Влияние антагониста рецепторов ангиотензина II лозартана на состояние почек и сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом типа 2 с нефропатией

М.В. Шестакова, М.Ш Шамхалова,
Л.А. Чугунова, А.С. Северина

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

Диабетическая нефропатия (ДН), приводящая к развитию хронической почечной недостаточности (ХПН), уже многие годы занимает 1-2-е место по распространенности в развитых странах мира в структуре заболеваний почек различной этиологии. Так, в США, по данным на 2001 г., среди больных с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом, почти 50% составляют больные сахарным диабетом (СД).

Установлено, что в прогрессировании ДН лидирующую роль играет гиперактивность тканевой (в том числе локально почечной) ренин-ангиотензиновой системы. Поэтому блокада этой системы может оказывать выраженный нефропротективный эффект при СД. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) уже давно вошли в практику врачей нефрологов и диабетологов как препараты, обладающие максимальным нефропротективным действием вследствие блокады синтеза тканевого ангиотензина II. Логично было предположить наличие такого же действия у другой группы препаратов со схожим действием – антагонистов рецептора ангиотензина II (АРА). Одним из представителей этой группы препаратов является **лозартан**, для которого как в экспериментальных, так и в небольших клинических исследованиях был доказан выраженный нефропротективный эффект (снижение транскапиллярного клубочкового давления, протеинурии и индекса гломерулосклероза).

Поскольку в мировой литературе крайне мало данных о возможностях профилактики прогрессирования ДН у больных СД типа 2, было предложено изучить нефропротективный эффект лозартана у этой категории больных СД. Именно таким целям служило проведенное с 1997 по 2001 г. исследование **RENAAL**.

Исследование RENAAL (The Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) являлось двойным слепым рандомизированным плацебоконтролируемым многоцентровым исследованием для оценки нефропротективного эффекта лозартана. В исследование были включены 1513 больных СД типа 2 с нефропатией. Оно проводилось в 250 центрах 28 стран Европы, Азии, Центральной, Южной и Северной Америки. В России исследовательские центры были представлены Эндокринологическим научным центром РАМН (Москва) (главный исследователь-профессор М.В. Шестакова) и СПбГМУ им. И.П. Павлова (С.-Петербург) (главный исследователь – доцент А.Г. Залевская).

Цели исследования

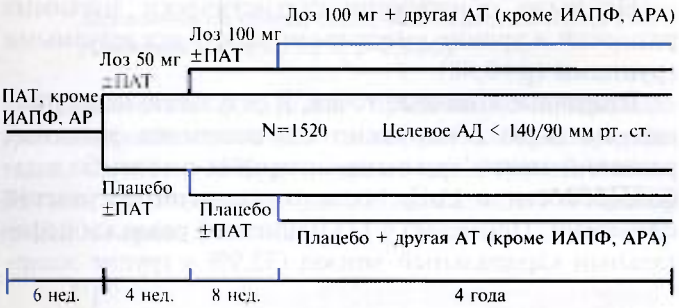
1. Установить, уменьшает ли лозартан по сравнению с плацебо число больных СД 2, у которых за время наблюдения происходит увеличение уровня креатинина плазмы в 2 раза, развивается терминальная стадия хронической почечной недостаточности, (требующая лечения диализом или трансплантации почки) или летальный исход.
2. Изучить эффект лозартана в сравнении с плацебо на заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистой патологии, уровень протеинурии, переносимость и безопасность препарата.
3. Оценить влияние лозартана на качество жизни больных и снижение затрат на лечение.

Дизайн исследования

Период скрининга составлял 6 недель, в течение которого пациенты проходили обследование для оценки состояния функции почек и сердечно-сосудистой системы. Тем пациентам, которые на протяжении 4 нед. до начала исследования получали терапию ингибиторами АПФ или АРА, на время скрининга эта терапия отменялась и могли быть назначены антигипертензивные препараты из других групп. Пациенты, ранее не получавшие ингибиторы АПФ или АРА, продолжали антигипертензивную

терапию. На 6-м визите (после 6 нед. скрининга) производилась рандомизация пациентов по двойному слепому методу на 2 группы: группу, получающую лозартан 50 мг, и группу, получающую плацебо. Пациентам со склонностью к гипотензии назначали 25 мг лозартана или плацебо. В дальнейшем при необходимости проводили коррекцию дозы тестируемого препарата или добавляли к терапии другие антигипертензивные препараты, исключая ингибиторы АПФ и АРА. Целевым значением АД был уровень менее 140/90 мм рт. ст. На протяжении всего периода наблюдения пациенты получали стандартное лечение по поводу диабета, регулярно посещали клинику каждые 3 месяца для оценки эффективности проводимой терапии, проведения физикального и лабораторного обследования, выявления побочных эффектов (см. схему).

Дизайн исследования RENAAL



ПАТ – предшествующая антигипертензивная терапия, ИАПФ – ингибиторы АПФ, АРА – антагонисты рецептора ангиотензина II, Лоз - лозартан

Изначально планировалась продолжительность исследования 3,5 года с момента включения последнего пациента, в этой ситуации общее время наблюдения составило бы 4,5 года. Однако исследование было прекращено раньше (10.02.2001) в результате анонимного голосования этического комитета, чье решение было основано на том, что недопустимо больным с имеющейся ДН не назначать ингибиторы АПФ (которые по дизайну исключались из исследования), поскольку эти препараты обладают доказанными нефро- и кардиопротективными эффектами. Таким образом, время наблюдения в среднем составило 3,4 года (2,3-4,6).

Пациенты. В исследование включали мужчин и женщин в возрасте от 31 года до 70 лет с СД типа 2 и нефропатией. **Критериями включения** являлись: наличие СД типа 2 ; наличие белка в анализе мочи при начальном визите, уровень соотношения альбумин/креатинин мочи ⩾300 мг/л (25 мг/ммоль); уровень креатинина сыворотки в пределах 115-265 мкмоль/л. Уровень систолического АД у пациентов на первом визите должен был быть не более 200 мм рт. ст и не менее 100 мм рт. ст. Уровень HbA1c не более 12%. **Критериями исключения** являлись: СД типа 1, прием пациентом ингибиторов АПФ или АРА более 5 лет (при сроке менее 5 лет терапия должна быть прекращена на 6 недель), наличие в анамнезе острого инфаркта миокарда или операции аорто-коронарного шунтирования в течение последнего месяца, острого нарушения мозгового кровообращения или коронарной ангиопластики в течение 6 мес. Из исследования исключались пациенты с нестабильной стенокардией, стенозом почечных артерий, первичным гиперальдостеронизмом или феохромоцитомой, хроническим гломерулонефритом, поликистозом почек, быстрым прогрессированием почечной недостаточности, выраженными нарушениями функции печени, ВИЧ-инфекцией или вирусными гепатитами, беременные и кормящие женщины.

Оценка эффективности. Первичная эффективность лечения оценивалась по времени развития конечных точек исследования, т.е. времени удвоения уровня креатинина плазмы, развития терминальной стадии ХПН или летального исхода. Удвоение уровня креатинина плазмы должно было подтвердиться дважды с интервалом 4 нед. Развитие терминальной ХПН определялось необходимостью проведения пациенту сеансов гемодиализа или трансплантации почки.

Вторичной конечной точкой была заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых причин, а именно частота развития инфаркта миокарда, инсульта, первичной госпитализации по поводу сердечного приступа, сердечной недостаточности, нестабильной стенокардии, коронарной или периферической реваскуляризации или смерти от сердечно-сосудистых причин. Также в качестве составляющих вторичной конечной точки оценивались прогрессирование заболевания почек и изменение уровня протеинурии.

Результаты

Итак, в исследовании принимали участие 1513 пациентов, получавших лозартан или плацебо в комбинации с ранее назначенной антигипертензивной терапией, исключая ингибиторы АПФ и АРА. Суточная доза лозартана составила 50-100 мг, причем 71% пациентов получали 100 мг. Исходные характеристики не отличались у обеих групп (табл. 1).

В ходе исследования прекратили принимать назначенную терапию 53,5% пациентов в группе плацебо и 46,5% в группе лозартана. Причинами этого послужили: побочные эффекты – 17,2% в группе лозартана и 21,7% в группе плацебо, повышение концентрации креатинина или калия – 1,5 и 1,1% в группе лозартана по сравнению с 1,2 и 0,5% в группе плацебо. По собственному желанию терапию прекратили 7,5% пациентов в группе лозартана и 7,8% в группе плацебо. Исходы были прослежены у всех пациентов, кроме трех из группы лозартана.

Таблица 1

Исходные характеристики пациентов		
Характеристика	Группа лозартана (n=751)	Группа плацебо (n=762)
Возраст, лет	60±7	60±7
Пол, м/ж , %	61,5/38,5	64,8/35,2
ИМТ, кг/м²	30±6	29±6
Систолическое АД, мм рт.ст.	152±19	153±20
Диастолическое АД, мм рт.ст.	82±10	82±11
АНАМНЕЗ		
Использование антигипертензивной терапии, %	92,3	94,6
Стенокардия, %	8,7	9,8
Инфаркт миокарда, %	10	12,3
ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ		
Медиана соотношения		
альбумин/креатинин	1237	1261
Креатинин плазмы, мкмоль/л	168,2±44,2	168,2±44,2
Холестерин плазмы, мг/дл	227±56	229±55
HbA1c, %	8,5±1,7	8,4±1,6

Артериальное давление. Исходно антигипертензивную терапию получали 93,5% пациентов (92,3% в группе лозартана и 94,6% в группе плацебо). Лишь 3% пациентов имели артериальную гипертонию, но не получали лечения. На протяжении лечения средний уровень АД снизился от 152/82 до 140/74 мм рт.ст. в группе лозартана и от 153/82 до 142/74 мм рт.ст. в группе плацебо.

Первичная конечная точка. При анализе всех пациентов, принимавших участие в исследованиях, исходы, включенные в первичную конечную точку (удвоение уровня креатинина плазмы, развитие терминальной почечной недостаточности или смерть), имели место у 327 пациентов из группы лозартана (43,5%) по сравнению с 359 из группы плацебо (47,1%) (рис. 1).

Лечение лозартаном привело к снижению на 16% риска исходов первичной конечной точки (p=0,02). (табл. 2).

Риск удвоения уровня креатинина плазмы в группе лозартана снижался на 25% по сравнению с группой плацебо (p=0,006) (рис. 2).

Таблица 2

Частота первичной конечной точки и ее компонентов				
Конечная точка	Группа лозартана (n=751) N (%)	Группа плацебо (n=762) N(%)	p	Снижение риска, % (95% доверит. интервал)
Первичная конечная точка	327(43,5)	359(47,1)	0,02	16 (2-28)
Удвоение уровня креатинина	162 (21,6)	198(26)	0,006	25 (8-39)
Терминальная ХПН	147 (19,6)	194 (25,5)	0,002	28 (11-42)
Летальный исход	158 (21)	155(20,3)	0,88	-2(-27 -19)

Применение лозартана снижало также риск развития терминальной стадии ХПН на 28% (p=0,002) (рис. 3).

Не было обнаружено статистически значимых различий в уровне смертности между исследуемыми группами (p=0,88).

Вторичные конечные точки. В результате исследования не было обнаружено статистически значимых различий между группами лозартана и плацебо в заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии. Примерно у 1/3 пациентов развился нефатальный кардиальный эпизод (32,9% в группе лозар-

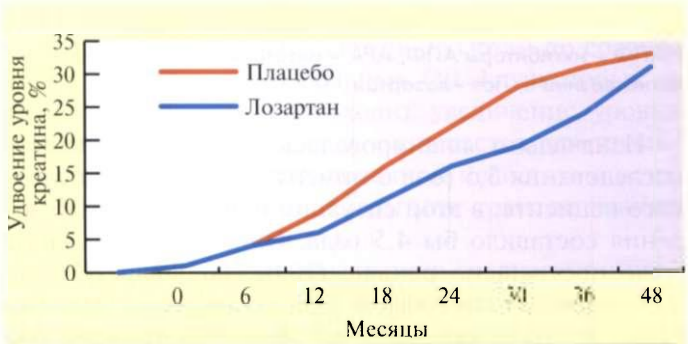


Рис. 2. Кривая Каплана-Мейера: пациенты с удвоением концентрации креатинина %. (Снижение риска на 25%, p=0,006).

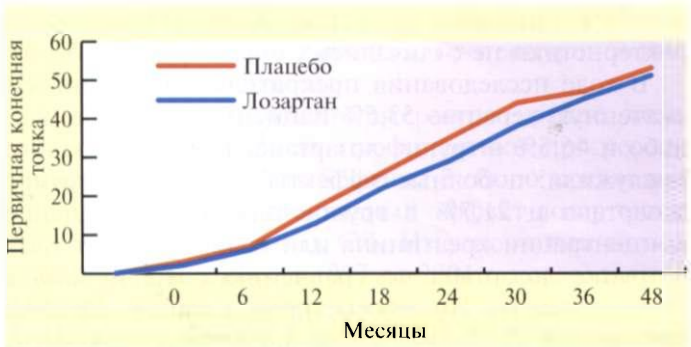


Рис. 1. Кривая Каплана-Мейера: пациенты с исходами первичной конечной точки %. (Снижение риска на 16%, p=0,02).

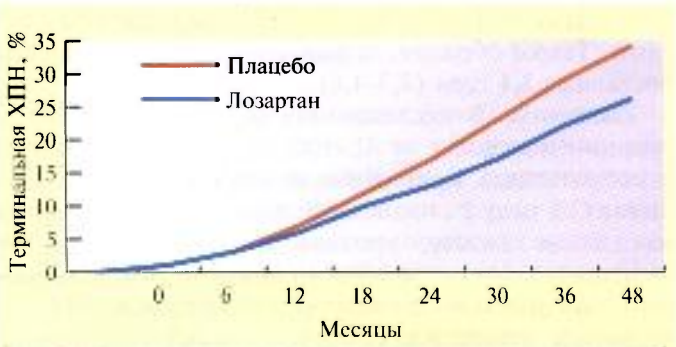


Рис. 3. Кривая Каплана-Мейера: пациенты с терминальной ХПН (%). (Снижение риска на 28%, p=0,002).

тана, 35,2% в группе плацебо), снижение риска на 10% (p=0,26). Также не было достоверных различий в частоте большинства исходов со стороны сердечно-сосудистой системы, кроме частоты первой госпитализации по поводу сердечной недостаточности (11,9% в группе лозартана по сравнению с 16,7% в группе плацебо), снижение риска на 32% (p=0,005) (рис. 4).

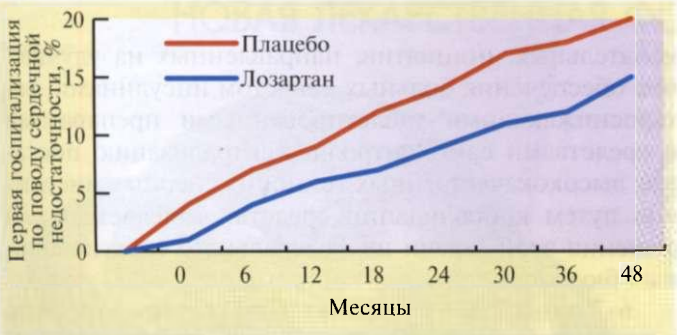


Рис. 4. Кривая Каплана-Мейера: пациенты, впервые госпитализированные по поводу сердечной недостаточности (%). (Снижение риска на 32%, p=0,005).

Применение лозартана привело к снижению уровня протеинурии (соотношения альбумин/креатинин мочи) на 35%, в то время как в группе плацебо это соотношение имело тенденцию к росту (p<0,001) (рис. 5).

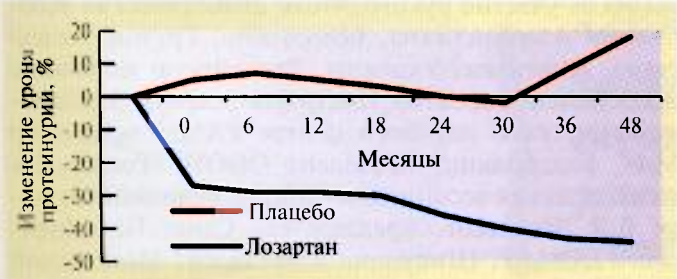


Рис. 4. Кривая Каплана-Мейера: пациенты, впервые госпитализированные по поводу сердечной недостаточности (%). (Снижение риска на 32%, p=0,005).

Лозартан достоверно на 18% замедлял прогрессирование снижения почечной функции, оцениваемое по уровню креатинина плазмы (p=0,01) и на 15% замедлял темп снижения скорости клубочковой фильтрации, который составлял 4,4 мл/мин в год в группе лозартана и 5,2 мл/мин в год в группе плацебо (p=0,01).

Заключение

В результате проведения многоцентрового двойного слепого плацебоконтролируемого исследования RENAAL было показано, что применение антагониста рецептора ангиотензина II лозартана в дозе 50-100 мг/сут. в течение в среднем 3,4 лет в сочетании с применяемой ранее антигипертензивной терапией у больных сахарным диабетом типа 2 с нефропатией оказало значительное положительное воздействие. При этом отмечалась хорошая переносимость препарата.

Клинически доказанный нефропротективный эффект

- Снижение риска развития терминальной стадии ХПН, т.е. потребности в гемодиализе или трансплантации почки на 28% (p=0,002).
- Снижение риска удвоения концентрации креатинина плазмы на 25% (p=0,006).
- Снижение риска развития терминальной ХПН или летального исхода на 20% (p=0,01).

Кардиопротективный эффект

- Снижение риска первичной госпитализации по поводу сердечной недостаточности на 32% (p=0,005).

Таким образом, применение лозартана у больных СД типа 2 с нефропатией помимо антигипертензивного действия оказывает прямой нефропротективный эффект, замедляя скорость прогрессирования нефропатии и заметно уменьшая риск развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности и летального исхода. Учитывая тот факт, что частота развития ХПН у больных СД типа 2 неуклонно растет во всем мире, предупреждение развития и замедление прогрессирования этого осложнения диабета является одной из первостепенных задач мирового здравоохранения. Исследование RENAAL открывает новые возможности достижения этой цели.

Литература

Brenner B.,Cooper M.,. 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.