

Высокие дозы ирбесартана оказывают долгосрочный нефропротективный эффект в случаях диагностированной диабетической нефропатии

Silvia Ros-Ruiz¹, Pedro Aranda-Lara¹, Juan C. Fernández², M. Dolores Martínez-Esteban¹, Cristina Jironda¹, Pilar Hidalgo¹, Domingo Hernández-Marrero¹

¹ Unidad de Nefrología. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga (Spain)

² Servicio de Endocrinología. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga (Spain)

Резюме. Обоснование исследования: Благодаря применению ультравысоких доз блокаторов АТ1 рецепторов ангиотензина (БРА) гипотетически можно достичь лучшего ренопротекторного эффекта. Цель нашего исследования состояла в оценке влияния ультравысоких доз ирбесартана в отношении протеинурии и функции почек у диабетиков с устойчивой или выраженной диабетической нефропатией (ВДН). **Материалы и методы:** Мы провели проспективное, нерандомизированное, трехлетнее исследование с изучением отдаленных результатов и использованием многофакторного терапевтического подхода, основанного на применении пациентами ирбесартана по 600 мг в день. В начале и в конце исследования проводился сравнительный анализ демографических переменных, антропометрических данных и биохимических показателей. В исследование были включены сорок пациентов (75% из которых страдали сахарным диабетом 2 типа) со средним возрастом $57,1 \pm 10$ лет, среди них 29 человек (72,5%) были мужского пола. **Результаты:** В конце наблюдения значительно снизились цифры САД ($157,6 \pm 27$ мм рт.ст. в сравнении со $130,1 \pm 14$ мм рт.ст.) и ДАД ($88,8 \pm 10$ мм рт.ст. в сравнении с $76,2 \pm 8$ мм рт.ст.) ($P < 0,001$). Уровень сывороточного креатинина увеличился всего лишь на $0,17$ мг/дл, тем не менее, это было статистически значимой разницей ($P < 0,05$). Протеинурия заметно снизилась с $2,64 \pm 1,99$ до $0,98 \pm 1,18$ ($P < 0,0001$), т.е. на 59,2%. У двадцати пяти процентов пациентов к концу периода наблюдения отмечались нормальные уровни альбуминурии. Липидные профили значительно улучшились. Ни один пациент не выбыл из исследования вследствие развития побочных эффектов, а уровни калия в сыворотке крови на протяжении исследования существенно не изменились. За исключением ИМТ и HbA_{1c} , все остальные терапевтические критерии, изложенные в рекомендациях ААД, значительно улучшились. **Выводы:** Терапия ВДН ультравысокими дозами ирбесартана являлась высокоэффективной и безопасной в плане снижения протеинурии и замедлении прогрессирующего течения ХПН. **Ключевые слова:** выраженная диабетическая нефропатия, ирбесартан, ультравысокие дозы.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в Испании устойчивая или выраженная диабетическая нефропатия (ВДН) является основной причиной для начала проведения диализа, а также с ней связан очень высокий риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [1, 2]. Поэтому приветствуются все терапевтические стратегии, способствующие замедлению прогрессирования хронической почечной недостаточности (ХПН) и развитию сердечно-сосудистых осложнений.

Согласно современным руководствам, принятым в нефрологии [3, 4], подход к лечению пациентов, страдающих диабетом и ХПН, должен быть многофакторным, с четко поставленными целями, направленными на эффективное снижение артериального давления (АД) и протеинурии, контроль других факторов, связанных с риском развития сосудистых осложнений, и фармакологической блокадой ренин-ангиотензиновой системы

(РАС). Данный многофакторный подход позволил нам значительно сократить развитие макро- и микроангиопатических осложнений, возникающих при сахарном диабете [5].

Для замедления прогрессирования ХПН крайне необходимо учитывать важную роль, которую играет экстраренальная активация РАС почек в патофизиологии ВДН [6], а также найти эффективный способ блокирования этого звена.

В качестве первичной, вторичной и третичной профилактики ВДН [7] используется несколько терапевтических альтернатив, основанных на блокаде РАС соответствующей группой препаратов. Эти альтернативы включают в себя использование блокаторов АТ1 рецепторов ангиотензина II (БРА) [8, 9].

Несмотря на то, что эти исследования продемонстрировали ренопротективные преимущества данного препарата по сравнению с плацебо и другими лекарственными средствами, такими как амлодипин, данная терапия представляет упорно высокий остаточный риск ухудшения функции почек у этих пациентов, и примерно у 30% пациентов, подвергающихся такой терапии, в среднесрочной перспективе имеет место прогрессирование ХПН [10].

БРА имеют дозозависимое ингибирующее действие на рецепторы ангиотензина II [11]. Тем не менее, дозы, рекомендуемые для клинической практики, которые, возможно, были приняты с учетом прямой взаимосвязи между увеличением дозы и снижением переносимости ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), были основаны на их эффективности в качестве антигипертензивных средств, что предполагает плоское отображение восходящей кривой зависимости доза-реакция при титровании. Тем не менее, титрования дозы ингибиторов АПФ или БРА, основанных исключительно на их антигипертензивной эффективности, недостаточно для удовлетворительного блокирования РАС почечной ткани [11, 12].

Таким образом, если патофизиологический эффект ангиотензина II (с учетом его поступления в клетки) основан на действии на АТ1 рецепторы, то процент блокирования АТ1 рецепторов будет, по крайней мере, гипотетически выше, а также выше будет и ренопротективное преимущество [13].

Основываясь на этом, цель нашего исследования заключалась в осуществлении оценки многофакторной терапии ирбесартаном в дозе 600 мг/сут в долгосрочной перспективе у пациентов с ВДН и ее влияния на протеинурию, функции почек, а также уровень соблюдения терапевтических критериев, установленных Американской ассоциацией диabetологов (ААД) [3].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Наше исследование было проспективным, не рандомизированным исследованием, с многофакторным подходом и неконтролируемым, включая пациентов, следующих клиническим критериям для диагностики ВДН [4]. У 4 пациентов (10%) диагноз был поставлен на основании биопсии. Мы исключили пациентов с недиабетической ХПН, уровнем протеинурии < 300 мг/сут, сывороточного креатинина (СКр) \geq 4 мг/дл, тяжелыми инфекционными или онкологическими заболеваниями до начала или во время исследования, хроническими заболеваниями печени, беременных женщин, пациентов, предположительная выживаемость которых составляла менее 3 лет, а также пациентов, отказавшихся от участия в исследовании.

Все пациенты были проинформированы о целях исследования при условии информированного согласия на участие. После включения в исследование пациентам было начато проведение многофакторной схемы лечения, направленной на достижение терапевтических целей, предложенной ААД [3]. Терапия ирбесартаном в дозе 600 мг/сут (300 мг утром и 300 мг во второй половине дня), которая была выбрана для этого исследования, основывалась на предыдущих доказательствах ее преимущества в лечении ВДН [9].

Всем пациентам были рекомендованы стандартные гигиенические и диетические мероприятия, направленные на снижение риска развития сосудистых осложнений [14, 15], наряду с умеренным ограничением потребления белка (0,6-0,8 г/кг/сут) [4]. Антигипертензивная терапия дополнялась другими препаратами (табл. 1) с целью поддержания АД на уровне <130/80 мм рт.ст., и, по возможности, на уровне < 125/75 мм рт.ст. [14, 16], при этом в среднем один пациент принимал 4 антигипертензивных препарата (в том числе ирбесартан).

Все пациенты находились под медицинским контролем каждые шесть месяцев до завершения 3-летнего периода наблюдения.

Мы собрали данные в отношении демографических переменных (возраста и пола), времени от постановки диагноза сахарного диабета и артериальной гипертензии, типа диагностики (клинической/гистологической), типа диабета (1 или 2), назначения инсулина или пероральных антидиабетических препаратов, статинов и антитромбоцитных препаратов, антропометрических переменных (индекса массы тела [ИМТ], окружности талии, систолического артериального давления [САД] и диастолического артериального давления [ДАД] в соответствии с протоколами, установленными Европейским обществом [2], пульсового давления [ПД] в мм рт.ст. и ЧСС), связанных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений и микро- и макроангиопатических осложнений. Почечная функция оценивалась благодаря СКр (в мг/дл с помощью модифицированного метода Яффе) и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с использованием сокращенной формулы определения ХПН [$186,3 \cdot \text{СКр}^{-1,154} \cdot \text{возраст}^{-0,203} \cdot (0,742 \text{ для женщин}) \cdot (1,21 \text{ для афроамериканцев})$]. Мы использовали образцы 24-часовой мочи, в которой определялась протеинурия (в граммах), концентрация натрия (в ммольях) и концентрация мочевины (в г/л, в качестве косвенного показателя потребления белка). Мы также измеряли уровень калиемии (в мэкв/л), исходной гликемии (в мг/дл), гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}, в %), гемограмму, липидный профиль, уровень С-реактивного белка (СРБ) и мочевой кислоты (в мг/дл).

Забор всех образцов крови осуществлялся в центральной испытательной лаборатории с 8:00 до 10:00 натошак.

Статистический анализ

Качественные переменные выражались в виде среднего значения + стандартное отклонение (СО). Категориальные переменные выражались в процентах с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Для сравнения средних для численных переменных между двумя фазами периода исследования (исходной и результирующей) мы использовали t-критерий Стьюдента. Для сравнения категориальных переменных мы использовали точный критерий Фишера, а для изучения взаимосвязи между различными количественными переменными – коэффициент ранговой корреляции Спирмена. При анализе протеинурии рассматривались три различных переменных: исходный уровень протеинурии, уровень протеинурии после терапии и уменьшение протеинурии,

выраженное в процентах. Ни одна из трех переменных не имела нормального распределения, в связи этим для этого статистического анализа использовались непараметрические тесты. Тем не менее, размер выборки был более 30, поэтому мы также применяли параметрические испытания. Результаты для обоих тестов были последовательны. Для проверки, расчета асимметрии и коэффициентов эксцесса мы также провели детальный описательный анализ этих трех переменных, а для тестирования нормального распределения использовали критерий Шапиро-Уилка. С помощью критерия Уилкоксона для парных образцов мы сравнили результаты до и после лечения. Клиренс креатинина (исходный и конечный) имел нормальное распределение, и поэтому для анализа этой переменной мы использовали парный t-критерий Стьюдента. В качестве статистически значимого мы рассматривали значение $P < 0,05$. Все анализы проводились с использованием программного обеспечения SPSS, версия 12.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Наше исследование включало в общей сложности 40 пациентов (29 [72,5%] мужчин, со средним возрастом $57,1 \pm 10$ лет [диапазон: 35-76 лет]). Десять пациентов (25%) страдало сахарным диабетом 1 типа, и 30 (75%) – сахарным диабетом 2 типа. Демографические характеристики наших пациентов, а также факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений и сопутствующие заболевания приведены в таблице 2.

Лечение статинами охватывало 34 пациентов (85%), и 33 пациентам (82,5%) были назначены антитромбоцитные препараты. Большинство пациентов для контроля уровня гликемии применяли инсулин (77,5%, 31/40), а остальные использовали пероральные антидиабетические препараты (37,5%, 15/40).

В таблице 1 приведено распределение антигипертензивных препаратов, применяемых во время периода исследования, при этом среднее число назначенных антигипертензивных препаратов на одного пациента в конце исследования было 3,7, что значительно выше, чем в начале исследования ($n = 1,8$). Наиболее часто назначаемыми антигипертензивными препаратами были диуретики ($n = 31$, 77,5%), далее следуют альфа- и бета-блокаторы (карведилол) (20, 50%), альфа-блокаторы (доксазозин) (17, 42,5%), антагонисты кальция (13, 32,5%) и бета-блокаторы (5, 12%). Никаких существенных различий в доле применяемых фармпрепаратов между различными типами антигипертензивных препаратов как в начале, так и в конце исследования не было, за исключением альфа-блокаторов ($P < 0,016$).

Анализ изменения артериального давления и антропометрических параметров

Цифры АД и ПД значительно снизились с начала и до завершения исследования ($P < 0,001$), при этом среднее значение составляло 27,5 мм рт.ст. для САД ($157,6 \pm 27$ мм рт.ст. по сравнению с $130,1 \pm 14$ мм рт.ст.), 12,6 мм рт.ст. для ДАД ($88,8 \pm 10$ мм рт.ст. по сравнению с $76,2 \pm 8$ мм рт.ст.) и 15,3 мм рт.ст. для ПД ($69,0 \pm 18$ мм рт.ст. по сравнению с $53,7 \pm 11$ мм рт.ст.). Тем не менее, ИМТ ($30,7 \pm 5,4$ кг/м² по сравнению с $31,1 \pm 5,5$ кг/м²), ЧСС ($76,9 \pm 9$ уд/мин по сравнению с $75,0 \pm 7$ уд/мин) и окружность талии ($102,1 \pm 14$ см по сравнению с $101,0 \pm 13$ см) не выявили никаких существенных изменений, произошедших за время исследования.

Анализ биохимических показателей

В таблице 3 показаны изменения биохимических показателей, имевшие место в ходе периода исследования.

Мы не наблюдали никаких существенных (нз) различий в уровнях HbA_{1c} ($7,81 \pm 1,5$ по сравнению с $7,68 \pm 1,6$), хотя были отмечены значительные изменения в уровнях гликемии (145 ± 54 по сравнению с 168 ± 71 , $P < 0,01$). Никаких существенных изменений в уровнях калия ($4,83 \pm 0,6$ ммоль/л по сравнению с $4,95 \pm 0,6$ ммоль/л), гематокрита и гемоглобина не было.

Экскреция натрия с мочой, которая отражает потребление его с пищей, была стабильной на протяжении всего периода исследования (136 ± 61 ммоль/сут по сравнению с 137 ± 78 ммоль/сут; нз). Уровни мочевины в моче действительно демонстрировали значительное уменьшение между началом и завершением периода исследования ($12,4 \pm 5$ г/л по сравнению с $10,2 \pm 4,5$ г/л, $P < 0,05$), что свидетельствует о снижении потребления белка.

Уровни общего холестерина (214 ± 52 мг/дл по сравнению с 163 ± 37 мг/дл), уровни ЛПНП (130 ± 47 мг/дл по сравнению с 95 ± 28 мг/дл) и триглицеридов (214 ± 52 мг/дл по сравнению с 163 ± 37 мг/дл) значительно снизились ($P < 0,01$). В отличие от этого, уровни холестерина ЛПВП в ходе исследования ($47,4 \pm 14$ мг/дл по сравнению с $45,1 \pm 15$ мг/дл) существенно не изменились.

Анализ эволюции функции почек и изменения протеинурии

В таблице 4 представлены изменения протеинурии и почечной функции. Мы наблюдали значительное увеличение уровней СКр ($1,59 \pm 0,85$ мг/дл по сравнению с $1,76 \pm 0,85$ мг/дл, $P < 0,05$), хотя в количественном соотношении эта разница составляла только $0,17$ мг/дл. Расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) к концу третьего года наблюдения снизилась с $69,8 \pm 29,7$ мл/мин/1,73м² до $60,25 \pm 23,9$ мл/мин/1,73м² ($3,18$ мл/мин/год), хотя темп ее снижения был значительно ниже, чем ожидалось для естественной эволюции ОДН (1 мл/мин/мес = 12 мл/мин/год) [17].

У пациентов с сахарным диабетом 1 типа итоговая СКФ снизилась с $64,4 \pm 35,7$ мл/мин/1,73м² до $56,8 \pm 23,8$ мл/мин/1,73м². Это различие не было значимым, возможно, из-за небольшого размера выборки, однако оно было статистически значимым для пациентов с сахарным диабетом 2 типа ($71 \pm$ мл/мин/1,73м² по сравнению с $61 \pm$ мл/мин/1,73м²; $P < 0,05$).

В течение 3-летнего периода исследования только у 4 пациентов было обнаружено ухудшение значений протеинурии (10-я перцентиль = $-4,69\%$), в то время как у более чем 65% пациентов значения сократилась более чем на половину, а у 95% пациентов эти значения восстановились до значений $>90\%$. Среднее значение протеинурии до лечения составляло $2,64 \pm 1,99$ г/сут, которое снизилось до $0,98 \pm 1,18$ г/сут после проведения исследования ($P < 0,001$) (рис. 1). Нормальные уровни альбумина были достигнуты у 25% пациентов (микроальбуминурия [МАУ] <30 мг/сут).

Значения протеинурии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа снизились с $2,06 \pm 1,18$ г/сут до $0,24 \pm 1,99$ г/сут ($P < 0,001$), в то время как снижение у пациентов 2 типа составляло с $2,89 \pm 2,2$ г/сут до $1,22 \pm 1,27$ г/сут ($P < 0,001$). При анализе доли снижения протеинурии в зависимости от типа диабета, более выраженный эффект, вероятнее, наблюдался у больных сахарным диабетом 1 типа, чем у больных сахарным диабетом 2 типа ($82,32\%$ и $40,44\%$ соответственно, $P = 0,02$), что, возможно, связано с тем, у больных сахарным диабетом 2 типа количество факторов для прогрессирования диабетической нефропатии было выше.

Влияние факторов прогрессирования диабетической нефропатии на снижение протеинурии

Мы наблюдали отрицательную корреляцию между количеством факторов прогрессирования заболевания (курение табака, АД $\geq 140/90$ мм рт.ст., ИМТ ≥ 30 , протеинурия > 1 г/сут, уровень HbA_{1c} $\geq 8\%$, и уровень Hb < 11 г/дл) и снижением протеинурии (табл. 5); при этом у пациентов с наличием 3 или 4 факторов прогрессирования имело место снижение менее чем на 50%.

Анализ уровня соблюдения терапевтических критериев Американской диабетической ассоциации

За исключением уровня HbA_{1c} и ИМТ, которые остались неизменными, все остальные переменные, включенные в терапевтические критерии, изложенные ААД, к концу исследования значительно улучшились.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наше исследование показывает, что долгосрочная многофакторная терапия, основанная на ультравысоких дозах (600 мг/сут) ирбесартана, является хорошо переносимой и может эффективно уменьшить протеинурию и способствовать стабилизации функции почек у пациентов с ВДН, оказывая положительное влияние на состояние здоровья и социально-экономические последствия [1, 4, 7].

У больных сахарным диабетом, которые не получают надлежащей медицинской помощи, имеется высокий риск развития микро- и макрососудистых осложнений [18]. В современной клинической практике нам известен ряд факторов прогрессирования ВДН в ХПН, которые необходимо оценивать и контролировать с целью задержать или остановить это ухудшение.

Главными факторами риска, прежде всего, являются АД, протеинурия и гликемия, хотя немаловажную роль в этом ухудшении также играют табакокурение, анемия и избыточный вес [16].

С целью уменьшения возникновения и развития этих осложнений необходим многофакторный терапевтический подход, который обеспечивает максимально тесный контроль всех этих факторов прогрессии.

Ставя перед собой такую многофакторную цель, мы установили для этих пациентов сложную терапевтическую стратегию, которая, как показано на рисунке 1, позволила нам значительно увеличить уровень соответствия с большинством лечебных целей, изложенных в рекомендациях ААД [3]. В нашем исследовании существенно не улучшился только контроль гликемии и ИМТ (возможно, из-за несоблюдения предложенных гигиенических/диетических мер). Эти результаты также соответствуют результатам, полученным другими авторами из специализированных диабетических клиник [5].

У больных сахарным диабетом, прежде всего при наличии микроангиопатических осложнений, хорошо известна необходимость фармакологической блокады звена РАС [19, 20].

У пациентов с ВДН БРА обладают выраженной эффективностью контроля АД и снижения экскреции альбумина в моче [21], они также замедляют прогрессирование ВДН в ХПН [8, 10, 21, 22].

Тем не менее, и независимо от адекватности многофакторных задач по сокращению риска развития сердечно-сосудистых осложнений, ренопротекция все же приводит к ВДН [8, 9], хотя она и не является столь выраженной, что может отчасти быть следствием слабой блокады рецепторов АТ1 при достижении «антигипертоических доз» этих препаратов. На самом деле, два многоцентровых исследования, включающие ультравысокие дозы БРА [19, 23], в дополнение к аналогичному контролю АД показали прямую корреляцию между дозой БРА и снижением протеинурии, а также отличную клиническую/биохимическую переносимость.

Наша гипотеза была основана на возможности увеличения преимуществ БРА в плане снижения протеинурии путем увеличения доли АТ1 рецепторов, заблокированных более высокими дозами этих лекарственных средств, поскольку роль АТ1 рецепторов ангиотензина II имеет важное значение в опосредовании внутриклеточных почечных патологических эффектов ангиотензина II, и поэтому чем выше доля заблокированных этих рецепторов, тем выше преимущество такой терапии.

Наша схема лечения была основана на применении ультравысоких доз БРА [21], которые соответствовали дозам, применяемым в других исследованиях [19, 23]. Доза ирбесартана 600 мг, разделенная на два приема в день (утром и днем), была достигнута путем изменения кривой распределения препарата в плазме до поддержания более высоких концентраций в крови в течение 24- часового периода, при этом в течение 24 часов были достигнуты более высокий уровень активности препарата (такие пациенты, как правило, не показывают более низких цифр АД [14]) и более выраженная блокада АТ1 рецепторов в ночное время, когда пациент находился в постели. В течение этого времени достигается более выраженный положительный эффект на внутриклубочковое давления и, в свою очередь, более выраженный эффект снижения протеинурии и почечной защиты.

Хотя у большинства пациентов уровень протеинурии был $>1\text{г/сут}$, а целевое АД у наших пациентов согласно рекомендациям должно было быть $<125/75\text{ мм рт.ст.}$ [3, 14, 15], этот критерий в данном исследовании корригировался на индивидуальной основе [15]. Таким образом, основываясь на нашей схеме, мы добавили к ирбесартану антигипертензивные препараты в зависимости от их необходимости для достижения целевых значений АД (табл. 1). Наиболее часто используемыми препаратами были диуретики (тиазидовые или петлевые диуретики, действие которых основывалось на наличии/отсутствии почечной дисфункции), затем карведилол и доксазозин. Хотя рекомендации ААД утверждают, что пациентам с ХПН в сочетании с БРА следует назначать антагонисты кальция [14, 15], они не использовались столь широко в конце исследования (32,5%). И по причине возникновения у них вторичных побочных эффектов (отека) в процессе периода исследования от них отказывались.

С учетом многофакторного подхода большинству пациентам также были назначены антитромбоцитные препараты (82,5%) и статины (85%), что способствовало благоприятным изменениям, наблюдаемым в липидных профилях.

В соответствии с результатами, доступными в медицинской литературе, в клиническом профиле у многих пациентов имел место диабет 2 типа [4], особенно высокая распространенность наблюдалась среди мужчин, и метаболический синдром (табл. 2) [25], а также высокий уровень распространенности связанных с ними факторов рисков [3] и высокая частота макро- и микроангиопатических осложнений (табл. 2). Также

наблюдалась высокая частота диабетической ретинопатии (82,5%) и нейропатии (35%), которые сопутствуют недостаточному контролю глюкозы (HbA_{1c} : $7,81 \pm 1,5\%$) (табл. 3).

Хотя мы наблюдали увеличение средних значений креатинина ($1,59 \pm 0,85$ мг/дл, таблица 4), тот факт, что почти три четверти наших испытуемых были мужчины, сказывалось на высокой средней расчетной СКФ (формула оценки степени ХПН) на момент включения в исследование ($69,7 \pm 30$ мл/мин/ $1,73m^2$), что свидетельствует о 2 стадии ХПН [9].

Кроме того, средняя протеинурия ($2,64$ г/сут) свидетельствует о поздних стадиях ВДН.

При анализе изменений, возникающих в течение периода исследования, мы обнаружили, что по сравнению с результатами других исследований [5] мы не смогли улучшить средних показателей ИМТ, окружности талии (табл. 2) или гликемии (HbA_{1c} : $7,68 \pm 1,6\%$; таблица 3), которые, по нашему мнению, тесно связаны с плохим соблюдением диеты и низкой физической активностью.

В отличие от этого, мы достигли отличного снижения АД, достигнув цифр $130,1/76,2$ мм рт.ст., которое определенно способствовало снижению протеинурии, наблюдаемой у наших пациентов [3, 15].

На протяжении исследования мы не наблюдали каких-либо значительных изменений в уровне мочевой кислоты, гематокрита, гемоглобина и калия (табл. 3). Несмотря на использование диуретиков, мы не наблюдали существенных изменений в урикемии, которая в первую очередь связана с использованием лозартана [10], но может также быть связана с урикозурическим эффектом БРА и использованием умеренных доз этих препаратов. Кроме того, хорошо известно, что, в отличие от действия ингибиторов АПФ [25], БРА увеличивают экспрессию AT_2 рецепторов и, следовательно, не уменьшают уровня гемоглобина или величины гематокрита [26], несмотря на применение ультравысоких доз ирбесартана, а благодаря недостаточно определенным механизмам уровни K^+ увеличиваются незначительно, что подтверждает результаты других исследований [19, 23].

При анализе изменений, произведенных в оценке уровня протеинурии и почечной функции (СКр, расчетной СКФ), мы наблюдали заметное глобальное снижение протеинурии и тенденцию к стабилизации функции почек по истечению 3 летнего периода последующего наблюдения до цифр, которые ранее не наблюдались в других исследованиях с применением терапии БРА у пациентов с ВДН [10, 20]. Эти крайне положительные результаты, с очень немногими побочными эффектами, являются весьма перспективными для применения их в повседневной клинической практике, но и должны быть подкреплены проспективными и хорошо спланированными клиническими испытаниями, которые бы включали соответствующие показатели клинического исхода, такие как прогрессирование ХПН и сопутствующую сердечно-сосудистую патологию. Как описано другими авторами [11], стандартные антигипертензивные дозы БРА позволяют блокировать примерно 35%-40% рецепторов, и это значение практически удваивается при использовании двойной дозы, достигая такого же уровня ингибирования, как комбинация БРА и ингибиторов АПФ [11, 13].

Несмотря на то, что спустя три года уровни СКр и расчетные СКФ (формула оценки степени ХПН) продемонстрировали существенное изменение ($P < 0,05$), данные изменения этих значений (табл. 4) не были клинически значимыми, и ни у одного из пациентов не произошло удвоение исходных значений креатинина, и не потребовалось проведение диализа. Среди всех этих параметров наиболее выраженное снижение отмечалось у суточной протеинурии, которая упала с $2,6 \pm 1,99$ г/сут до $0,98 \pm 1,1$ г/сут ($P < 0,001$),

среднее снижение составило 59,2%, что значительно выше, чем результаты, полученные в RENAAL8 и IDNT9 исследованиях.

В конце периода наблюдения только 4 пациента (те, у которых присутствовало большее количество факторов прогрессирования) (табл. 5) имели худшие значения протеинурии, чем в начале исследования. В связи с присутствием факторов прогрессирования нефропатии понижающий эффект у них уменьшался. У 75% наших пациентов (у тех, у которых присутствовали 0, 1 или 2 фактора прогрессирования) (табл. 5), уменьшение протеинурии превышало 60% по сравнению с исходными значениями, из них 10 (25%) достигли нормального уровня альбумина. В целом, снижение протеинурии было более выражено у 10 пациентов с сахарным диабетом 1 типа, что, по нашему мнению, было связано с дефицитом факторов прогрессирования ВДН в этой группе (2 курильщика). С другой стороны, мы не думаем, что эволюция наших пациентов находилась под сильным влиянием контроля уровня гликемии, который существенно не изменился. Эти результаты указывают на необходимость интенсивного многофакторного подхода, который облегчает достижение рекомендуемых терапевтических критериев [3, 14, 15].

Ренопротективные эффекты блокады АТ1 рецепторов ангиотензина II у больных ВДН, по всей видимости, основываются, прежде всего, на блокировании активности ангиотензина II в почечной ткани, так как этот фермент является очень активным в почечной коре у больных сахарным диабетом, где мы можем обнаружить позитивную регуляцию экспрессии ренина и АТ1 рецепторов [27-29].

В дополнение к изменениям внутриклубочковой гемодинамики (снижению внутриклубочкового давления), антипротеинурические эффекты БРА проявляются опосредованно структурными изменениями в интерстициальных/мезангиальных и гломерулярных капиллярах. Блокада ангиотензина II улучшает селективность заряда и размера пор мембраны клубочков, что отчасти связано с потерей нефрина в подоцитов из капилляров клубочков, которые играют ведущую роль в функционировании барьера клубочковой фильтрации [30]. Кроме того, БРА, вероятно, блокируют и другие эффекты, опосредованные ангиотензином II, как, например, эндотелиальную дисфункцию, оксидативный стресс, воспаление и продукцию коллагена [31-36], который, вероятно, связан с их антипротеинурическим эффектом. Польза, получаемая от блокирования этих патофизиологических механизмов, также подтверждается показателями регрессии повреждения почек, которые были получены в экспериментальных исследованиях на животных с использованием высоких доз БРА [37-39].

Можем ли мы ожидать таких же терапевтических эффектов от применения ингибиторов АПФ, соизмеримых с теми, которые наблюдаются от применения БРА?

За исключением пользы, продемонстрированной в исследовании Lewis и соавт. [40] при использовании каптоприла в отношении диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 1 типа, редкие имеющиеся данные в отношении больных ВДН с сахарным диабетом 2 типа и прошедшие терапию ингибиторами АПФ, не имеют особого отношения в плане количества исследований, числа пациентов и периодов последующего наблюдения.

В REIN исследовании [41] ренопротективные преимущества рамиприла у больных диабетической нефропатией были очень ограничены, и пациенты, которым было назначено лечение рамиприлом, утратили почечную функцию в большей степени, чем те, которым были назначены другие виды антигипертензивных препаратов. В ALLHAT исследовании [42], в котором продолжительность периода последующего наблюдения

составила 4,9 лет, также не удалось продемонстрировать различия между лизиноприлом или амлодипином и хлорталидоном в развитии хронических заболеваний почек (ХПЗ) или уменьшение СКФ более чем на 50%. Тем не менее, мы должны принять во внимание, что ALLHAT исследование не было разработано для оценки функции почек, поскольку оно не содержало информации об исходных и результативных значениях касательно протеинурии/альбуминурии или других аспектов, связанных с почечной недостаточностью. С другой стороны, Suissa и соавт. [43] провели сравнительное исследование с использованием терапии диуретиками и наблюдали увеличение (до 2,5 раз) в риске развития ХПЗ у больных сахарным диабетом, получавших ингибиторы АПФ. Хотя авторы никак не объяснили полученные результаты, тот факт, что у пациентов, получавших эти препараты, имел место высокий риск развития у них ХПЗ, показывает, что, возможно, эти препараты оказывали на них соответствующее влияние.

В отличие от этого, в одном из исследований, в котором проводился анализ эволюции микроальбуминурии у больных с начальной нефропатией и диабетом 2 типа (на ранних стадиях диабетической нефропатии), было показано, что ингибиторы АПФ действительно замедляют прогрессирование ВДН [44].

Отсутствие убедительных результатов в исследованиях, в которых проводилась терапия ВДН с помощью ингибиторов АПФ, может быть связано с патофизиологическими и фармакологическими различиями между ингибиторами АПФ и БРА в плане эффектов, которые ангиотензин II оказывает на почки.

Сила блокады ангиотензина II, которая достигается с помощью БРА путем избирательного действия на АТ1 рецепторы, дает возможность получить большую выгоду от этих препаратов, чем ренопротективное действие ингибиторов АПФ. В дополнение к избирательности, блокада АТ1 рецепторов, осуществляемая БРА, является более интенсивной и более надежной, чем ингибиторами АПФ. Кроме того, данное селективное ингибирование АТ1 рецепторов снижает клеточный захват ангиотензина II и его внутриклеточные эффекты, в том числе способность активировать экспрессию новых АТ1 рецепторов в клеточной мембране посредством цепи положительной обратной связи, способствуя тем самым еще более высокому уровню накопления ангиотензина II.

Еще одним различием между ингибиторами АПФ и БРА является то, что у пациентов, страдающих диабетической нефропатией, большинство молекул ангиотензина II синтезируется не посредством воздействия превращающего фермента, а через альтернативный путь с участием активации химазы [27, 45]. Таким образом, при диабетической нефропатии почечная ткань инфильтрируется моноцитами, которые высвобождают химазу, которая в свою очередь активирует прямую конверсию ангиотензина II из ангиотензина I в почках [45].

Но, пожалуй, наиболее выраженным отличием между ингибиторами АПФ и БРА, которое бы как раз и объяснило их различные степени ренопротекции, является то, что БРА увеличивают экспрессию АТ2 рецепторов посредством механизма биологической обратной связи вместе с селективной блокадой АТ1 рецепторов, чего не наблюдается при действии ингибиторов АПФ. В дополнение к содействию на гемодинамику путем снижения АД, при действии БРА появляется все больше доказательств касательно ренопротективных эффектов активации АТ2 рецепторов, что, таким образом, отображает их участие в саморегуляции почечного кровотока (особенно в случаях низкого сердечного выброса) и в почечных структурных изменениях, которые способствуют замедлению прогрессирования ВДН в ХПН [25, 29, 46].

Необходимо также рассмотреть и различия в клиническом ведении пациентов с хронической диабетической патологией почек. С одной стороны, благодаря повышению активности AT2 рецепторов, эти препараты, по-видимому, имеют более мягкое воздействие на гематокрита и уровни гемоглобина [25], как это наблюдалось у наших пациентов. С другой стороны, они также обеспечивают лучшую клиническую и биохимическую переносимость, при этом лишь незначительное количество пациентов испытывало выраженную гиперкалиемию ($K^+ > 6$ ммоль/л) или было вынуждено прекратить терапию, в отличие от наблюдаемых результатов при использовании ингибиторов АПФ в качестве монотерапии, так и в комбинации с БАП [47]. Недавно проведенный ретроспективный анализ ONTARGET исследования [48] также не смог продемонстрировать ренопротективных преимуществ этой комбинации у пациентов с высоким риском хронической почечной недостаточности или протеинурии. В нашем исследовании ни у одного пациента не было уровней K^+ выше 5,5 ммоль/л, что поддерживает выводы других исследований [47, 48], где частота гиперкалиемии также была низкой.

Для оценки возможного влияния БРА на уровни сывороточного ультрачувствительного СРБ мы проанализировали степень воспалительного процесса, выполняя контроль этой величины. Тем не менее, хотя уровни СРБ продемонстрировали незначительное снижение, это различие не было статистически значимым ($2,4 \pm 3,1$ мг исходный уровень по сравнению с $2,1 \pm 3,5$ мг в конце исследования). Липидный профиль несколько улучшился, главным образом в связи с лечением статинами, хотя вполне возможно, что высокие дозы ирбесартана также способствовали этому результату, поскольку блокада AT1 рецепторов оказывало благоприятное влияние на резистентность к инсулину [49, 50].

Наше исследование имело определенные ограничения. Во-первых, оно не было рандомизированным и имело небольшой размер выборки, хотя последовательность, наблюдавшаяся в наших результатах, восполнила этот негативный фактор. Во-вторых, оно не было предназначено для анализа сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, однако предыдущие исследования не обнаружили различий в частоте сердечно-сосудистых осложнений [5, 10], и эти данные могли бы быть экстраполированы на наше собственное исследование. В-третьих, в нашем исследовании отсутствовала контрольная группа, которая бы принимала ирбесартан в дозе 300 мг, что дало бы нам возможность сравнить наши результаты с ренопротективными эффектами ирбесартана в уменьшенной дозировке, хотя результаты IDNT исследования [9, 20], в котором использовался ирбесартан в дозе 300 мг, были менее выраженными, чем в нашем. Тем не менее, для сравнения действия этих ультравысоких доз с обычными дозами БРА необходимо провести рандомизированные исследования. Помимо экономических последствий выполнения большого исследования с этими характеристиками, анализ целесообразности, используемый для поддержки высоких доз БРА у этих пациентов, а также результаты, полученные в повседневной клинической практике, по всей вероятности, поддержали бы использование высоких доз ирбесартана.

В заключение следует отметить, что многофакторное лечение ВДН, основанное на применении ирбесартана в дозе 600 мг в день, является весьма эффективным и безопасным методом для снижения протеинурии и замедляет эволюцию ВДН к терминальной стадии хронической почечной недостаточности, что делает его хорошей альтернативой для терапии таких пациентов.

Таблица 1. Препараты, назначаемые в течение периода исследования

Сочетанная терапия	Количество (%)
Мочегонные	31 (77,5)
Альфа-блокаторы (карведилол)	20 (50)
Альфа-блокаторы (доксазозина)	17 (42,5)
Антагонисты кальция	13 (32,5)
Бета-блокаторы	5 (12)
Статины	34 (85)
Антитромбоцитные препараты	33 (82,5)
Среднее количество антигипертензивных средств	3,79

Таблица 2. Демографические характеристики, факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, и сопутствующие заболевания, связанные с исследуемыми пациентами

Демографические характеристики	Показатель	Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, и сопутствующие заболевания, связанные с исследуемыми пациентами	Число случаев (%)
Сахарный диабет, число случ.	40	Гипертония	40 (100)
- тип 1, число случ. (%)	10 (25%)	Табакокурение	13 (32,5)
- тип 2, число случ. (%)	30 (75%)	Ожирение	33 (82,5)
Возраст, лет (диапазон)	57,1 ± 10 (35-75)	Гиперхолестеринемия	27 (67,3)
Мужской пол	29 (72,5%)	Гипертриглицеридемия	14 (35)
Время от постановки диагноза сахарного диабета, месяцев	231,5 ± 116	Смешанная дислипидемия	13 (32,5)
Время от постановки диагноза гипертонии, месяцев	130,6 ± 104	Ишемическая болезнь сердца	80 (20)
Индекс массы тела, кг/м ²	30,7 ± 5	Сердечная недостаточность	30 (7,5)
Индекс талии, см	112,1 ± 14	Инсульт	60 (15)
		Перемежающаяся хромота	70 (17,5)
		Полиневропатия	34 (35)
		Ретинопатия	33 (82,5)

Таблица 3. Эволюция биохимических показателей в ходе периода клинического исследования

	Исходный уровень	Итоговый уровень	P
Глюкоза (мг/дл)	168 ± 71	145 ± 45	<0,01
HbA _{1c} (%)	7,81 ± 1,5	7,68 ± 1,6	нз
Мочевая кислота (мг/дл)	6 ± 1,5	6,26 ± 1,5	нз
K ⁺ (ммоль/л)	4,83 ± 0,6	4,95 ± 0,6	нз
Гемоглобин (г/дл)	13,7 ± 2	13 ± 17	нз
Гематокрит (%)	49,7 ± 6	38,5 ± 5	нз
Натрий в моче (мэкв/сут)	137 ± 78	136 ± 61	нз
Мочевина в моче (г/л)	12,4 ± 5	10,2 ± 4,5	<0,05
Холестерин (мг/дл)	214 ± 52	163 ± 37	<0,01

Триглицериды (мг/дл)	155 ± 80	124 ± 64	<0,005
ЛПВП (мг/дл)	47,5 ± 14	45,1 ± 15	нз
ЛПНП (мг/дл)	130 ± 47	95 ± 28	<0,01
сч СРБ	2,4 ± 3,1	2,1 ± 3,5	нз
<1	9	40	

ЛПВП = холестерин липопротеинов высокой плотности;

ЛПНП = холестерин липопротеинов низкой плотности;

HbA_{1C} = гликозилированный гемоглобин 1С;

нз = незначительно;

сч СРБ = сверхчувствительный С-реактивный белок

Таблица 4. Сравнительные характеристики почечных параметров и значений артериального давления

	Исходный уровень	Итоговый уровень	Р
СКр (мг/дл)	1,59 ± 0,85	1,76 ± 0,85	<0,05
СКФ (МДЗП) (мл/мин)	69,7 ± 30	60,3 ± 24	<0,05
Протеинурия (г/сут)	2,64 ± 1,99	0,98 ± 1,18	<0,001
Натрий в моче (мэкв/сут)	137 ± 78	136 ± 61	нз
Мочевина в моче (г/л)	12,4 ± 5	10,2 ± 4,5	<0,05
САД (мм рт.ст.)	157,7 ± 27	130,1 ± 14	<0,001
ДАД (мм рт.ст.)	88,8 ± 10	76,2 ± 8	<0,001
ПД (мм рт.ст.)	69,0 ± 18	53,7 ± 11	<0,001

СКр = сывороточный креатинин;

СКФ = скорость клубочковой фильтрации;

МДЗП = модификация диеты при заболеваниях почек;

нз = незначительно;

ДАД = диастолическое артериальное давление;

САД = систолическое артериальное давление;

ПД = пульсовое давление

Таблица 5. Взаимосвязь между факторами прогрессирования хронической почечной недостаточности и снижением протеинурии

Стадии ХПН	Количество (%)	% ↓ протеинурии
0	9 (22,5)	89,15
1	11 (27,5)	76,83
2	10 (25)	50,98
3	7 (17,5)	4,56
4	3 (7,5)	-38,87

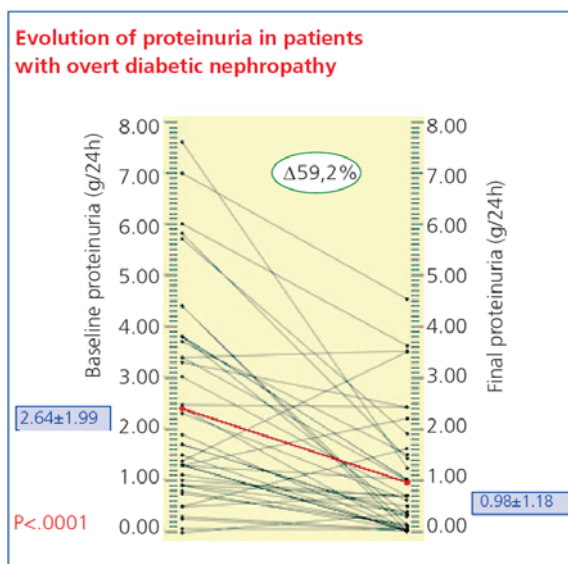


Рисунок 1. Эволюция протеинурии в ходе клинического исследования
 Baseline proteinuria (g/24h) = исходный уровень протеинурии (г/сут);
 Final proteinuria (g/24h) = итоговый уровень протеинурии (г/сут);
 Evolution of proteinuria in patients with overt diabetic nephropathy = эволюция протеинурии у пациентов с выраженной диабетической нефропатией.

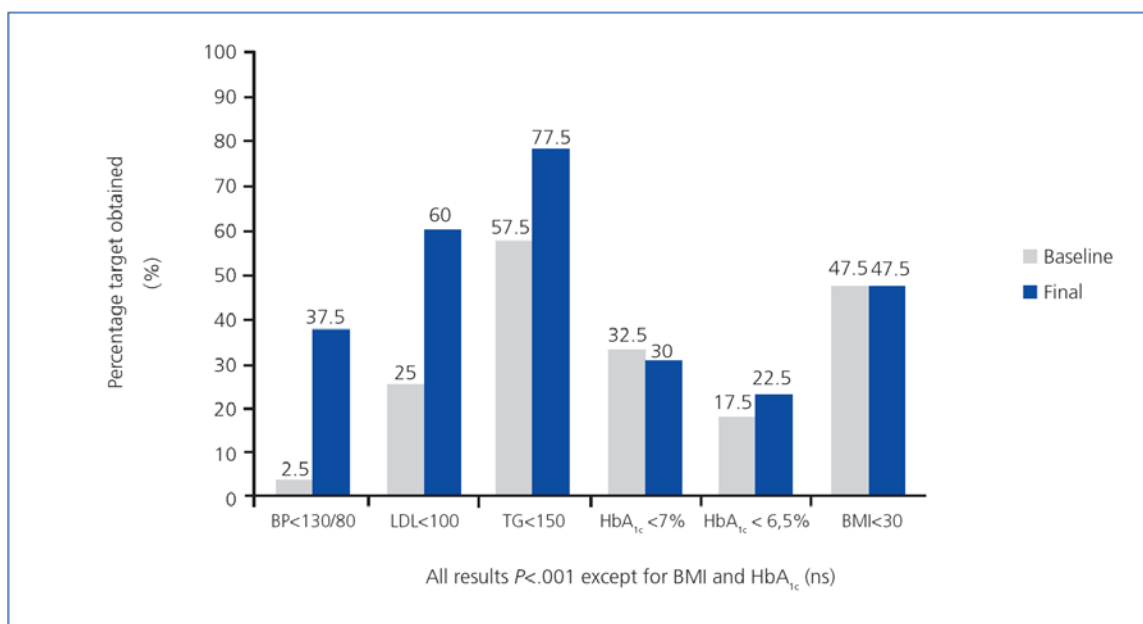


Рисунок 2. Соблюдение целевых уровней, установленных рекомендациями ААД
 HbA_{1c} (glycosylated haemoglobin) = гликозилированный гемоглобин 1С;
 BMI (body mass index) = ИМТ (индекс массы тела);
 LDL (low-density lipoprotein) = ЛПНП (липопротеины низкой плотности);
 BP (blood pressure) = АД (артериальное давление);
 TG (triglycerides) = ТГ (триглицериды);
 Percentage target obtained (%) = процент достижения целевого уровня (%);
 All results P < .001 except for BMI and HbA (ns) = Все результаты с P < .001 за исключением ИМТ и HbA_{1c} (нз);
 Baseline = исходный уровень;
 Final = итоговый уровень.

High doses of irbesartan offer long-term kidney protection in cases of established diabetic nephropathy

Silvia Ros-Ruiz¹, Pedro Aranda-Lara¹, Juan C. Fernández², M. Dolores Martínez-Esteban¹, Cristina Jironda¹, Pilar Hidalgo¹, Domingo Hernández-Marrero¹

¹ Unidad de Nefrología. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Malaga (Spain)

² Servicio de Endocrinología. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Malaga (Spain)

Summary. Background: Hypothetically, the greater the blockade of angiotensin AT1 receptors from ultra-high doses of angiotensin receptors blockers (ARB), the greater the expected renoprotection effects. The aim of our study was to evaluate the effects of ultra-high doses of irbesartan on proteinuria and renal function in diabetics with established or overt diabetic nephropathy (ODN). **Material and Method:** Ours was a prospective, non-randomised 3-year follow-up study, using a multifactorial therapeutic approach based on irbesartan 600mg daily. Demographic variables, anthropometric data, and biochemical parameters were comparatively analysed at the beginning and end of the study. Forty patients (75% with type 2 diabetes) were included, average age 57.1±10, 29 male (72.5%). **Results:** SBP (157.6±27mm Hg vs 130.1±14mm Hg) and DBP (88.8±10mm Hg vs 76.2±8mm Hg) decreased significantly at the end of follow-up (P<.001). Serum creatinine increased by only 0.17mg/dl, although this was a statistically significant difference (P<.05). Proteinuria markedly decreased from 2.64±1.99 to 0.98±1.18 (P<.0001), i.e. 59.2%. Twenty-five percent of patients had normal albuminuria at the end of the follow-up period. Lipid profiles significantly improved. No patients withdrew from the study due to side effects, and serum potassium did not change significantly over the course of the study. Except for BMI and HbA1c, all other therapeutic targets set out by ADA recommendations improved significantly. **Conclusions:** The treatment of ODN with ultra-high doses of irbesartan was highly effective and safe in reducing proteinuria and slowing the progressive course to ESRD.

Key words: Established diabetic nephropathy. Irbesartan. Ultrahigh doses.

Литература

1. Registro Espanol de Enfermedades Renales. Informe de Dialisis y Trasplantes 2009. Comunicacion XL Congreso Nacional SEN. Nefrologia 2010;30(Suppl 1):1-175.
2. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Hypertension and antihypertensive agents in CKD. Am J Kidney Dis 2004;43(Suppl 1):S1-160.
3. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2009. Diabetes Care 2009;32 Suppl 1:S13-61.
4. Grupo Espanol de Estudio de la Nefropatia Diabetica. Documento de Consenso 2002 sobre pautas de deteccion, prevencion y tratamiento de la Neuropatia Diabetica en Espana. Nefrologia 2002;22:521-30.
5. Gaude P, Vedel P, Larssen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2003;348:383-93.
6. Seikaly MG, Arant BS, Seney FD. Endogenous angiotensin concentrations in specific intrarenal fluid compartments of the rat. J Clin Invest 1990;86:1352-7.
7. American Diabetes Association. Nephropathy in diabetes. Diabetes Care 2004;27 Suppl 1:S79-83.

8. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al., for the RENAAL Study Investigators. Effects of Losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
9. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al, for the Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.
10. Bakris GL, Weir MR, Shanifar S, Zhang Z, Douglas J, van Dijk DJ, et al., for the RENAAL Study Group. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: Results from the RENAAL Study. *Arch Intern Med* 2003;163:1555-65.
11. Forclaz A, Maillard M, Nussberger J, Brunner HR, Burnier M. Angiotensin II receptor blockade: is there truly a benefit of adding an ACE inhibitor? *Hypertension* 2003;41:31-6.
12. Wolf G, Ritz E. Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease: pathophysiology and indications. *Kidney Int* 2005;67:799-812.
13. Maillard MP, Wurzner G, Nussberger J, Centeno C, Burnier M, Brunner HR. Comparative angiotensin II receptor blockade in healthy volunteers: the importance of dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71:68-76.
14. Mancia G, de Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 ESH-ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood Press* 2007;16(3):135-232.
15. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European Guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force Document. *J Hypertens* 2009;27:2121-57.
16. Brenner BM. Renoprotective benefits of RAS inhibition: from ACEI to angiotensin II antagonists. *Kidney Int* 2000;57:1803-17.
17. Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999;341:1127-33.
18. Kannel WB, D'Agostino RB, Wilson PW, Belanger AJ, Gagnon DR. Diabetes, fibrinogen and risk of cardiovascular disease: the Framingham experience. *Am Heart J* 1990;120:672-6.
19. Rossing K, Jacobsen P, Pietraszek L, Parving HH. Renoprotective effects of adding angiotensin II receptor blocker to maximal recommended doses of ACE inhibitor in diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2003;26:2268-74.
20. Hunsicker LG, Afkin RC, Lewis JB, Braden G, de Zeeuw PJ, De Ferrari G, et al. Impact of irbesartan, blood pressure control, and proteinuria on renal outcomes in the Irbesartan Diabetes Nephropathy Trial. *Kidney Int Suppl* 2004;(92):S99-101.
21. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-8.
22. Miyata T, Van Ypersele CH. Renoprotection with angiotensin receptor blockers: beyond blood pressure control. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:846-9.
23. Hollenberg NK, Parving HH, Viberti G, Remuzzi G, Ritter S, Zelenkofske S, et al. Albuminuria response to very high-dose valsartan in type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens* 2007;25:1921-6.
24. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
25. Siragy H, Carey R. Protective role of the angiotensin AT2 receptor in a renal wrap hypertension model. *Hypertension* 1999;33:1237-42.

26. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317:703-13.
27. Hollenberg NK, Fisher ND, Price DA. Pathways for angiotensin II generation in intact human tissue: Comparative pharmacological interruption of the Renin System. *Hypertension* 1998;32:387-92.
28. Crowley SD, Coffman TM. In hypertension: the kidney rules. *Curr Hypertens Rep* 2007;9:148-53.
29. Carey R. Cardiovascular and renal regulation by the angiotensin Type 2 receptor: The AT2 receptor comes of age. *Hypertension* 2005;45:840-4.
30. Doublier S, Salvidio G, Lupia E, Routsalainen V, Verzola D, Deferrari G, et al. Nephron expression is reduced in human diabetic nephropathy: evidence for a distinct role for glycated albumin and angiotensin II. *Diabetes* 2003;52:1023-30.
31. Brilla CG, Zhou G, Rupp H, Maisch B, Weber KT. Role of angiotensin II and prostaglandin E2 in regulating cardiac fibroblast collagen turnover. *Am J Cardiol* 1995;76:8D-13D.
32. Laursen JB, Rajapopalan S, Gatis Z, Tarpey M, Freeman BA, Harrison DG. Role of superoxide in angiotensin II-induced but not catecholamine-induced hypertension. *Circulation* 1997;95:588-93.
33. Oskarsson HJK, Heistad DD. Oxidative stress produced by angiotensin too. Implications for hypertension and vascular injury. *Circulation* 1997;95:557-9.
34. Nakane H, Miller FJ, Faraci FM, Toyoda K, Heistad DD. Gene transfer of endothelial nitric oxide synthase reduces angiotensin II-induced endothelial dysfunction. *Hypertension* 2000;35:595-601.
35. Kerr S, Brosnan J, McIntyre M, Reid JL, Dominiczak AF, Hamilton CA. Superoxide anion production is increased in a model of genetic hypertension. Role of the endothelium. *Hypertension* 1999;33:1353-8.
36. Luther JM, Gainer JV, Murphey LJ, Yu C, Vaughan DE, Morrow JD, et al. Angiotensin II induces interleukin-6 in humans through a mineralocorticoid receptor-dependent mechanism. *Hypertension* 2006;48:1050-7.
37. Fujihara CK, Velho M, Malheiros DM, Zatz R. An extremely high dose of losartan affords superior renoprotection than conventional doses in rats with 5/7 renal ablation. *Kidney Int* 2005;67:1913-24.
38. Yu Ch, Gong R, Rifai A, Tolbert E, Dworkin L. Long-term, high-dosage candesartan suppresses inflammation and injury in chronic kidney disease: Nonhemodynamic renal protection. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:750-9.
39. Mihalovic N, Jovovic D, Miloradovic Z, Grulic J, Jerkic M, Markovic J. Reduced progression of adriamycin nephropathy in spontaneously hypertensive rats treated by losartan. *Nephrol Dial Transplant* 2008;24:1142-50.
40. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
41. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, Gaspari F, Benini R, Remuzzi G. Renal function and requirements for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term Ramipril: REIN follow-up trial. *Lancet* 1998;352:1252-6.
42. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288(23):2981-97.
43. Suissa S, Hutchinson T, Brophy JM, Kezouh A. ACE-inhibitor use and the long-term risk of renal failure in diabetes. *Kidney Int* 2006;69:913-9.
44. Siragy HM. The role of the AT2 receptor in hypertension. *Am J Hypertens* 2000;13:62S-67.

45. Hou FF, Xie D, Zhang X, Chen PNY, Zhang WE, Liang M, et al. Renoprotection of Optimal Antiproteinuric doses (ROAD) Study: a randomized controlled study of benazepril and losartan in chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1889-98.
46. Andersen S, Rossing P, Juhl TR, Deinum J, Parving HH. Optimal dose of losartan for renoprotection in diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1413-8.
47. Tobe S, Clase C, Gao P, McQueen M, Grosshenning A, Wang X, et al. ONTARGET and TRANSCEND Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with Telmisartan, Ramipril or both in people at high renal risk. *Circulation* 2001;123:1098-107.
48. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICROHOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.
49. Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM, Abrahamian H, Keipes M, Castellarin A, et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetesThe EUCLID Study Group. EURODIAB controlled trial of lisinopril in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1998;351:28-31.
50. Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, et al. Outcome results of the Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21:597-603.