Вивчення нефропротекторної ефективності Ірбесартану у хворих із діабетичною нефропатією

Зуєв К.О.

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України

Вступ

У зв'язку із істотним збільшенням тривалості життя хворих на цукровий діабет (ЦД) у теперішній час на перший план виходить профілактика його ускладнень і підвищення якості життя. Діабетична нефропатія є одним із поширених ускладнень ЦД і однією з провідних причин виникнення хронічної ниркової недостатності (ХНН) у світі [1]. Хорі на ХНН мають високий серцево-судинний ризик, високу смертність і знижену якість життя. До того ж замісна ниркова терапія характеризується високою вартістю. Тому, сьогодні існує нагальна потреба у розробці методів профілактики кінцевої стадії діабетичної хвороби нирок.

Згідно сучасних уявлень про патогенез діабетичної нефропатії провідним механізмом, який впливає на поступову втрату ниркових клубочків є гломерулярна гіперфільтрація, що характеризується збільшенням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) і ниркового плазмотоку [2]. Збільшення внутрішньогломерулярного тиску є причиною ураження ниркового фільтру з виникненням альбумінурії і, надалі, протеїнурії з подальшим розвитком гломерулосклерозу і ХНН [3]. Виникнення гломерулярної гіперфільтрації пов'язують зі спазмом виносної артеріоли ниркових клубочків і розширенням приносної артеріоли rete mirabile нирок унаслідок розвитку дисфункції ендотелію [4]. Описано багато факторів, що спричинюють розвиток ендотеліальної дисфункції стінки артеріол і капілярів ниркових клубочків при ЦД. Асептичне запалення в ендотелії, його підвищена тромбогенність, порушення балансу між вазоконстрикторними й вазодилятаторними медіаторами – це ті фактори, які визначають прогноз ураження ниркових клубочків [5, 6, 7].

Оцінка прогнозу ураження нирок у хворих на ЦД ґрунтується на аналізі змін ШКФ, а також екскреції альбуміну з сечею. Поява альбумінурії дозволяє діагностувати діабетичну нефропатію 3 стадії за класифікацією C. E. Mogensen [8]. Розрахункові методи визначення ШКФ дають уявлення лише про базальний рівень ШКФ [9, 10, 11]. Проте, відомо, що базальний рівень ШКФ є інтегральним показником стану нирок, що дозволяє констатувати лише їх певний функціональний рівень. Але за допомогою показника базальної ШКФ визначити яким чином підтримується фільтруюча здатність нирок не є можливим. Цей показник не дозволяє визначити механізми підтримання фільтруючої здатності нирок. Залишається незрозумілим чи підтримується ШКФ за рахунок гіперфільтрації на тлі гіперфункції (резервні можливості нирок високі), чи за рахунок гіперфільтрації на тлі гіпофункції (резервні можливості нирок знижені або відсутні) [12].

У 1983 р. Bosch J.P. зі співавт. був запропонований протеїнтолерантний тест для визначення резерву гломерулярної фільтрації під впливом перорального навантаження білком [13, 14, 15]. Даний тест грунтується на спостереженні збільшення ШКФ у відповідь на білкове навантаження. Різницю між стимульваною навантаженням і базальною ШКФ прийнято називати функціональним нирковим резервом (ФНР). При різниці у ≥10% ФНР вважається збереженим, при ФНР у межах від 5 до 10% - зниженим, а при ≤5% - констатується відсутність ФНР [13]. Вважається, що саме за рівнем ФНР можна зробити висновок про функціональний стан нирок, який залежить від ступеню гіперфільтрації в гломерулах і резервних можливостей збільшення ШКФ у відповідь на навантаження.

Окрім методу стимуляції ШКФ за допомогою навантаження протеїном були запропоновані також інші методики визначення ФНР: шляхом введення глюкагону, довенного введення розчину амінокислот, дофаміну, водно-сольового і фізичного навантаження [16, 27, 18]. Громіздкість цих методик не дозволяє широко їх застосовувати у повсякденній практиці.

Для проведення пероральної стимуляції білком у протеїнтолерантному тесті необхідно мати певну кількість вареної яловичини, що не завжди доступно в умовах стаціонару, а тим більше в амбулаторних умовах. Ми запропонували спрощену методику протеїнтолерантного тесту, в якому стимуляція відбувається за допомогою перорального прийому розчиненої у воді інстантизованої суміші молочного протеїну, яка зазвичай використовується у спортивному харчуванні. Такий спосіб стимуляції дозволяє стандартизувати кількість введеного в організм протеїну. Запропонований нами метод білкового навантаження для визначення ФНР є дещо подібним до застосовуваного раніше Гоженко А. И. та співавт. у 2001 р., проте відрізняється спрощеним алгоритмом визначення та меншими затратами на його проведення [19].

За визначенням ФНР до і після застосування терапевтичного втручання можна робити висновки про ефективність лікування за впливом на рівень гіперфільтрації в ниркових гломерулах. Метод вивчення ФНР застосовувався раніше для вивчення ефективності інгібітору ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) каптоприлу у хворих із діабетичною нефропатією [20], еналаприлу у хворих із гіпертонічною хворобою [21], проте в доступній нам літературі досліджень по вивченню ефективності блокаторів рецепторів до ангіотензину II типу (БРА) у хворих на ЦД за визначенням ФНР виявлено не було.

Метою дослідження було встановити зміни функціонального ниркового резерву у хворих на ЦД 2 типу, ускладнений діабетичною нефропатією на стадії мікроальбумінурії, під впливом терапії блокатором рецепторів до ангіотензину ірбесартаном порівняно із терапією блокатором кальцієвих каналів амлодипіном, а також вивчити порівняльну ефективність цих препаратів щодо впливу на показники глікемічного контролю, ліпідів крові, морфометричні показники і параметри добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ).

Матеріали й методи

Було обстежено 60 хворих із ЦД 2 типу віком 50-70 років із діагностованим ЦД 2 типу згідно критеріїв ВОЗ (2006) [21]. Індекс маси тіла (ІМТ) становив 25-40 кг/м2. У пацієнтів діагностували м'яку артеріальну гіпертензію (офісний артеріальний тиск (АТ) в положенні сидячи ≥135/85 мм. рт. ст.), або на момент включення хворим проводили антигіпертензивну терапію. Мікроальбумінурія становила 30-299 мг/добу. Вміст креатиніну сироватки крові становив ≤139 мкмоль/л. Розрахункова ШКФ була ≤60 мл/хв/1,73 м2. У хворих до включення в дослідження верифікували діабетичну ретинопатію.

Терапія призначалася незалежно від вихідного рівня ФНР у відповідності до умов клінічної практики та відповідних рекомендацій з лікування [22].

Усі 60 хворих підписали добровільну інформовану згоду на участь у дослідженні.

Критеріями відбору пацієнтів також були відсутність: ЦД 1 типу; підвищеної чутливості до ірбесартану, амлодипіну або компонентів препаратів; симптоматичної артеріальної гіпертензії (хвороба чи синдром Іценка-Кушинга, феохромацитома, первинний гіперальдостеронізм та ін.) за виключенням реноприв'ної в анамнезі; інших уроджених чи набутих захворювань нирок, що можуть впливати на результати дослідження; онкологічного захворювання на момент дослідження, за виключенням базаліоми; інфекції сечовивідних шляхів; вагітності або грудного вигодовування; інших захворювань або клінічних станів, що можуть перешкоджати участі в дослідженні згідно протоколу. Крім того не залучалися пацієнти неєвропеоїдної раси.

Дослідження було відкритим, рандомізованим, порівняльним, в паралельних групах.

Відібраних пацієнтів було рандомізовано розподілено на 2 рівні за кількістю (n=30) групи для отримання терапії ірбесартаном (Ірбетан, виробництва ПАТ «Київський вітамінний завод») і амлодипіну. Група амлодипіну вважалася групою порівняння і була введена з огляду на великий ступень ризику розвитку серцево-судинних ускладнень при веденні пацієнтів з артеріальною гіпертензією і діабетичною нефропатією без антигіпертензивної терпії. Характеристики пацієнтів кожної з двох груп подані в табл. 1.

Пацієнти, які на момент включення в дослідження приймали для зниження артеріального тиску препарати з груп інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ), блокаторів рецепторів до ангіотензину (БРА), прямих інгібіторів реніну або блокаторів кальцієвих каналів проходили 10-тиденний період відмивки, впродовж якого будь-які препарати з цих

груп відмінялися, та у подальшому препарати цих груп не застосовувалися. Впродовж усього терміну дослідження артеріальний тиск контролювався за допомогою інших антигіпертензивних препаратів, окрім моксонідину.
Період лікування тривав 12 тижнів. Дозування ірбесартану проводилось у діапазоні від 150 до 300 мг один раз на добу з корекцією дози, в разі недостатнього антигіпертензивного ефекту, кожні 2 тижні до досягнення цільового АТ ≤130/80 мм. рт. ст. Наприкінці дослідження всі пацієнти групи ірбесартану отримували препарат в дозі 300 мг. Дозування амлодипіну проводилось у діапазоні від 5 до 10 мг один раз на добу з корекцією дози в разі недостатнього антигіпертензивного ефекту до досягнення цільового АТ ≤130/80 мм. рт. ст. Корекція дози відбувалася, в разі необхідності, кожні 2 тижні. У випадках, коли антигіпертензивний ефект був недостатнім, до основної терапії додавали препарати інших груп антигіпертензивних препаратів, окрім засобів, що впливають на РАС, блокаторів кальцієвих каналів і моксонідину.

Таблиця 1. Характеристика пацієнтів в досліджуваних групах

Група / Параметр	Група ірбесартану (М±м), n=30	Група амлодипіну (М±м), n=30	P
Вік (роки)	61,67	59,58	>0,05
Стать (ч/ж)	14/16	14/16	
Тривалість ЦД (роки)	9,5±0,79	10,1±0,79	>0,05
Вага (кг)	86,76±2,68	90,3±2,25	>0,05
ІМТ (кг/м^2)	31,4±0,75	31,02±0,66	>0,05
Окружність талії (см)	107,9±2,16	103,1±1,57	>0,05
HbA1c (%)	9,4±0,36	10,3±0,34	<0,01
Альбумін в добовій сечі (мг/добу)	98,13±9,7	98,7±8,81	>0,05
Креатинін крові (ммоль/л)	0,085±0,002	0,082±0,002	<0,001
ШКФ розрахункова (мл/хв/1,73 м^2)	72,2±2,06	79,1±3,63	>0,05
Загальний холестерин (ммоль/л)	5,6±0,16	4,87±0,21	<0,01
Тригліцериди (ммоль/л)	2,39±0,16	2,73±0,39	<0,02
ЛПНЩ (ммоль/л)	4,04±0,16	3,04±0,17	<0,01
ЛПВЩ (ммоль/л)	1,08±0,05	1,07±0,04	>0,05
Офісний систолічний АТ	159±19	158±18	>0,05
Офісний діастолічний АТ	88±10	88±10	>0,05
На інсулінотерапії (% пацієнтів)	16,7±0,45	16,9±0,33	>0,05
Метформін (% пацієнтів)	95,5±0,5	98,5±0,5	>0,05
Діабетична ретинопатія (% пацієнтів)	100	100	
Тютюнопаління,%	12	10	>0,05

Примітка. Різниця між середньоарифметичними значеннями була достовірною при p≤0,05.

Наприкінці дослідження 90% пацієнтів з групи ірбесартану отримували додатково до основного препарату діуретик (індапамід пролонгованого вивільнення 1,5 мг 1 раз на день).

В групі амлодипіну наприкінці дослідження індапамід пролонгованого вивільнення в тій же дозі, приймали 93% пацієнтів. Усім пацієнтам на початку дослідження призначали симвастатин в дозі 40 мг на добу, а також ацетилсаліцилову кислоту в дозі 75-150 мг на добу. Доза цукрознижуючих препаратів не змінювалася впродовж періоду спостереження.

Глікозильований гемоглобін визначався хроматографічним методом на апараті D-10 фірми "BIO-RAD", США, за допомогою реактиву D-10 Hemoglobin Testing System, Dual Program Recorder Pack, Франція. Ліпіди крові, креатинін крові, креатинін сечі і альбумін сечі визначалися колориметричним методом на автоматичному біохімічному аналізаторі Sapphire-400, Tokio Boek L.T.D. за допомогою реактиву Elitech diagnostics, виробництва Seppin S.A.S., Франція.

Всі пацієнти на початку й наприкінці періоду лікування обстежувались морфометрично (вага, зріст, об'єм талії). Крім того, всім пацієнтам до і після лікування проводилося добове моніторування артеріального тиску впродовж 24 годин на приладі Cardio Tens (Meditech, Угорщина). Вивчалися наступні показники: середньодобовий систолічний АТ (САТср., мм.рт.ст.), середньодобовий діастолічний АТ (ДАТср., мм.рт.ст.), систолічний АТ максимальний ($САТ_{max}$, мм рт.ст.), систолічний АТ мінімальний ($САТ_{min}$, мм.рт.ст.), діастолічний АТ максимальний ($ДАТ_{max}$, мм.рт.ст.), діастолічний АТ мінімальний ($ДАТ_{min}$, мм.рт.ст.), пульсовий АТ (ПАТ, мм.рт.ст.), середньодоба ЧСС (ЧССср, уд/хв), максимальна ЧСС ($ЧСС_{max}$, уд/хв), мінімальна ЧСС ($ЧСС_{min}$, уд/хв) середньодобовий індекс (DI) (%), добовий ритм АТ (тип), стандартне відхилення в активний період (SDакт, мм. рт. ст.), стандартне відхилення в пасивний період (SDпас, мм. рт. ст.), індекс терміну гіпертензії для середнього АТ (Ср. АТ HIdx, %), індекс терміну гіпертензії для систолічного АТ в активний період (САТакт. HIdx, %), індекс терміну гіпертензії для систолічного АТ в пасивний період (САТпас. HIdx, %), індекс терміну гіпертензії для діастолічного АТ в активний період (ДАТакт. HIdx, %), індекс терміну гіпертензії для діастолічного АТ в пасивний період (ДАТпас. HIdx, %), подвійний добуток.

Пацієнтам досліджуваної групи та групи порівняння на початку й наприкінці періоду лікування проводився протеїнтолерантний тест за розробленою у ході досліджень методикою. Відмінність запропонованої нами методики порівняно з методом Bosch J. P. із співавт. (1983) полягала в застосуванні замість вареної яловичини розведеної у воді суміші швидко розчинного (інстантизованого) білку з молочної сироватки «Ванситон ультра про» виробництва ТОВ «ДелМас», Україна. Також було скорочено кількість заборів крові на визначення вмісту креатиніну з двох на один у зв'язку з відсутністю впливу на кінцеві результати тесту, а також з метою зменшення кількості венепункцій для кращого комплайнсу хворого.

Статистична обробка даних. Порівняння вибіркових середніх проводилося за допомогою критерію Стьюдента розрахованого за формулою для малих вибірок. Для перевірки типу розподілу на відповідність закону Гауса (нормальність вибірки) використовували параметри асиметрії та ексцесу [23]. Було встановлено, що всі отримані дані відповідають нормальному розподілу. При проведенні розрахунків використовували програму MS Excel 2007.

Результати дослідження та їх обговорення

Як видно з табл. 1 на початку дослідження порівнювані групи пацієнтів були співставними за віком, статтю, тривалістю перебігу ЦД, отримуваною цукрознижуючою терапією, рівнем добової екскреції альбуміну з сечею, а також морфометричними показниками і показниками офісного АТ (різниця була не достовірною, $P>0,05$). Проте спостерігалися достовірні ($P<0,01$) відмінності в показниках глікозильованого гемоглобіну (HbA1c був на 0,94% (10%) вищим у групі амлодипіну), ліпідів крові (загальний холестерин був на 0,72 ммоль/л (12,9%) вищим у групі ірбесартану, тригліцериди - на 0,33 ммоль/л (14,1%, $P<0,02$) вищими в групі амлодипіну, ЛПНЩ - на 1,0 ммоль/л (24,8%) вищими в групі амлодипіну). Таким чином, обидві групи пацієнтів були декомпенсованими за показниками глікемічного контролю, ліпідів крові та артеріального тиску. Крім того, пацієнти досліджуваних груп мали істотно знижені резервні функціональні можливості нирок, які визначалася по зниженню приросту ШКФ менш ніж на 5% у відповідь на білкове навантаження в протеїнтолерантному тесті:

(4,02±3,98)% в групі ірбесартану і (2,8±3,6)% в групі амлодипіну (різниця не достовірна, P>0,05).

Зміни досліджуваних показників в групах ірбесартану і амлодипіну до і після 12 тижнів лікування цими препаратами наведені в табл. 2.

Таблиця 2. Досліджувані показники до і після лікування в групах ірбесартану й амлодипіну (М±м)

Група / Параметр	До лікування			Після лікування		
	ІРБЕСАРТАН (n=30)	АМЛОДИПІН (n=30)	P_1	ІРБЕСАРТАН (n=30)	АМЛОДИПІН (n=30)	P_2
Функціональний нирковий резерв, %	4,021±3,98	2,8±3,6	>0,05	23,75±5,79	6,44±3,31	<0,01
Альбумін в добовій сечі (мг/добу)	98,13±9,7	98,7±8,81	>0,05	55,63±4,83	100,4±9,06	<0,05
Креатинін крові, ммоль/л	0,085±0,002	0,082±0,002	<0,001	0,087±0,003	0,082±0,002	<0,001
ШКФ розрахункова (мл/хв/1,73 $м^2$)	72,2±2,06	79,1±3,63	>0,05	72,2±2,83	79,16±4,11	>0,05
Вага (кг)	86,76±2,68	90,3±2,25	>0,05	86,36±2,5	91,17±2,22	>0,05
ІМТ (кг/$м^2$)	31,4±0,75	31,02±0,66	>0,05	31,28±0,7	31,32±0,64	>0,05
Окружність талії (см)	107,9±2,16	103,1±1,57	>0,05	105,4±2,0	103,1±1,55	>0,05
HbA1c (%)	9,4±0,36	10,3±0,34	<0,01	8,28±0,25	10,6±0,33	<0,001
Загальний холестерин (ммоль/л)	5,6±0,16	4,87±0,21	<0,01	4,58±0,14	4,69±0,19	>0,05
Тригліцериди (ммоль/л)	2,39±0,16	2,73±0,39	<0,02	1,89±0,13	2,4±0,29	<0,001
ЛПНЩ (ммоль/л)	4,04±0,16	3,04±0,17	<0,01	2,99±0,14	2,9±0,16	>0,05
ЛПВЩ (ммоль/л)	1,08±0,05	1,07±0,04	>0,05	1,22±0,04	1,01±0.03	<0,001
Офісний систолічний АТ, мм.рт.ст.	159±19	158±18	>0,05	139±16	137±19	>0,05
Офісний діастолічний АТ	88±10	88±10	>0,05	84±9	85±8	>0,05

Примітка. P_1 – достовірність різниці між середньоарифметичними значеннями досліджуваних показників між групами ірбесартану та амлодипіну до лікування. P_2 - достовірність різниці між середньоарифметичними значеннями досліджуваних показників між групами ірбесартану та амлодипіну після лікування. Різниця між середньоарифметичними значеннями була достовірною при P≤0,05.

В групі ірбесартану відмічалося достовірне збільшення ФНР з (4,021±3,98)% до (23,75±5,79)% (на 490%, P<0,01), в той час як в групі амлодипіну відмічалося недостовірне збільшення ФНР з (2,8±3,6)% до (6,44±3,31)% (на 3,6%, P>0,05); при цьому рівень ФНР в групі ірбесартану наприкінці періоду лікування був на 72,8% вищий, ніж в групі амлодипіну (P<0,01) (Рис. 1).

В групі ірбесартану відмічалася достовірне зниження добової альбумінурії з 98,13±9,7 мг/добу до 55,6±4,83 мг/добу (на 43%, P<0,05), в той час як в групі амлодипіну відмічено достовірне збільшення альбумінурії з 98,7±8,8 мг/добу до 100,4±9,06 мг/добу (P<0,05) (Рис. 2). При цьому рівень альбумінурії в групі ірбесартану наприкінці періоду лікування був на 44,8% нижчий, ніж в групі амлодипіну (P<0,05). Відмічено також незначне достовірне

збільшення креатиніну крові на 6% групі ірбесартану (P<0,001) і на 0,7% в групі амлодипіну (P<0,002). Зміни розрахункової ШКФ до і після лікування були недостовірними. Зазначені дані свідчать про високу ефективність ірбесартану у зменшенні рівня гіперфільтрації в ниркових клубочках і відновленні функціонального стану нирок.

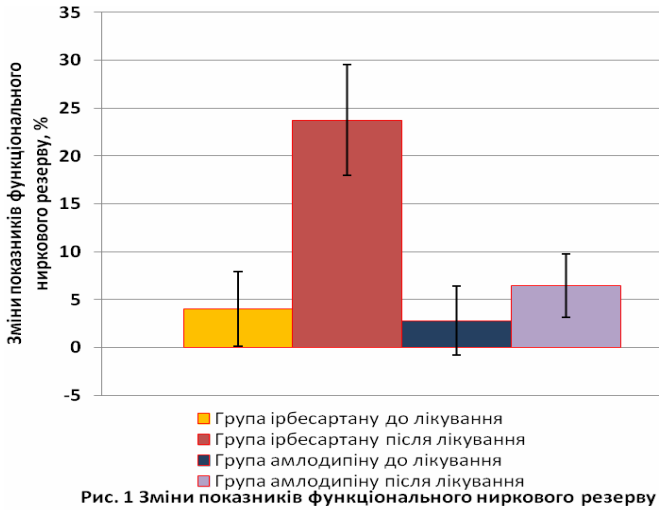

Рис. 1 Зміни показників функціонального ниркового резерву при застосуванні ірбесартану (n=30) та амлодипіну (n=30), p<0,01

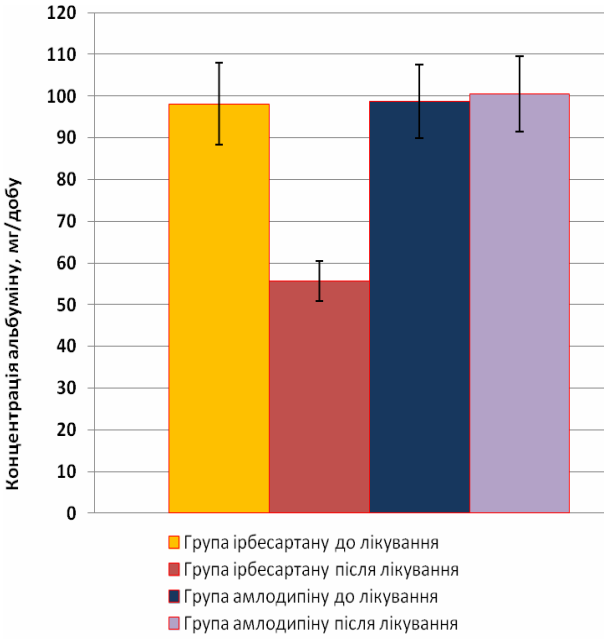

Рис. 2 Зміни добової альбумінурії при застосуванні ірбесартану (n=30) та амлодипіну (n=30), P<0,05

Відмічені позитивні зміни рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) в обох групах, проте з більш позитивною динамікою в групі ірбесартану (зниження на 1,1%) порівняно з групою амлодипіну (зниження на 0,29%). При цьому різниця між групами після лікування була достовірною (P<0,001) і склала 21,3%.

Також було відмічено зменшення ваги, ІМТ та об'єму талії у групі ірбесартану (в усіх випадках P>0,05). В групі амлодипіну ці показники знижувались недостовірно, або підвищувалися.

При порівнянні показників ліпідного спектру крові у обох досліджуваних групах визначалися позитивні зміни. Так, наприкінці періоду лікування в групі пацієнтів, які приймали ірбесартан відмічалося достовірне зниження рівня тригліцеридів з 2,39±0,16 ммоль/л до 1,89±0,13 ммоль/л (на 20,9%, P<0,001) порівняно із досягнутим достовірним зниженням цього показника в групі амлодипіну з 2,73±0,39 ммоль/л до 2,4±0,29 ммоль/л (на

11,7%, P<0,05). При цьому рівень тригліцеридів в групі ірбесартану наприкінці періоду лікування був на 27,5% нижчий, ніж в групі амлодипіну (P<0,001) (рис 3).

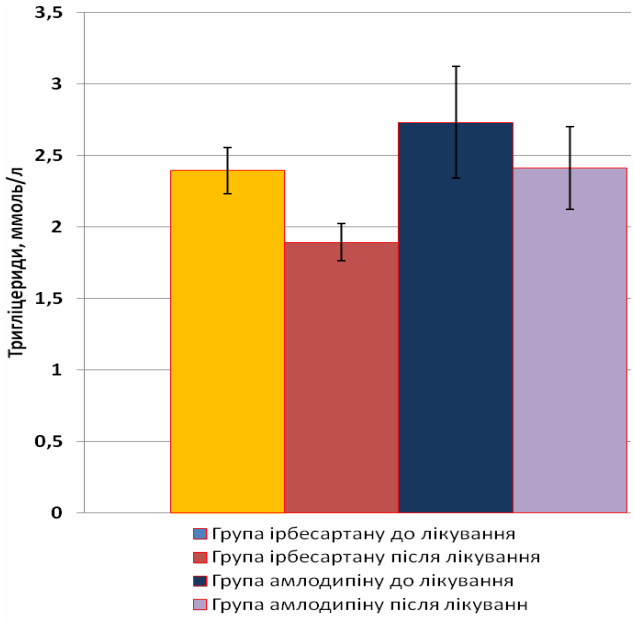

Рис. 3 Зміни показників вмісту тригліцеридів при застосуванні ірбесартану (n=30) та амлодипіну (n=30)

Також відмічалося достовірне підвищення рівня ЛПВЩ в групі ірбесартану з 1,08±0,05 ммоль/л до 1,22±0,04 ммоль/л (на 16,8%, P<0,001), тоді як в групі амлодипіну рівень ЛПВЩ підвищився з 1,07±0,04 ммоль/л до 1,01±0.03 ммоль/л (на 5,7%, P<0,001). Рівень ЛПВЩ в групі ірбесартану наприкінці періоду лікування був на 24,8% вищий, ніж в групі амлодипіну (P<0,001) (Рис 4).

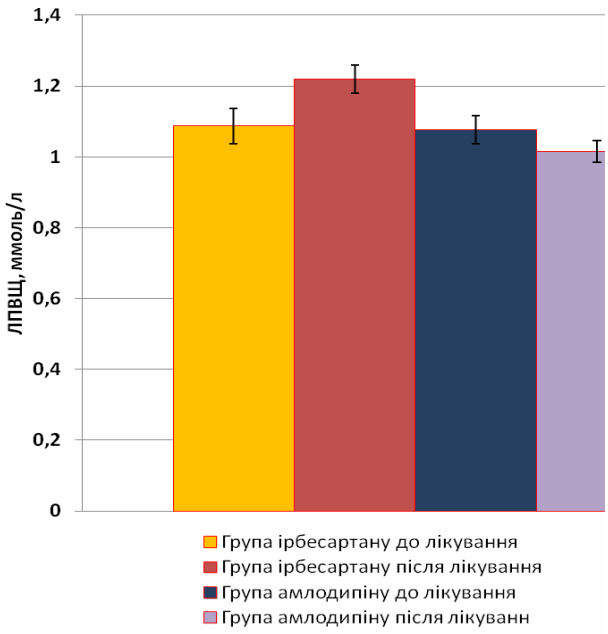

Рис. 4 Зміни показників вмісту ЛПВЩ при застосуванні ірбесартану (n=30) та амлодипіну (n=30)

Всі інші зміни показників ліпідів крові в обох групах по закінченню дослідження не були достовірними на допустимому рівні значущості.

При оцінці параметрів добового моніторингу артеріального тиску (наведені в табл. 3) виявлена співставна антигіпертензивна активність як ірбесартану, так і амлодипіну, при цьому різниця між групами була не достовірною (P>0,05) окрім показника SDпас (P<0,02).

Таблиця 3. Параметри добового моніторингу артеріального тиску в групах ірбесартану та амлодипіну до і після 12 тижнів лікування цими препаратами (M±m)

Період	До лікування			Після лікування		
Група / Параметр	Ірбесартан	Амлодипін	P_1	Ірбесартан	Амлодипін	P_2
САТср, мм.рт.ст.	135,97±3,00	136,3±2,772	<0,05	137,93±2,5357	136,3±2,772	<0,05
ДАТср, мм.рт.ст.	73,67±1,712	74,93±1,839		76,3±1,814	74,93±1,839	
$САТ_{max}$, мм.рт.ст.	170,2±2,611	168,1±2,671		175,9±3,399	174,3±3,497	
$САТ_{min}$, мм.рт.ст.	99,9±2,456	104,5±2,368		104,37±2,3913	104,5±2,368	
$ДАТ_{max}$, мм.рт.ст.),	105,4±2,431	105,4±3,681		107,6±4,011	105,4±3,681	
$ДАТ_{min}$, мм.рт.ст.	52,87±2,102	54,57±2,408		54,47±2,424	54,57±2,408	
ПАТ, мм.рт.ст.	59,23±1,681	61,3±1,97		61,27±1,974	61,3±1,97	
ЧССср, уд/хв	77,3±1,898	78,2±1,601		76,87±1,758	76,5±1,773	
$ЧСС_{max}$, уд/хв	116±6,655	112,1±6,274		112,4±6,274	111,6±6,301	
$ЧСС_{min}$, уд/хв	61,73±1,745	61,43±1,752		61,33±1,752	61,43±1,739	
DI (%)	9,5±1,195	8,2±1,455		8±1,455	8,033±1,328	
$SD_{акт}$	10,77±0,444	10,23±0,522		10,67±0,522	10,23±0,389	
$SD_{пас}$	9,2±0,56	8,13±0,51	<0,02	8,4±0,51	8,13±0,48	
$АТ_{ср}$ Hidx	22,23±4,187	29,8±5,072	<0,05	31,17±5,072	29,8±5,155	
Hidx $САТ_{акт}$	33,13±5,045	43,13±5,858		44,63±5,858	43,13±6,01	
Hidx $САТ_{пас}$	60,37±5,572	67,37±5,981		71,37±5,981	69,6±6,385	
Hidx $ДАТ_{акт}$	13,87±3,744	18,8±4,358		20,2±4,358	18,8±4,32	
Hidx $ДАТ_{пас}$	11,4±3,24	15±4,3		15,4±4,3	15±4,33	
Подвійний добуток	10035,4±258,33	10449±297,87		10549,8±297,87	10449±309,92	

Примітка. P_1 – достовірність різниці між середньоарифметичними значеннями досліджуваних показників між групами ірбесартану та амлодипіну до лікування. P_2 - достовірність різниці між середньоарифметичними значеннями досліджуваних показників між групами ірбесартану та амлодипіну після лікування. Різниця між середньоарифметичними значеннями була достовірною при $P \leq 0,05$.

Проте наприкінці дослідження в групі ірбесартану відмічалося зменшення кількості пацієнтів із порушеннями добового ритму АТ. Відмічено зменшення відсотку пацієнтів із профілем non-dipper, night-peaker, over-dipper за рахунок переходу їх до когорти пацієнтів із нормальним добовим профілем АТ (dipper) (Рис. 5, табл. 4). Проте отримані значення не були достовірними ($P>0,05$) на допустимому рівні значущості (можливо у зв'язку з невеликою кількістю обстежених хворих).

У більшості клінічних рекомендацій світових наукових товариств підкреслюється, що першою і основною ланкою нефропротекторної терапії у хворих на діабетичну хворобу нирок є корекція ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РАС) за допомогою застосування препаратів іАПФ або БРА [22]. В кількох крупних дослідженнях була доведена здатність ірбесартану уповільнювати перебіг діабетичної нефропатії, а також попереджати розвиток серцево-судинних ускладнень у цієї категорії хворих [24, 25].

Так, в дослідженні IRMA-II [24] пацієнтів із ЦД 2 типу було виявлено, що на фоні співставної динаміки АТ в групі пацієнтів, які отримували ірбесартан, порівняно із групою плацебо, виявлено достовірний нефропротективний ефект, який оцінювався по зниженню рівня альбумінурії. При цьому найбільше зниження рівня альбуміну в сечі було досягнуто в групі пацієнтів, які отримували максимальну добову дозу ірбесартану 300 мг (на 38% порівняно із групою плацебо, $P<0,001$). Саме тому в нашому дослідженні всім пацієнтам доза ірбесартану титрувалася до максимальної з метою досягнення оптимального терапевтичного ефекту.

При аналізі дослідження IRMA-II також звертає на себе увагу, що достовірна динаміка зниження рівня екскреції альбуміну з сечею під впливом терапії ірбесартаном відмічалася практично вже через 3 міс спостереження і надалі досягала максимального зниження впродовж 2 років лікування. Крім того, що стосується змін АТ, то саме через 3 міс було досягнуто найбільшого зниження рівня АТ, який в подальшому практично не змінювався [24]. Тому, при визначенні терміну нашого дослідження ми обрали період експозиції

тривалістю 3 місяці. У результаті проведеного нами дослідження було встановлено, що на 3 місяць лікування препаратом ірбесартан було досягнуто значимого терапевтичного ефекту, співставного з отриманими у дослідженні IRMA II. Це підтверджено достовірним змінами АТ з та добової альбумінурії на 43% (P<0,05) в групі ірбесартану порівняно з групою амлодипіну.

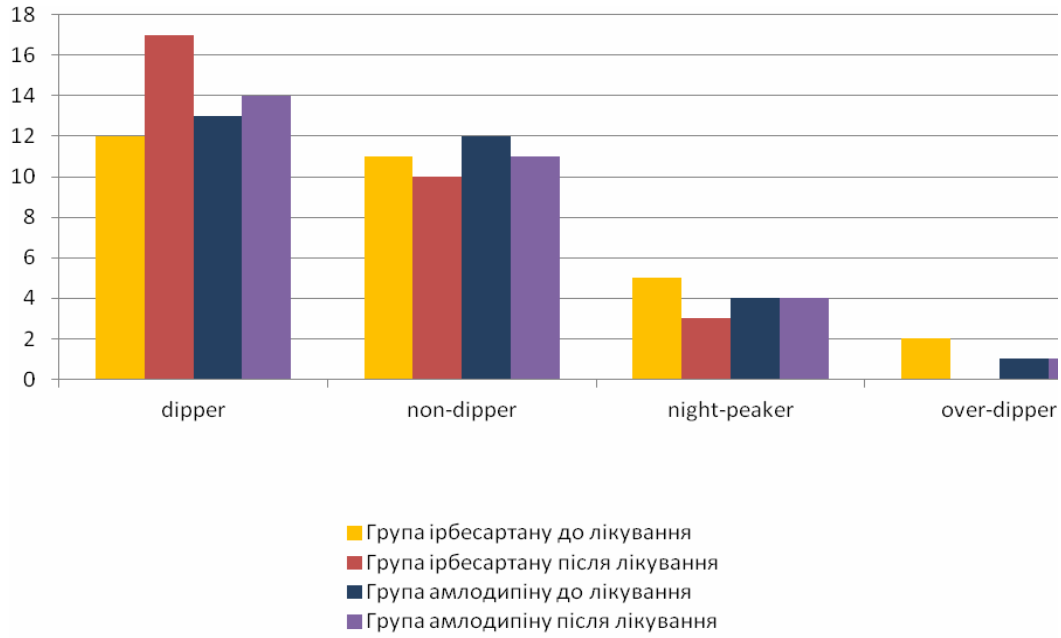

Рис. 5 - Зменшення кількості пацієнтів із порушенням добового ритму АТ під впливом терапії ірбесартаном порівняно із терапією амлодипіном (P>0,05)

Таблиця 4. Зміни кількості пацієнтів з порушеннями добового ритму артеріального тиску в групах ірбесартану та амлодипіну до і після 12 тижнів лікування цими препаратами

		dipper	non-dipper	night-peaker	over-dipper
Група ірбесартану	**до лікування**	12	11	5	2
	після лікування	17	10	3	0
Група амлодипіну	**до лікування**	13	12	4	1
	після лікування	14	11	4	1

У дослідженні IDNT [25] було виявлено, що терапія ірбесартаном порівняно з амлодипіном призвела до достовірного зниження ризику досягнення первинної поєднаної кінцевої точки (подвоєння рівня креатиніну сироватки від вихідного, розвиток кінцевої стадії хронічної хвороби нирок (ХХН) або смерті) на 23% (P=0,006). Тривалість нашого дослідження не дозволяла оцінити вплив лікування на жорсткі кінцеві точки, які вивчалися, наприклад, в дослідженні IDNT. Проте, враховуючи позитивну динаміку рівня альбумінурії, показник якої вірогідно корелює із ступенем серцево-судинного ризику у хворих на ХХН, можна сподіватися на позитивний вплив обраного методу лікування на ризик розвитку вище означених кінцевих точок.

Існуючі методи контролю (рівень альбумінурії, визначення розрахункової ШКФ) не дозволяють швидко зробити висновки про зміни функціонального стану нирок під впливом певного лікування. Це пов'язано з тим, що нефропротекторна активність існуючих препаратів різна і залежить від їх властивостей. В клінічній практиці в стислі терміни оцінити нефропротекторний ефект певного препарату є непростою задачею. Запропонований у ході дослідження метод визначення можна застосовувати для верифікації ступеня

ураження нирок, що сприяє індивідуалізації лікування та патогенетично обгрунтованому вибору лікарського засобу.
В нашому дослідженні незважаючи на аналогічне зниження рівня АТ в обох досліджуваних групах, в групі ірбесартану на відміну від групи амлодипіну, відмічалося вірогідне збільшення ФНР, чим можна пояснити позитивну динаміку зменшення рівня альбумінурії внаслідок усунення гіперфільтрації у ниркових клубочках. При цьому рівень розрахункової ШКФ вірогідно збільшувався в групі ірбесартану, що, можливо, є відображенням зменшення внутрішньоклубочкової гіпертензії і, як наслідок, зменшення кліренсу креатиніну, який до лікування підтримувався за рахунок підтримки гіперфільтрації у ниркових клубочках. В залежності від вихідного рівня ФНР за допомогою протеінтолерантного тесту можна визначити когорту пацієнтів з виснаженим функціональним станом нирок, яким призначення засобів, що впливають на РАС, повинно проводитися диференційовано. У хворих із зниженими до початку лікування показниками ШКФ призначення засобів, що впливають на РАС, може призводити до зниження ШКФ та порушення задовільної азотвидільної функції нирок. На даний час для хворих із розрахунковою ШКФ ≤60 мл/хв/1,73 $м^2$ питання про призначення інгібіторів РАС вирішується емпірично шляхом пробного лікування і спостереження за подальшими змінами ШКФ.

Ураження нирок внаслідок діабету на стадії мікроальбумінурії на думку багатьох дослідників характеризується можливістю зворотнього розвитку структурних змін у нирковій паренхімі, що дозволяє сподіватися на більш істотний ефект від нефропротекторної терапії [26, 27, 28]. Проте, як видно з нашого дослідження, пацієнти з мікроальбумінурією, яка зазвичай визначається за рівнем добової альбумінурії від 30 до 300 мг/добу, складають доволі неоднорідну за рівнем ФНР групу.

Отримані у процесі лікування зміни ФНР свідчили про істотні відмінності у ефективності двох препаратів щодо здатності впливати на функціональний стан нирок. Але показники характеризувалися значною варіабельністю, про що свідчить величина стандартного відхилення в обох групах до і після лікування. Не дивлячись на те, що показник ФНР значно коливався відносно середнього на початку лікування, після лікування ірбесартаном функціональні властивості нирок достовірно поліпшувалися. При цьому параметр ФНР в групі ірбесартану наприкінці періоду лікування був на 72,8% вищий, ніж в групі амлодипіну.

До групи БРА останнім часом особливо прикута увага дослідників у зв'язку із відкриттям у цих препаратів корисних метаболічних ефектів, які не залежать від впливу на РАС. Так, у декількох БРА, зокрема у ірбесартану, була доведена здатність до індукції активності PPAR-гамма [29]. Відомо, що PPAR-гамма є одним із ключових регуляторів чутливості до інсуліну і метаболізму глюкози, а також ліпідного обміну у організмі людини [30]. Кінцевим результатом активації PPAR-гамма в жировій тканині та інших тканинах-мішенях є зниження інсулінорезистентності та, як наслідок, глюкози плазми крові. Крім того спостерігається позитивний вплив на обмін ліпідів: зниження загального холестерину, тригліцеридів, ЛПНЩ і підвищення ЛПВЩ. Також спостерігається зниження тромбогенності крові [31].
У дослідженні Schupp M. et al. (2004) було показано, що in vitro ірбесартан посилює транскрипційну активність PPAR-гамма в адипоцитах у 3,4±0,9 рази, телмісартан у 2,6±0,6 разів ($p<0,05$), тоді як піоглітазон посилює активність PPAR-гамма у 5,2±1,1 разів [29]. Також було показано, що, на відміну від ірбесартану і телмісартану, з метою активації PPAR-гамма лозартан потрібно застосовувати у 10 раз більших концентраціях, в той час як епросартан взагалі не впливає на активність PPAR-гамма. В цьому ж дослідженні було показано, що стимулююча дія ірбесартану на PPAR-гамма не залежить від його здатності до блокади рецептору до ангіотензину 2 типу. І хоча кінцевий результат у підвищенні активності PPAR-гамма залежить від багатьох факторів, зокрема ліпофільності БРА, мінімальної їх концентрації, необхідної для активації PPAR-гамма, та ін. факторів, ірбесартан вигідно відрізняється від інших БРА за своєю метаболічною активністю.

Метаболічні ефекти ірбесартану вивчалися у відкритому дослідженні DO-IT prospective [32] за участю 3 259 пацієнтів з наявністю ознак метаболічного синдрому за критеріями Adult Treatment Panel III (ATP III) [33]. Зниження артеріального тиску в даному дослідженні супроводжувалось зниженням ваги (2,3%), рівня глюкози крові натщесерце (9,5%), HbA1c (4,6%), тригліцеридів (16%), а також підвищенням холестерину ЛПВЩ (5%) (P<0,0001). В іншому відкритому дослідженні за участю 14200 пацієнтів з метаболічним синдромом за критеріями ATP III [33] через 9 місяців лікування ірбесартаном відмічалося достовірне підвищення рівня холестерину ЛПВЩ (у чоловіків на 3.6±7.2 мг/дл, у жінок на 3.8±6.5 мг/дл, для обох груп P<0,0001), зниження рівня тригліцеридів (на 28.6±52.1 мг/дл, P<0,0001), глюкози крові натще (на 8.4±25.1 мг/дл, P<0,0001) і об'єму талії (у чоловіків на 2.4±11.9 см, у жінок на 1.2±14.2, для обох груп P<0,0001) [34]. Слід зауважити, за вихідними показниками глікемічного контролю обидві популяції були фактично компенсованими, бо в дослідженні DO-IT prospective рівень вихідного середнього HbA1c становив 6,74 ± 1,14%, а в другому дослідженні вихідний середній рівень глюкози крові натще становив 120,9 ± 30,1 мг/дл [34, 34]. Тому ступінь зниження цих показників під впливом лікування у порівнянні з їх цільовими значеннями був незначним, хоча і достовірним.

В нашому дослідженні при включенні пацієнтів рівень компенсації цукрового діабету не мав значення. При цьому хворі, які увійшли до досліджуваних груп, були декомпенсовані, про що свідчив середній показник HbA1c на рівні 9,4±0,36% в групі ірбесартану і 10,3±0,34% в групі амлодипіну (P <0,01). Саме тому отримане під впливом ірбесартану зниження HbA1c було більш вираженим у порівнянні з дослідженнями DO-IT prospective та Kintscher U. et al. В групі ірбесартану спостерігалося більш значне (на 23% P<0,001) зниження HbA1c порівняно з групою амлодипіну, швидше за все за рахунок стимулюючого впливу ірбесартану на PPAR-гамма.

Підвищення рівня тригліцеридів і зниження рівня ЛПВЩ корелюють з рівнем резистентності до інсуліну, а також зі збільшенням ІМТ і об'єму талії, що типовим для метаболічного синдрому. Крім того такі зміни є вагомими факторами ризику розвитку атеросклеротичних ускладнень у хворих на ЦД 2 типу [35]. За рекомендаціями NCEP/ATP III після досягнення первинних цілей ліпідзнижуючої терапії, а саме цільових значень загального холестерину і ЛПНЩ, за допомогою статинів, з метою досягнення вторинних цілей (зниження рівня тригліцеридів і підвищення рівня ЛПВЩ), нерідко виникає потреба у призначенні додаткових ліпідкоригуючих препаратів (фібратів або нікотинової кислоти) [36]. В нашому дослідженні, незважаючи на недостовірні зміни загального холестерину і холестерину ЛПНЩ, в групі ірбесартану порівняно із групою амлодипіну на фоні терапії симвастатином відмічено достовірне зниження тригліцеридів (на 20,9%, P<0,001) і підвищення ЛПВЩ (на 16,8%, P<0,001). Таким чином, нефропротекторна дія ірбесартану можливо реалізується не тільки через його вплив на РАС, а й через корекцію типових метаболічних порушень властивих хворим на ЦД 2 типу із надлишковою вагою або ожирінням. Включення ірбесартану в схеми терапії таких хворих дозволить компенсувати не лише підвищення артеріального тиску, але й ефективно впливати на рівень глікемії і атерогенної дисліпідемії. Це дозволить зменшити кількість отримуваних хворим препаратів, підвищити його прихильність до лікування і зменшити видатки.

Попередніми дослідженнями доведений позитивний зв'язок між недостатнім ступенем зниження АТ вночі («нічна гіпертензія») та смертністю, частотою мікро- й макросудинних ускладнень у пацієнтів високого кардіо-васкулярного ризику, в т. ч. у хворих з ЦД 2 типу [37, 38, 39, 40]. Раніше здатність до нормалізації добового ритму у гіпертензивних хворих на ЦД 1 типу була доведена раніше для трандолаприлу [41]. В нашому дослідженні ми спостерігали тенденцію до зменшення кількості хворих з порушеним добовим ритмом АТ (non-dipper, night-peaker, over-dipper) під впливом терапії ірбесартаном. На нашу думку, здатність до реверсії добового ритму АТ також є важливим компонентом багатогранної нефропротекторної дії препарату.

Висновки

1. Терапія ірбесартаном приводить до покращення функціонального стану нирок хворих на діабетичну нефропатію, що виявляється по зменшенню екскреції альбуміну з сечею і пов'язано зі збільшенням функціонального ниркового резерву.
2. Покращення функціонального стану нирок при лікуванні ірбесартаном відбувається не тільки за рахунок впливу на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, а також завдяки покращенню метаболічних показників: зниженню рівня глікозильовоного гемоглобіну, вмісту тригліцеридів, а також підвищенню концентрації ЛПВЩ.
3. Виявлено позитивний вплив ірбесартану на добовий ритм артеріального тиску у хворих на діабетичну нефропатію, що є складовою його нефропротекторного ефекту.

Література

1. *Zimmet P., Alberti K.G., Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic // Nature. – 2001. – 414 – P. 782-787.*
2. *Raptis A.E., Viberti G. Pathogenesis of diabetic nephropathy // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. - 2001. -109. - Suppl 2. – P. 424-37.*
3. *Castellino P., Shohat J., DeFronzo R.A. Hyperfiltration and diabetic nephropathy: is it the beginning? Or is it the end? // Semin. Nephrol. – 1990. - 10(3). - P. 228-41.*
4. *Yilmaz M.I., Saglam M., Qureshi A. R. et al. Endothelial dysfunction in type-2 diabetics with early diabetic nephropathy is associated with low circulating adiponectin // Nephrol. Dial. Transplant. - 2008. - 23(5). – P. 1621-7.*
5. *Seo J.Y., Park J., Yu M.R. et al. Positive feedback loop between plasminogen activator inhibitor-1 and transforming growth factor-beta1 during renal fibrosis in diabetes // Am. J. Nephrol. – 2009. - 30(6). – P. 481-90.*
6. *Taslıpınar A., Yaman H., Yılmaz M.I. et al. The relationship between inflammation, endothelial dysfunction and proteinuria in patients with diabetic nephropathy // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 2011. - 71(7). P. 606-12.*
7. *D.R. Dengel, A.P. Glodberg, R.S. Mayuga et al. Insulin resistance, elevated glomerular filtration fraction and renal injury // Hypertension. - 1996. - V.28. - P. 127-132.*
8. *Шестакова М.В., Кутырина И.В., Рагозин А.К. Роль сосудистого эндотелия в регуляции почечной гемодинамики. // Тер. архив. - 1994. - №2. - С. 83-86.*
9. *Шестакова М.В., Неверов Н.И., Дедов И.И. Роль внутриклубочковой гипертензии и липидов в развитии диабетической нефропатии // Тер. архив. - 1993. - №6. - С.61-65.*
10. *Mogensen C. E., Chachati A., Christensen C.K., et al. Microalbuminuria: An early marker of renal involvement in diabetes // Uremia Invest. – 1985. - 9. – P. 85-95.*
11. *Caramori M.L., Fioretto P., Mauer M. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk: Is albumin excretion rate sufficient? // Diabetes. – 49.:1399-1408, 2000*
12. *Poggio E. D., Wang X., Greene T., Van Lente F., Hall P.M. Performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease // J. Am. Soc. Nephrol. – 2005. – 16. – P. 459-466.*
13. *Bosch J.P., Lauer A., Glabman S. Short term protein loading in assessment of patients with renal disease // Am. J. Med. – 1984. -77. – P. 873-9.*
14. *Bosch J.P., Lew S., Glabman S., Lauer A. Renal hemodynamic changes in humans: response to protein loading in normal and diseased kidneys // Am. J. Med. - 1986. - V. 81. - P. 809-816.*
15. *Amiel C., Blanchet F., Friedlander G. et al. Renal functional reserve // Nephrol. Dial. Transplant. 1990. - V.5. - P.763-770*
16. *Хамініч А. В., Романів Л. В. До методики вивчення функціонального ниркового резерву у людини // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2008. - №2(9). – С. 153.*
17. *Арьев А. Л. Возможности использования субмаксимального нагрузочного теста для оценки функционального состояния почек в практике ВТЭ // Организационно-методические вопросы социально-трудовой реабилитации инвалидов. Сб. науч. тр. - Л.: 1987, С. 45-50.*
18. *Гоженко А.И., Куксань Н.И., Гоженко Е.А. Методика определения почечного функционального резерва у человека // Нефрология. - 2001. - №4. - С. 70-73.*
19. *Шестакова М. В., Дедов И. И., Мухин Н. А. и соавт. Восстановление резерва фильтрационной функции почек у больных сахарным диабетом при лечении каптоприлом. // Тер. Архив. – 1991. – N 6. – С. 50-55.*

20. *Поливода С.Н., Черепок А.А., Кулинич Р.Л. Оценка функционального состояния почек как предиктора эффективности антигипертензивной терапии у больных с гипертонической болезнью // Укр. кардіол. журн. – 2005. – № 3. – С. 90-95.*
21. *Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. Geneva, World Health Org. 2006., 46 p.*
22. *KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease // Am. J. Kidney Dis. – 2007 (suppl 2). - 49. - S1-S180.*
23. *Лакин Г. Ф. Биометрия. — М.: Высшая школа. - 1990. — 352 с.*
24. *Parving H. H., Lehnert H., Brochner-Mortensen J. et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. – 2001. – 345. – P. 870-8.*
25. *Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. – 2001. - 345. – P. 851–860*
26. *Giorgino F., Laviola L., Cavallo Perin P. et al. Factors associated with progression to macroalbuminuria in microalbuminuric type 1 diabetic patients: The EURODIAB Prospective Complications Study // Diabetologia. – 2004. – 47. – P. 1020-1028.*
27. *Hovind P., Tarnow L., Parving H.H. Remission and regression of diabetic nephropathy // Curr. Hypertens. Rep. – 2004. – 6. – P. 377-382.*
28. *Chan A.Y.M., Cheng M.L.L., Keil L.C., Myers B.D. Functional response of healthy and diseased glomeruli to a large, protein-rich meal // J. Clin. Invest. – 1988. – 81. P. 245–54.*
29. *Schupp M., Janke J., Clasen R. et al. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity // Circulation. – 2004. – 109. – P. 2054–7.*
30. *Rangwala S.M., Lazar M.A. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma in diabetes and metabolism // Trends Pharmacol. Sci. - 2004. - 25 (6). – P. 331–6.*
31. *Takano H., Komuro I. Roles of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in cardiovascular disease // J. Diabetes Complicat. – 2002. - 16 (1). – P. 108–14.*
32. *Parhofer K.G., Muenzel F., Krekler M. Effect of the Angiotensin Receptor Blocker Irbesartan on Metabolic Parameters in Clinical Practice: the DO-IT Prospective Observational Study // Cardiovasc. Diabetol. – 2007. - 6(1). – P. 36.*
33. *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) final report // Circulation. – 2002. - 106(25). – P. 3143-3421.*
34. *Kintscher U., Bramlage P., Paar W.D. et al. Irbesartan for the treatment of hypertension in patients with the metabolic syndrome: a sub analysis of the Treat to Target post authorization survey. Prospective observational, two armed study in 14,200 patients // Cardiovasc. Diabetol. – 2007. – 6. - P. 12*
35. *Isomaa B., Almgren P., Tuomi T. et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome // Diabetes Care. - 2001. – 24. P. 683-689.*
36. *Grundy S.M., Cleeman J.I., Merz C.N. et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines // Circulation. – 2004. -110. – P. 227-39.*
37. *Schmieder R.E., Veelken R., Gatzka C.D. et al. Predictors for hypertensive nephropathy: results of a 6-year follow-up study in essential hypertension // J. Hypertens. – 1995. - 13(3). - P. 357-365.*
38. *Nakano S., Fukuda M., F. Hotta et al. Reversed Circadian Blood Pressure Rhythm Is Associated With Occurrences of Both Fatal and Nonfatal Vascular Events in NIDDM Subjects // Diabetes. – 1998. – 47. – P. 1501–1506.*
39. *Inaba M., Negishi K., Takahashi M., et al. Increased night:day blood pressure ratio in microalbuminuric normotensive NIDDM subjects // Diabetes Res. Clin. Pract. – 1998. - 40(3). – P. 161-6.*
40. *Staessen J. A., Fagard R., Thijs L. et al. for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment or older patients with isolated systolic hypertension // Lancet. – 1997. – P. 350:757-764.*
41. *Czupryniak L, Wiśniewska-Jaronsińska M, Drzewoski J. Trandolapril restores circadian blood pressure variation in normoalbuminuric normotensive Type 1 diabetic patients // J. Diabetes Complications. – 2001. - 15(2). – P. 75-9.*

К.А. Зуев

Изучение нефропротекторной эффективности ирбесартана у больных диабетической нефропатией

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией на стадии микроальбуминурии в открытом исследовании изучалась нефропротекторная эффективность терапии блокатором рецепторов к ангиотензину ирбесартаном (300 мг/сут) в сравнении с блокатором кальциевых каналов амлодипином (10 мг/сут). Оценивалось функциональное состояние почек на основании изучения функционального почечного резерва (ФПР) при помощи модифицированного протеинтолерантного теста с использованием инстантизированного молочного протеина. Через 3 месяца терапии в группе пациентов, принимавших ирбесартан (n=30), уровень ФПР достоверно повысился на 490% (P<0,01), тогда как в группе пациентов, принимавших амлодипин (n=30) отмечено недостоверное повышение ФПР на 3,6% (P>0,05). В группе ирбесартана отмечено достоверное снижение экскреции альбумина с мочой на 43% (P<0,05), при этом в группе амлодипина наблюдалось увеличение показателя суточной альбуминурии. У пациентов в группе ирбесартана отмечалась достоверная позитивная динамика ряда метаболических показателей (гликозилированного гемоглобина (HbA1c), триглицеридов и липопротеидов высокой плотности). Кроме того, в группе ирбесартана, несмотря на сопоставимое с группой амлодипина снижение АД, как офисного, так и определяемого при суточном мониторинге, отмечалось позитивное влияние на параметры суточного ритма АД. Таким образом, нефропротекторная эффективность ирбесартана связана не только с влиянием на АД путем блокады рецепторов к ангиотензину, а еще с рядом позитивных метаболических эффектов и влиянием на суточный профиль АД.
Ключевые слова: диабетическая нефропатия, функциональный почечный резерв, протеинтолерантный тест, ирбесартан, альбуминурия, суточный мониторинг артериального давления.

K. Zuiev

Investigation the irbesartan renoprotective efficiency in patients with diabetic nephropathy

In type 2 diabetic patients with nephropathy at microalbuminuric stage was investigated renoprotective efficiency the angiotensin-receptor antagonist irbesartan (300 mg QID) in comparison with calcium chenell-blocker amlodipine (10 mg QID) in open label study. Renal function was evaluated by determination renal functional reserve (RFR) with modified protein tolerance test with instantized milk protein. After 3 months of therapy in patients group received irbesartan (n=30) RFR significantly elevated on 490% (P<0,01), whereas in amlodipine group only non significant 3,6% elevation was observed (P>0,05). At the end of study was observed significantly decrease urine albumin excretion rate at 43% (P<0,05) in irbesartan group. Opposite, in amlodipine group revealed non significant elevation urine albumin excretion rate. Treatment with irbesartan accompanied significant positive alteration many metabolic parameters (glicated haemoglobin (HbA1c), triglycerides and high density lipoproteins). In addition, at the end of the study in irbesartan group, despite similar to amlodipine group blood pressure (BP) level decrease (office BP and defined in diurnal BP monitoring), positive influence on diurnal BP rhythm was determined. Thus, nephroprotective action of irbesartan depend not only from angiotensin receptors blocade, but also from many positive metabolic effects and influence on diurnal BP rhythm.
Keywords: diabetic nephropathy, functional kidney reserve, irbesartan, albuminuria, day's monitoring of arteriotony.