

## Современные возможности нефропротективной терапии с позиций доказательной медицины

Н.Н. Корякова

Свердловская Областная клиническая больница

В последние десятилетия в мире наблюдается неукротимый рост числа больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН). Лидирующие позиции среди причин развития ХПН занимают сахарный диабет (37%), артериальная гипертензия (30%) и гломерулонефрит (19%). Согласно статистическим данным, опубликованным J.L.XUE с соавт. в 2001г. в настоящее время в мире заместительную почечную терапию получают 1100000 человек [12]. Скорость возрастания популяции больных с терминальной почечной недостаточностью (ТПН) составляет 7% в год. Если в следующее десятилетие данная тенденция сохранится, то к 2010 г. количество больных с заболеваниями почек, нуждающихся в заместительной терапии, удвоится. При этом финансовые затраты на обеспечение этих больных диализной терапией к 2010 г. возрастут до 1 триллиона долларов. В последующие годы катастрофический рост "новых" больных ТПН продолжится, что приведет к финансовому стрессу экономики даже таких высокоразвитых стран, как США и Япония.

В настоящее время становится ясно, что решить проблему хронической почечной недостаточности только с помощью развития методов заместительной почечной терапии не представляется возможным. Необходим поиск путей предотвращения или торможения развития ХПН у больных с заболеваниями почек. Главным направлением в решении этой основной проблемы нефрологии является развитие методов ренопротекции, что невозможно без углубленного изучения механизмов прогрессирования болезней почек.

Впервые гипотезу о механизмах прогрессирования хронических почечных болезней в 1982 году высказали В.М. Brenner, Т.В. Meyer и Т.Н. Hostetter [1]. Сутью этой гипотезы являлась концепция о прогрессивном ухудшении функции почек в результате компенсаторных изменений гемодинамики в ответ на уменьшение количества нефронов.

Для подтверждения данной гипотезы авторами была создана экспериментальная модель

с редукцией значительной части почечной массы, что привело к изменению гемодинамики в оставшихся нефронах и их гипертрофии. Причиной гиперфилтрации, возникшей в сохранившихся нефронах, явилось снижение тонуса гломерулярных артериол. При этом тонус афферентной артериолы снижался в большей степени, чем отводящей.

Каковы механизмы, обуславливающие данные изменения внутриклубочковой гемодинамики?

Ответ на этот вопрос был получен в результате проведения следующей серии экспериментальных исследований, выявивших ведущую роль ангиотензина II в развитии гиперфилтрации в гломеруллах и гломерулосклероза.

Работы Yoshioka Т. С соавт. [13] показали, что введение ангиотензина II в почечные сосуды приводит к гломерулярной гиперфилтрации и протеинурии. Оказалось, что этот эффект ангиотензина II обусловлен не только его влиянием на почечную гемодинамику, но и его прямым воздействием на гломерулярную проницаемость. Так, ангиотензин II, действуя на 1 тип рецепторов на поверхности подоцитов, вызывает сокращение их ножек, что ведет к повышению проницаемости гломерулярной мембраны и протеинурии.

Эксперименты на животных выявили также стимулирующее действие ангиотензина II на воспаление. Было показано, что клетки проксимальных канальцев, подвергаясь действию ангиотензина II, продуцируют факторы роста, важнейшим из которых является трансформирующий фактор роста (ТФР В1), вызывающий синтез коллагена IV типа и развитие нефросклероза.

Таким образом, экспериментальные работы подтвердили гипотезу о ведущей роли внутриклубочковой гиперфилтрации в прогрессировании болезней почек и показали важную роль ангиотензина II в её формировании, развитии протеинурии и гломерулосклероза.

Полученные данные легли в основу дальнейших экспериментальных исследований, направленных на изучение возможностей ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в торможении прогрессирования почечных болезней. В экспериментальных моделях на крысах с диабетической нефропатией было показано, что ингибиторы АПФ уменьшают гломерулярную гипертензию, протеинурию, предупреждают экспрессию медиаторов воспаления и факторов роста, замедляя прогрессирование почечной недостаточности [4]. При этом другие антигипертензивные средства не оказывали подобного эффекта.

Экспериментальные исследования В. М. Brenner с соавт. показали, что существуют и другие возможности влияния на прогрессирование болезней почек. Оказалось, что ограничение белка в диете снижает гломерулярное давление, уменьшает протеинурию и замедляет прогрессирование болезней почек.

Результаты экспериментов, проведенных на животных в 80-е годы, явились прочным фундаментом для проведения широкой серии клинических исследований, направленных на подтверждение тормозящего влияния малобелковой диеты и ингибиторов АПФ на прогрессирование болезней почек.

В 1994 году, национальным институтом здоровых модифицированных диет при заболеваниях почек (NIH-MDRD) в США было проведено клиническое исследование по использованию малобелковой диеты у больных с диабетической нефропатией. Позднее было выполнено ещё 10 рандомизированных контролируемых исследований по оценке эффективности малобелковой диеты при диабетической и недиабетической нефропатии. Результаты этих исследований свидетельствовали о том, что кумулятивный риск развития почечной недостаточности в группах больных, получающих малобелковую диету, действительно был существенно меньше, чем в группах больных, получающих диету без ограничения белка [3].

В начале 90-х годов было проведено несколько клинических исследований по оценке влияния ингибиторов АПФ на прогрессирование болезней почек. Наиболее крупным из них явилось двойное слепое плацебо контролируемое исследование, выполненное доктором E. Lewis с соавт. в 1993 г. [4]. В исследование были включены 407 пациентов с сахарным диабетом I типа и диабетической нефропатией. Результаты исследования достоверно свидетельствовали о том, что кумулятивный риск развития почечной недостаточности в группе пациентов, получавших каптоприл был на 50% ниже, чем в группе пациентов, получавших плацебо.

Большое количество исследований по оценке ренопротективных возможностей ингибиторов АПФ было проведено с включением пациентов, страдающих сахарным диабетом II типа с диабетической нефропатией. Результаты этих исследований свидетельствовали о снижении уровня протеинурии у больных, получавших ингибиторы АПФ. Однако достоверных доказательств их тормозящего влияния на развитие и прогрессирование хронической почечной недостаточности не было получено. Причиной этого может быть непродолжительность наблюдения за данной группой пациентов (менее 2-х лет).

Наиболее крупным исследованием по оценке ренопротективных возможностей ингибиторов АПФ (беназеприла) у больных с нефропатией различного генеза явилось исследование AIPRI, опубликованное в 1995г. [6]. В исследовании было включено 583 пациента (192 больных гломерулонефритом, 105 - интерстициальным нефритом, 97 - гипертоническим нефроангиосклерозом, 64 - поликистозом почек, 21 - с сахарным диабетом II типа с диабетической нефропатией, 107 больных с нефропатией неустановленной этиологии). Основная группа - 300 пациентов получала беназеприл, контрольная группа - 283 пациента получала плацебо. В исследовании включали пациентов с уровнем протеинурии 1-10 г/с и клубочковой фильтрацией 20-70 мл/мин. Конечными точками являлись удвоение уровня креатинина крови и потребность в диализе. Исследование продолжалось 3 года. Анализ результатов исследования выявил достоверное уменьшение скорости прогрессирования ХПН в основной группе у пациентов с гломерулонефритом, а также у пациентов с диабетической нефропатией с исходным уровнем протеинурии более 3 г/сутки. При гипертоническом нефроангиосклерозе, интерстициальном нефрите и поликистозе почек достоверных различий между основной и контрольной группами в скорости прогрессирования ХПН выявлено не было.

Первым крупным исследованием ренопротективных возможностей ингибиторов АПФ (рамиприла) при недиабетической нефропатии явилось исследование REIN, результаты которого были опубликованы в 1997г. [11]. В исследование было включено 352 пациента. Исследовались 2 группы больных. Первая группа больных (stratum 1) с протеинурией от 1 до 2 г/сутки включала 186 пациентов. Вторая группа больных (stratum 2) с протеинурией более 3 г/сутки включала 166 пациентов, из них 78 - получали рамиприл, 88 - плацебо. Для достижения нормального уровня артериального давления в группе плацебо использовались другие, кро-

ме ингибиторов АПФ, гипотензивные препараты. Исследование продолжалось 3 года. Анализ результатов исследования свидетельствовал о том, что в группе плацебо, также как и в группе пациентов, получавших рамиприл, достигался нормальный уровень артериального давления. Однако, в группе пациентов с протеинурией более 3 г/сутки, получавших рамиприл, конечных точек достигли на 50% больных меньше, чем в группе плацебо ( $p < 0,001$ ). В тоже время, в группе пациентов с уровнем протеинурии от 1 до 3 г/сутки, принимавших рамиприл, достоверных различий в скорости достижения конечных точек в сравнении с группой плацебо выявлено не было.

Результаты исследования REIN послужили основанием для его продолжения. В 1998г. были опубликованы результаты исследования REIN follow-up [8], в котором приняли участие 97 пациентов (stratum 2), не достигших конечных точек в REIN. Из группы плацебо 46 пациентов были переведены на рамиприл, 51 пациент продолжили прием рамиприла. Конечной точкой исследования явилась потребность в диализе. Продолжительность исследования составила 2 года. Анализ полученных данных показал, что среди пациентов, принимающих рамиприл с первой стадии исследования, диализного уровня достигли только 8% пациентов, а в группе пациентов, принимающих плацебо в первой стадии и переведенных на рамиприл на второй стадии исследования, диализного уровня достигли 16%.

Таким образом, результаты крупных исследований, соответствующих требованиям доказательной медицины, убедительно показали, что ингибиторы АПФ оказывают не только гипотензивное действие, но в отличие от других антигипертензивных средств обладают выраженным ренопротективным действием.

Следующим этапом поиска эффективных возможностей профилактики развития и торможения прогрессирования ХПН явились исследования по оценке ренопротективных возможностей антагонистов рецепторов к ангиотензину II. M.W. Taal и B.M. Brenner в экспериментальном исследовании выявили, что антагонисты рецепторов к ангиотензину II оказывают подобное ингибиторам АПФ действие на внутриклубочковую гемодинамику [9].

Недавно были закончены 2 проспективных, мультицентровых, рандомизированных клинических исследования, которые подтвердили наличие ренопротективных эффектов антагонистов рецепторов к ангиотензину II у больных с диабетической нефропатией при сахарном диабете II типа. Конечными точками исследований считали удвоение уровня креатина или

развитие ТПН, требующей заместительной почечной терапии.

В исследовании IDNT, включавшем 1715 больных с диабетической нефропатией при сахарном диабете II типа, была проведена сравнительная оценка влияния ирбесартана, амлодипина и плацебо на протеинурию, прогрессирование ХПН и кардиоваскулярную смертность [5]. Анализ полученных результатов показал, что наиболее значительное снижение протеинурии наблюдалось у пациентов, получавших ирбесартан (на 33%). Уровень протеинурии практически не изменился в группе амлодипина и плацебо (уменьшение протеинурии соответственно на 6% и 10%). Кумулятивный риск достижения конечных точек в группе ирбесартана был на 20% меньше, чем в группе плацебо и на 23% ниже, чем в группе амлодипина. В группе ирбесартана сердечно-сосудистая смертность также была существенно ниже.

В 2001 году были опубликованы результаты исследования RENAAL, в котором оценивались нефропротективные возможности лозартана в сравнении с плацебо у больных диабетической нефропатией при сахарном диабете II [2]. Оказалось, что в группе лозартана, по сравнению с группой плацебо, на 25% меньше пациентов достигли конечных точек исследования. У пациентов, принимавших лозартан, значительно (на 35%) снизилась протеинурия, в то время как в группе плацебо наблюдался рост протеинурии. У пациентов, получавших антагонисты рецепторов к ангиотензину II, сердечно-сосудистые осложнения наблюдались значительно реже, чем в группе плацебо. Крупных рандомизированных исследований по оценке ренопротективных возможностей антагонистов рецепторов к ангиотензину II при недиабетических нефропатиях в настоящее время не проведено.

Новые возможности ренопротекции были открыты благодаря исследованию COOPERATE [7]. В этом исследовании было выявлено преимущество в торможении прогрессирования хронической почечной недостаточности комбинированной терапии трандолаприлом с лозартаном, перед монотерапией этими препаратами. Одинаковое количество пациентов в группах (23% и 23% соответственно), получавших монотерапию, достигло конечных точек исследования (удвоения уровня креатинина и развитие ТПН). Комбинированная терапия этими препаратами дала лучшие результаты: только 11% пациентов достигли конечных точек в течение 3-х лет исследования. Перспективными в плане ренопротективного действия могут оказаться двойные ингибиторы вазопептидаз. Речь идет о создании совершенно нового класса пре-

паратов, блокирующих не только активность рениновой системы, но и механизмы разрушения брадикинина, предсердного натрийуретического пептида. Эти препараты получили название АСЕ-НЕР ингибиторы. Недавно М.В. Taal с соавторами [10] в серии экспериментов на животных выявили высокую ренопротективную активность первого препарата этой группы омапатрилата. Дальнейшее изучение ренопротективной активности ингибиторов вазопептидаз (VIP-ингибиторов) может открыть новые возможности лечения хронических заболеваний почек.

В настоящее время активно изучаются ренопротективные эффекты различных групп препаратов. Имеются экспериментальные работы и достаточно много небольших клинических исследований, свидетельствующих о благоприятном действии статинов на течение хронических болезней почек. Однако этот вопрос требует дальнейшего изучения и проведения крупных контролируемых исследований.

## Литература

1. Brenner B.M., Mever T.W., Hostetter T.H. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease// *N. Engl. J. Med.*- 1982.- V. 307.- P. 652 - 659.
2. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D., et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy.// *N. Engl. J. Med.* - 2001.- V. - 345. - P.861-869
3. Levey A.S., Adler S., Greene T., et al. Effect of dietary protein restriction on the progression of moderate renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study.// *J. Am. Soc. Nephrol.* - 1996. - V. 7. - P. 2616 - 2626.
4. Lewis E.G., Hunsicker L.G., Bain R.P., Rohde R.D. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group.//*N. Engl. J. Med.* - 1993. - V. 345. - P. 1456 - 1462.
5. Lewis E.G., Hunsicker L.G., Clarke W.R., et al. Renoprotective effects of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* - 2001. - V. - 345. - 851-860.
6. Maschio G., Albery D., Janin G., et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group.// *N. Engl. Med.* - 1996 - V. 334. - P. 939-945.
7. Nakao N., Yoshimura A., Morita H., et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (Cooperate): A randomized controlled trial. // *Lancet.* - 2003. - V. 361. - P. 117- 124.
8. Ruggenti P., Perna A., Gherardi G., et al. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN-follow-up trial. Ramipril efficacy in nephrology. // *Lancet.* - 1998 - V. 352. - P.1252-1256.
9. Taal M.W. и Brenner B.M. Renoprotective benefits of RAS inhibition: From ACE to angiotensin II antagonists. // *Kidney Int.* - 2000 - V.- 57. - P, 1803-1817.
10. Taal M.W., Nenov V.D., Wong W., et al. Vasepeptidase inhibition affords greater renoprotection than angiotensin-converting enzyme inhibition alone. // *J. Am. Soc.Nephrol.*-2001.- Vol.12.- P. 2051-2059.
11. The Gisen Group ( gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia): Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. // *Lancet.* - 1997 - V.349. - P. 1857-1863.
12. Xue J.L., Ma J.Z., Louis T.A., Collins A.J. Forecast of the Number of Patients with End-Stage Renal Disease in the United States to the Year 2010// *J. Am. Soc.Nephrol.*-2001.- Vol.12.- P. 2753-2758.
13. Yoshioka T., Rennke H.G., Salant D.J., Deen W.M., Chikawa I. Role of abnormally high transmural pressure in the permselectivity defect of glomerular capillary wall: A study in early passive Heymann nephritis. //*Circ. Res.* - 1987 - V.61. - P. 531 - 538.
14. Zatz R., Dunn B.R., Meyer T.W., Anderson S., Rennke H.G., Brenner B.M. Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillaryhypertension. // *J. Clin. Invest.* - 1990. - V. 77. - P. 1925-1930.