

© Дядык А. И., Багрий А. Э., Дядык Е. А., Шукина Е. В.,
Холопов Л. С., Яровая Н. Ф., Гольдис И. В., 2011

УДК: 616.379-008.64:616.61

**А. И. ДЯДЫК, А. Э. БАГРИЙ, Е. А. ДЯДЫК, Е. В. ШУКИНА, Л. С. ХОЛОПОВ,
Н. Ф. ЯРОВАЯ, И. В. ГОЛЬДИС**

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ

(обзор литературы). Сообщение 2

**A. I. DYADYK, A. E. BAGRIY, E. A. DYADYK, E. V. SCHUKINA, L. S. KHOLOPOV,
N. F. YAROVAYA, I. V. GOLDIS**

DIABETIC NEPHROPATHY

(review literature). Part 2

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького,
Кафедра внутренних болезней и общей практики – семейной медицины ФИПО, Донецк, Украина

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, клиника, тактика ведения.

Резюме. В сообщении 2 рассмотрены проблемы клиники и тактики ведения больных сахарным диабетом с диабетической нефропатией. Особое внимание уделено лечебной тактике с использованием ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, антагонистов рецепторов ангиотензина II и блокаторов кальциевых каналов.

Summary. In the report 2 clinical course and problems management patients with diabetic mellitus and diabetic nephropathy are discussed. The great attention is paid treatment strategy with inhibitor angiotensin-converting enzyme, antagonists receptors angiotensin II and blockers calcium channels.

Диабетическая нефропатия (ДН) рассматривается как клинический синдром, характеризующийся микроальбуминурией (МАУ) или протеинурией, прогрессирующим снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (особенно после развития протеинурии), развитием или усугублением артериальной гипертензии (АГ). В осадке мочи выявляется минимальная или умеренная гематурия (преимущественно измененные эритроциты) и цилиндрурия [22, 27].

Естественное течение ДН детально изучено у больных сахарным диабетом (СД) 1 типа и классически представляется 5 стадиями. 1 и 2 стадии характеризуются почечной гипертрофией и гиперфильтрацией, обуславливающей повышение СКФ на 20-40%. На этих стадиях, продолжающихся на протяжении 5-15 лет отсутствуют МАУ/протеинурия, гематурия, цилиндрурия, отеки и АГ. Гиперфильтрация устанавливаемая у части больных СД 1 типа, обычно выявляется на начальных этапах заболевания и ассоциируется с плохим метаболическим контролем. По мере улучшения гликемических показателей наблюдается нормализация СКФ [7, 22]. При 3 стадии, обозначаемой некоторыми авторами как «скры-

тая ДН» («incipient nephropathy»), увеличивается экскреция альбумина с мочой до 30-300 мг/сутки, что обозначается как МАУ. На этой стадии уровни СКФ снижаются до нормальных значений. Продолжительность этой стадии широко варьирует в зависимости от индивидуальных особенностей ДН, качества контроля гликемии, а также применения ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и обычно составляет несколько лет. 4 стадия ДН, обозначаемая рядом авторов как «явная ДН» («overt nephropathy»), характеризуется развитием протеинурии, нередко составляющей более 3,0 – 3,5 г/сутки, что обуславливает формирование нефротического синдрома, микрогематурии, цилиндрурии и АГ. На этой стадии наблюдается прогрессирующее снижение СКФ, развитие или усугубление АГ. Снижение СКФ характеризуется широкой индивидуальной вариабельностью и составляет от 2,0 до 10 мл/мин/год. 5 стадия ДН представляет терминальную стадию почечной недостаточности (ТСПН), которая развивается через несколько лет после развития протеинурии с АГ [22, 27, 29].

Подобная динамика клинико-лабораторных показателей наблюдается только у части больных ДН с СД 2 типа, что обусловлено возрастными и морфологическими особенностями почечного поражения, что было показано в 1 части нашего обзора литературы.

Многие авторы склонны выделять две клинические стадии ДН, обозначаемые как «скрытая ДН» («incipient nephropathy») и как «явная ДН» («overt nephropathy»). При первой клиниче-

Дядык Александр Иванович
e-mail: fpo@ukr.net

ской стадии, протекающей субклинически, проявлением ДН является развитие МАУ. Вторая стадия ДН характеризуется развитием протеинурии, микрогематурии, цилиндрурии и АГ [22, 29]. Нам представляются не совсем корректными такие обозначения ДН и более корректно обозначать эти две стадии ДН как «микроальбуминурическая» и «протеинурическая».

Многие годы считалось, что ДН у взрослых с СД 2 типа протекает подобно таковой у больных СД 1 типа и что в обоих случаях ранним проявлением поражения почек является МАУ. Однако больные СД 2 типа, в отличие от лиц с СД 1 типа, представляют гетерогенный компонент. В большинстве случаев они существенно старше больных СД 1 типа; у них обычно имеются сопутствующие заболевания, нередко оказывающие неблагоприятное воздействие на функцию почек, сердца и других органов, что требует постоянного приема различных лекарственных средств, часть из которых способна оказывать нефротоксические эффекты. Приблизительно у 1/3 больных СД 2 типа выявляется снижение СКФ при отсутствии МАУ [22, 23, 29]. Кроме того, в разделе посвященном морфологии почек при СД 2 типа, нами была показана существенная гетерогенность почечных поражений [23, 24]. Приведенные выше факторы могут объяснить снижение функции почек у больных СД 2 типа, не связанные с классическими для СД морфологическими изменениями [32, 35].

Очевидно, при обсуждении микроальбуминурической стадии ДН необходимо обсудить ряд кардинальных вопросов, включающих механизм ее развития, клиническое значение и исход.

Под термином «МАУ» подразумевается наличие низких уровней альбумина в моче (30 – 300 мг/сутки), т.е. ниже уровней, определяемых рутинными методиками [18, 32].

Развитие МАУ связывают с эндотелиальной дисфункцией гломерул и коррелирует с эндотелиальной сосудистой дисфункцией в целом. Патогенез МАУ представляется сложным, многогранным и недостаточно изученным. Первоначальное локальное вовлечение эндотелиальных клеток сосудов связывают с «shear stress» с последующим уменьшением продукции NO и увеличением продукции различных цитокинов, ведущей к клеточной пролиферации, что в целом приводит к увеличению сосудистой проницаемости [1, 11, 17, 18].

МАУ рассматривается как индикатор генерализованного эндотелиального повреждения и эндотелиальной дисфункции и как показатель начальных этапов диабетического поражения почек. МАУ может также служить в качестве «диагностического окна» для целого ряда патологических состояний (ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, диасто-

лическая или систолическая дисфункция левого желудочка, хроническая и острая сердечная недостаточность, АГ и др.) [4, 16, 22]. Остается неясным является ли МАУ независимым предиктором или маркером органного поражения [4, 12, 16, 28, 33].

Развитие повышенной генерализованной сосудистой проницаемости связывают с изменениями экстрацеллюлярного матрикса, которые инициируются увеличением микроваскулярного давления, что, в свою очередь, ведет к повреждению эндотелия, в ответ на что, избыток белка депонируется в экстрацеллюлярном матриксе, что ведет к склерозированию базальных мембран капилляров (в частности, капилляров клубочка). Такой ответ присущ различным острым и хроническим заболеваниям и медируется разными стимулами, включая активацию комплемента макрофагов, нейтрофилов. У больных СД эти процессы существенно ускоряются. В гипергликемическом состоянии альбумин трансформируется в антиген-подобную молекулу, что ассоциируется с генерацией реактивных кислородных радикалов, которые непосредственно повреждают эпителиальные клетки (подоциты) капилляров клубочка и мезангиальные клетки, что, в конечном итоге, ведет к увеличению прохождения через клубочковый фильтр альбуминов и других протеинов. Развитие МАУ при СД также связывают и с другими механизмами, включающими повреждение гломерулярной базальной мембраны конечными продуктами гликолиза, а также гипер- и дислипидемию. Кроме того, представлены доказательства о генетической предрасположенности к МАУ у больных СД и АГ [4, 10, 18, 24].

МАУ является чувствительным (легко технически выполнимым) прогностическим фактором для оценки риска развития протеинурической стадии ДН («overt nephropathy»). Показана связь развития МАУ с тяжелым СД 2 типа [3, 12, 16].

Сказанное выше аргументирует необходимость своевременного выявления МАУ и проведения адекватной терапии [16, 22].

Британскими авторами показано, что у больных СД 2 типа риск развития МАУ составляет 2%/год, а риск прогрессирования МАУ в протеинурию – 2,8%/год. Причем, эти риски повышаются при наличии АГ и плохом гликемическом контроле [29]. Интенсивный контроль гликемии и АГ замедляет развитие МАУ и/или ее прогрессирование в протеинурию у больных СД [22, 36].

Развитие протеинурической стадии ДН («overt nephropathy») свидетельствует о тяжелом диабетическом поражении почек и характеризуется неуклонным прогрессированием снижения функции почек у подавляющего большинства больных до ТСПН [3, 12, 13, 22, 36]. Уровни

протеинури у больных СД умеренные (1,0 – 3,0 г/сутки) или большие (> 3,0 – 3,5 г/сутки). В последнем случае наблюдается развитие нефротического синдрома [5, 22, 27, 36]. Наличие нефротического синдрома у больных ДН ассоциируется с быстрым развитием почечной недостаточности и ее неуклонным прогрессированием в ТСПН.

Отдельного обсуждения требуют вопросы взаимоотношения СД и АГ. Как известно, больные с АГ *per se* имеют более высокий риск развития *de novo* СД 2 типа, что особенно присуще пациентам с АГ, получавшим в качестве гипотензивной терапии β -адреноблокаторы и/или диуретики (преимущественно тиазидовые).

По данным различных авторов, распространенность АГ у больных с впервые диагностированным СД 2 типа составляет 45-80 % [11, 12, 14, 34].

АГ наблюдается в 2-3 раза чаще у больных СД 2 типа, чем у лиц без диабета. Распространенность АГ существенно повышается с возрастом, длительностью СД, развитием ДН. Развитие ДН (особенно при протеинурической стадии) ассоциируется с развитием АГ или ее усугублением, т.е. наблюдается так называемый порочный круг [12, 13, 21, 22].

Сосуществование СД с АГ значительно повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ДН, ретинопатия, что ведет к увеличению риска развития инфаркта миокарда, инсультов, сердечно-сосудистой летальности и ТСПН). Наличие АГ у больных СД повышает сердечно-сосудистую летальность в 7,2, а при СД с ДН и АГ летальность увеличивается в 37 раз по сравнению с больными СД без АГ и ДН [12, 13, 20, 36].

В недавних исследованиях показано, что сердце и почки у больных СД и АГ находятся в тисках неблагоприятных эффектов артериальной жесткости и поражения микроциркуляции, что приводит к циклу событий, где эти факторы усугубляют друг друга, т.е. формируется порочный круг [20, 23].

Задержка жидкости и формирование отеков наблюдается уже на ранних этапах ДН нередко при сохранной (или несколько сниженной) функции почек. Интенсивность отечного синдрома нарастает при большой протеинурии и развитии нефротического синдрома [5, 22].

Анемия развивается у больных ДН чаще, чем при недиабетических хронических заболеваниях почек. Ведущей причиной такого феномена является снижение продукции эритропоэтина, которые продуцируются в перитубулярных фибробластах почечной коры. Перитубулярные и интерстициальные поражения, присущие ДН, обуславливают дефицит эритропоэтина и развитие, и персистенцию анемии [2, 22, 38].

Часто у больных СД с ДН наблюдаются потливость, ортостатическая гипотензия, диарея, ретинопатия, периферическая нейропатия и импотенция [27, 36].

Перед обсуждением проблемы ведения больных ДН, очевидно важно подчеркнуть, что развитие ДН у больных СД существенно усугубляет сердечно-сосудистый прогноз [12, 13, 36]. В ряде крупных контролируемых рандомизированных исследованиях (КРИ) (LIFE, RENAAL и др.) было установлено прогрессирующее нарастание риска развития инфаркта миокарда, сердечно-сосудистой летальности и инсультов у больных СД 2 типа при развитии ДН, почечной недостаточности и ее прогрессирования [26, 34, 37].

В ведении больных СД важным представляется снижение риска развития или замедление прогрессирования ДН, что требует оптимизации гликемического контроля, а также оптимизации контроля артериального давления (АД) [12, 13, 19, 36].

В крупных многоцентровых КРИ показана способность жесткого гликемического контроля отдалить развитие МАУ, переход ее в протеинурию у больных СД 1 и 2 типов. Представлены данные, что снижение гликемии на 1 ммоль/л ассоциировалось со снижением летальности на 21 %, развития инфаркта миокарда на 14 % и сердечно-сосудистых поражений (в том числе и ДН) на 37 % [11].

Строгий контроль АД существенно снижает у больных СД риск развития ДН, сердечно-сосудистых осложнений и общую летальность. Однозначно рекомендуются уровни АД менее 130/80 мм рт.ст. (в отличие от больных без СД, где целевые уровни АД менее 140/90 мм рт.ст.), а при наличии ДН (особенно протеинурической стадии) и при хорошей переносимости рекомендуются уровни АД менее 125/70 мм рт.ст. [11, 19].

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРАII) рекомендуются в качестве терапии «первой линии» для контроля АГ. Применение недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов (БМК) показано при непереносимости ИАПФ или АРАII или в комбинации с ними для достижения оптимальных значений АД. Диуретики и бета-адреноблокаторы не следует назначать в качестве терапии «первого шага» [12, 13, 35, 36].

На протяжении последних двух десятилетий активно изучается способность различных классов лечебных препаратов оказывать рено- и кардиопротекцию при многих заболеваниях и патологических состояниях, среди которых одно из центральных мест занимает СД 2 типа как с ДН, так и без таковой [23, 26].

В многочисленных КРИ показана способность ИАПФ и АРАII первого типа, а также

недигидропиридинових БКК, замедлять или предотвратить развитие СД, ДН и кардиоваскулярных осложнений [9, 11, 12, 21, 36].

Следует отметить, что результаты этих исследований неоднозначны. Остается дискуссионным вопрос оптимальных значений АД. Хотя в последних Рекомендациях Европейского Общества Кардиологов и Европейского Ассоциации по Диабету (2007) указываются оптимальные уровни АД 130/80 мм рт.ст., но необходимы дальнейшие исследования, подтверждающие истинную оптимальность этих значений АД. Так, в ряде исследований (MDRD, IDNT и др.) было показано, что более значимое снижение АД (менее 120/80 мм рт.ст.) ассоциировалось с более существенным снижением протеинурии и кардиоваскулярных осложнений у больных с хроническими заболеваниями почек (ХЗП) (в т.ч. и с ДН). Требуя уточнения дозировки различных представителей ИАПФ, АРАП, БКК, обеспечивающие оптимальную кардио- и ренопротекцию. Противоречивы результаты КРИ, касающиеся преимуществ в кардио- и ренопротекции комбинации ИАПФ с АРАП по сравнению с монотерапией представителями этих классов [8, 9, 21].

Также довольно противоречивы данные о преимуществах рено- и кардиопротекторного действия ИАПФ или АРАП, или БКК. Кроме того, в ряде исследований показано снижение рено- и кардиопротекции в ходе длительного блокирования ренин-ангиотензиновой системы (РАС), что некоторые авторы связывают с «феноменом освобождения альдостерона» («aldosterone escape»), ведущим к неблагоприятным эффектам альдостерона на сердце и почки [9, 19, 26].

Так, частота «феномена освобождения альдостерона», по данным различных авторов, составляет от 10 до 53%. Этот феномен ассоциируется с развитием или усугублением гипертрофии левого желудочка сердца, снижением толерантности к физической нагрузке и увеличением альбуминурии/протеинурии. При его наличии рекомендуют применение антагонистов альдостерона или ингибиторов ренина, что ведет к снижению альбуминурии/протеинурии и АД [9, 11].

Неоднозначны точки зрения на ренопротекторный эффект дигидропиридиновых БКК [26, 36].

Также следует отметить недостаточную эффективность ИАПФ, АРАП и БКК в предотвращении развития и прогрессирования ДН. Остается высокой кардиоваскулярная летальность у больных СД. Методика использования ультравысоких дозировок ИАПФ или АРАП требует дальнейшего изучения [9, 14, 19, 36].

Довольно серьезной проблемой является контроль АД у большинства больных СД 2 типа,

у которых не достигают рекомендуемых целевых уровней АД [19].

Сфера применения ИАПФ в современной клинической практике обширна. Они являются лекарственными препаратами «первой линии» у больных с эссенциальной АГ и АГ, обусловленной ХЗП (в том числе и ДН); при хронической сердечной недостаточности; при ИБС, включая как острый коронарный синдром, так и хронические формы; у лиц с перенесенными мозговыми катастрофами и ишемическими атаками. Ангиотензин-превращающий фермент представляет фермент, катализирующий отщепление двух аминокислотных остатков от карбокситерминального отдела молекул: неактивного пептида ангиотензин I, с образованием биологически активного ангиотензина II и активного пептида брадикинина, с образованием неактивных продуктов метаболизма.

Под действием ангиотензина II на рецепторы I типа развиваются: вазоконстрикция, уменьшение натрийуреза, увеличение секреции ренина, ингибитора активатора плазминогена и вазопрессина, повышение активности симпатической нервной системы; стимуляция гипертрофии кардиомиоцитов и миоцитов сосудистой стенки, стимуляция процессов фиброобразования, усиление формирования свободных кислородных радикалов.

Блокада РАС ингибирует вазоконстрикторные эффекты ангиотензина II на почечные эфферентные артериолы, уменьшает пролиферацию мезангиальных клеток, индуцированную ангиотензином II, обуславливая существенный ренопротекторный эффект, что особенно важно у больных СД с АГ и ДН [21, 37].

Блокирование активности ангиотензин-превращающего фермента под влиянием ИАПФ сопровождается, с одной стороны, уменьшением образования ангиотензина II, что снижает его многочисленные неблагоприятные эффекты, а с другой стороны, замедлением расщепления брадикинина и увеличением его концентрации, что ведет к усилению вазодилатации, повышению продукции оксида азота и вазодилаторных простагландинов [37].

Биологические эффекты ИАПФ определяются снижением уровней ангиотензина II в плазме, уменьшением концентрации альдостерона (по крайней мере, на начальных этапах их использования) и эндотелина в плазме, а также супрессированием гиперактивности симпатической нервной системы. Кроме того, ангиотензин II снижает инсулиновую чувствительность. Снижение уровней ангиотензина II под влиянием ИАПФ ассоциируется с предотвращением указанных выше патологических процессов [9].

ИАПФ уменьшают уровни интрагломерулярного капиллярного давления, улучшают эндотелиальную функцию, что способствует пред-

упреждению развития МАУ и/или протеинурии у больных СД, замедлению прогрессирования ДН, уменьшению темпов снижения СКФ [22, 29, 32].

С учетом выраженных органопротекторных свойств (кардио-, вазо-, рено- и церебропротекция), ИАПФ нашли широкое применение у больных СД 1 и 2 типов.

Представляется важным раннее начало рено- и кардиопротекторной терапии у больных СД, так как при тяжелой протеинурической стадии ДН и наличии почечной недостаточности (ХЗП 3-5 стадии) маловероятно улучшение почечной функции или ее стабилизации под влиянием ИАПФ [32, 33].

В мета-анализе 11 КРИ, где сравнивались эффективность ИАПФ с другими классами гипотензивных препаратов, отмечено снижение риска развития ТСПН на 37% и риска удвоения уровней креатинина сыворотки крови на 35% у больных ХЗП (в том числе и ДН), принимавших ИАПФ [29].

Антигипертензивная терапия у больных СД 2 типа должна начинаться на верхних нормальных уровнях АД. Блокирование РАС должно быть обязательным в комплексе гипотензивной терапии больных СД, т.к. ИАПФ и АРАП, наряду с гипотензивным эффектом, превентивуют развитие МАУ или протеинурии, или способствуют их регрессии, что является одним из важных факторов в механизмах ренопротекции [12, 22, 27, 29, 36].

Внушают оптимизм о возможностях терапии СД 2 типа результаты недавно опубликованного многоцентрового (215 центров 20 стран), крупного (11140 больных СД 2 типа с АГ и без таковой, с ДН и без таковой) КРИ ADVANCE, посвященного изучению эффективности фиксированной комбинации ИАПФ периндоприла и тиазидового диуретика индапамида на макро- и микроваскулярные осложнения СД. Средние сроки наблюдения составили 4,3 года. В течение первых 3-х месяцев больные получали периндоприл 2 мг/сутки и индапамид 0,625 мг/сутки, а в последующем периндоприл 4 мг/сутки и индапамид 1,25 мг/сутки. Под влиянием этой терапии достигнуто в среднем снижение систолического АД на 5,6 мм рт.ст. и диастолического на 2,2 мм рт.ст. По сравнению с «группой плацебо» имело место снижение относительного риска общей летальности, кардиоваскулярной летальности, крупнососудистой летальности соответственно на 14% ($p = 0,025$); 18% ($p = 0,27$) и 9% ($p = 0,041$). Также наблюдалось снижение коронарных осложнений на 14% ($p = 0,02$) и начала развития МАУ на 21% ($p = 0,0001$). Отмечена хорошая переносимость этой лекарственной комбинации [34].

На основании анализа исследования ADVANCE считают, что лечение фиксирован-

ной комбинацией периндоприла с индапамидом должно рассматриваться у всех больных СД 2 типа, т.к. на 1 млн. больных СД, получающих такую терапию в течение 5 лет будет достигнуто снижение на 12 тыс. смертей, на 13 300 коронарных осложнений и 50 тыс. почечных осложнений. Если 250 млн. больных СД 2 типа будут получать эту терапию, то в течение 5 лет уменьшится количество летальных исходов на 3 млн. [14, 34].

АРАП (сартаны) являются одним из классов антигипертензивных препаратов «первой линии», эффективно используемых как для лечения эссенциальной АГ, так и АГ при ХЗП (в том числе ДН), и при ИБС, сердечной недостаточности, СД 1 и 2 типов, нарушении мозгового кровообращения и др. [12, 13, 22, 27].

При блокировании рецепторов 1 типа ангиотензина II ослабляются перечисленные ранее неблагоприятные его эффекты, которые реализуются через эти рецепторы. Одно из важных отличий АРАП от ИАПФ заключается в том, что они не оказывают влияния на систему брадикинина, что определяет его более хорошую переносимость, так как с накоплением брадикинина (при применении ИАПФ) связывают развитие сухого кашля. С другой стороны, отсутствие у АРАП влияния на систему брадикинина может в определенной степени снижать их вазодилатирующие и вазопротекторные эффекты, так как брадикинин обладает самостоятельными вазодилататорными и вазопротекторными свойствами [30].

АРАП имеют достаточную доказательную базу относительно их существенного ренопротекторного эффекта. При этом однозначно констатируется хорошая переносимость сартанов.

В многочисленных исследованиях продемонстрирован отчетливый ренопротекторный эффект (превентирование развития МАУ и/или протеинурии), а также снижение уровней протеинурии или исчезновение МАУ, а также превентирование или замедление развития и прогрессирования почечной недостаточности под влиянием различных представителей АРАП: ирбесартана, лосартана, олмесартана и телмисартана [8, 9, 14, 21, 30].

Наряду с рено- и кардиопротекцией, АРАП улучшают сосудистую эндотелиальную функцию, повышают инсулиновую чувствительность, снижают уровни гликозилированного гемоглобина, ингибируют формирование конечных продуктов метаболизма глюкозы и оксидативного стресса [8, 21, 30].

ББК также, как и ИАПФ и АРАП являются одним из классов «первой линии» антигипертензивных препаратов. Они представляют гетерогенный класс препаратов, различающихся по химической структуре, фармакологическим и фармакокинетическим свойствам и харак-

теризуються широкою варіабельністю ефектів на міокард, функцію синусового вузла, АВ-провідність, периферическіе кровеносні суди і коронарну і печечну циркуляцію. В відповідності з хіміческою структурою виділяють три групи БКК: 1) дигідропіридини, 2) фенілалкіламіни і 3) бензотіазепіни. Среди дигідропіридинових производних виділяють 1, 2 і 3 покоління. Производні дифенілалкіламіна представлені формами верапаміла, а производні бензотіазепіна – формами ділтіазема.

БКК широко використовуються в різних областях внутрішніх хвороб, прежде всего, в кардіології. В останні роки БКК знаходять застосування при ХЗП (в тому числі ДН), благодаря присущим їм гіпотензивним, рено- і кардіопротекторним ефектам.

Во многих исследованиях показан антипротеинурический эффект недигидропиридиновых БКК. В недавно опубликованных результатах мета-анализа 28 КРИ показан более существенный гипотензивный и ренопротекторный эффекты недигидропиридиновых БКК по сравнению с дигидропиридиновыми [25].

По мнению ряда авторов, дигидропиридиновые БКК оказывают благоприятный эффект на начальных этапах ДН, проявляющийся МАУ. В то же время, на протеинурической стадии ДН их положительное влияние сомнительно [25].

К. Katauma et al. (2006) отметили более существенное снижение альбуминурии у больных СД 2 типа при комбинации цилідипіна (новый L/N тип дигідропіридинових БКК) с валсартаном, чем монотерапия последним [6].

Представляют интерес результаты КРИ, посвященного сравнительной оценке дигидропиридинового БКК лерканидипина (10-20 мг/сут) и ИАПФ рамиприла (5-10 мг/сут) контролировать АД и снижать уровни альбуминурии. Авторы этого исследования не выявили существенных различий в гипотензивном и ренопротекторном эффектах лерканидипина и рамиприла.

Целый ряд причин, включающий глобальное увеличение распространенности СД 2 типа; недостаточную эффективность современных подходов в превентировании развития осложнений СД и замедления их прогрессирования; позднюю диагностику СД 2 типа и его осложнений; дислипидемию; частое сочетание СД 2 типа с метаболическим синдромом; нередко тот факт, что проводимая терапия не позволяет достигать целевых уровней гликемии и АД, требует усовершенствования традиционных лечебных мероприятий и поисков новых лечебных подходов [14, 19].

В крупных КРИ показано, что строгий контроль гликемии превентивует или замедляет развитие или прогрессирование ретинопатии, нейропатии, ДН и сердечно-сосудистых ослож-

нений при СД. Однако нередко не достигаются нормальные или субнормальные уровни гликемии, что в определенной мере связывают с оксидативным стрессом, играющим важную роль в развитии диабетических осложнений, в связи с чем обосновано в комплекс лечебных мероприятий больным СД включать антиоксиданты [13, 36].

Наличие отрицательной корреляции почечной функции с уровнями липопротеидов низкой плотности и триглицеридов аргументирует необходимость лечебной интервенции корригирующей дислипидемию. В ряде исследований показана способность статинов превентировать развитие МАУ или снижать уровни протеинурии у больных ДН [1, 31, 39].

Как мы показали выше, в качестве стандартной терапии СД с ДН и без таковой рекомендованы ИАПФ или АРАП, что аргументируется их гипотензивным эффектом и превентированием развития МАУ и протеинурии, развития почечной недостаточности и ее прогрессирования. Однако после первоначального снижения протеинурии в последующем у части больных наблюдается ее повышение несмотря на блокаду РАС. Такое вторичное повышение протеинурии связывают с «феноменом освобождения альдостерона» при блокировании РАС ИАПФ или АРАП, в связи с чем, представляется рациональным блокирование рецепторов альдостерона. Представлены убедительные доказательства, что альдостерон оказывает непосредственный (независимый от уровней АД) повреждающий эффект на почки, что индуцирует развитие протеинурии или ее усугубление даже при блокировании РАС [4, 7, 11].

В исследовании был оценен дополнительный ренопротекторный эффект (снижение уровней протеинурии) спиронолактона (25 мг/сут) при его комбинации с ИАПФ или АРАП у больных ДН с нефротическим синдромом. Отмечено снижение уровня протеинурии на 32% при дополнительном назначении спиронолактона к базисной терапии. Причем, этот эффект не зависел от фоновых уровней альдостерона плазмы и его изменений в ходе терапии, а также от динамики АД. Авторы обсуждаемого исследования отмечают широкую индивидуальную вариабельность эффекта спиронолактона. По их мнению, при недостаточном ренопротекторном ответе возможно увеличение дозы спиронолактона до 50 мг/сут. Обоснованием усиления ренопротекторного эффекта при блокировании альдостерона служат данные о его неблагоприятных эффектах, включающих индуцирование развития сосудистого и гломерулярного склероза, воспаления и тубулярного повреждения независимо от уровней ангиотензина II. Касаясь «феномена освобождения альдостерона» при длительном

блокированіи РАС ІАПФ или АРАІІ, авторы отмечают повышение уровней альдостерона у 40% больных СД 1 типа, получавших на протяжении 3 лет лосартан [8, 9, 35].

Считают, что для эффективного снижения уровней протеинурии у больных ДН показано применение более высоких дозировок ІАПФ или АРАІІ в связи с высокой продукцией ангиотензина ІІ локальной интратенальной РАС (активация РАС в мезангиальных клетках, подоцитах и эпителиальных клетках проксимальных канальцев) [6, 8, 21, 24].

В последние годы изучаются возможности непосредственной ингибиции ренина у больных с эссенциальной АГ, а также АГ при ХЗП и СД. Ингибиция ренина алискиреном снижает АД у больных СД с АГ и при АГ без СД. Предварительные исследования показали, что прямая ингибиция ренина оказывает более мощный супрессивный эффект на РАС чем ІАПФ или АРАІІ. В единичных исследованиях показан стойкий антипротеинурический эффект алискирена [6, 8, 24].

ЛИТЕРАТУРА

1. Agarwal R. Effects of statins on renal function / R. Agarwal // *Amer. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 97. – P. 748-755.
2. Albuminuria is an independent predictor of decreased serum erythropoietin levels in type 2 diabetic patients / A. Inoue, T. Babazono, K. Suzuki [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2007. – Vol. 22, № 1. – P. 287-288.
3. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus / H. W. Rodbard, L. Blonde, S. S. Braithwaite [et al.] // *Endocr. Pract.* – 2007. – Vol. 13, № 3. – P. 4-68.
4. Association of cardiovascular risk factors with microalbuminuria in hypertensive individuals: the i-SEARCH global study / M. Bhm, M. Thoenes, N. Danchin [et al.] // *J. Hypertension.* – 2007. – Vol. 25, № 11. – P. 2317-2324.
5. Beck L. H. Glomerular and tubulointerstitial disease / L. H. Beck, D. J. Salant // *Prim. Clin. Office Pract.* – 2008. – Vol. 35. – P. 265-296.
6. Comparison between valsartan and valsartan plus cilnidipine in type II diabetics with normo- and microalbuminuria / K. Katayama, S. Nomura, H. Ishikawa [et al.] // *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 70, № 1. – P. 151-156.
7. A differential diagnostic model of diabetic nephropathy and non-diabetic renal diseases / J. Zhou, X. Chen, Y. Xie [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2008. – Vol. 23, № 6. – P. 1940-1945.
8. Effect of losartan, compared with atenolol, on endothelial function and oxidative stress in patients with type 2 diabetes and hypertension / A. J. Flammer, F. Hermann, P. Wiesli [et al.] // *J. Hypertension.* – 2007. – Vol. 25, № 4. – P. 785-791.
9. Efficacy of manidipine/delapril versus losartan/hydrochlorothiazide fixed combinations in patients with hypertension and diabetes / A. Roca-Cusachs, R.E.Schmieder, F.Triposkiadis [et al.] // *J. Hypertension.* – 2008. – Vol. 26, № 4. – P. 813-818.
10. Endothelial dysfunction in type-2 diabetics with early diabetic nephropathy is associated with low circulating adiponectin / M. I. Yilmaz, M. Saglam, A. R. Qureshi [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2008. – Vol. 23, № 5. – P. 1621-1627.
11. Giles T. D. Diabetes mellitus and heart failure: basic mechanisms, clinical features, and therapeutic considerations / T. D. Giles, G. E. Sander // *Cardiol. Clin.* – 2004. – Vol. 22, № 4. – P. 553-568.
12. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology / G. Mancia, G. D. Backer, A. Dominiczak [et al.] // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25, № 6. – P. 1105-1187.
13. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases : executive summary / The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology and of the European Association for the Study of Diabetes // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28, № 1. – P. 88-136.
14. A health economic analysis of screening and optimal treatment of nephropathy in patients with type 2 diabetes and hypertension in the USA / A. J. Palmer, W. J. Valentine, R. Chen [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2008. – Vol. 23, № 4. – P. 1216-1223.
15. Hlatky M. A. Expanding the orbit of primary prevention – moving beyond JUPITER / M. A. Hlatky // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359, № 21. – P. 2280-2282.
16. Identifying patients with type 2 diabetes at high risk of microalbuminuria: results of the DEMAND (Developing Education on Microalbuminuria for Awareness of renal and cardiovascular risk in Diabetes) Study / M. C. E. Rossi, A. Nicolucci, F. Pellegrini [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2008. – Vol. 23, № 4. – P. 1278-1284.
17. Impaired fibrinolytic activity in type II diabetes: Correlation with urinary albumin excretion and progression of renal disease / M. Kamgar, N. Nobakhtaghghi, A. A. Shamshirsaz [et al.] // *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 69, № 10. – P. 1899-1903.
18. Khosla N. Microalbuminuria / N. Khosla, P. Sarafidis, G. Bakris // *Clin. Lab. Med.* – 2006. – Vol. 26, № 3. – P. 635-653.
19. Mancia G. Optimal control of blood pressure in patients with diabetes reduces the incidence of macro and microvascular events / G. Mancia // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25 (Suppl. 1). – P. S7-S12.
20. Marre M. Reducing cardiovascular risk in diabetes / M. Marre // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25 (Suppl. 1). – P. S19-S22.
21. Microalbuminuria in hypertensive patients: Evaluation of one-year treatment with irbesartan / F. Álvaro, O. Velasco, J. Honorato [et al.] // *Kidney Int.* – 2005. – Vol. 67 (Suppl. 93). – P. S29-S34.

22. Parving H. H. Diabetic Nephropathy / H. H. Parving, M. Mauer, E. Ritz // *The kidney* / Ed. by B.M. Brenner – 7 ed. «Saunders», 2004. – Vol.2. – P. 1777-1818.
23. Pessina A. C. Target organs of individuals with diabetes caught between arterial stiffness and damage to the microcirculation / A. C.Pessina // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25 (Suppl.1). – P. S13-S18.
24. Podocyte biology in diabetic nephropathy / J. J. Li, S. J. Kwak, D. S. Jung, [et al.] // *Kidney Int.* – 2007. – Vol. 72 (Suppl.106). – P. S36-S42.
25. Predictors of mortality in patients with type 2 diabetes with or without diabetic nephropathy : a follow-up study / A. S. Astrup, F. S. Nielsen, P. Rossing [et al.] // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25, № 12. – P. 2479-2485.
26. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy : Lessons from RENAAL / D. Zeeuw, G. Remuzzi, H.-H. Parving [et al.] // *Kidney Int.* – 2004. – Vol.65, № 6. – P. 2309-2320.
27. Rajashekar A. Systemic diseases with renal manifestations / A. Rajashekar, M. A. Perazella, S. Crowley // *Prim. Clin. Office Pract.* – 2008. – Vol. 35. – P. 297-328.
28. Redon J. Measurement of microalbuminuria – what the nephrologist should know / J. Redon // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2006. – Vol. 23, № 3. – P. 573-576.
29. Ritz E. Renal disease in type 2 diabetes / E. Ritz, D.-C. Tarnig // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2001. – Vol. 16 (Suppl.5). – P. 11-18.
30. Rossing K. Enhanced renoprotective effects of ultra-high doses of irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria / K. Rossing, K. J. Schjoedt, B. R. Jensen // *Kidney Int.* – 2005. – Vol. 68, № 3. – P. 1190-1198.
31. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein / P. M. Ridker, E. Danielson, F. A. H. Fonseca et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359, № 21. – P. 2195-2207.
32. Ruggenenti P. Nephropathy of type 1 and type 2 diabetes : diverse pathophysiology, same treatment ? / P. Ruggenenti, G. Remuzzi // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2000. – Vol. 15, № 12. – P. 1900-1902.
33. Ruggenenti P. Time to abandon microalbuminuria ? / P. Ruggenenti, G. Remuzzi // *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 70, No. 7. – P. 1214-1222.
34. Ruilope L. M. New ADVANCEs in guidelines / L. M. Ruilope // *J. Hypertension.* – 2008. – Vol. 26 (Suppl.2). – P. S16-S18.
35. Schleicher E. Oxidative stress, AGE, and atherosclerosis / E. Schleicher, U. Friess // *Kidney Int.* – 2007. – Vol.72 (Suppl.106). – P. S17-S26.
36. Standards of Medical Care in Diabetes—2007 / American Diabetes Association // *Diabetes Care.* – 2007. – Vol. 30 (Suppl.1). – P. S4-S41.
37. The importance of diabetic nephropathy in current nephrological practice / F. Locatelli, B. Canaud, K.-U. Eckardt [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2003. – Vol. 18, № 9. – P. 1716-1725.
38. Thomas M. C. Anemia in diabetes: marker or mediator of microvascular disease ? / M. C. Thomas // *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* – 2007. – Vol. 3, № 1. – P. 20-30.
39. Vidt D. G. Inflammation in renal disease / D. G. Vidt // *Amer. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 97 (Suppl.A). – P. 20A-27A.

Надійшла до редакції 12.10.10

Прийнята до друку 24.12.10