

Р.Е. Шмайдер, кафедра нефрологии и артериальной гипертензии, Университет Эрлангена-Нюрнберга, г. Эрланген, Германия;

Дж. Бакрис, медицинский факультет Чикагского университета, США; **М.Р. Уэйр**, медицинский факультет Университета Мэриленда, г. Балтимор, США

Телмисартан при начальной и поздних стадиях диабетической нефропатии: сохраняя почки, защищает сердце

В настоящее время во всем мире наблюдается рост распространенности хронической болезни почек (ХБП). Диагноз этого заболевания устанавливается при наличии объективных признаков поражения органа и/или в случае, если скорость клубочковой фильтрации (СКФ) сохраняется на уровне <60 мл/мин/1,73 м² на протяжении ≥ 3 мес. Ведущей причиной развития терминальной стадии ХБП является сахарный диабет (СД). По данным исследования UKPDS, через 25 лет после установления диагноза СД 2 типа начальная стадия нефропатии, проявляющаяся микроальбуминурией, определяется у 35% больных, а у 5-10% на этот момент уже присутствует тяжелое поражение почек с макроальбуминурией. От появления первых признаков почечной дисфункции до развития стойкой макроальбуминурии проходит в среднем 11 лет.

Нарушение почечной функции является независимым фактором риска кардиоваскулярных заболеваний как у пациентов с нормальным углеводным обменом, так и у больных СД. В исследовании ONTARGET, в котором участвовали пациенты с высоким риском сосудистых событий, наблюдалась достоверная ($p < 0,0001$) взаимосвязь между риском кардиоваскулярной смерти, инфаркта миокарда, инсульта и госпитализации по причине сердечной недостаточности, с одной стороны, и увеличением тяжести поражения почек — с другой, причем даже небольшая почечная дисфункция ассоциировалась с повышенным кардиоваскулярным риском. Из этого наблюдения следует важный практический вывод: многие пациенты с начальными признаками заболевания почек умирают от кардиоваскулярной патологии еще до клинической манифестации ХБП.

Риск появления микроальбуминурии и, следовательно, кардиоваскулярных событий повышается при наличии артериальной гипертензии (АГ). Между уровнем артериального давления (АД) и снижением СКФ существует прямая и непрерывная корреляция, поэтому ведущая роль в профилактике и лечении ХБП отведена интенсивной антигипертензивной терапии. В исследовании MDRD было установлено, что у пациентов с протеинурией >1 г/сут замедлить снижение СКФ можно при условии поддержания АД на уровне $\leq 125/\leq 75$ мм рт. ст. В современных международных руководствах подчеркивается первоочередное значение строгого контроля АД с целью профилактики прогрессирования заболевания у больных с ХБП, особенно при наличии протеинурии. Сегодня очевиден тот факт, что определенные классы антигипертензивных препаратов, а именно средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему (РАС), обладают дополнительными нефропротекторными свойствами, не зависящими от достигаемого снижения АД.

Роль РАС при ХБП

РАС играет важную роль в патогенезе ХБП любой этиологии, но особенно ассоциированной с СД, так как гипергликемия и конечные продукты гликозилирования стимулируют продукцию ангиотензина II. Последний, связываясь с рецепторами ангиотензина II 1 типа (АТ₁), вызывает почечную дисфункцию посредством взаимосвязанных механизмов: клубочковой гипертензии и эндотелиальной дисфункции. Как мощный вазоконстриктор эфферентных артериол, ангиотензин II повышает внутриклубочковое давление. Сниженная почечная перфузия приводит к интестинциальной гипоксии, что, в свою очередь, вызывает тубулоинтерстициальный склероз, усугубляющий гипоксию, и порочный круг замыкается. Кроме того, ангиотензин II оказывает прямые профибротический и провоспалительный эффекты, вносящие вклад в повреждение почек.

Характерным признаком всех стадий ХБП является эндотелиальная дисфункция, которая прогрессирует параллельно со снижением почечной функции. Ангиотензин II способствует эндотелиальной дисфункции путем повышения окислительного стресса и уменьшения продукции оксида азота (NO), что приводит к нарушению целостности эндотелия. В результате хронической эндотелиальной дисфункции развиваются атеросклероз

и повреждение органов-мишеней, что в почках проявляется в виде ХБП. Таким образом, заболевание можно рассматривать как континуум, начинающийся с наличия факторов риска (АГ и СД), приводящих к эндотелиальной дисфункции и микроальбуминурии, которая со временем прогрессирует в макроальбуминурию, терминальную стадию поражения почек и в итоге приводит к смерти. Следует подчеркнуть, что на всех стадиях этот континуум ассоциируется с постепенно повышающимся кардиоваскулярным риском.

Центральная роль ангиотензина II в патогенезе почечной дисфункции стала основанием для проведения многочисленных исследований с блокаторами РАС. На сегодня получены доказательства, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) могут отдалить развитие диабетического поражения почек либо замедлять и даже останавливать прогрессирование уже имеющегося заболевания. В результате эти препараты в настоящее время рассматриваются в качестве первой линии терапии у больных СД с АГ и включены во все современные руководства по ведению АГ и ХБП.

Телмисартан обладает уникальными фармакологическими характеристиками, выделяющими его из класса БРА: самой высокой липофильностью, высокой селективностью и аффинностью к АТ₁-рецепторам, длительным периодом полужизни в плазме после перорального приема (около 24 ч). Кроме того, препарат экскретируется в основном со стулом, что не требует коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью. БРА как класс переносятся значительно лучше, чем ИАПФ. Крупный метаанализ, проведенный Zou и соавт. (2009), показал, что по сравнению с ИАПФ телмисартан не только имеет значительно меньше побочных эффектов, но и обеспечивает более эффективный контроль АД. В метаанализе было продемонстрировано, что у пациентов с эссенциальной АГ телмисартан приводит к значительно более выраженному снижению 24-часового амбулаторного систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), чем лосартан. Эти данные свидетельствуют о том, что телмисартан является рациональным выбором для лечения больных СД с нарушением почечной функции. Влияние препарата на почки изучалось в многочисленных клинических исследованиях, в которых были охвачены пациенты с СД на всех стадиях ренально-го континуума.

Телмисартан при нормоальбуминурии

TRENDY стало первым клиническим испытанием, в котором оценивались эффекты блокады РАС на эндотелиальную функцию диабетической почки, а также первым исследованием, проведенным с целью сравнения двух классов блокаторов РАС. Пациентов ($n=96$) с СД 2 типа, нормальным АД, нормо- или микроальбуминурией и СКФ >80 мл/мин рандомизировали на прием телмисартана 40-80 мг/сут или рамиприла 5-10 мг/сут на протяжении 9 нед. Первичную конечную точку — оценку эндотелиальной функции — определяли путем измерения почечного тока плазмы после внутривенного введения N^G-монометил-L-аргинина (L-NMMA) — ингибитора

продукции NO; более выраженное снижение плазмотока в почках отражает более высокую активность NO. После 9 нед терапии как телмисартан, так и рамиприл улучшили эндотелиальную функцию, о чем свидетельствовало более глубокое снижение тока плазмы в почках в ответ на введение L-NMMA по сравнению с исходным значением; тем не менее эффект телмисартана был более выраженным (различие по сравнению с рамиприлом — $17,1 \pm 13,7$ мл). Кроме того, повышение активности NO под влиянием телмисартана сопровождалось значительным увеличением почечного плазмотока в покое, в то время как влияние рамиприла на эндотелиальную функцию для проявления данного эффекта было недостаточным. В исследовании была установлена достоверная взаимосвязь между улучшением активности NO в покое во время лечения и вазодилаторным эффектом на почечные сосуды. В то же время корреляция между изменением почечного плазмотока и системного АД не прослеживалась; это говорит о том, что эффекты блокаторов РАС, по крайней мере, частично опосредуются механизмами, не зависящими от АД. В целом результаты исследования TRENDY показали, что телмисартан улучшает эндотелиальную функцию у пациентов СД, не имеющих признаков поражения почек.

Телмисартан при микроальбуминурии

У пациентов с СД 2 типа и микроальбуминурией телмисартан значительно отдалит развитие явной нефропатии (т. е. макроальбуминурии). В исследовании INNOVATION 526 пациентов с СД 2 типа, соотношением альбумина и креатинина в моче 100-300 мг/г, креатинином сыворотки $<1,5$ мг/дл у мужчин и $<1,3$ мг/дл у женщин получали телмисартан 40 или 80 мг/сут либо плацебо на протяжении в среднем 1,3 года. Первичной конечной точкой была частота перехода начальной нефропатии в явную; последняя определялась как соотношение альбумина и креатинина в моче >300 мг/г и повышение этого показателя на $\leq 30\%$ от исходного в двух исследованиях, проведенных с интервалом 4 нед. В конце испытания явная нефропатия развивалась у 16,7 и 22,6% пациентов, получавших телмисартан 40 и 80 мг соответственно, и у 49,9% больных группы плацебо (для обеих доз телмисартана $p < 0,0001$ по сравнению с плацебо). Снижение САД/ДАД на фоне лечения обеими дозами телмисартана различалось незначительно (80 мг: с 138/78 до 128/72 мм рт. ст.; 40 мг: с 137/78 до 128/72 мм рт. ст.). Авторы подсчитали, что для предотвращения 1 случая прогрессирования почечной дисфункции телмисартан в дозе 40 или 80 мг необходимо назначить всего 3-4 пациентам. Примечательно, что нефропротекторный эффект препарата также наблюдался у 163 пациентов с исходно нормальным уровнем АД: в этой подгруппе явная нефропатия развивалась у 11 и 21% участников, получавших телмисартан 40 и 80 мг соответственно, по сравнению с 44,2% у больных, рандомизированных на прием плацебо ($p < 0,01$ для обеих доз). Эти данные свидетельствуют о том, что замедление прогрессирования ХБП под влиянием телмисартана обеспечивается, очевидно, не только благодаря снижению АД. Среднее соотношение альбумина и креатинина в моче уменьшилось на 58,8 и 37,9 мг/г у пациентов, получавших

телмисартан 80 и 40 мг соответственно, и увеличилось на 40,9 мг/г у больных, леченных плацебо ($p < 0,0001$ для обеих доз). Регресс микроальбуминурии в нормоальбуминурию (< 30 мг/г) отмечался у 21,2 и 21,8% пациентов групп телмисартана 80 и 40 мг соответственно и лишь у 1,2% больных группы плацебо ($p < 0,001$ для обеих доз).

Fogari и соавт. (2007) сравнивали эффекты комбинированной терапии телмисартаном и амлодипином у пациентов с АГ, СД 2 типа и микроальбуминурией. Участников ($n=300$) рандомизировали для получения увеличивающихся доз телмисартана (от 40 до 160 мг) и фиксированной дозы амлодипина (2,5 мг) либо увеличивающихся доз амлодипина (от 2,5 до 10 мг) и фиксированной дозы телмисартана (40 мг) на протяжении 48 нед. Обе схемы терапии приводили к одинаковому снижению АД, однако лечение на основе телмисартана (с титрацией дозы) обеспечивало значительно более выраженное уменьшение экскреции альбумина с мочой по сравнению с таковым на основе амлодипина (47,5-77 vs 33-37% соответственно; $p < 0,05$).

Исследование DETAIL было спланировано для сравнения отдаленных почечных эффектов телмисартана 40-80 мг и эналаприла 10-20 мг у 250 пациентов с АГ (АД $< 180/96$ мм рт. ст.) и СД 2 типа, у которых присутствовали начальные или явные нарушения почечной функции (экскреция альбумина с мочой 11-999 мкг/мин). На сегодня это единственное клиническое испытание, в котором проводилось прямое и долгосрочное сравнение ИАПФ и БРА у больных АГ с ранней диабетической нефропатией.

Первичной конечной точкой DETAIL было изменение СКФ на протяжении 5 лет. СКФ оценивали путем измерения плазменного клиренса йогексола; этот метод позволяет точно определить СКФ начиная с 2-3 мл/мин и превосходит традиционный расчет СКФ по сывороточным концентрациям креатинина. После 5 лет терапии значимые различия в уменьшении СКФ между группами отсутствовали. Быстрее всего этот показатель снижался в первый год лечения, что, вероятно, связано с гемодинамическим эффектом, который ассоциируется со снижением системного и, следовательно, внутривисцерального артериального давления. С 1-го по 3-й год терапии СКФ прогрессивно снижалась, однако с 4-го по 5-й год уменьшение СКФ было статистически недостоверным. У пациентов, принимавших телмисартан, ежегодное замедление СКФ было ниже, чем этот показатель в предыдущих исследованиях у больных СД 2 типа, получавших оптимальную стандартную антигипертензивную терапию. На протяжении периода лечения среднее снижение САД в группе телмисартана составило 6,9 мм рт. ст. по сравнению с 2,9 мм рт. ст. в группе эналаприла. В конце исследования уровень САД < 160 мм рт. ст. наблюдался у 75% пациентов, < 140 мм рт. ст. — 42% участников без существенных различий между группами.

Телмисартан у пациентов с макроальбуминурией

В ряде небольших исследований (Cupisti et al., 2003; Rysava et al., 2005; Aranda et al., 2005) было продемонстрировано, что у больных с макроальбуминурией как диабетического, так и недиабетического происхождения телмисартан уменьшает экскрецию альбумина с мочой. Эти результаты подтвердились в исследовании AMADEO, в котором телмисартан 40-80 мг сравнивали с лосартаном 50-100 мг у 860 пациентов с АГ, СД 2 типа и явной нефропатией (соотношение белка и креатинина в утренней моче ≥ 700 мг/г). Клиническое испытание AMADEO было спланировано с целью проверки гипотезы о том, что высоколипофильный БРА с длительным периодом полужизни в плазме обеспечит лучший антипротеинурический

эффект, чем менее липофильный препарат, быстрее выводящийся из плазмы, при сопоставимом контроле АД. В качестве БРА сравнения выбрали лосартан, так как его нефропротекторные эффекты были показаны ранее в исследовании RENAAL. Первичной конечной точкой в AMADEO было различие в соотношении альбумина и креатинина в моче после 52 нед терапии. Телмисартан обеспечивал значительно более выраженное снижение этого показателя по сравнению с лосартаном (29,8 vs 21,4%; $p=0,027$), несмотря на сопоставимые показатели достигнутого АД (на протяжении исследования для контроля АД разрешалось использовать дополнительные препараты), СКФ и экскреции натрия.

Результаты исследования AMADEO указывают на существование внутриклассовых различий между представителями БРА, имеющих значение в клинической практике. Преимущество телмисартана перед лосартаном по влиянию на протеинурию может достигаться благодаря фармакологическим различиям этих препаратов по таким параметрам, как время полужизни в плазме, липофильность, аффинность к AT_1 -рецепторам и т. д. Кроме того, кривые «доза-ответ», иллюстрирующие антигипертензивный и антипротеинурический эффекты телмисартана и лосартана, различались. Таким образом, определенное значение мог иметь лучший контроль АД, обеспечиваемый телмисартаном.

Телмисартан при терминальной стадии болезни почек

В исследовании ESPRIT пациенты с ХБП различной степени тяжести получали телмисартан 40-80 мг на протяжении 12 нед; 28 из 82 участников нуждались в гемодиализе. АД снижалось одинаково независимо от тяжести почечной дисфункции, при этом признаков ухудшения функции почек не наблюдалось.

Cise и соавт. (2004) изучали эффекты телмисартана 80 мг и лосартана 100 мг у 148 пациентов, находящихся на гемодиализе. На протяжении 8 нед одна половина больных получала телмисартан, другая — лосартан, затем после 15-дневного «отмывочного» периода проводили замену препаратов: пациентов, получавших телмисартан, переводили на прием лосартана и наоборот. Телмисартан обеспечивал значительно более выраженное снижение АД, чем лосартан. В другом исследовании, проведенном этой группой ученых в 2005 г., у 303 больных, находящихся на гемодиализе и получающих стандартное лечение (включая ИАПФ), терапия телмисартаном 80 мг в среднем на протяжении 35 мес ассоциировалась со значительным по сравнению с плацебо снижением общей смертности (58,3 vs 73,1%; $p < 0,01$), кардиоваскулярной смертности (39,0 vs 49,3%; $p < 0,001$) и частоты госпитализаций по причине сердечной недостаточности (37,7 vs 68,4%; $p < 0,0001$).

Кардиоваскулярная и нефропротекция при лечении телмисартаном в ONTARGET

Кардиовасопротекторные свойства телмисартана у больных группы высокого риска недавно были продемонстрированы в масштабной программе клинических испытаний ONTARGET, в ходе которой пациентов с сосудистыми заболеваниями или СД с поражением органов-мишеней рандомизировали для получения телмисартана 80 мг, рамиприла 10 мг либо их комбинации. Исходно у трети участников выявлен СД, у 13% — микроальбуминурия. Согласно полученным результатам, частота кардиоваскулярных событий (кардиоваскулярной смерти, инфаркта миокарда, инсульта и госпитализации вследствие сердечной недостаточности) между группами телмисартана и рамиприла не различалась. Телмисартан

ассоциировался с более низкой частотой и ангионевротического отека, благодаря этому в группе данного препарата меньше пациентов прекращали лечение по сравнению с группой рамиприла. Частота достижения комбинированной почечной конечной точки (диализ, удвоение креатинина сыворотки и смерть) при лечении телмисартаном и рамиприлом в монотерапии была сопоставимой (13,4 и 13,5% соответственно), однако была выше в группе комбинированного лечения (14,5%; $p=0,037$).

В исследовании ONTARGET 83% пациентов не имели микро- и макроальбуминурии на момент включения. В этой подгруппе телмисартан значительно замедлял повышение альбуминурии по сравнению с рамиприлом ($p=0,001$). Кроме того, терапия телмисартаном сопровождалась тенденцией ($p=0,112$) к снижению частоты развития микроальбуминурии и ее перехода в макроальбуминурию.

Дополнительные данные относительно почечной безопасности телмисартана были получены в исследовании TRANSCEND. У 5926 пациентов с высоким кардиоваскулярным риском и непереносимостью ИАПФ в отличие от участников ONTARGET не имели макропротеинурии, телмисартан по сравнению с плацебо (оба назначались на фоне лучшей стандартной терапии) эффективно предотвращал развитие протеинурии. Суммарная частота макроаскулярных (кардиоваскулярной смерти, инфаркта миокарда и инсульта) и микроаскулярных (лазерной терапии по поводу ретинопатии, удвоения креатинина сыворотки, развития макроальбуминурии, диализа) была ниже в группе телмисартана по сравнению с группой плацебо (17,7 vs 19,9% соответственно; $p=0,049$). Кроме того, терапия телмисартаном ассоциировалась с достоверно более низкой по сравнению с приемом плацебо частотой комбинированной конечной точки, включавшей микро-/макрососудистые осложнения и развитие микроальбуминурии (25,1 vs 29,0% соответственно; $p=0,001$).

Выводы

К настоящему времени получено достаточно доказательств способности блокаторов РАС замедлять прогрессирование почечной дисфункции и снижать риск развития терминальной стадии болезни почек у пациентов с СД. В свою очередь, обширная доказательная база телмисартана свидетельствует о том, что этот препарат предоставляет преимущества на всех стадиях почечного континуума — от эндотелиальной дисфункции до терминальной стадии поражения почек. В прямом сравнительном исследовании телмисартан превосходил лосартан — БРА с доказанным нефропротекторным эффектом — в уменьшении протеинурии. Программа клинических испытаний ONTARGET показала, что телмисартан и рамиприл обеспечивают одинаковую эффективность по влиянию на кардиоваскулярные конечные точки в широкой популяции больных высокого риска, включая пациентов с СД, микроальбуминурией и почечной дисфункцией, при этом телмисартан значительно лучше переносится и ассоциируется с меньшей частотой прекращения терапии. Таким образом, с точки зрения доказательной медицины есть все основания рассматривать телмисартан в качестве препарата выбора, назначаемого с целью профилактики развития и замедления прогрессирования диабетической нефропатии.

Journal of Nephrology 2011; 24 (3): 263-273

Перевел с англ. Алексей Терещенко





Телмісартан – єдиний БРА, затверджений FDA та ЕМЕА, не тільки для лікування артеріальної гіпертензії, але й для профілактики кардіоваскулярного ризику у пацієнтів з високим атеротромботичним ризиком і ЦД 2 типу^{1,2}

Посилання: 1. The ONTARGET Investigators, Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358: 1547-1559 2. Committee for medical products for human use post-authorisation summary of positive opinion for Micardis. Doc Ref EMEA/CHMP/676934/2009 (на січень 2011).
Регістраційне свідоцтво: UA/2681/01/01, UA/0465/01/02.
Представництво компанії Берінгер Інґельхайм РЦВ ГібХ енд Ко КГ:
01054, Київ, вул. Тургенєвська, 26, тел.: (044) 494-12-77; факс: (044) 494-23-05.
MIC42/08/11





Boehringer
Ingelheim

МІКАРДИС

ТЕЛМІСАРТАН

Сила та захист