

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БЛОКАТОРОВ АТ<sub>1</sub>-РЕЦЕПТОРОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

А.В. ЖАДАН

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

**Изложены современные взгляды на патогенетические механизмы развития диабетической нефропатии, показаны значимость своевременной терапии данной патологии и подходы к лечению артериальной гипертензии в сочетании с сахарным диабетом II типа.**

Риск формирования сердечно-сосудистой и почечной патологии у больных сахарным диабетом (СД) при повышении систолического артериального давления (АД) свыше 150 мм рт. ст., по данным Фремингемского исследования [1], приблизительно равен риску при повышении систолического АД свыше 195 мм рт. ст. у больных, не страдающих СД. Среди макрососудистых осложнений ведущее место по частоте занимают сердечно-сосудистые заболевания, среди микрососудистых — диабетическая нефропатия (ДН), которая является самой распространенной причиной развития хронической почечной недостаточности (ХПН) в США и странах Европы. В развитых странах мира больные ДН в терминальной стадии составляют более 40% всех больных, леченных гемодиализом и другими методами почечной заместительной терапии [2]. Учитывая неблагоприятный прогноз у этой категории больных при высокой стоимости их лечения, следует считать актуальной проблемой раннее выявление ДН с целью оказания своевременной помощи, способной затормозить или даже предотвратить развитие ХПН.

По классификации, предложенной S. Grundy [3], выделяют четыре стадии ДН: 1-я — стадия микроальбуминурии (МАУ) (суточная экскреция альбумина с мочой 30–300 мг); 2-я — стадия МАУ (суточная экскреция альбумина с мочой свыше 300 мг); 3-я — нефротический синдром; 4-я — ХПН. Появление МАУ сочетается с двадцатикратным возрастанием риска прогрессирования поражения почек до клинически выраженной ДН [4].

При своевременно назначенной терапии МАУ — единственная обратимая стадия ДН. В противном случае у 80% больных СД I типа и 40% больных СД II типа с МАУ развиваются выраженные стадии ДН.

Учитывая факт, что СД II типа появляется в более позднем возрасте, и невозможность точного установления сроков его возникновения, артериальная гипертензия (АГ) в дебюте заболевания отмечается примерно у 50% больных, МАУ — у 30, протеинурия — у 10–15, ХПН — у 1% [5].

В современных рекомендациях по лечению АГ Европейского общества кардиологов и Европейского общества по гипертензии СД выделен в отдельную категорию факторов, влияющих на прогноз, а МАУ отнесена к поражениям органов-мишеней.

Ведущим гемодинамическим фактором в развитии ДН является внутриклубочковая гипертензия,

которая на ранних стадиях нефропатии проявляется гиперфильтрацией (скорость клубочковой фильтрации превышает 140–150 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). В основе развития внутриклубочковой гипертензии и последующего повышения проницаемости базальных мембран капилляров клубочков лежит дисбаланс в регуляции тонуса приносящей и выносящей артериол клубочков при СД. В свою очередь, основной причиной этого дисбаланса является высокая активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Кроме того, серьезное влияние на прогноз оказывают системная гипертензия, гипергликемия, гиперлипидемия, протеинурия, ишемия почки, хронический пиелонефрит [4]. В связи с этим антигипертензивный препарат для лечения больных СД должен обладать следующими качествами: оказывать нефропротекторное действие, эффективно снижать АД, быть метаболически нейтральным либо улучшать состояние углеводного и липидного обмена. Этим требованиям в полной мере соответствуют блокаторы АТ<sub>1</sub>-ангиотензиновых рецепторов.

Препараты данной группы осуществляют более полную и селективную блокаду РААС по сравнению с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, поскольку их действие не зависит от пути образования ангиотензина II.

В почках благоприятными являются эффекты блокаторов АТ<sub>1</sub>-ангиотензиновых рецепторов, связанные как с блокадой АТ<sub>1</sub>-рецепторов, так и со стимуляцией АТ<sub>2</sub>-рецепторов. Так, блокада АТ<sub>1</sub>-ангиотензиновых рецепторов в эфферентных (выносящих) артериолах почечных клубочков приводит к снижению гидравлического давления в почечных клубочках, а стимуляция АТ<sub>2</sub>-рецепторов в афферентных (приносящих) и эфферентных (выносящих) артериолах почечных клубочков сопровождается увеличением эффективного почечного плазмотока [6].

В последние годы в рамках доказательной медицины было проведено несколько больших рандомизированных двойных слепых контролируемых клинических исследований для подтверждения способности блокаторов рецепторов ангиотензина II (валсартана, ирбесартана, лосартана) уменьшать МАУ или снижать уровень клинически выраженной протеинурии и тормозить прогрессирование ПН у больных СД II типа.

В контролируемом рандомизированном исследовании MARVAL (Microalbuminuria Reduction with Valsartan in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus), выполненном с участием 332 больных СД II типа с МАУ, сравнивали эффекты валсартана — блокатора АТ<sub>1</sub>-ангиотензиновых рецепторов и амлодипина — блокатора кальциевых каналов. На фоне достижения целевого АД (135/85 мм рт. ст.) снижение МАУ при применении валсартана было достигнуто у 44% больных, в то время как при применении амлодипина — лишь у 8%. У части больных, леченных валсартаном, экскреция альбумина с мочой стала соответствовать нормальным значениям. Авторы заключают, что валсартан обладает принципиально важной для сохранности функций почек способностью эффективно снижать альбуминурию и подчеркивают независимость этого эффекта от антигипертензивных свойств препарата [7].

Аналогичная способность снижать МАУ, вплоть до нормоальбуминурии, и тем самым предотвращать развитие клинической стадии ДН у больных СД II типа и при применении другого блокатора АТ<sub>1</sub>-рецепторов — ирбесартана показана в исследовании IRMA (Irbesartan MicroAlbuminuria type II diabetes mellitus) [8].

В исследовании RENAAL (Reduction of Endpoints in Non-insulin depended diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan) сравнивали эффективность терапевтического режима с применением лосартана в дозах 50–100 мг в сутки с плацебо. Использование лосартана позволило достоверно снизить частоту развития комбинированной конечной точки исследования (терминальная стадия ПН, удвоение уровня сывороточного креатинина и смерть) на 16%, терминальной стадии ПН — на 28%, частоту госпитализаций по поводу сердечной недостаточности — на 32%. Кроме того, уровень протеинурии на фоне лечения лосартаном снизился на 35% [9, 10].

Все блокаторы АТ<sub>1</sub>-ангиотензиновых рецепторов можно разделить на две группы: пролекарства (кадесартана цилексетил) и активные лекарственные фор-

мы (валсартан, ирбесартан). Кроме того, существуют препараты, активные метаболиты которых обладают более сильным антигипертензивным действием, чем препараты сами по себе (лосартан, тазосартан).

Валсартан — высокоселективный блокатор АТ<sub>1</sub>-ангиотензиновых рецепторов. Он более селективен, чем лосартан. Если у лосартана сродство к АТ<sub>1</sub>-рецепторам в 3000 раз выше, чем к АТ<sub>2</sub>-рецепторам, то у валсартана показатель АТ<sub>1</sub>-селективности составляет 20 000–30 000: 1. Валсартан действует как неконкурентный антагонист ангиотензина II в отношении АТ<sub>1</sub>-ангиотензиновых рецепторов. В отличие от лосартана избыток ангиотензина II не может вытеснить валсартан из связи с АТ<sub>1</sub>-рецепторами.

Биодоступность валсартана колеблется от 10 до 35%, составляя в среднем около 25%. Плазменные уровни препарата достигают максимума в течение 2 ч после приема его внутрь. Объем распределения составляет около 17 л, что указывает на низкую липофильность валсартана; период полувыведения колеблется от 5 до 15 ч, составляя в среднем 9 ч. Этот показатель у валсартана больше, чем у лосартана, и сопоставим с таковым активного метаболита лосартана EXP-3174. Основной путь элиминации валсартана из организма — выведение с желчью и калом (70–85%), в основном в неизменном виде. Лишь 14–30% препарата выводится через почки, что делает безопасным его применение у больных с ПН.

Валсартан не оказывает влияния на фармакокинетику и фармакодинамику дигоксина, гидрохлортиазида, фуросемида, амлодипина, варфарина, глибенкламида и индометацина. Валсартан метаболизируется без участия цитохромных изоферментов Р-450, поэтому ни ингибиторы, ни индукторы этих изоферментов не оказывают влияния на его фармакокинетику [6].

В связи с изложенным представляется целесообразным оценить эффективность и безопасность блокатора АТ<sub>1</sub>-ангиотензиновых рецепторов валсартана у больных АГ и СД II типа с МАУ.

В исследование отобраны 29 амбулаторных и госпитализированных больных (9 мужчин, 20 женщин)

*Динамика АД, МАУ, HbA<sub>1c</sub> и липидного спектра плазмы у больных АГ и СД II типа при лечении валсартаном в дозе 80 мг/сут*

Показатель	До начала терапии	Через 1 мес лечения
Систолическое АД, мм рт. ст.	171±10	148±16*
Диастолическое АД, мм рт. ст.	94±8	83±9*
МАУ, мг/сут	170,8±53,1	132,5±32,9*
Общий холестерин, ммоль/л	5,9±1,3	5,5±1,1
Триглицериды, ммоль/л	1,7±0,8	1,6±0,7
ЛВП, ммоль/л	1,0±0,3	1,0±0,3
ЛНП, ммоль/л	4,0±1,1	3,5±1,0
ЛОНП, ммоль/л	0,8±0,4	0,7±0,3
КА	4,6±1,7	4,5±1,4
HbA <sub>1c</sub> , %	8,7±4,4	8,6±4,6

Примечание. ЛВП — липопротеиды высокой плотности; ЛНП — липопротеиды низкой плотности; ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности; КА — коэффициент атерогенности; \* p < 0,05 (при сравнении с помощью парного двухвыборочного t-теста Стьюдента).

с АГ не выше 180/110 мм рт. ст. и СД II типа с МАУ. Возраст обследованных составлял от 41 до 83 лет (в среднем  $64,3 \pm 9,7$  года). Длительность заболевания АГ — от 2 до 27 лет (в среднем  $13,8 \pm 6,4$ ), СД II типа — от 2 до 20 лет (в среднем  $9,5 \pm 4,8$  года). В исследование не включали больных с нарушенной функцией почек (креатинин плазмы крови  $\geq 0,11$  ммоль/л), клинически очевидной сердечной недостаточностью (выше I–II функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца), АГ III степени (по классификации ВОЗ и Международного общества по изучению гипертензии, 1999). Всем больным назначали валсартан в дозе 80 мг 1 раз в сутки. Длительность наблюдения составила 28 дней.

Обязательными исследованиями были: измерение офисного АД (перед включением в исследование, в процессе его проведения при условии пребывания больного в стационаре и при завершении); ультразвуковое и электрокардиографическое исследование; определение плазменных концентраций креатинина,

липидного спектра плазмы, МАУ (фотоколориметрическим методом с использованием иммуноферментной тест-системы для определения концентрации альбумина в моче человека «Альбумин-ИФА», Украина); определение гликозилированного гемоглобина  $HbA_{1c}$  (реактивами производства «Pliva-Lachema», Хорватия–Чехия) до и после завершения исследования.

Динамика изученных показателей представлена в приведенной таблице.

Представленные данные свидетельствуют о способности валсартана уже через один месяц лечения снижать МАУ, эффективно снижать АД, не оказывать негативного влияния на углеводный и липидный обмен.

Таким образом, блокатор  $AT_1$ -ангиотензиновых рецепторов валсартан обладает выраженным антигипертензивным и нефропротекторным действием при лечении больных АГ и СД II типа с микроальбуминурией.

#### Литература

1. Assessment of Cardiovascular Risk by Use of Multiple-Risk-Factor Assessment Equations: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association and the American College of Cardiology / S. M. Grundy, R. Pasternak, P. Greenland et al. // *Circulation*.— 1999; 100: 1481–1492.
2. *Кутырина И.М., Шестакова М.В.* Антагонисты рецепторов ангиотензина II — новый этап в тактике нефропротекции при диабетической нефропатии // *Consilium-medicum*.— 2003.— Т.5, № 9.— С. 14–16.
3. Diabetes and Cardiovascular Disease: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association / S. M. Grundy, I. J. Benjamin, Gr. L. Burke et al. // *Circulation*.— 1999; 100: 1134–1146.
4. *Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш., Чугунова Л.А.* Диабетическая нефропатия: диагностика, лечение, профилактика. Качество жизни // *Сах. диабет*.— 2003.— № 3.— С. 23–28.
5. *Дедов И.И., Шестакова М.В.* Диабетическая нефропатия.— М: Универсум Паблшинг, 2000.— 240с.
6. Вальсартан и другие блокаторы  $AT_1$ -ангиотензиновых рецепторов: особенности клинической фармакологии и опыт использования при лечении артериальной гипертензии / Д.В. Преображенский, Б.А. Сидоренко, Н.А. Иванова и др. // *Consilium-medicum*.— 2003.— Т. 9, № 4.— С. 23–26.
7. *Viberti G., Wheeldon N.M.* For the MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) study investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus. A blood pressure-independent effect.— *Circulation*.— 2002; 106 (6): 672–678.
8. The Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes / H.H. Parving, H. Lehnert, J. Bruchner-Mortensen et al. // *N. Engl. J. Med*.— 2001; 345 (12): 870–878.
9. The RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy / B. Brenner, M. Cooper, D. de Zeeuw et al. // *Ibid*: 861–869.
10. *Bloomgarden Z.T.* Angiotensin II Receptor Blockers and Nephropathy Trials // *Diabetes Care*.— 2001; 24:1834–1838.

Поступила 06.08.2004

#### THE USE OF $AT_1$ -RECEPTOR BLOCKERS IN TREATMENT OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND DIABETES MELLITUS

A.V. Zhadan

#### Summary

Current opinions about the pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy development are given. Significance of modern therapy of this pathology and approaches to treatment of arterial hypertension accompanied by type 2 diabetes mellitus are shown.