

Сартани у лікуванні діабетичної нефропатії: погляд на лозартан

Л.П. МАРТИНЮК, д. мед.н., професор

/Тернопільський державний медичний університет/

Резюме

Сартаны в лечении диабетической нефропатии: взгляд на лозартан

Л.П. Мартынюк

В статье представлены основные факторы прогрессирования диабетической нефропатии, такие как микроальбуминурия, протеинурия, артериальная гипертензия, активация локальной ренин-ангиотензиновой системы, а также современные возможности терапии заболевания.

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, микроальбуминурия, артериальная гипертензия, ренин-ангиотензиновая система

Summary

Sartans in Treatment of Diabetic Nephropathy: Focus on Losartan

L.P. Martyniuk

The article presents basic factors of diabetic nephropathy progression such as microalbuminuria, proteinuria, hyperactivity of local renin-angiotensin system and modern approaches of treatment of disease.

Key words: diabetic nephropathy, microalbuminuria, arterial hypertension, renin-angiotensin system

На сьогодні цукровий діабет (ЦД) є надзвичайно поширеним захворюванням у світі. У 2000 році на цукровий діабет захворіли близько 175 млн чоловік, що становить 4–5% усього населення. Згідно з аналітичними прогнозами у 2030 році кількість таких хворих досягне 367 млн [1]. Серед населення старше 60 років хворі на цукровий діабет становлять 16%, а після 80 років – 20–24%. Вважається, що в Україні – близько 1 млн хворих на ЦД.

Сьогодні тривалість життя хворих на ЦД зросла у кілька разів. У клінічну практику впроваджено генно-інженерні інсуліни людини, нові ефективні цукрознижувальні препарати, вдосконалено засоби контролю і самоконтролю ЦД. Смертність від гострих ускладнень ЦД становить менше 1%. Натомість одночасно зі збільшенням тривалості життя хворих на ЦД з'явилася нова проблема, пов'язана з виникненням мікро- і макросудинних ускладнень. Діабетична нефропатія (ДН) – одне з найсерйозніших і найгірших судинних ускладнень ЦД, що призводить до ранньої інвалідизації хворих та їх передчасної смерті. Як свідчить статистика, останнім часом спостерігається постійне зростання кількості хворих на ЦД, у яких діагностують ДН [4, 8].

ДН – специфічне захворювання нирок на фоні ЦД, яке характеризується розвитком вузликowego або дифузного гломеруло-склерозу, що призводить до розвитку хронічної ниркової недостатності (ХНН).

Термінальна стадія хронічної хвороби нирок (ХХН) у хворих з діабетичною хворобою нирок на фоні ЦД 2-го типу асоціюється з драматичним прогнозом. Тривалість життя пацієнтів на ЦД 2-го типу, які перенесли трансплантацію нирок чи отримують лікування гемодіалізом, на 30% менше, ніж у пацієнтів з недиабетичним ураженням нирок. Тому зменшення темпів прогресування ураження нирок, починаючи зі стадії мікроальбумінурії до стадії розгорнутої нефропатії, а також

термінальної стадії ХХН, є наріжним каменем ведення хворого на ЦД. ДН – провідна причина формування термінальної стадії хронічної хвороби нирок у США [1] та країнах Європи [2]. Зокрема, 40% усіх хворих, які постійно лікуються гемодіалізом у США та 20% у Європі складають хворі з ДН. У США і деяких європейських країнах ЦД посів перше місце в загальній структурі захворювань нирок, які потребують екстракорпоральної замісної ниркової терапії. Водночас істотно збільшилася тривалість життя хворих, які одержують адекватну терапію, що призначається на різних стадіях порушення функції нирок. У 2009 році в США на лікування хворих із кінцевою стадією ХХН на фоні діабетичної нефропатії було витрачено 28 млрд доларів (рис. 1) [3]. Несвоєчасна діагностика ДН, неадекватні профілактичні та терапевтичні заходи зумовлюють значне зростання прямих медичних витрат, пов'язаних із подальшим лікуванням.

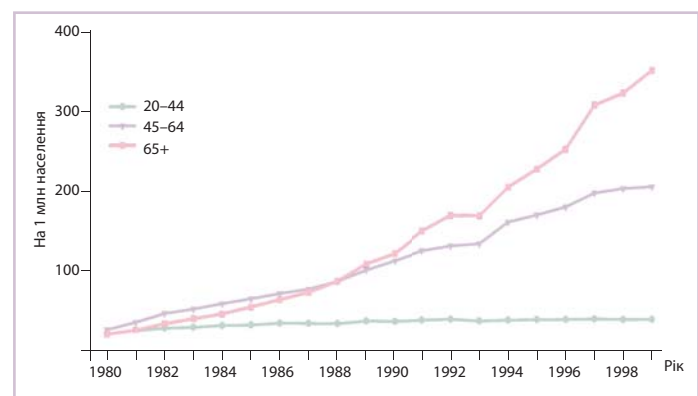


Рис. 1. Частота термінальної хронічної ниркової недостатності внаслідок цукрового діабету у білого населення США



ЭФФЕКТИВНОСТЬ



КАШЕЛЬ

Переключи с кашля на Сентор®

При сравнимой эффективности лозартан меньше вызывает кашель, чем ИАПФ

лозартан®
СЕНТОР



Рихтер Гедеон

Основано в 1901 году

Представительство "Рихтер Гедеон" в Украине: 01054, г.Киев, ул.Тургеневская, 17-б.
Тел./факс: (044) 492-99-10, тел.: (044) 492-99-19, 492-99-11, e-mail: ukraine@richter.kiev.ua, www.richter.com.ua

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ:

СОСТАВ: 50 мг или 100 мг лозартана калия. **ФОРМА ВЫПУСКА:** таблетка, покрытая оболочкой. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** простые препараты антагонистов ангиотензина II. **Код АТС:** С09С А01. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Артериальная гипертензия. Артериальная гипертензия и гипертрофия левого желудочка с целью уменьшения риска осложнений и смертности вследствие сердечно-сосудистых нарушений. Сахарный диабет 2-го типа с нефропатией, для замедления прогрессирования заболевания почек, а также для уменьшения протеинурии. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** 1 таблетка 1 раз в сутки, в тот же период дня, независимо от приема пищи. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к компонентам препарата, беременность, период кормления грудью. **ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ:** При применении препарата возможно развитие ангионевротического отека, включая отек гортани и языка, что приводит к обструкции дыхательных путей и/или отеку лица, губ. Такой эффект редко возможен при лечении лозартаном. Осложнение терапии наиболее вероятно у пациентов, у которых ранее наблюдался ангионевротический отек при применении у других препаратов, в том числе ингибиторов АПФ. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Наиболее часто сообщалось о головной боли, головокружении, нарушении сна, тахикардии, заложенности носа, воспалении носоглотки, заболеваниях полости носа, инфекция верхних дыхательных путей, боли в животе, диареи, боли в грудной клетке, слабости, утомляемости, отечности. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА:** По рецепту. Полная информация о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению.
Р.с. № UA/7042/01/01, UA/7042/01/02 от 11.09.2007 до 11.09.2012

Пусковим механізмом розвитку ДН є метаболічні та гормональні порушення, які властиві хворим на ЦД. Саме вони провокують розвиток гемодинамічних та структурних змін у клубочках нирок. ДН реалізується внаслідок взаємодії метаболічних, гемодинамічних та генетичних факторів, серед яких обговорюється роль генів системи ренін-ангіотензин-альдостерон.

Гемодинаміка в нирках підтримується рівновагою між вазоконстрикторними та вазодилаторними механізмами, які визначають інтенсивність ниркового кровотоку відповідно до потреби організму в даний час. До вазоконстрикторних субстанцій відносять ангіотензин II (All), ендотелін, вазопресин, до вазодилаторних – брадикінін, передсердний натрійуретичний пептид, NO. Гіперглікемія викликає зниження тону артерій, внаслідок чого збільшується гломерулярна фільтрація та має місце значний приріст клубочкової фільтрації уже в дебюті захворювання. При ЦД, особливо у стані декомпенсації спостерігається підвищення секреції глюкагону, який, в свою чергу, поглиблює порушення ниркового кровотоку та збільшує швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ). В умовах гіперглікемії зростає рівень передсердного натрійуретичного пептиду, який також викликає зростання ШКФ. На фоні декомпенсації ЦД підвищується секреція гормону росту, який безпосередньо впливає на нирковий кровотік та гломерулярну фільтрацію, збільшуючи їх. Окрім цього, гормон росту через інсуліноподібні чинники росту активує проліферативні процеси в клубочках, спричиняючи розвиток структурних ушкоджень у гломерулярному апараті.

Найбільш ранньою пусковою ланкою у розвитку ДН є порушення внутрішньониркової гемодинаміки. Ці порушення проявляються підвищенням внутрішньоклубочкового тиску, активацією ренін-ангіотензинової системи (РАС) та ендотеліну. Збільшений внутрішньоклубочковий тиск, викликаний спазмом виносної артерії під впливом All, призводить до мікроальбумінурії, а згодом – до протеїнурії (рис. 2).

На додаток до гемодинамічних ефектів All викликає подальше пошкодження клубочків шляхом активації прозапальних та профібротичних факторів, зокрема трансформуючого фактора росту

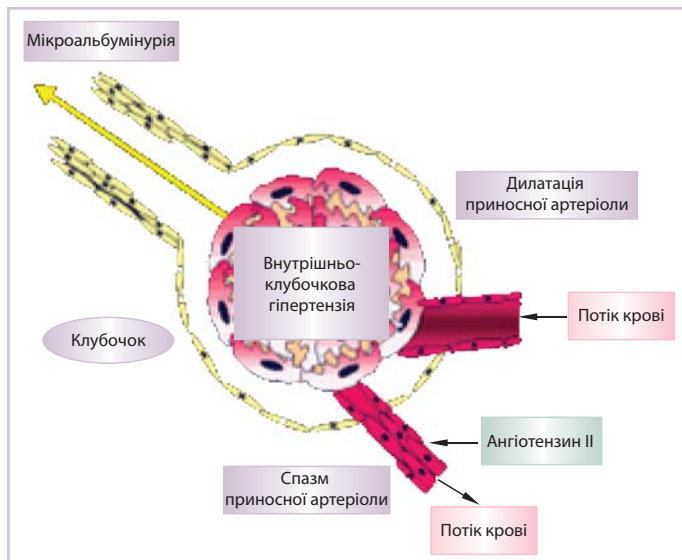


Рис. 2. Гемодинамічна роль ангіотензину II у пошкодженні клубочка

(TGF- β) [12]. Останній є «просклеротичним» цитокином і відіграє провідну роль в активації проліферативних процесів, що проявляється експансією мезангіуму і розвитком гломерулосклерозу. Окрім цього, під впливом All може підвищуватися активність інших цитокинів та медіаторів міжклітинної взаємодії, таких як протеїніназа С, ядерних чинників транскрипції. Усі ці фактори, впливаючи на процеси апоптозу, росту та проліферації клітин, спричиняють розвиток гломерулосклерозу.

All має також прооксидантний та протромботичний ефекти, що поглиблюють пошкодження нирки (рис. 3).

Поворотним моментом у переосмисленні значимості цієї системи в розвитку ДН стало виявлення локальної тканинної РАС, знайденої в клітинах нирок, серця, мозку, ендотелії судин і інших тканинах [12–14]. В експериментальних і клінічних дослідженнях встановлено, що при ЦД під впливом гіперглікемії відбувається гіперактивація тканинної РАС. При цьому секреція All проксимальними тубулярними епітеліальними клітинами, мезангіальними клітинами, подоцитами збільшується у багато разів. В 2000 р. Navaro [15] в серії експериментів встановив, що локально ниркова концентрація All в тисячі разів перевищує його концентрацію в крові. Механізми патогенного впливу All зумовлені не лише його потужним вазоконстрикторним ефектом, але й проліферативною, прооксидантною і протромбогенною активністю. Активуючи каскад цитокинів, All сприяє розвитку фіброзу і склерозу ниркових клубочків. Виявлення локальної РАС надало відповідь на запитання – чому фармакологічна блокада РАС є терапевтично ефективною при ЦД і ДН, які характеризуються низькою активністю реніну плазми крові.

З іншого боку, в умовах гіперглікемії активуються процеси неферментативного глікозилювання білків, ліпідів, компонентів сполучної тканини. Активація процесу глікозилювання в сполучній тканині та мезангіумі призводить до порушення структури базальної мембрани, втрати нею структурних компонентів – глікозаміногліканів та гепаринсульфатів. Фізіологічна роль цих сполук полягає в тому, що вони не лише є структурними компонентами базальної мембрани, а й створюють на її поверхні негативний електростатичний заряд, який протидіє фільтрації білків плазми. Наслідком цього є порушення селективності та проникності базальної мембрани, що створює підґрунтя для розвитку мікроальбумінурії та протеїнурії. Таким чином, гемодинамічні та негемодинамічні ефекти All підтримують гіпотезу, що блокада рецепторів до All сприяє сповільненню прогресування ДН.

Ранньою ознакою розвитку патологічного процесу в нирках є збільшення ШКФ та розмірів нирок. Ці зміни виникають уже в дебюті захворювання і характеризуються як перша стадія діабетичної нефропатії за класифікацією С.Е. Mogensen, яка на сьогодні є найбільш прийнятною у клінічній практиці.

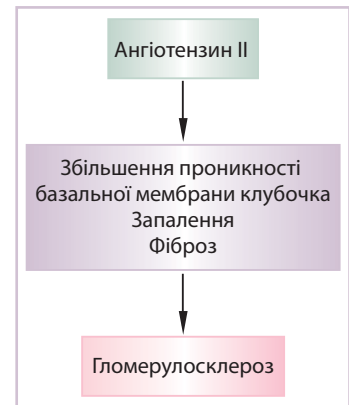


Рис. 3. Негемодинамічна роль ангіотензину II у пошкодженні клубочка

Таблиця 1. Класифікація діабетичної нефропатії С.Е. Mogensen

Стадія діабетичної нефропатії	Клініко-лабораторна характеристика	Терміни розвитку
1. Гіперфункція нирок	Збільшення швидкості клубочкової фільтрації (понад 140 мл/хв) Збільшення ниркового кровотоку Гіпертрофія клубочків Нормоальбумінурія (до 30 мг на добу)	3 моменту виникнення цукрового діабету
2. Стадія початкових структурних змін у нирках	Потовщення базальних мембран капілярів клубочків Експансія мезангіуму Висока швидкість клубочкової фільтрації Нормоальбумінурія	Розвивається через 2–5 років з моменту діагностики цукрового діабету
3. Початкова нефропатія	Мікроальбумінурія (30–300 мг на добу) Швидкість клубочкової фільтрації висока або нормальна Підвищення артеріального тиску	Розвивається через 5–15 років з моменту діагностики цукрового діабету
4. Виражена нефропатія	Протеїнурія (понад 500 мг на добу) Швидкість клубочкової фільтрації нормальна або помірно знижена Артеріальна гіпертензія При нефробоїпсії – склероз 50–80% клубочків	Розвивається через 10–25 років з моменту діагностики цукрового діабету
5. Хронічна ниркова недостатність	Зниження швидкості клубочкової фільтрації Збільшення концентрації креатиніну крові (понад 0,132 ммоль/л) Артеріальна гіпертензія	Розвивається через 20 років з моменту діагностики цукрового діабету або через 5–7 років після появи протеїнурії

Найбільш раннім клінічним проявом ДН є поява незначно збільшеної кількості альбумінів у сечі (мікроальбумінурія). Спочатку мікроальбумінурія має інтермітуючий характер. В подальшому за відсутності адекватного лікування персистуюча мікроальбумінурія призводить до невпинного зростання альбумінурії, появи протеїнурії та зниження ШКФ. У пацієнтів із ЦД 1-го типу тривалість прогресування мікроальбумінурії до стадії розгорнутої, клінічно значущої нефропатії становить близько 10–15 років. Мікроальбумінурія протягом життя виникає приблизно у 50% хворих на ЦД 1-го типу. У разі неадекватного лікування у половини пацієнтів протягом наступних 10 років розвивається термінальний ступінь ХНН, а протягом 20 років це ускладнення має місце у 75% хворих. Максимальний пік розвитку ДН припадає на термін перебігу ЦД від 15 до 20 років. У хворих на ЦД 2-го типу мікроальбумінурія виявляється приблизно так само часто, як у хворих на ЦД 1-го типу, проте протеїнурія розвивається частіше – у понад 30% хворих, а в деяких етнічних групах – більше ніж у 50% випадків. У проспективному дослідженні, проведеному у Великобританії, встановлено, що 25% пацієнтів на ЦД 2-го типу мали мікроальбумінурію протягом перших 10 років після встановлення діагнозу [4]. Водночас лише у 20% хворих на ЦД 2-го типу розвивається термінальний ступінь ХНН протягом наступних 20 років, більшість таких хворих гине від кардіоваскулярних ускладнень [4, 5].

Мікроальбумінурія (екскреція альбуміну в межах 30–300 мг на добу), є раннім маркером пошкодження нирок і предиктором прогресування ХНН та розвитку кардіоваскулярних ускладнень. Як правило, мікроальбумінурія розвивається лише після кількох років прогресування субклінічних, структурних і функціональних змін у нирках, внаслідок розвитку внутрішньоклубочкової гіпертен-

зії, порушення цілісності гломерулярної мембрани, порушення реабсорбції альбуміну і може вважатися найбільш раннім клінічним проявом тотальної ендотеліальної дисфункції. Мікроальбумінурія передуює переходу захворювання в розгорнуту стадію з вираженою протеїнурією, прискореним розвитком атеросклерозу і ендотеліальної дисфункції та істотним зростанням ризику пошкодження органів-мішеней [6]. За відсутності адекватного лікування у 80% пацієнтів із ЦД 1-го типу та 20–40% – із ЦД 2-го типу мікроальбумінурія переходить у макроальбумінурію. Rachmani та співавтори (2000 р.) в результаті 8-річного спостереження за 599 пацієнтами з ЦД 2-го типу виявили, що нирковий і кардіоваскулярний ризик прогресивно збільшується прогредієнтно зі збільшенням альбумінурії навіть у межах нормальних значень. Обговорюється питання, що визначення мікроальбумінурії як екскреції альбумінів від 30 до 300 мг на добу може бути недостатнім. Можливо, в майбутньому спеціальні більш чутливі методи дозволять виявляти неімунореактивний альбумін та продукти розпаду альбуміну, і вони стануть більш точними і ранніми індикаторами ниркового ушкодження.

Існують переконливі докази того, що мікроальбумінурія у хворих на ЦД є предиктором негативних серцево-судинних наслідків [7, 8]. В дослідженні HOPE збільшення співвідношення альбумін/креатинін на кожні 0,4 мг/ммоль/л додатково збільшувало ризик серцево-судинних подій на 5,9% (рис. 4) [9].

У дослідженні UKPDS проаналізовано значення мікроальбумінурії у прогресуванні ниркових ушкоджень у пацієнтів із ЦД 2-го типу [4]. Встановлено, що ризик прогресування від нормо- до мікроальбумінурії, від мікроальбумінурії до макроальбумінурії, від макроальбумінурії до ХНН становить від 2 до 3%. Це означає, що у 40% пацієнтів із ЦД 2-го типу при достатній тривалості життя розвинеться діабетична хвороба нирок.

Враховуючи значення мікроальбумінурії як маркера високого ризику ниркової недостатності та серцево-судинних ускладнень, рекомендації NKF/KDOQI (2007) та ADA (2008) щодо скринінгу на мікроальбумінурію пропонують проводити скринінг всім хворим на ЦД 1-го типу 1 раз на рік при тривалості хвороби 5 років і більше – при дебюті захворювання після пубертату, а також 1 раз на рік при дебюті захворювання в пубертатний період. Пацієнти з ЦД 2-го типу повинні проходити скринінг на мікроальбумінурію з моменту встановлення діагнозу.

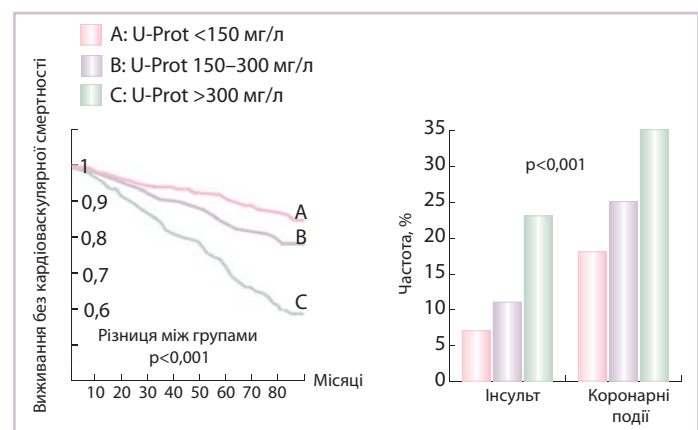


Рис. 4. Ризик виникнення інсульту і кардіоваскулярних ускладнень залежно від рівня протеїнурії при цукровому діабеті 2-го типу

Більшість пацієнтів із ДН мають артеріальну гіпертензію (АГ), яка визначається як рівень артеріального тиску (АТ) 130/80 мм рт.ст. і вище. АГ є доведеним фактором прогресування ДН, в той же час досягнення оптимального рівня АТ сповільнює ниркове пошкодження. Сучасні рекомендації з антигіпертензивної терапії у пацієнтів із ЦД (KDOQI, 2007) цільовим тиском вважають менший за 130/80 мм рт.ст., настанови ESC, EASD (2007) – менший за 125/75 мм рт.ст. у разі ураження нирок або протеїнурії, що перевищує 1 г/л.

З метою досягнення задовільного контролю АТ хворий на ЦД, як правило, потребує комбінації кількох гіпотензивних препаратів. Хворим на ЦД слід призначити інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) як складову частину гіпотензивного лікування при ЦД 1-го типу та блокатори рецепторів до ангіотензину II (БРА) – у пацієнтів із ЦД 2-го типу. У пацієнтів із ЦД 2-го типу та АГ БРА є препаратами першої лінії [7]. Максимальний органопротективний ефект цих препаратів відмічається у хворих на ЦД і ДН. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ), Міжнародне товариство гіпертензіологів (ISH), Об'єднаний національний конгрес США (JNC), Національний нирковий фонд (NKF) в своїх рекомендаціях одноставно визнали, що ІАПФ і БРА є препаратами першого ряду для лікування і попередження прогресування діабетичної хвороби нирок.

Першим БРА є лозартан, який селективно зв'язує рецептор I типу до АII. Ранні доклінічні дослідження на щурах з індукованою діабетичною і недіабетичною хворобою нирок підтвердили, що лозартан має ренопротективну дію і зменшує протеїнурію [18, 19]. У дослідженні на щурах з індукованою помірною гіперглікемією лозартан попереджував збільшення АТ та ШКФ порівняно з контрольною групою [18] та сприяв збереженню структури клубочка та його функції.

В експерименті на щурах із субтотальною нефректомією (Rosznik A. et al., 1999) було встановлено, що в умовах ХНН достовірно знижувався внутрішньонирковий синтез NO. Під впливом лозартану спостерігалася підвищення експресії NO-синтетаз у корковому шарі нирок, що є позитивним ефектом, оскільки дефіцит синтезу NO індукує нирковий фіброз шляхом активування синтезу колагену I типу в аферентних артеріолах і клубочках. J. Campistol та співавтори (1999) встановили, що лозартан підвищує синтез NO та зменшує активність перекисного окиснення ліпідів. Встановлено, що лозартан зменшує агрегацію тромбоцитів, діючи на рецептори до тромбоксану A2 (Diera J. et al., 1997).

У пацієнтів з АГ лозартан зменшує екскрецію альбуміну [20]. У хворих із різним ступенем ниркової недостатності – від помірного до важкого – лозартан ефективно знижує АТ та зменшує протеїнурію, не впливаючи на ШКФ [21]. Лозартан порівняно з амлодипіном також достовірно знижує протеїнурію у пацієнтів з недіабетичним ураженням нирок при одночасному достовірному зменшенні екскреції TGF- β з сечею [22]. Подібний антипротеїнуричний та протизапальний ефект під впливом лікування спостерігали у пацієнтів на IgA нефропатію [23]. У пацієнтів із ЦД 1-го типу лозартан знижував АТ та зменшував протеїнурію однаковою порівняно з ІАПФ мірою [24].

А.А. Zandberg та співавтори (2003 р.) у рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні із залученням 147 нормотензивних пацієнтів із ЦД 2-го типу та мікроальбумінурією після

5 тижнів лікування лозартаном спостерігали достовірне зменшення альбумінурії порівняно з плацебо ($p < 0,001$) [25].

Першим масштабним багатоцентровим плацебо-контрольованим дослідженням, в якому були доведені виражені нефропротективні властивості БРА, стало дослідження RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the AII Antagonist Losartan). Важливо зазначити, що до проведення дослідження RENAAL не було точно відомо, чим зумовлений сприятливий вплив ІАПФ на нирки: посиленням дії брадикініну чи блокадою синтезу АII?

Основною метою дослідження було вивчити нефропротективні властивості тривалої терапії лозартаном з оцінкою власне ниркових кінцевих точок: подвоєння креатиніну в крові, розвитку термінального ступеня ХНН, що визначається як потреба в діалізі чи трансплантації нирки або смерть у хворих на ЦД 2-го типу, ускладнений ДН. Додаткова мета полягала в оцінці здатності лозартану попереджувати серцево-судинні ускладнення – інфаркт міокарда та інсульт. Лікування проведено 1513 хворим в 250 медичних центрах 28 країн. Після контрольованого періоду тривалістю 6 тижнів, протягом якого проводилася базова антигіпертензивна терапія за виключенням ІАПФ і БРА, рандомізованим групам хворих призначався лозартан в дозі 50 мг на добу або плацебо. За необхідності доза лозартану збільшувалася до 100 мг на добу. В подальшому 93% пацієнтів в обох групах продовжували отримувати базову антигіпертензивну терапію, яка включала антагоністи кальцію (61–64%) – переважно дигідропіридинові, діуретики, блокатори β -адренорецепторів або препарати центральної дії. Метою антигіпертензивної терапії було досягнення цільового АТ $< 140/90$ мм рт.ст. Середній період спостереження становив 3,4 року. Критеріями включення хворих у дослідження були: вік 31–70 років, ЦД 2-го типу, протеїнурія понад 300 мг/л, рівень креатиніну в крові в межах 1,3–3,0 мг/дл. У дослідження були включені хворі з компенсованим ЦД, АГ і вираженою ДН.

Головним результатом дослідження RENAAL стало те, що лозартан зменшував ризик кінцевої комбінованої точки на 16% порівняно з групою плацебо (43,5% проти 47,1%, $p = 0,02$), особливо стосовно ниркових компонентів (рис. 5).

В результаті дослідження було встановлено, що в групі хворих, які отримували лозартан, ризик дворазового підвищення креатиніну зменшився на 25%, а ризик розвитку термінальної ниркової недостатності – на 28% порівняно з хворими, які отримували зви-

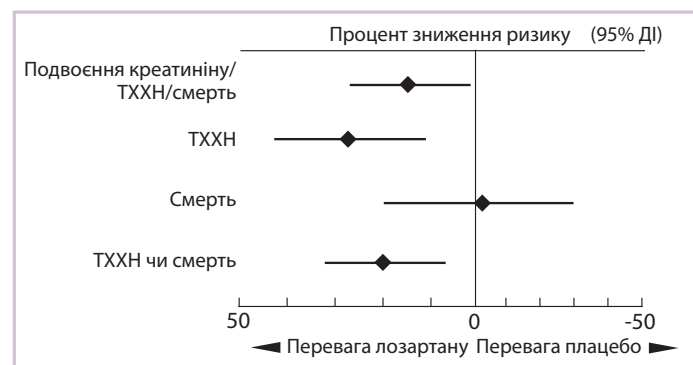


Рис. 5. RENAAL: сумарна первинна комбінована і клінічна кінцева точки
Примітка: ТХХН – хронічна хвороба нирок термінального ступеня

чайну антигіпертензивну терапію. Причому після корекції рівня АТ, досягнутої до кінця лікування, дана закономірність зберігалася. Одночасно у пацієнтів, які отримували лозартан, спостерігалось зменшення протеїнурії на 35% ($p < 0,001$) та істотне сповільнення темпів падіння ШКФ ($p = 0,010$) (рис. 6).

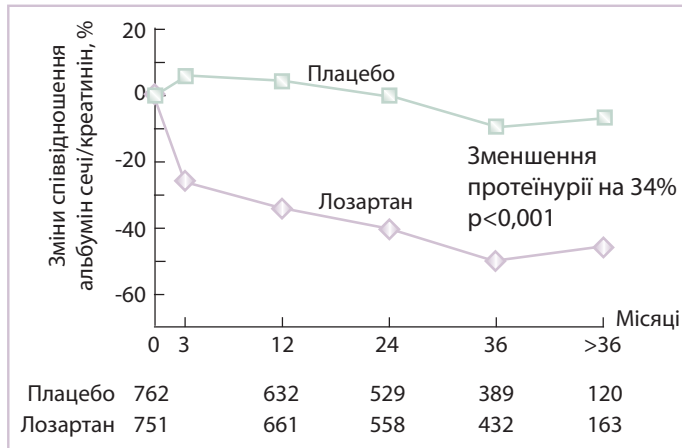


Рис. 6. RENAAL: зменшення протеїнурії при застосуванні лозартану

Важливо, що гіперкаліємія – поширений побічний ефект ІАПФ – спостерігалася у дослідженні RENAAL не часто – лише у 1,1% і 0,5% пацієнтів групи лозартану та плацебо відповідно. Отримані результати свідчать про те, що тривала терапія лозартаном справляє виражений нефропротективний, незалежний від антигіпертензивного ефекту, який проявляється у здатності гальмувати темп прогресування нефропатії і подовжувати термін настання термінального ступеня ниркової недостатності у хворих на ЦД 2-го типу, ускладнений нефропатією, і АГ. Цікавими виявилися також результати впливу лозартану на вторинні кінцеві точки: було відмічено статистично значущий позитивний вплив лозартану на зниження ризику госпіталізації з приводу дестабілізації серцевої недостатності (на 32%), що підтверджує роль активації PAC в генезі серцевої недостатності.

Як зазначалося, АІІ має гемодинамічні та негемодинамічні ефекти. Окрім впливу лозартану на АТ та внутрішньониркову гемодинаміку, його дія реалізується через блокування факторів росту, профібротичних та прозапальних ефектів АІІ [37]. В дослідженнях показано, що лозартан істотно зменшував концентрацію в плазмі профібротичного TGF- β у хворих на ЦД 2-го типу [28] та зменшував екскрецію з сечею TGF- β у пацієнтів з нефропатією [23]. Окрім властивого усім БРА ефекту блокування рецепторів I типу до АІІ, лозартан має інші молекулоспецифічні властивості, яких не мають інші БРА, зокрема – протизапальний, антиагрегантний ефект метаболіту лозартану EXP3179 [43] та урикозуричні дії лозартану [27, 44].

Антиагрегантний ефект лозартану опосередкований через блокаду рецепторів тромбоксану (Tx A_2) [45]. Це було доведено на експериментальній моделі з гіпертензивними щурами [46, 47]. Цей ефект є специфічним для лозартану, оскільки інші БРА кандесартан та вальсартан не мали антиагрегантного ефекту в експерименті на тваринах [47]. Антиагрегантної дії лозартану вдається досягти при застосуванні терапевтичних доз препарату [51]. У дослідженні за участі 9 пацієнтів з АГ лікування лозартаном у

дозі 50 мг на день протягом 4 тижнів істотно зменшувало агрегацію тромбоцитів на 25% ($p < 0,05$ порівняно з плацебо) [52]. Водночас інше дослідження за участі 19 пацієнтів з АГ, пролікованих терапевтичними дозами ІАПФ, не виявило впливу на агрегацію тромбоцитів [53]. Ці дослідження підтверджують, що антиагрегантний ефект лозартану відрізняє його від інших БРА та ІАПФ.

Добре відомо, що у хворих із ХНН спостерігається гіперурикемія. На сьогодні сечова кислота вважається уремичним токсином, що сприяє прогресуванню уремичної кардіоміопатії та пошкодженню серцевого м'язу.

В дослідженні, в ході якого вивчали вплив сечової кислоти на прогресування ХНН, встановлено, що сечова кислота збільшувала АТ, протеїнурію та ниркову дисфункцію і була важливим медіатором прогресування хвороби нирок [54]. Лозартан знижує концентрацію сечової кислоти в сироватці, що не характерно для інших БРА. У дослідженні із залученням 445 хворих на ЦД 2-го типу та АГ після лікування лозартаном протягом 6 місяців спостерігалось достовірне зниження рівня сечової кислоти (5%, $p = 0,001$ порівняно з вихідним рівнем) та зниження добової екскреції альбуміну (42%, $p = 0,001$ порівняно з вихідним рівнем) [27]. Більше того, подальший аналіз даних дослідження RENAAL показав, що рівень сечової кислоти в групі хворих, пролікованих лозартаном, мав тенденцію до зниження порівняно з плацебо в процесі лікування, а через 24 місяці лікування ця різниця набувала статистичної значимості (7,24 проти 7,59, $p < 0,05$) [44]. Водночас низка інших досліджень не підтвердила гіпоурикемічний ефект інших БРА [55, 56].

Отже, згідно з отриманими переконливими даними БРА лозартан може істотно покращувати перебіг нефропатії у хворих на ЦД 2-го типу з АГ.

На сьогодні в Україні зареєстрований препарат лозартану Сентор («Гедеон Ріхтер»), для якого характерні висока якість та добрі фармакоекономічні властивості. Сентор може бути з успіхом використаний у лікуванні ДН з антигіпертензивною та ренопротективною метою.

Таким чином, на сучасному етапі препаратами вибору у лікуванні ДН є ІАПФ та БРА. У всіх міжнародних дослідженнях, в яких дані препарати порівнювалися з іншими класами антигіпертензивних препаратів, переконливо доведено, що при однаковому антигіпертензивному ефекті ІАПФ та БРА мають значно більш виражені ренопротективні властивості.

Метою нашої роботи було оцінити антипротеїнуричну та метаболічну ефективність застосування генеричного лозартану – препарату Сентор («Гедеон Ріхтер») у хворих на ХНН III стадії на фоні ЦД 2-го типу. У дослідження було включено 15 хворих з ХНН II стадії, ДН та АГ віком від 47 до 62 років (середній вік – $56,01 \pm 2,59$ року), у яких не було досягнуто цільових значень АТ в результаті застосування антагоністів кальцію або блокаторів β -адренорецепторів і діуретика протягом попереднього етапу лікування. Серед хворих переважали жінки – 9 (60%). За стандартними методиками визначали добову протеїнурію, ШКФ за формулою Cockcroft-Gault, в крові хворих визначали рівні сечовини, креатиніну, глюкози, холестерину, натрію, калію та сечової кислоти. Вимірювання офісного середнього систолічного і діастолічного АТ проводили згідно з рекомендаціями Американської асоціації кардіологів: тричі з інтервалом 2 хвилини в стані спокою і в положенні сидячи

Таблиця 2. Динаміка клініко-лабораторних і інструментальних показників у хворих на діабетичну нефропатію під впливом лікування лозартаном

Показник	До лікування	Після лікування	p
Систолічний артеріальний тиск, мм рт.ст.	169,5±5,8	133,57±1,58	<0,01
Діастолічний артеріальний тиск, мм рт.ст.	98,9±2,2	80,95±1,10	<0,01
Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв	52,84±3,26	50,56±2,84	>0,05
Сечовина, ммоль/л	17,65±4,06	17,39±2,01	>0,05
Креатинін, ммоль/л	0,221±0,010	0,210±0,012	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,14±0,26	5,01±0,10	>0,05
Холестерин загальний, ммоль/л	6,35±1,14	5,93±0,98	>0,05
Тригліцериди, ммоль/л	1,64±0,04	1,55±0,03	>0,05
Натрій, ммоль/л	138,33±0,58	135,23±0,44	<0,05
Калій, ммоль/л	4,66±0,05	4,71±0,05	>0,05
Сечова кислота, ммоль/л	0,594±0,085	0,369±0,075	<0,05
Протеїнурія, г на добу	1,95±0,35	0,39±0,15	<0,01

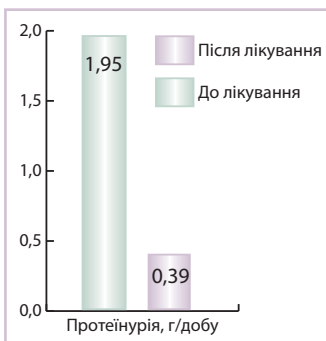


Рис. 7. Динаміка протеїнурії під впливом лікування препаратом Сентор

за допомогою ртутного сфігмоманометра. На початку лікування ШКФ у обстежених хворих становила 52,84±3,26 мл/хв. Пацієнтам призначався препарат Сентор у дозі 50 мг один раз на добу на доповнення до лікування іншими групами антигіпертензивних препаратів. Якщо через 4 тижні лікування цільового АТ не досягали, дозу Сентору збільшували до 100 мг 1 раз на добу. В процесі лікування вивчали рівні креатиніну, сечовини, калію, сечової кислоти у сироватці крові, величину добової екскреції білка, ШКФ до лікування, через 1 і 3 місяці. Оцінку ефективності терапії здійснювали за динамікою вказаних показників, динамікою АТ.

В таблиці 2 представлена динаміка середніх величин клініко-лабораторних і інструментальних показників, що вивчалися, у обстежених хворих у процесі лікування.

Встановлено, що призначення Сентору протягом 3 місяців сприяло достовірному зниженню систолічного АТ з 169,5±5,8 до 133,57±1,58 мм рт.ст., а також діастолічного АТ з 98,9±2,2 до 80,95±1,10 мм рт.ст. Цільового АТ було досягнуто у 13 (86,7%) хворих.

Дослідження динаміки протеїнурії виявило істотний регрес добової екскреції білка під впливом лікування Сентором до 0,39±0,15 г на добу (p<0,01). Після проведеного лікування рівень протеїнурії зменшився на 80% (рис. 7).

Виявлено достовірне зниження рівня сечової кислоти після проведеного лікування, що співпадає з даними інших авторів та підтверджує гіпоурикемічний ефект лозартану [55, 56].

Не виявлено істотного впливу застосованого медикаментозного лікування на рівні глюкози, загального холестерину, тригліцеридів, що свідчить про метаболічну нейтральність препарату. Суттєвих змін рівнів калію і натрію в сироватці крові в ході лікування не було відмічено (p>0,05 для всіх пар показників). Лікування лозартаном також істотно не впливало на ШКФ.

Таким чином, лозартан (Сентор) може успішно використовуватися в лікуванні хворих на діабетичну нефропатію на фоні ЦД 2-го типу, поєднаного з артеріальною гіпертензією, протеїнурією та гіперурикемією. Препарат добре переноситься хворими, не викликає метаболічних побічних ефектів.

В цілому, застосування БРА є ефективним, безпечним та дозволяє зупинити прогресування хронічної хвороби нирок у пацієнтів із ЦД 2-го типу.

Література

1. US renal data system. USRDS 1999 annual data report. – Bethesda MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, 1999.
2. Valderrabano F., Berthoux F.C., Jones E.H., Mehls O. Report on management of renal failure in Europe, XXV, 1994 end stage renal disease and dialysis report. The EDTA-ERA Registry. European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association // Nephrol. Dial. Transplant. – 1996. – Vol. 11 (Suppl. 1). – P. 2–21.
3. Xue J.L., Ma J.Z., Louis T.A., Collins A.J. Forecast of the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2010 // J. Am. Soc. Nephrol. – 2001. – Vol. 12. – P. 2753–2758.
4. Adler A.I., Stevens R.J., Manley S.E. et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64) // Kidney Int. – 2003. – Vol. 63. – P. 225–232.
5. American Diabetes Association. Diabetic Nephropathy // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26 (Suppl. 1). – S94–S98.
6. Abdi R., Brenner B.M. The nephropathy of type 2 diabetes: introduction. In: Mogensen C.E., ed. Diabetic nephropathy in type 2 diabetes. – London: Science Press Ltd, 2003. – P. 1–4.
7. European Society of Hypertension Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens. – 2003. – Vol. 21. – P. 1011–1053.
8. Hollenberg N.K., Osei S.Y., Lansang M.C. et al. Salt intake and non-ACE pathways for intrarenal angiotensin II generation in man // J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst. – 2001. – Vol. 2. – P. 14–18.
9. Osei S.Y., Price D.A., Laffel L.M. et al. Effect of angiotensin II antagonist eprosartan on hyperglycemia-induced activation of intrarenal renin-angiotensin system in healthy humans // Hypertension. – 2000. – Vol. 36. – P. 122–126.
10. Williams B. The renin-angiotensin system and the pathogenesis of diabetic nephropathy. In: Mogensen C.E., ed. Diabetic nephropathy in type 2 diabetes. – London: Science Press Ltd, 2003. – P. 57–70.
11. Blantz R.C., Gabbai F.B. Effect of angiotensin II on glomerular hemodynamics and ultrafiltration coefficient // Kidney Int. Suppl. – 1987. – Vol. 20. – S108–S111.
12. Gilbert R.E., Cox A., Wu L.L. et al. Expression of transforming growth factor-β1 and type IV collagen in the renal tubulointerstitium in experimental diabetes: effects of ACE inhibition // Diabetes. – 1998. – Vol. 47. – P. 414–422.
13. Jaimes E.A., Galceran J.M., Raij L. Angiotensin II induces superoxide anion production by mesangial cells // Kidney Int. – 1998. – Vol. 54. – P. 775–784.
14. Ruggenenti P., Perna A., Gherardi G. et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria // Lancet. – 1999. – Vol. 354. – P. 359–364.
15. Jafar T.H., Schmid C.H., Landa M. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data // Ann. Intern. Med. – 2001. – Vol. 135. – P. 73–87.
16. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P., Rohde R.D. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy // N. Engl. J. Med. – 1993. – Vol. 329. – P. 1456–1462.
17. Viberti G., Mogensen C.E., Groop L.C., Pauls J.F. Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. European Microalbuminuria Captopril Study Group // JAMA. – 1994. – Vol. 271. – P. 275–279.
18. Remuzzi A., Perico N., Amuchastegui C.S. et al. Short- and long-term effect of angiotensin II receptor blockade in rats with experimental diabetes // J. Am. Soc. Nephrol. – 1993. – Vol. 4. – P. 40–49.

19. Lafayette R.A., Mayer G., Park S.K., Meyer T.W. Angiotensin II receptor blockade limits glomerular injury in rats with reduced renal mass // *J Clin. Invest.* – 1992. – Vol. 90. – P. 766–771.
20. Holdaas H., Hartmann A., Berg K.J. et al. Renal effects of losartan and amlodipine in hypertensive patients with non-diabetic nephropathy // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1998. – Vol. 13. – P. 3096–3102.
21. Toto R., Shultz P., Raij L. et al. Efficacy and tolerability of losartan in hypertensive patients with renal impairment // *Hypertension.* – 1998. – Vol. 31. – P. 684–691.
22. Praga M., Andrade C.F., Luno J. et al. Antiproteinuric efficacy of losartan in comparison with amlodipine in non-diabetic proteinuric renal diseases: a double-blind, randomized clinical trial // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2003. – Vol. 18. – P. 1–8.
23. Park H.C., Xu Z.G., Choi S. et al. Effect of losartan and amlodipine on proteinuria and transforming growth factor- β 1 in patients with IgA nephropathy // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2003. – Vol. 18. – P. 1115–1121.
24. Andersen S., Tarnow L., Rossing P. et al. Renoprotective effects of angiotensin II receptor blockade in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy // *Kidney Int.* – 2000. – Vol. 57. – P. 601–606.
25. Zandbergen A.A., Baggen M.G., Lamberts S.W. et al. Effect of losartan on microalbuminuria in normotensive patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized clinical trial // *Ann. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 139. – P. 90–96.
26. Chan J.C., Critchley J.A., Tomlinson B. et al. Antihypertensive and anti-albuminuria effects of losartan potassium and felodipine in Chinese elderly hypertensive patients with or without non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Am. J. Nephrol.* – 1997. – Vol. 17. – P. 72–80.
27. Lozano J.V., Llisterri J.L., Aznar J., Redon J. Losartan reduces microalbuminuria in hypertensive microalbuminuric type 2 diabetics // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2001. – Vol. 16 (Suppl. 1). – P. 85–89.
28. Esmatjes E., Flores L., Inigo P. et al. Effect of losartan on TGF- β 1 and urinary albumin excretion in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2001. – Vol. 16 (Suppl. 1). – P. 90–93.
29. Lacourciere Y., Belanger A., Godin C. et al. Long-term comparison of losartan and enalapril on kidney function in hypertensive type 2 diabetics with early nephropathy // *Kidney Int.* – 2000. – Vol. 58. – P. 762–769.
30. Brenner B.M., Cooper M.E., 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. – Vol. 345. – P. 861–869.
31. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359. – P. 995–1003.
32. Lindholm L.H., Ibsen H., Dahlöf B. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359. – P. 1004–1010.
33. Lindholm L.H., Dahlöf B., Edelman J.M. et al. Effect of losartan on sudden cardiac death in people with diabetes: data from the LIFE study // *Lancet.* – 2003. – Vol. 362. – P. 619–620.
34. Lindholm L.H., Ibsen H., Borch-Johnsen K. et al. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study // *J. Hypertens.* – 2002. – Vol. 20. – P. 1879–1886.
35. 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. – Vol. 345. – P. 851–859.
36. 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. – Vol. 345. – P. 870–878.
37. Zanello M.-T., Ribeiro A.B. The role of angiotensin II antagonism in type 2 diabetes mellitus: a review of renoprotection studies // *Clin. Ther.* – 2002. – Vol. 24. – P. 1019–1034.
38. Mogensen C.E., Neldam S., Tikkanen I. et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study // *BMJ.* – 2000. – Vol. 321. – P. 1440–1444.
39. Nakao N., Yoshimura A., Morita H. et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial // *Lancet.* – 2003. – Vol. 361. – P. 117–124.
40. Doggrel S.A. Class benefits of AT1 antagonists in type 2 diabetes with nephropathy // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2002. – Vol. 3. – P. 625–628.
41. Viberti G., Wheeldon N.M. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 672–678.
42. Sharma K., Eltayeb B.O., McGowan T.A. et al. Captopril-induced reduction of serum levels of transforming growth factor-beta1 correlates with long-term renoprotection in insulin-dependent diabetic patients // *Am. J. Kidney. Dis.* – 1999. – Vol. 34. – P. 818–823.
43. Kramer C., Sunkomat J., Witte J. et al. Angiotensin II receptor-independent anti-inflammatory and antiaggregatory properties of losartan: role of the active metabolite EXP3179 // *Circ. Res.* – 2002. – Vol. 90. – P. 770–776.
44. Appel G.B., Radhakrishnan J., Avram M.M. et al. Analysis of metabolic parameters as predictors of risk in the RENAAL study // *Diabetes Care.* – 2003. – Vol. 26. – P. 1402–1407.
45. Chlopicki S., Koda M., Chabielska E. et al. Antiplatelet action of losartan involves TXA2 receptor antagonism but not TXA2 synthase inhibition // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2000. – Vol. 51. – P. 715–722.
46. Li P., Ferrario C.M., Brosnihan K.B. Losartan inhibits thromboxane A2-induced platelet aggregation and vascular constriction in spontaneously hypertensive rats // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1998. – Vol. 32. – P. 198–205.
47. Jimenez A.M., Monton M., Garcia R. et al. Inhibition of platelet activation in stroke-prone spontaneously hypertensive rats: comparison of losartan, candesartan, and valsartan // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 37. – P. 406–412.
48. Monton M., Jimenez A., Nunez A. et al. Comparative effects of angiotensin II AT-1-type receptor antagonists in vitro on human platelet activation // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2000. – Vol. 35. – P. 906–913.
49. Nunez A., Gomez J., Zalba L.R. et al. Losartan inhibits in vitro platelet activation: comparison with candesartan and valsartan // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2000. – Vol. 1. – P. 175–179.
50. Guerra-Cuesta J.I., Monton M., Rodriguez-Feo J.A. et al. Effect of losartan on human platelet activation // *J. Hypertens.* – 1999. – Vol. 17. – P. 447–452.
51. Kramer C., Sunkomat J., Witte J. et al. Angiotensin II receptor-independent anti-inflammatory and antiaggregatory properties of losartan: role of the active metabolite EXP3179 // *Circ. Res.* – 2002. – Vol. 90. – P. 770–776.
52. Levy P.J., Yunis C., Owen J. et al. Inhibition of platelet aggregability by losartan in essential hypertension // *Am. J. Cardiol.* – 2000. – Vol. 86. – P. 1188–1192.
53. Moser L., Callahan K.S., Cheung A.K. et al. ACE inhibitor effects on platelet function in stages I-II hypertension // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1997. – Vol. 30. – P. 461–467.
54. Kang D.H., Nakagawa T., Feng L. et al. A role for uric acid in the progression of renal disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2002. – Vol. 13. – P. 2888–2897.
55. Wurzner G., Gerster J.C., Chioloro A. et al. Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricaemia and gout // *J. Hypertens.* – 2001. – Vol. 19. – P. 1855–1860.
56. Ison B.E., Martin D.E., Boike S.C., Jorkasky D.K. The effects of eprosartan, an angiotensin II AT1 receptor antagonist, on uric acid excretion in patients with mild to moderate essential hypertension // *J. Clin. Pharmacol.* – 1998. – Vol. 38. – P. 437–441.