

Сравнение антагонистов ангиотензиновых рецепторов с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента у больных сахарным диабетом 2 типа с нефропатией (исследование DETAIL)

М.В. Шестакова, Е.Н. Шамаева

ГУ Эндокринологический научный центр
(дир. – акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

Распространенность сахарного диабета (СД) достигла уровня эпидемии, поэтому пациентам и врачам очень часто приходится противостоять его осложнениям. Ожидается, что к 2010 г. число больных с терминальной почечной недостаточностью вследствие диабетической нефропатии (ДН) удвоится.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) являются признанными препаратами выбора для лечения артериальной гипертонии у больных СД. Они конкурентно блокируют систему ренин-ангиотензина (РАС), снижают внутриклубочковое давление, замедляя прогрессирование микроальбуминурии в протеинурию. Результаты многочисленных клинических исследований доказали способность иАПФ замедлять прогрессирование ДН независимо от эффекта снижения АД.

В течение последних 5-7 лет появилась новая группа препаратов, эффективно угнетающих активность локальных РАС тканей путем блокады рецепторов к ангиотензину II. Они носят название антагонистов рецепторов к ангиотензину (АРА). В настоящее время на мировом рынке АРА представлены следующими препаратами: Лозартан (Козартан), Валсартан (Диован), Ирбесартан (Апровель), Телмисартан (Микардис) и др.

В течение всего времени существования нового класса препаратов идут дебаты в отношении преимуществ иАПФ или АРА как нефро- и кардиопротекторов у больных с факторами риска ИБС, особенно у больных СД.

Исследования RENAAL [2] и IDNT [3] с использованием АРА лозартана и ирбесартана при СД 2 типа с нефропатией показали их способность снижать риск развития терминальной стадии ХПН (потребности в гемодиализе или трансплантации почки) и риск удвоения концентрации креатинина плазмы независимо от снижения уровня АД.

Впервые исследование DETAIL (Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril) поставило задачу сравнить обе группы препаратов и дать ответ на вопрос: есть ли преимущества у АРА (телмисартан) перед иАПФ (эналаприл) в лечении ДН у больных сахарным диабетом 2 типа? DETAIL является проспективным двойным слепым рандомизированным многоцентровым исследо-

ванием, проведенным в 39 центрах северной Европы. Исследование вели академические специалисты, руководство и координацию осуществлял независимый научный комитет.

Цель исследования – сравнить влияние длительного приема (в течение 5 лет) телмисартана и эналаприла на изменение скорости клубочковой фильтрации у больных СД 2 типа с ДН.

В исследование были включены 250 больных СД 2 типа в возрасте от 35 до 80 лет.

Критериями включения были лечение диетой, или диетой с приемом пероральных сахароснижающих препаратов (не менее 1 года), или на инсулинотерапии с предшествующим лечением пероральными сахароснижающими препаратами (в течение также не менее 1 года). Пациенты на инсулинотерапии включались в исследование при условии дебюта заболевания после достижения 40-летнего возраста и индекса массы тела (ИМТ) в момент постановки диагноза более 25 кг/м². Все пациенты имели артериальную гипертонию I или II степени, с АД при первом визите не более 180/95 мм рт. ст. после приема ингибиторов иАПФ в течение не менее 3 мес до включения в исследование. Также критериями включения были повышенный уровень экскреции альбумина с мочой (среднее значение 3 последовательных утренних определений) от 11 до 999 мкг/мин, по крайней мере, с двумя показателями более 10 мкг/мин (при норме до 10 мкг/мин); уровень HbA_{1c} менее 12%; уровень креатинина менее 141 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) более 70 мл/мин · 1,73м² поверхности тела.

Критериями исключения являлись любое состояние пациента (кроме сердечно-сосудистого заболевания), которое может привести к снижению продолжительности жизни, а также аллергическая реакция на исследуемые препараты или йогексол.

Дизайн исследования. Период скрининга составлял 1 мес, в течение которого пациенты продолжали получать ранее назначенную антигипертензивную терапию с обязательным включением в нее иАПФ. Затем прием иАПФ прекращался, проводилась рандомиза-

ция пациентов по двойному слепому методу на 2 группы, получавшую 40 мг телмисартана 1 раз в день и получавшую 10 мг эналаприла 1 раз в день с обязательной титрацией дозы через 4 нед до 80 мг 1 раз в день и 20 мг 1 раз в день соответственно. По усмотрению специалиста, доза исследуемого препарата могла быть уменьшена после 2 мес лечения, последующее увеличение не разрешалось. Другие антигипертензивные препараты (не иАПФ или АРА) добавляли через 2 мес, если систолическое АД превышало 160 мм рт. ст. или диастолическое АД превышало 100 мм рт. ст. Первоначально целевое давление было менее 160/90 мм рт. ст., но с изменением местных и национальных целевых значений АД был разрешен постепенный переход к более низкому целевому уровню АД.

Оценка эффективности. Анализ результатов проводился централизованно. Конечной первичной точкой являлась СКФ (рассчитанная по клиренсу йогексола) через 5 лет от начала исследования. Вторичными конечными точками были ежегодная динамика СКФ, уровень экскреции альбумина с мочой (среднее значение 3 последовательных утренних определений), уровень сывороточного креатинина, уровень АД; частота клинических событий (терминальная почечная недостаточность, инфаркт миокарда, инсульт, застойная сердечная недостаточность); смерть по любой причине; частота побочного действия лекарственных средств; клинически значимое ухудшение лабораторных данных.

Результаты

Исходные характеристики 250 пациентов не отличались в обеих группах (табл. 1). Исследование завершили 82 из 120 больных (68%) из группы телмисартана и 86 из 120 пациентов (66%) из группы эналаприла.

Основной причиной прекращения приема препаратов в обеих группах послужили побочные эффекты у 20 человек (17%) в группе телмисартана и 30 человек (23%) в группе эналаприла. По другим причинам не закончили исследование 32 пациента (18 из группы телмисартана и 14 из группы эналаприла): расторжение соглашения (n=12 пациентов), non-compliance (n=9), недостаточная эффективность по оценке местного исследователя (n=3), убыль (n=2), другие причины (n=6).

Первичная конечная точка. При анализе всех пациентов, принимавших участие в исследованиях, среднее снижение СКФ через 5 лет в группе телмисартана было $17,9 \text{ мл/мин} \cdot 1,73 \text{ м}^2$, в группе эналаприла — $14,9 \text{ мл/мин} \cdot 1,73 \text{ м}^2$, что достоверно не различалось. Таким образом, телмисартан оказывал равное по эффективности нефропротективное действие, сопоставимое с действием эналаприла (рис. 1).

Вторичные конечные точки. Ежегодное снижение

Таблица 1

Исходная характеристика пациентов		
Параметры	Группа телмисартана (n=120)	Группа эналаприла (n=130)
Возраст, лет	61,2±8,5	60,0±9,1
Пол, м, %	87 (72,5)	95 (73,1)
ИМТ, кг/м ²	30,8±4,4	30,6±5,1
Систолическое АД, мм рт.ст.	152,6±16,6	151,6±15,8
Диастолическое АД, мм рт.ст.	85,4±8,8	85,9±7,8
Медиана длительности артериальной гипертензии, лет	8,0	5,5
СКФ, мл/мин • 1,73 м ²	91,4±21,5	94,3±22,1
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	90,2±18,6	87,5±17,7
Медиана альбуминурии, мкг/мин	46,2	60,0
Микроальбуминурия, n, %	98 (81,7)	106 (81,5)
Макроальбуминурия, n, %	22 (18,3)	23 (17,7)
Холестерин, ммоль/л	5,8±1,1	5,7±1,0
HbA1c, %	8,4±1,4	8,3±1,5

скорости клубочковой фильтрации было одинаковым в обеих группах — 7,6; 5,6 и 3,6 мл/мин • 1,73 м² через 1, 2 и 3 года соответственно и незначительное через 4 и 5 лет (см. рис. 1).

Ежегодные изменения альбуминурии были высоко вариабельны, в среднем изменение в группах было небольшим (табл. 2).

Через 5 лет приема телмисартана средний уровень систолического давления снизился на 6,9 мм рт. ст., при приеме эналаприла — на 2,9 мм рт. ст. В конце исследования систолическое АД у 75% пациентов было ниже 160 мм рт. ст., у 42% — ниже 140 мм рт. ст., не различаясь значительно между группами (рис. 2).

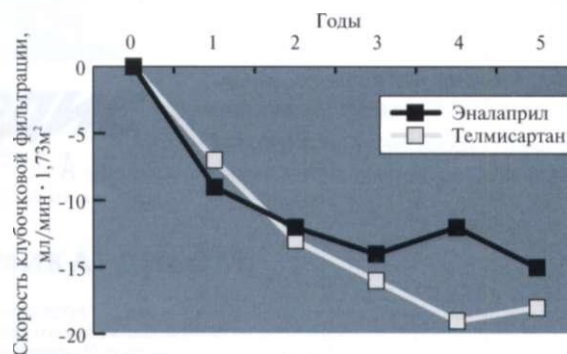


Рис. 1. Изменение скорости клубочковой фильтрации.

Таблица 2

Вторичные конечные точки через 5 лет лечения		
Конечная точка	Изменения от исходного уровня	
	группа телмисартана	группа эналаприла
Прирост креатинина сыворотки, мкмоль/л	8,84	8,84
Соотношение исходного уровня альбуминурии к конечному определению	1,03	0,99

В каждой группе наблюдалось по 6 инсультов и по 2 случая повышения уровня креатинина (менее чем 200 мкмоль/л). Нестабильная стенокардия зафиксирована в 9 случаях в группе телмисартана и в 7 – в группе эналаприла; нефатальный инфаркт миокарда – в 9 и 6 случаях соответственно. Умерли в обеих группах по 6 человек, в том числе от сердечно-сосудистых болезней – 3 и 2 соответственно.

Заключение

Впервые в исследовании DETAIL было проведено прямое сравнение антигипертензивной и нефропротективной активности препаратов телмисартана и эналаприла у больных СД 2 типа с нефропатией. Результаты исследования продемонстрировали полную идентичность органопротективных эффектов обоих препаратов в течение 5 лет наблюдения у больных СД 2 типа с разной выраженностью ДН. При этом переносимость телмисартана была значимо выше, чем эналаприла. Эти данные позволяют

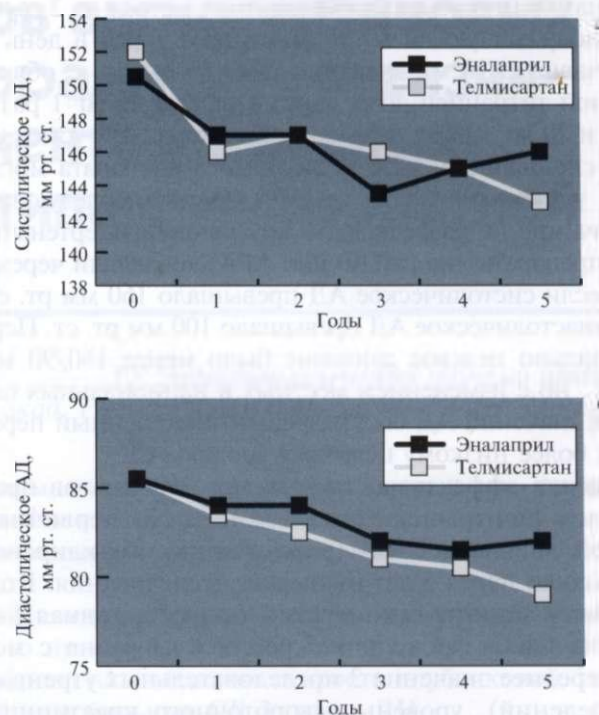


Рис.2. Изменение систолического (а) и диастолического (б) артериального давления.

считать телмисартан препаратом выбора в лечении диабетической нефропатии при СД 2 типа.

Таким образом, арсенал врачей пополнился новой группой препаратов – антагонистами рецепторов к ангиотензину II, которая не уступает по силе нефропротективного эффекта хорошо известной ранее группе ингибиторов АПФ.

Литература

1. Barnett A., Bain S., Bouter P. Et al. Angiotensin-Receptor Blockade versus Converting-Enzyme Inhibition in Type 2 Diabetes and Nephropathy // N Engl. J Med.-2004.-Vol.351.-P.1952-1961.
2. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving H-H, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S. 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.
3. Rodby R., Rohde R., Clarke W., et al. The Irbesartan Type II Diabetic Nephropathy Trial: study design and baseline patient characteristics // Nephrol. Dial. Transplant.- 2000.-Vol.15.-P.487-497.