

Предупреждение диабетического поражения почек: фокус на антигипертензивные препараты

В.В.Фомин, А.А.Свистунов
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава РФ

Диабетическое поражение почек, проявления которого стереотипны и легко регистрируемы, а некоторые из них, в первую очередь микроальбуминурия, рассматриваются в качестве интегральных маркеров риска, стало одним из первоочередных объектов для изучения эффективности антигипертензивных препаратов по нескольким причинам. Прежде всего в настоящее время четко установлены патогенетические механизмы диабетической нефропатии, принципиально единые с поражением других органов-мишеней и управляемые с помощью общих фармакологических подходов (например, блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы). Кроме того, очевидно, что даже ранние, потенциально стабилизируемые стадии диабетического поражения почек сопряжены с драматическим ростом риска сердечно-сосудистых осложнений [1–3]. Именно по этому признаку диабетическую нефропатию рассматривают как один из наиболее надежных интегральных маркеров неблагоприятного прогноза, а их динамику под действием лечения интерпретируют как эффективность или неэффективность конкретного антигипертензивного препарата.

В отношении торможения прогрессирования диабетической нефропатии в настоящее время позиции в целом согласованы: *принципиально важной является нормализация артериального давления (АД), для которой, ориентируясь на результаты крупных контролируемых клинических исследований, следует использовать ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА)* [4, 5]. Тем не менее с точки зрения медицины, основанной на доказательствах, эти данные нельзя полностью экстраполировать на первичную профилактику диабетической нефропатии: тот факт, что, назначив ИАПФ или БРА, возможно надежно предотвратить возникновение микроальбуминурии у больного сахарным диабетом (СД) типа 2, требует дополнительного подтверждения.

Эффективность антигипертензивных препаратов с точки зрения предупреждения диабетической нефропатии, в том числе сопоставление ИАПФ и БРА, стало объектом систематизированного обзора Cochrane Collaboration, результаты которого были опубликованы в 2012 г. [6]. В данном систематизированном обзоре были целенаправленно оценены способность ИАПФ, БРА, антагонистов кальция и диуретиков предупреждать возникновение микроальбуминурии (определяемой как мочевая экскреция альбумина более 30 мг/сут) у больных СД и возможные нежелательные явления и риски, сопряженные с применением этих препаратов у данной категории пациентов. Данный систематизированный обзор преследовал также цель описания возможных преимуществ комбинированной антигипертензивной терапии над монотерапией, особенностью влияния антигипертензивных препаратов на исходы при СД типа 1 и 2, а также в зависимости от продолжительности СД и наличия артериальной гипертензии (АГ).

В ходе подготовки систематизированного обзора было проанализировано 5073 научные публикации (из них 4748 было исключено из рассмотрения после знакомства с названием и резюме); суммарно было отобрано 143 публикации по 26 клиническим исследованиям (рандомизированным контролируемым и так называемым квазирандомизированным, распределение на группы в них осуществлялось по конкретным признакам, на которые не мог повлиять исследователь), включавшим 61 264 пациента, из которых 33 375 исходно не имели микроальбуминурии. В систематизированный обзор включали только те исследования, в которых пациенты исходно не имели диабетической нефропатии и заболеваний почек иного происхождения. Таким образом, объектом данного систематизированного обзора стали многие из исследований, исходя из результатов которых были сформулированы рекомендации по антигипертензивной терапии у больных СД, в частности, с поражением почек – ABCD (энлаприл и нисолдипин), FACET (фозиноприл), DIRECT (кандесартан), HOPE (рампиприл), ONTARGET (рампиприл, телмисартан и их комбинация), ROADMAP (олмесартан), BENEDICT (трандолаприл, верапамил и их комбинация), TRANSCEND (телмисартан), ADVANCE (периндоприл + индапамид). Исходами считали развитие микроальбуминурии, трансформацию микроальбуминурии в протеинурию, величину альбуминурии, оцененную по соотношению альбумин/креатинин мочи, смерть (от любой причины и сердечно-сосудистую), удвоение креатининемии, терминальную почечную недостаточность, величины АД при завершении исследования и их динамику в ходе исследования, контроль гликемии, оцененный по величине гликированного гемоглобина, а также показатели, характеризующие обмен липопротеидов, и нежелательные явления.

Интересно распределение клинических исследований, включенных в систематизированный обзор, по изучаемым терапевтическим стратегиям. Девять исследований или самостоятельных частей исследований (n=16 463) были посвящены сопоставлению ИАПФ с плацебо или отсутствием лечения, 7 (n=1804) – ИАПФ с антагонистом кальция, 4 (n=10 517) – БРА с плацебо, 3 (n=17 436) – ИАПФ с БРА, 1 (n=1148) – ИАПФ с β -адреноблокатором, 2 (n=25 695) – комбинации ИАПФ и БРА с монотерапией ИАПФ и/или БРА, 1 (n=901) – комбинации ИАПФ с антагонистом кальция с монотерапией ИАПФ или антагонистом кальция, 2 (n=5831) – антагониста кальция с плацебо, 1 (n=89) – ИАПФ с α -адреноблокатором.

Результаты систематизированного обзора оказались во многом предсказуемыми. В сопоставлении с плацебо или отсутствием лечения *применение ИАПФ позволило на 29% (p=0,004) снизить риск возникновения микроальбуминурии*. Оказалось, что до 45% вклад в этот результат вносят итоги крупного исследования ADVANCE, однако после его исключения из анализа они принципиально не изменились: применение ИАПФ у больных СД по-прежнему снижало веро-

ятность возникновения микроальбуминурии на 37% ($p=0,0009$). Существенная роль исследования ADVANCE [7] в формировании совокупного результата понятна: оно было действительно очень репрезентативным по числу включенных пациентов, при этом все они исходно получали антигипертензивную терапию, но применение комбинации периндоприла с индапамидом, обеспечившей дополнительное снижение АД, в первую очередь систолического, позволило уменьшить вероятность дебюта микроальбуминурии на 21% ($p<0,0001$) по сравнению с принимавшими плацебо. Аналогично было установлено и уменьшение вероятности трансформации микроальбуминурии в протеинурию, т.е. развития тяжелых (IV–V) стадий диабетической нефропатии. Результаты исследования ADVANCE, характеризующие влияние ИАПФ на риск микроальбуминурии при СД типа 2, могут быть выражены и в абсолютных значениях: в течение 5 лет лечения комбинация периндоприла с индапамидом предупреждает развитие микроальбуминурии (в сущности манифестной диабетической нефропатии) у 1 из 20 больных. Очевидно, что данные, полученные в исследовании ADVANCE, сами по себе позволяют рассматривать ИАПФ (в том числе в комбинации с тиазидоподобным диуретиком) как самостоятельную (и в целом самодостаточную) терапевтическую стратегию, позволяющую как предупредить диабетическую нефропатию, так и затормозить ее прогрессирование.

В отличие от ИАПФ в систематизированном обзоре не удалось четко продемонстрировать способность БРА снижать вероятность возникновения микроальбуминурии у больных СД; тенденция к увеличению их эффективности в этом отношении была зарегистрирована в группах пациентов с наибольшим риском нарастания альбуминурии, при наличии сердечно-сосудистых факторов риска или заболеваний, а также в большей степени при СД 2, нежели типа 1. Означают ли эти данные, что БРА существенно менее эффективны в предупреждении микроальбуминурии у пациентов с СД? В этом аспекте результаты систематизированного обзора следует интерпретировать очень осторожно, имея в виду, что в него вошли как результаты исследования ROADMAP, в котором олмесартан реально увеличивал продолжительность периода, предшествующего дебюту микроальбуминурии, на 23% ($p=0,01$) [8], так и исследования DIRECT [9], в котором этого эффекта не удалось продемонстрировать у кандесартана. «Спор» между ИАПФ и БРА продолжается: в 2012 г. были опубликованы результаты метаанализа, продемонстрировавшего, что у больных из группы высокого сердечно-сосудистого риска [10], не имеющих сердечной недостаточности, ИАПФ и БРА оказывают практически одинаковое влияние на риск сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда и мозгового инсульта (комбинированная конечная точка, впервые использованная в знаменитом исследовании HOPE [11]). Необходимо отметить, что в обсуждаемом систематизированном обзоре при рассмотрении клинических исследований, в которых непосредственно сопоставляли влияние ИАПФ и БРА на вероятность альбуминурии, различий в эффективности между ними установить не удалось. В свою очередь, сама по себе способность БРА уменьшать микроальбуминурию при СД типа 2 не вызывает сомнения: крупные исследования IRMA2 [12] и INNOVATION [13] показали, что эти препараты значительно снижают вероятность перехода микроальбуминурии в протеинурию, а у значительной части больных обуславливают исчезновение микроальбуминурии. В конечном итоге вопрос о превосходстве ИАПФ или БРА с точки зрения способности предупреждать микроальбуминурию не может быть решен в одном систематизированном обзоре и, более того, сама по себе актуальность решения этого вопроса преувеличена: неф-

Нолипрел® А Би-форте



**МОЩНЫЙ ОТВЕТ
ГИПЕРТОНИИ!**



Адрес: Москва, 115054, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.
Тел.: (495) 937-07-00, факс (495) 937-07-01.

Регистрационный номер: ЛСП-008847/10 от 30.08.10.

РЕКЛАМА

ропротективный эффект обоих классов препаратов, в частности их способность уменьшать мочевую экскрецию альбумина, при СД не вызывает сомнения. Таким образом, с клинических позиций роль ИАПФ и БРА в предупреждении микроальбуминурии у больных СД может быть интерпретирована следующим образом: подавляющее большинство клинических исследований было выполнено на пациентах, страдающих СД типа 2, их результаты позволяют рекомендовать ИАПФ (в том числе, исходя из результатов исследования ADVANCE, в комбинации с тиазидоподобным диуретиком [7]) с целью предупреждения диабетической нефропатии III и последующих стадий всем пациентам, БРА – пока только гипертензивным: по результатам исследования ROADMAP [14], у больных со стойким повышением АД оламесартан увеличивает продолжительность периода, когда микроальбуминурия не выявляется, у нормотензивных за счет дальнейшего снижения АД применение препарата сопряжено с увеличением сердечно-сосудистой смертности. Следовательно, *ИАПФ пока остается более универсальной, нежели БРА, терапевтической стратегией, используемой для профилактики диабетического поражения почек.*

Ожидаемым оказалось установленное в систематизированном обзоре отсутствие преимуществ у комбинации ИАПФ с БРА перед только ИАПФ с точки зрения предотвращения микроальбуминурии. Необходимо отметить, что после публикации результатов исследования ONTARGET [15] стратегия агрессивной блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с помощью комбинации ИАПФ с БРА, имевшая заметные перспективы с патогенетических, клинических и прогностических позиций, себя не оправдала у больных, относящихся к категории высокого риска, приводя к увеличению частоты АГ, гипокалиемии и тенденции к нарастанию вероятности необратимого ухудшения функции почек. Рассматривать комбинацию ИАПФ с БРА как инструмент предупреждения диабетической нефропатии в настоящее время не следует.

ИАПФ существенно снижали риск микроальбуминурии в сопоставлении с антагонистами кальция. Необходимо подчеркнуть, что в исследовании BENEDICT [16] было установлено: комбинация трандолаприла с недигидропиридиновым антагонистом кальция верапамилом, как и монотерапия трандолаприлом, снижает частоту микроальбуминурии у больных СД типа 2 и АГ, однако различия в эффективности между комбинированной и монотерапией ИАПФ практически отсутствовали. Монотерапия верапамилом, напротив, в сопоставлении с плацебо не оказывала существенного влияния на частоту возникновения микроальбуминурии. В систематизированном обзоре не удалось продемонстрировать влияния антагонистов кальция на риск микроальбуминурии, хотя следует признать, что количество клинических исследований невелико. Сегодня нет оснований даже для предположений о том, что при определенных обстоятельствах антагонисты кальция – недигидропиридиновые и тем более дигидропиридиновые – могут соперничать с ИАПФ и БРА по способности снижать риск альбуминурии у больных СД. Тем не менее как дигидропиридиновые, так и недигидропиридиновые антагонисты кальция могут рассматриваться в составе комбинаций с ИАПФ или БРА у больных СД и АГ, однако следует иметь в виду, что пока доказанным с точки зрения эффективного предотвращения диабетической нефропатии может считаться только сочетание ИАПФ с тиазидоподобным диуретиком. Число пациентов, у которых может применена комбинация ИАПФ с верапамилом, заведомо не слишком велико в связи с тем, что данный антагонист кальция не может быть назначен при наличии нарушений внутрисердечной проводимости и/или хронической сердечной недостаточности.

Систематизированный обзор группы Cochrane в очередной раз подтвердил, что *β-адреноблокаторы не могут претендовать на роль препаратов, обладающих самостоятельными нефропротективными свойствами* у больных СД типа 1 и 2. Понятно, что кардиоселективные представители этого класса должны назначаться при СД при наличии соответствующих показаний (ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий), однако не стоит рассчитывать, что с их помощью удастся управлять риском и/или темпом развития диабетической нефропатии.

Ориентируясь на результаты систематизированного обзора, *ИАПФ снижают смертность больных СД в сравнении с плацебо.* Смертность была фактически одинаковой при прямом сопоставлении ИАПФ и БРА.

Анализ почечных конечных точек – частоты и риска терминальной почечной недостаточности и удвоения сывороточного креатинина – не выявил достоверных различий между оценивавшимися в систематизированном обзоре классами препаратов. Очевидно, что подобный результат был получен потому, что у пациентов, включенных в клинические исследования, ставших объектом систематизированного обзора и не имевших даже начальных признаков диабетической нефропатии, риск ухудшения фильтрационной функции почек, тем более необратимого, чрезвычайно мал [17] для того, чтобы можно было бы достоверно оценить влияние на него той или иной терапевтической стратегии.

Анализ нежелательных явлений, сопряженных с применением антигипертензивных препаратов с целью предупреждения диабетической нефропатии, не выявил существенных различий между классами; ожидаемым было то, что прием ИАПФ был ассоциирован с увеличением риска возникновения сухого кашля. У пациентов с сохранной функцией почек ни ИАПФ, ни БРА не увеличивали частоту гиперкалиемии, что является закономерным [18], однако следует иметь в виду, что вероятность нежелательного повышения сывороточной концентрации калия все же достаточно велика при одновременном назначении этих препаратов.

Обсуждаемый систематизированный обзор, безусловно, позволяет говорить о том, что ИАПФ могут претендовать на роль эталонного класса лекарственных препаратов, предупреждающих диабетическую нефропатию. При наличии АГ у больных СД типа 2 ИАПФ следует комбинировать с тиазидоподобными диуретиками – в пользу этого свидетельствуют результаты исследования ADVANCE, одного из основных рассмотренных в систематизированном обзоре. Доступный в настоящее время опыт клинических исследований указывает на то, что БРА следует назначать больным СД для профилактики микроальбуминурии только при наличии АГ, данные о безопасности этих препаратов у нормотензивных пациентов без признаков диабетической нефропатии пока противоречивы с точки зрения их возможного негативного влияния на риск сердечно-сосудистых осложнений, во многом связанного, очевидно, с провокацией нежелательного снижения АД. Все остальные классы антигипертензивных препаратов не имеют значения как самостоятельный подход к предупреждению диабетической нефропатии у больных, исходно не имеющих ее признаков, даже начальных (микроальбуминурия), однако они могут быть использованы при наличии АГ в составе соответствующих комбинаций – принципиально важно, чтобы в состав этих комбинаций входил ИАПФ или БРА.

Литература
1. Platina LC, Crews DC, Coresh J et al. Prevalence of chronic kidney disease in US adults with undiagnosed diabetes or prediabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 673–82.

2. Шестакова М.В., Чузунова Л.А., Шамхалова М.Ш. и др. Диабетическая нефропатия: факторы риска быстрого прогрессирования почечной недостаточности. *Тер. архив.* 1999; 6: 38–41.
3. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: A collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 2073–81.
4. EUCLID Study Group. Randomized placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with normotensive diabetes and normal albuminuria or microalbuminuria. The EUCLID Study Group. *Lancet* 1997; 347: 1787–92.
5. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861–9.
6. Perkovic LJ, Foote CV, Craig ME et al. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease (review). *Cochrane Library* 2012: Issue 12.
7. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (The ADVANCE trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829–40.
8. Haller H, Ito S, Izzo JL et al. ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 364: 907–17.
9. Bilous R, Chaturvedi N, Sjolie AK et al. Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes: three randomized trials. *Ann Intern Med* 2009; 151: 11–20.
10. Savarese G, Constanzo P, Cleland JGF et al. A meta-analysis reporting effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. *JACC* 2013; 61 (2): 131–42.
11. HOPE Study Group. Effect of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: Results of the HOPE Study and MICRO-HOPE substudy. *Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Lancet* 2000; 355: 253–9.
12. 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: 870–8.
13. Makino H, Haneda M, Babazono T et al. INNOVATION Study Group. Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30 (6): 1577–8.
14. Menne J, Izzo JL, Ito S et al. ROADMAP investigators. Prevention of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes and hypertension. *J Hypertens* 2012; 30 (4): 811–8.
15. Tobe SW, Clase CM, Gao P et al. ONTARGET and TRANSCEND Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both in people with high renal risk: results from the ONTARGET and TRANSCEND studies. *Circulation* 2011; 123 (10): 1098–107.
16. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2004; 351 (19): 1941–51.
17. Ritz E, Orth SR. Nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341 (15): 1127–33.
18. Raebel MA. Hyperkalemia associated with use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Cardiovasc Ther* 2012; 30 (3): e156–e166.