анализ баз данных клинических исследований IDNT и RENAAL [12] показал, что величина экскреции креатинина с мочой представляет независимую детерминанту смерти от любой причины.

Эффективен ли ирбесартан (Апровель®) на ранней, потенциально стабилизируемой стадии диабетического кардиоренального континуума? Ответ на этот вопрос был во многом получен в исследовании IRMA 2, в котором 590 больных сахарным диабетом 2 типа с артериальной гипертензией и микроальбуминурией были рандомизированы на 3 группы (ирбесартан (Апровель®) в дозе 150 мг/сут, 300 мг/сут или плацебо). Критерием включения была величина уровня экскреции альбумина с мочой, составлявшая 20–200 мкг/мин; в качестве исхода лечения рассматривали нарастание альбуминурии (> 200 мкг/мин, или на 30% по сравнению с исходной). Кроме того, оценивали изменение клиренса креатинина (исходно у больных во всех группах фильтрационная функция почек была сохранной: креатининемия >1,5 мг/дл у мужчин и >1,1 мг/дл у женщин являлась критерием исключения), экскреции альбумина с мочой, а также частоту исчезновения микроальбуминурии по завершении исследования.

В исследовании IRMA 2 ирбесартан (Апровель®) обеспечивал адекватный контроль АД и приводил к достоверному снижению альбуминурии: увеличение экскреции альбумина с мочой наблюдалось у 9,7% больных, получавших 150 мг ирбесартана, и лишь у 5,2% пациентов, принимавших 300 мг ирбесартана. В группе плацебо частота нарастания мочевого экскреции альбумина (14,9%) оказалась почти в 3 раза выше, чем у пациентов, получавших блокатор рецепторов ангиотензина II в максимальной дозе. Прием 300 мг ирбесартана приводил к достоверному снижению риска развития выраженной диабетической нефропатии в 3 раза, в то время как в группе, получавшей меньшую дозу (150 мг), уменьшение частоты прогрессирования поражения почек было статистически значимым, но достоверность его была менее убедительной.

Степень снижения экскреции альбумина с мочой под действием ирбесартана (Апровель®) оказалась дозозависимой, составив 38% в группе, получавшей 300 мг препарата, по сравнению с 24% у больных, принимавших этот препарат по 150 мг ($p < 0,001$). Полный регресс микроальбуминурии был конста-

тирован у 34% пациентов, получавших 300 мг ирбесартана, 24% – у получавших 150 мг ирбесартана и 21% в группе плацебо. У всех участвовавших в исследовании больных, в т. ч. и рандомизированных к плацебо, было достигнуто сопоставимое снижение АД, но достижение его с помощью препаратов, не относящихся к группе блокаторов РААС, сопровождалось снижением экскреции альбумина с мочой всего на 2% [13].

Исследование IRMA 2, по существу, впервые показало возможность регресса микроальбуминурии, отражающего стабилизацию ранней стадии диабетического поражения почек, с помощью блокатора рецепторов ангиотензина II – препарата, непосредственно не влияющего на гликемию и другие параметры углеводного обмена; кроме того, оно позволило описать некоторые закономерности реализации нефропротективного эффекта блокаторов рецепторов ангиотензина II. Зависимость антиальбуминурического действия в большей степени от дозы ирбесартана (Апровель®), чем от выраженности снижения АД, показали S. Andersen et al. (2003) [14]. У 133 больных, завершивших участие в исследовании IRMA 2, отменили на 1 мес. все антигипертензивные препараты. Среднее АД, практически не изменившееся в группе плацебо, возросло у пациентов, исходно получавших ирбесартан в дозе 150 или 300 мг. Альбуминурия увеличилась на 14% у больных, принимавших плацебо, на 11% у получавших 150 мг ирбесартана; в группе, которым назначали 300 мг ирбесартана, даже спустя 1 мес. после его отмены сохранялось достоверное снижение экскреции альбумина с мочой на 47% ($p < 0,05$). То обстоятельство, что снижение экскреции альбумина с мочой не является прямым производным антигипертензивного действия антагонистов рецепторов ангиотензина II, не отменяет, тем не менее, необходимости настойчивого достижения целевого АД у всех больных эссенциальной артериальной гипертензией, сочетающейся с сахарным диабетом 2 типа.

Исследование IRMA 2 показало, что наряду с микроальбуминурией – локально-почечным последствием генерализованной эндотелиальной дисфункции, ирбесартан (Апровель®) также нивелирует другие маркеры высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, в частности уменьшает сыровоточный уровень С-реактивного белка, определенный высокочувствительным методом, – уменьшаясь за год на 5,4% в группе, получавшей блокатор рецепторов ангиотензина II, этот показатель возрастал на 10% в год у пациентов, получавших плацебо ($p < 0,001$). Кроме того, прием ирбесартана сопровождался снижением фибриногенемии на 0,059 г/л ежегодно, в то время как у больных, не принимавших блокатор рецепторов ангиотензина II, она увеличивалась каждый год на ту же величину ($p = 0,029$). Аналогичная зависимость была констатирована в отношении сыровоточной концентрации

■ Эффективен ли ирбесартан (Апровель®) на ранней, потенциально стабилизируемой стадии диабетического кардиоренального континуума? Ответ на этот вопрос был во многом получен в исследовании IRMA 2

■ Опыт исследования IRMA 2, очевидно, во многом может быть экстраполирован также и на пациентов с ожирением, у которых предупреждение почечного поражения также является принципиально важной задачей.

интерлейкина-6 [15]. Возможности ирбесартана (Апровель®) в коррекции показателей острофазового ответа косвенно подтверждают его способность снижать риск сердечно-сосудистых осложнений, всегда очень высокий при сочетании сахарного диабета 2-го типа и артериальной гипертензии и достигающий максимума при появлении микроальбуминурии.

Исследование IRMA 2 показало также, что между динамикой условно ранних (микроальбуминурия) и поздних признаков почечного поражения при сахарном диабете 2-го типа, достигаемой благодаря применению ирбесартана (Апровель®), имеется тесная взаимосвязь. Так, достигнутая степень уменьшения экскреции альбумина с мочой тесно коррелировала с достигнутым темпом замедления темпа падения СКФ [16]. Данная тенденция практически не зависела от отмеченных изменений систолического и диастолического АД.

Опыт исследования IRMA 2, очевидно, во многом может быть экстраполирован также и на пациентов с ожирением, у которых предупреждение почечного поражения также явля-

ется принципиально важной задачей. Результаты экспериментальных исследований, выполненных на крысах с генетически детерминированным ожирением (например, линии Zucker), свидетельствуют о том, что уже спустя 4 недели применения ирбесартана (Апровель®) у них отмечается достоверное уменьшение мочевой экскреции альбумина [17]. Безусловно, нефропротективные свойства ирбесартана у больных ожирением заслуживают целенаправленного изучения в специально планируемых контролируемых клинических исследованиях: в качестве критериев эффективности могут быть использованы как традиционно используемые (альбуминурия, частота терминальной почечной недостаточности, удвоение креатининемии, реципрокный креатинин), так и более новые – сывороточный уровень цистатина С, скорость клубочковой фильтрации, оцененная с помощью различных формул и функциональных методов.

В настоящее время блокаторы рецепторов ангиотензина II представляют собой один из наиболее эффективных подходов к управлению кардиоренальным риском. Основной моделью для демонстрации их эффективности послужило поражение почек при сахарном диабете 2-го типа – один из наиболее прогностически неблагоприятных вариантов кардиоренального синдрома 5 типа. Результаты крупных контролируемых клинических исследований сегодня позволяют утверждать, что блокаторы рецепторов ангиотензина II могут быть применены у пациентов с высоким сердечно-сосудистым и почечным риском уже на старте антигипертензивной терапии.



ЛИТЕРАТУРА

1. Soni S.S., Ronco C., Pophale R. et al. Cardio-renal syndrome type 5: epidemiology, pathophysiology and treatment // Semin. Nephrol. 2012. №32(1). P. 49–56.
2. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. [и др.] Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек // Тер. Архив. 2004. №6. С. 39–46.
3. Rodby R.A., Rohde R.D., Clarke W.R. et al. The irbesartan type II diabetic nephropathy trial: study design and baseline patient characteristics // Nephrol. Dial. Transplant. 2000. №15. P. 487–497.
4. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2001. №345. P. 851–860.
5. Berl T., Hunsicker L.G., Lewis J.B. et al. Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy // Ann. Intern. Med. 2003. №138(7). P. 542–549.
6. Комитет экспертов РМОАГ/ВНОК. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов) // Системные гипертензии. 2010. №3. С. 5–26.
7. Pohl M.A., Blumenthal S., Cordonnier D.J. et al. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations // J. Am. Soc. Nephrol. 2005. №16(10). P. 3027–3037.
8. Berl T., Hunsicker L.G., Lewis J.B. et al. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial // J. Am. Soc. Nephrol. 2005. №16(7). P. 2170–2179.
9. Anavekar N.S., Gans D.J., Berl T. et al. Predictors of cardiovascular events in patients with type 2 diabetic nephropathy and hypertension: a case for albuminuria // Kidney Int. Suppl. 2004. №92. S50–S55.
10. Atkins R.C., Briganti E.M., Lewis J.B. et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy // Am. J. Kidney Dis. 2005. №45(2). P. 281–287.
11. Evans M., Bain S.C., Hogan S., Bilous R.W., Collaborative Study Group. Irbesartan delays progression of nephropathy as measured by estimated glomerular filtration rate: post hoc analysis of Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. Nephrol Dial Transplant. 2012; 27(6): 2255–2263.
12. Sinkeler S.J., Kwakemaak A.J., Bakker S.J. et al. Creatinine excretion rate and mortality in type 2 diabetes and nephropathy. Diabetes Care 2013; 36(6): 1489 – 1484.
13. Parving H.-H., Lehnert H., Brochner-Mortensen J. et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2001; 345: 870–878.
14. Andersen S., Brochner-Mortensen J., Parving H.H. Irbesartan in Patients With Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. Kidney function during and after withdrawal of long-term irbesartan treatment in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. Diabetes Care. 2003; 26(12): 3296–3302.
15. Persson F., Rossing P., Hovind P. et al. Irbesartan treatment reduces biomarkers of inflammatory activity in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria: an IRMA 2 substudy. Diabetes. 2006; 55(12): 3550–3555.
16. Hellemons M.E., Persson F., Bakker S.J. et al. Initial angiotensin blockade-induced decrease in albuminuria is associated with long-term renal outcome in type 2 diabetic patients with microalbuminuria: a post-hoc analysis of IRMA 2 trial. Diabetes Care 2011; 34(9): 2078–2084.
17. Shimamura M., Nakagami H., Shimamoto T. et al. Irbesartan improves endothelial dysfunction, abnormal lipid profile, proteinuria and liver dysfunction in Zucker diabetic fatty rats independent of glucose and insulin levels. Exp. Ther. Med. 2011; 2(5): 957–961.