

Комбинация лерканидипина и блокаторов ренин-ангиотензиновой системы в лечении пациентов с протеинурией*

Н.Р. Роблес, Б. Ромеро^а, Е. Гарсия де Винуэза, Е. Санчес-Касадо, Дж.Дж. Куберто

Кафедра кардиоваскулярного риска, ^аУниверситет Саламанки, неврологическое отделение, больница Infanta Cristina, Бадахос, Испания

Treatment of proteinuria with lercanidipine associated with renin-angiotensin axis-blocking drugs*

N.R. Robles, B. Romero^a, E. Garcia de Vinuesa, E. Sánchez-Casado, J.J. Cubero

Cátedra de Riesgo Cardiovascular, ^aUniversidad de Salamanca, Servicio de Nefrología, Hospital Infanta Cristina, Badajoz, Spain

Цель. Большинство антагонистов кальция (АК) не обладают способностью уменьшать микроальбуминурию и протеинурию. Предпринята попытка оценить антипротеинурический эффект нового АК лерканидипина у пациентов, которым ранее было назначено лечение ИАПФ либо БРА.

Дизайн и методы. В исследование вошли 68 больных с протеинурией (>500 мг/сут), в т.ч. 69,1 % мужчин и 30,9 % женщин (средний возраст 63,1±12,9 лет). Несмотря на начатый ранее прием ИАПФ (51,4 %) либо БРА (48,6 %), артериальное давление (АД) у всех участников превышало целевые уровни для больных с протеинурией (<130/80 мм рт.ст.). Клиническое обследование пациентов, в т.ч. анализ крови и мочи, выполнялось через 1, 3 и 6 мес. от начала терапии лерканидипином (20 мг/сут.). При необходимости, к лечению добавляли третий антигипертензивный препарат. Клиренс креатинина (ККр) рассчитывали по результатам анализа суточной мочи.

Результаты. Через 6 мес. наблюдения отмечалось достоверное снижение уровней АД со 152±15/86±11 мм рт.ст. до 135±12/77±10 мм рт.ст. ($p<0,001$). Доля пациентов с нормализацией АД (<130/80 мм рт.ст.) составила 42,5 %. У 58,8 % участников АД < 140/90 мм рт.ст. Концентрация Кр плазмы существенно не менялась, как и ККр. Уровень холестерина плазмы снизился с 210±48 до 192±34 мг/дл ($p<0,001$); концентрация триглицеридов также снизилась со 151±77 до 134±72 мг/дл ($p=0,022$). Исходный уровень протеинурии составлял 1,63±1,34 г/сут. Через 1 мес. лечения он достоверно ($p<0,001$) снизился на 23 %; через 3 и 6 мес. снижение составило 37 % и 33 %, соответственно.

Заключение. Лерканидипин в дозе 20 мг/сут. в сочетании с блокаторами ренин-ангиотензиновой системы обладает выраженным антигипертензивным и антипротеинурическим эффектом. Антипротеинурический эффект лерканидипина, по-видимому, является дозозависимым и относительно более выраженным, чем антигипертензивное действие этого препарата.

Ключевые слова: лерканидипин, протеинурия, гипертензия.

Aim. Most calcium antagonists do not seem to reduce microalbuminuria or proteinuria. We have tried to assess the antiproteinuric effect of a calcium channel blocker, lercanidipine, in patients previously treated with ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers.

Design and methods. The study included 68 proteinuric (>500 mg/day) patients (age 63,1±12,9 years, 69,1 % males and 30,9 % females). All patients were receiving ACE inhibitors (51,4 %) or angiotensin II receptor blockers (48,6 %) therapy but had higher blood pressure (BP) than recommended for proteinuric patients (<130/80 mm Hg). Patients were clinically evaluated one, three, and six months after starting treatment with lercanidipine (20 mg/day). Samples for urine and blood examination were taken during the examination. When needed, a third drug was added to treatment. Creatinine clearance was measured using 24 h urine collection.

Results. BP significantly decreased from 152±15/86±11 mm Hg to 135±12/77±10 mm Hg at six months of follow-up ($p<0,001$). After six months of treatment, the percentage of normalized patients (BP <130/80 mm Hg) was 42,5 %, and the proportion of patients whose BP was below 140/90 mm Hg was 58,8 %. Plasmatic creatinine did not change nor did creatinine clearance. Plasmatic cholesterol also decreased from 210±48 to 192±34 mg/dL ($p<0,001$), as did plasma triglycerides (from 151±77 to 134±72 mg/dL, $p=0,022$). Basal proteinuria was 1,63±1,34 g/day; it was significantly ($p<0,001$) reduced by 23 % at the first month, 37 % at three months, and 33 % at the last visit.

[*Адаптированный перевод из журнала *Renal Failure*, 32: 192-197, 2010].

Conclusion. Lercanidipine at 20 mg dose, associated with renin-angiotensin axis-blocking drugs, showed a high antihypertensive and antiproteinuric effect. This antiproteinuric effect seems to be dose-dependent as compared with previous reports and proportionally higher than blood pressure reduction.

Key words: Lercanidipine, proteinuria, hypertension.

Хорошо известно, что повышение артериального давления (АД) является важным показателем прогрессирования патологии почек любой этиологии. Относительный риск развития терминального поражения почек у больных гипертензией (АГ) увеличивается в 3 раза при повышении диастолического АД (ДАД) до 90 мм рт. ст. [1]. Таким образом, у большинства пациентов строгий контроль АД может рассматриваться основным методом профилактики прогрессирования хронической почечной недостаточности (ХПН) [2, 3]. Наличие протеинурии у больных АГ также является важным предиктором повышения риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [4]. В ряде плацебо-контролируемых исследований было показано, что блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) способны отдалить развитие терминальной патологии почек, а также предотвращать либо уменьшать выраженность микроальбуминурии (МАУ) и протеинурии (ПУ) у пациентов с диабетической и недиабетической нефропатией. В современных клинических рекомендациях блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (БРАС) рассматриваются в качестве антигипертензивных препаратов (АГП) первого выбора для больных с патологией почек [5].

Терапия антагонистами кальция (АК) у пациентов с АГ и патологией почек безопасна, и не оказывает отрицательного действия на почечную функцию. Этот класс препаратов, по-видимому, обладает большим протективным эффектом в отношении функции почек при АГ, чем диуретики и β -адреноблокаторы (β -АБ). БРАС более эффективно, чем традиционные АК уменьшают ПУ и предотвращают прогрессирование поражения почек. Однако новые АК, оказывающие вазодилатирующее действие как на афферентные, так и на эфферентные артериолы почечных клубочков, могут обладать специфическим ренопротективным эффектом [6]. Одним из представителей новых дигидропиридиновых АК (ДАК) является лерканидипин. Этот препарат характеризуется высокими липофильностью и сосудистой селективностью, постепенно развивающимся, продолжительным антигипертензивным эффектом и хорошей переносимостью. Эти благоприятные свойства выгодно отличают лерканидипин от других ДАК [7, 8]. Лерканидипин способен вызывать вазодилатацию эфферентных клубочковых артериол [9] и уменьшать МАУ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД-2) [10]. Ранее было показано, что добавление лерканидипина (10 мг/сут.) к терапии БРАС уменьшает степень выраженной ПУ у больных с нарушением функции почек.

Целью исследования является подтверждение этих результатов и оценка антипротеинурического эффекта более высоких доз лерканидипина у пациентов с ПУ и наличием либо отсутствием ПН.

Материал и методы

Первоначально в исследование вошли 80 пациентов с АГ, патологией почек и ПУ >500 мг/сут. Данные 12 больных не были включены в настоящий анализ: вследствие нарушений протокола (n=5), начала иммунодепрессив-

ной терапии (n=1), невозможности дальнейшего наблюдения (n=3), решения больного о досрочном прекращении участия в исследовании (n=1) и развития побочных эффектов (ПЭ) (n=2). В целом, полностью выполнили протокол исследования 68 пациентов (48 мужчин, 20 женщин; средний возраст $63,1 \pm 12,9$ лет). Средняя масса тела (МТ) составляла $77,2 \pm 13,7$ кг, при среднем индексе МТ (ИМТ) $28,3 \pm 5,9$ кг/м². 30 (41,1 %) больных имели СД. Причины ПН у пациентов, полностью выполнивших протокол исследования, представлены в таблице 1. Согласно критериям K/DOQI (Kidney Disease Outcome Quality Index) [11] у 10 (14,7 %) участников регистрировалась I стадия (стд) хронической патологии почек. Стд II, III и IV (выраженная ПН) имели место у 15 (23,5 %), 32 (47,1 %) и 10 (14,7 %) больных, соответственно.

Все пациенты получали ранее назначенные ИАПФ либо БРА: 51,4 % больных получали ИАПФ в дозе, эквивалентной ≥ 20 мг/сут. эналаприла, и 48,6 % пациентов принимали БРА, в дозе, эквивалентной ≥ 100 мг/сут. лозартана. Эквивалентные дозы рассчитывались согласно критериям VII Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; 2007 [12]. Эти дозы назначали в течение всего периода наблюдения. Критерием включения в исследование служили повышение АД у пациентов с патологией почек — систолическое АД (САД) ≥ 130 мм рт. ст. и/или диастолическое АД (ДАД) ≥ 80 мм рт.ст., в соответствии с Клиническими рекомендациями по лечению артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов, Европейского общества гипертензии, Всемирной Организации Здравоохранения и Международного Общества по изучению гипертонии (2007). Больные могли быть включены в исследование, если величина АД регистрировалась, несмотря на терапию ИАПФ или БРА. Одновременно с терапией БРАС больные могли принимать и другие препараты, за исключением АК (не лерканидипин). Пациенты, получавшие ранее иммунодепрессанты (<6 мес. до включения в исследование) либо после начала терапии лерканидипином, исключались из исследования, во избежание искажения результатов.

Антигипертензивная терапия (АГТ) лерканидипином (начальная доза 10 или 20 мг, один раз в сут.) назначалась всем участникам. При последующих клинических визитах доза препарата была увеличена до 20 мг/сут. у всех больных. Период наблюдения составил 6 мес, с 4 клиническими визитами: при включении в исследование, а также через 1, 3 и 6 мес. от начала терапии. При недостижении целевых уровней АД ко II визиту, мог быть назначен дополнительный АГП. Во время каждого визита оценивались уровни АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС), наличие ПЭ терапии, клиническая симптоматика и приверженность терапии. АД измерялось с помощью стандартного ртутного сфигмоманометра, через ~ 24 ч после последнего приема препарата. По результатам двух измерений АД, выполнявшихся с интервалом 3 мин в положении сидя, рассчитывалось среднее значение АД, которое в дальнейшем использо-

валось при анализе данных. ЧСС определялась на лучевой артерии, за 30 сек. Среднее АД рассчитывалось по формуле: $ДАД + 1,3 \times (САД - ДАД)$.

Согласно протоколу исследования уровень креатинина (Кр) сыворотки измерялся на каждом визите стандартными лабораторными методами. По результатам анализа суточной мочи рассчитывался клиренс Кр (ККр), а также оценивалась степень (ст.) выраженности ПУ. Биохимический анализ крови включал в себя определение уровней холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), глюкозы, уратов и электролитов. На каждом визите выполнялся развернутый анализ крови.

Статистический анализ данных выполнялся с помощью пакета SPSS для Windows 13.0. Данные представлены в виде "среднее значение $\pm$ стандартное отклонение". Различия между непрерывными переменными сравнивались с помощью парного *t*-критерия Стьюдента. Поскольку такая переменная, как ст. выраженности ПУ, не соответствовала критериям нормального распределения Колмогорова-Смирнова, для ее анализа был использован ранговый критерий Вилкоксона. Различия считались статистически достоверными при значениях $p < 0,05$; все значения p представлены для двусторонних критериев.

Результаты

Через 1 мес. терапии лерканидипином отмечалось достоверное снижение САД и ДАД со $152,0 \pm 15,4 / 86,3 \pm 10,8$ до $139,2 \pm 11,1 / 81,2 \pm 8,3$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). Уровни АД на каждом визите представлены на рисунке 1 и в таблице 1. Через 3 и 6 мес. от начала терапии наблюдалось дальнейшее снижение САД и ДАД. Через 6 мес. среднее снижение АД, по сравнению с исходным уровнем, составило $-16,8 / -9,3$ мм рт.ст. (относительное снижение на $11,1 \% / 10,8 \%$). ЧСС не менялась на протяжении всего периода наблюдения. Через 6 мес. терапии доля участников с нормализацией АД ($< 130 / 80$ мм рт.ст.) составила $42,5 \%$. Уровень АД $< 140 / 90$ мм рт.ст. был у $58,8 \%$ пациентов. $18 (26,5 \%)$ участникам для достижения целевых уровней АД потребовалось назначение третьего АГП — гидрохлортиазида (Гхт) в дозе $12,5$ – 25 мг/сут. ($n=10$), торсемида в дозе 5 – 10 мг/сут. ($n=4$), β -АБ ($n=3$) либо α -АБ ($n=1$).

Динамика биохимических показателей представлена в таблице 1. Уровень ХС достоверно ($p=0,001$) снизился через 6 мес. терапии. Снижение сывороточной концентрации ТГ отмечалось на II и III визитах ($p < 0,001$). На фоне терапии лерканидипином не было отмечено увеличения числа пациентов с биохимическими нарушениями, по сравнению с исходными данными. Также не наблюдалось существенных изменений уровней мочевины и Кр сыворотки. Показатели ККр не менялись на протяжении всего периода наблюдения. Уже через 1 мес. терапии отмечалось достоверное уменьшение степени выраженности ПУ, сохранявшееся до конца наблюдения — с $1,63 \pm 1,39$ г/сут. исходно до $1,09 \pm 1,26$ г/сут. через 6 мес.; ($p < 0,001$). Динамика показателей ПУ представлена на рисунке 2.

Относительное снижение (%) степени выраженности ПУ составило -29% через 1 мес. лечения, -37% через 3 мес. и -33% через 6 мес. При этом относительное снижение среднего АД было не столь выраженным: $-7,4 \%$,

$-10,4 \%$ и $-10,8 \%$ через 1, 3 и 6 мес., соответственно.

Частота ПЭ была низкой ($n=6$; $7,5 \%$). Лишь у 2 пациентов ПЭ привели к отмене лечения. ПЭ были представлены отеками нижних конечностей ($n=3$), эректильной дисфункцией ($n=1$), ночной тахикардией, вряд ли связанной с утренним приемом препарата ($n=1$) и слабо выраженной болью в области эпигастрия после приема лерканидипина ($n=1$).

Обсуждение

Согласно результатам настоящего исследования новый АК лерканидипин является эффективным АГП у пациентов с ПУ. В сочетании с БРАС лерканидипин также способен уменьшать ст. выраженности ПУ у этих больных. Данная статья является второй публикацией, в которой был показан антипротеинурический эффект лерканидипина при сочетании ИАПФ и АК.

Ранее убедительно продемонстрировано, что снижение АД, независимо от типа назначаемого АГП, замедляет прогрессирование почечной патологии [13–15]. БРАС уменьшают тяжесть связанного с АГ поражения почек, за счет сохранения почечного кровотока при снижении системного АД [16–18]. Более того, БРАС обладают выраженным антипротеинурическим эффектом и дополнительным нефропротективным действием, не зависящим от ст. снижения АД [19–22]. В современных клинических рекомендациях по лечению АГ эти лекарственные средства рассматриваются в качестве препаратов первого выбора у больных с хронической патологией почек. Таким образом, обязательное назначение БРАС всем участникам данного исследования было этически обусловленным.

Остается открытым вопрос о том, обладают ли АК, при их назначении в виде монотерапии, способностью уменьшать выраженность ПУ и замедлять прогрессирование ПН. В настоящее время, в клинической практике применяются 3 класса АК: производные бензодиазепаина (дилтиазем), фенилалкиламины (верапамил) и дигидропиридины (нифедипин). Поскольку эти 3 класса существенно отличаются по своим фармакологическим свойствам и терапевтическим показаниям, не следует рассматривать АК в качестве однородной группы (гр.) препаратов [23]. Имеющиеся данные о влиянии недигидропиридиновых АК на степень выраженности ПУ достаточно противоречивы [8]. Было показано, что классические дАК (амлодипин) вызывают преимущественную дилатацию афферентных артериол почечных клубочков, с минимальным влиянием на эфферентные артериолы [24–26]. По результатам ряда исследований, антигипертензивное действие АК сопровождается уменьшением ст. выраженности клубочковой гипертензии и способствует нефропротекции [27–30]. По другим данным, преимущественное действие этих препаратов на афферентные артериолы может приводить к клубочковой гипертензии и прогрессированию патологии почек [31–34]. В последнее время появляется все больше доказательств того, что отдельные АК (лерканидипин) влияют как на афферентные, так и на эфферентные артериолы почечных клубочков [6]. Таким образом, новые дАК могут обладать антипротеинурическим эффектом, в пользу чего свидетельствуют данные выполненных *in vitro* исследований о влиянии этих препаратов на эфферентные клубочковые артериолы.

В настоящее время, число клинических исследований, изучающих почечные эффекты новых АК, остается относительно небольшим. Тем не менее, при сравнении

Таблица 1

Динамика АД и лабораторных показателей

	Исходно	1 мес.	3 мес.	6 мес.
САД	152±15	139±1	136±13	135±13
ДАД	86±11	81±8	77±8	77±10
ЧСС	74±12	75±12	72±11	71±11
Кр	1,69±1,02	1,71±0,94	1,71±1,12	1,69±1,14
Мочевина	55,2±26,9	64,9±31,0	57,1±29,5	54,2±27,5
Ураты	6,4±1,3	6,5±1,2	6,1±1,1 *	6,3±1,1
Глюкоза	118±38	112±35	109±37 †	111±30
ХС	210±48	198±47 *	192±36 *	192±34 ‡
ТГ	151±77	132±54 *	130±73 *	134±72
Общий белок	7,3±0,6	7,4±0,5 †	7,4±0,5 †	7,3±0,6
Альбумин сыворотки	4,5±0,7	4,6±0,6	4,5±0,6	4,4±0,6
ККр	43,5±10,6	44,1±12,5	43,9±11,2	44,0±1,0
ПУ	1,63±1,39	1,16±1,16 *	1,00±1,04 *	1,09±1,26 *

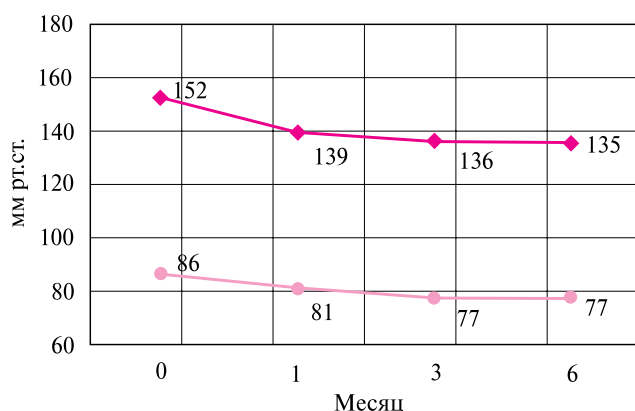
Примечание: единицы измерения: для АД — мм рт.ст.; для ЧСС — уд/мин; для мочевины, уратов, глюкозы, ХС и ТГ — мг/дл; для общего белка и альбумина сыворотки — г/дл; для ККр — мл/мин; для ПУ — г/сут.; * $p<0,001$ по сравнению с исходным уровнем; † $p<0,05$ по сравнению с исходным уровнем; ‡ $p=0,001$.

этих препаратов с традиционными АК [35, 36] и даже с ИАПФ [37] были получены обнадеживающие результаты. В частности, в исследовании DIAL (Diabetes Ipertensione Albuminuria Lercanidipina) сравнивалась эффективность лерканидипина (10-20 мг/сут.) и рамиприла (5-10 мг/сут.) в отношении снижения МАУ. Через 9-12 мес. наблюдения ст. выраженности альбуминурии сопоставимо уменьшилась в обеих гр. терапии [38]. В исследовании ZAFRA (Zandip en Función Renal Alterada) был продемонстрирован антипротеинурический эффект сочетания нового АК лерканидипина (10 мг один раз в сут) и БРАС [39]. Сравнение этих данных и полученных в настоящей работе результатов позволяет высказать ряд предположений. В исследовании ZAFRA прием более низкой дозы лерканидипина сопровождался небольшим, статистически недостоверным снижением ПУ через 1 мес. Тем не менее, к последнему визиту, через 6 мес. от начала терапии, ст. выраженности антипротеинурического эффекта лерканидипина достигала статистической значимости. В этом исследовании применялась удвоенная доза препарата, и ст. снижения ПУ по окончании периода наблюдения также была вдвое выше (37 % vs 20 %). Уменьшение ст. выраженности ПУ было статистически значимым, начиная с первого мес. лечения. Иными словами, более высокие дозы лерканидипина обладали более выраженным и быстрее развивающимся антипротеинурическим эффектом.

Снижение АД, несмотря на использование больших доз лерканидипина, было не столь выраженным, как в исследовании ZAFRA, что позволяет предположить независимость антипротеинурического действия этого препарата от его антигипертензивного эффекта. Аналогичное, независимое, антипротеинурическое действие было ранее продемонстрировано для БРАС. В настоящее время существует только одна публикация, сравнивающая антипротеинурический эффект нового АК (эфонидипина) и традиционного представителя этого класса препаратов (амлодипина). В исследование вошли пациенты с хроническим гломерулонефритом, ПУ и сохранной функцией почек. Среднее снижение АД было сходным на фоне приема эфонидипина и амлодипина, однако уменьшение ст. выраженности протеинурии было более значительным во время приема эфонидипина. Это свидетельствует в пользу неза-

висимости антипротеинурического действия эфонидипина от ст. снижения АД. Иными словами, эфонидипин, в отличие от амлодипина, способен расширять эфферентные артериолы почечных клубочков [40]. Полученные результаты согласуются с этими данными, а также с результатами ранее выполненных исследований терапии лерканидипином у пациентов с ПУ.

Опасения в отношении развития ПЭ выступают, по всей вероятности, основным фактором, который ограничивает применение высоких доз АГП на начальных этапах лечения АГ. Традиционно стартовые дозы АГП являются достаточно низкими, с последующей титрацией до более высоких доз, при необходимости. Подобный подход основан на опасениях в отношении развития ПЭ, характерных для традиционных АГП. В частности, для β -АБ характерны такие дозозависимые ПЭ, как ортостатическая гипотензия, сонливость и сухость во рту. В отличие от этих классов лекарственных средств, профиль безопасности для БРАС сопоставим с таковым для плацебо. Даже субмаксимальные дозы БРА являются безопасными и хорошо переносятся пациентами с хронической патологией почек, на фоне эффективного снижения АД и уменьшения ст. выраженности ПУ [41]. Несмотря на их антигипертензивную эффективность, ДАК нередко вызывают ПЭ, приводящие к прекращению терапии либо замене на лекарственные средства иного класса. Лерканидипин является новым ДАК, который характеризуется высокими липофильностью и сосудистой селективностью, а также постепенным развитием продолжительного антигипертензивного эффекта. Эти свойства лерканидипина обуславливают его отличный профиль переносимости, особенно по сравнению с другими ДАК [7,8,42,43]. В настоящем исследовании частота развития отеков и связанных с вазодилатацией ПЭ была крайне низкой, несмотря на наличие у большого числа пациентов ПУ — состояния, предрасполагающего к развитию отеков. Известно, что связанные с вазодилатацией отеки хорошо отвечают на терапию препаратами, расширяющими посткапилляры, такими как ИАПФ либо БРА [44]. Таким образом, одновременное назначение лерканидипина и БРАС могло объяснять низкую частоту связанных с вазодилатацией ПЭ в исследовании.

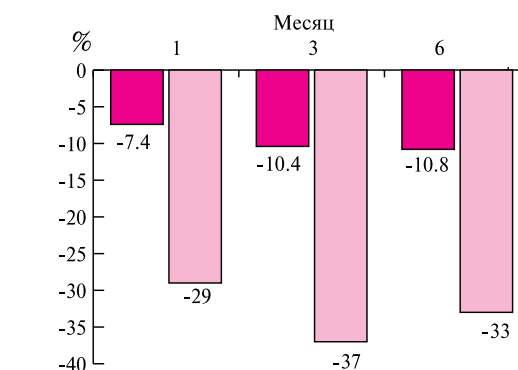


Примечание: — САД, — ДАД

Рис. 1 Достоверное снижение уровней САД и ДАД отмечалось на всех клинических визитах.

Дизайн настоящего исследования имел определенные ограничения, поскольку оно являлось простым, открытым, неконтролируемым, клиническим исследованием. Использование плацебо-контроля не представлялось возможным с этической точки зрения, поскольку известно, что у больных с патологией почек отмечается существенное повышение сердечно-сосудистого риска (ССР). Сравнение с традиционными АК не было оправданным, т. к. ранее было убедительно доказано, что эти препараты не уменьшают выраженность ПУ, несмотря на хороший антигипертензивный эффект [8]. Следовательно, ограничения дизайна исследования не влияют на значимость полученных результатов.

Таким образом, лерканидипин продемонстрировал хорошую антигипертензивную эффективность



Примечание: ■ — снижение уровня среднего АД, %; ■ — снижение уровня протеинурии (ПУ), %.

Рис. 2 Достоверное уменьшение ПУ (представленное в виде % от исходного уровня) отмечалось уже на II визите. На III визите оно было более выраженным и сохранялось в течение всего периода наблюдения. Снижение уровней АД было менее выраженным.

у больных с ПУ. На протяжении всего периода наблюдения частота ПЭ была крайне низкой. Новый ДАК лерканидипин уменьшает ст. выраженности ПУ, по меньшей мере, в сочетании с ИАПФ либо БРА. Сравнение результатов с уже имеющимися данными позволяет предположить, что антипротеинурический эффект лерканидипина, по-видимому, является дозозависимым и более выраженным, чем антигипертензивное действие этого препарата. Для подтверждения полученных результатов необходимо выполнение полномасштабных, сравнительных, клинических исследований.

Конфликт интересов

Авторы не имеют какого-либо конфликта интересов.

Литература

- Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, et al. Blood pressure and endstage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996; 334: 13-8.
- Ruilope LM, Campo C, Rodriguez-Artalejo F, et al. Bloodpressureand renal function: Therapeutic implications. *J Hypertens* 1996; 14: 1259-63.
- Mandhavan S, Stockwell D, Cohen H, Alderman MH. Renal function during antihypertensive treatment. *Lancet* 1995; 345: 749-51.
- Sarnuelsson O, Wilhelmsen L, Elmfeldt D, et al. Predictors of cardiovascular morbidity in treated hypertension: Results from the Primary Preventive Trial in Goteborg, Sweden. *J Hypertens* 1985; 3:167-76.
- Mancia G, De BackerG, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87.
- Robles NR. Calcium antagonists and renal failure progresion. *Ren Fail* 2008; 30: 247-55.
- Barrios V, Navarro A, Esteras A, et al. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE study. *Blood Pressure* 2002; 11: 95-100.
- Leonetti G, Magnani B, Pessina AC, et al, on behalf of the COHORT Study Group. Tolerability of long-term treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. *Am J Hypertens* 2002; 15: 932-40.
- Sabbatini M, Leonardi A, Testa R, et al. Effect of calcium antagonists on glomerular arterioles in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2000; 35: 775-9.
- Dalla Vestra M, Pozza O, Mosca A, et al. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive type II diabetic patients with microalbuminuria: DIAL Study (diabete, ipertensione, albuminuria, lercanidipina). *Diab Nutr Metab* 2004; 17: 259-66.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am J Kidney Dis* 2002; 39 (Suppl. 1): S1-246.
- The SeventhReport of Joint NationalCommitteeon prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
- Parving IU1. The impact of hypertension and antihypertensive treatment on the course and prognosis of diabetic nephropathy. *J Hypertens* 1990; 8: S187-91.
- Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al. Blood pressurecontrol, proteinuriaand the progression of renal disease: The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995; 123: 754-62.
- Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemmelder MH, et al. Antiproteinuric effect of blood pressure lowering agents: A meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1963-74.
- Reams GP, Bauer JH. Acute and chronic effects of calcium antagonists on the essential hypertensive kidney. In Epstein M, Loutzenhiser R (eds.). *Calcium antagonists and the kidney*. Philadelphia: Hanley & Belfus 1990; 247-56.

17. Kon V, Fogo A, Ichikawa I. Bradykinin causes selective efferent arteriolar dilation during angiotensin I converting enzyme inhibition. *Kidney Int* 1993; 44: 545-50.
18. Ichikawa I. Will angiotensin II receptor antagonists be renoprotective in humans? *Kidney Int* 1996; SO: 684-92.
19. Lewis E, Huncksicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensinreceptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-60.
20. Ruggenenti P, Perna A, Loriga G. et al., for the REIN 2 Study Group. Bloodpressure control for renoprotection in patients with nondiabetic chronicrenal disease (REIN-2): Multicentre, randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 939-46.
21. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension and Renal Disease. 1995 Update of the workinggroup reports on chronic renal failure and renovascular hypertension. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1938-47.
22. Weidmann I', Schneider M, Bohlen L. Therapeutic efficacy of different anti-hypertensive drugs in human diabetic nephropathy: An updated meta-analysis. *Neplriol Dial Transplant* 1995; 10 (Suppl. 9): 39-45.
23. Palmer BF. Management of hypertension in patients with chronic kidney disease and diabetes. *Am J Med* 2008; 121: S16-22.
24. Carmines PK, Navar LG. Disparate effects of Ca channel blockers on afferent and efferent arteriolar responses to ANG II. *Am J Physiol* 1989; 256: F1015-20.
25. Loutzenhiser R, Epstein M. Renal hemodynamic effects of calcium antagonists. In Epstein Lvl, Loutzenhiser R (eds.), *Calcium antagonists and the kidney*. Philadelphia: Hanley & Belfus 1990; 33-74.
26. Flerming J'T, Parekh N, Steinhausen M. Calcium antagonists preferentially dilate preglomerular vessels of hydronephrotic kidney. *Am J Physiol* 1987; 253: F1157-63.
27. Dworkin LD. Effects of calcium channel blockers on glomerular injury on experimental glomerular injury. *J Am Soc Nephrol* 1990; 1: S21-7.
28. Kanno Y, Suzuki H, Okada H, Saruta T. Renal protective effects of amlodipine on partially nephrectomized spontaneously hypertensive rats fed a high-salt diet. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 23: 480-4.
29. Nagahama T, Hayashi K, Fujiwara K, et al. Characterization of the renal action of pranidipine in the rat. *Arzneimittel-Forsch* 2000; 50: 248-53.
30. Anderson S. Renal hemodynamic effects of calcium antagonists in rats with reduced renal mass. *Hypertension* 1991; 17: 288-95.
31. Bidani AK, Schwartz MV, Lewis EI. Renal autoregulation and vulnerability to hypertensive injury in remnant kidney. *Am J Physiol* 1987; 252: P1003-10.
32. Griffin KA, Picken M, Bidani AK. Method of renal mass reduction is a critical determinant of subsequent hypertension and glomerular injury. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 2023-31.
33. Griffin KA, Picken IM, Bidani AK. Deleterious effects of calcium channel blockers on pressures transmission and glomerular injury in rat remnant kidneys. *J Clin Invest* 1995; 96: 793-800.
34. Griffin KA, Picken MM, Bakris GL, Bidani AK. Class differences in the effects of calcium channel blockers in the rat remnant kidney model. *Kidney Int* 1999; 55: 1849-60.
35. Bellinighieri G, Mazzaglia G, Savica V, Santoro D. Effects of manidipine and nifedipine on blood pressure and renal function in patients with chronic renal failure: A multicenter randomized controlled trial. *Ren Fail* 2003; 25: 681-9.
36. Martinez-Martin FJ, Saiz-Satjes M. Add-on rnanidipine versus amlodipine in diabetic patients with hypertension and microalbuminuria: The AMANDHA study. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6(10): 1347-55.
37. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, et al. Effect of successful hypertension control by rnanidipine or lisinopril on albuminuria and left ventricular mass in diabetic hypertensive patients with microalbuminuria. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 483-90.
38. Dalla Vestra M, Pezza G, Mosca A, et al. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive type II diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study (diabete, ipertensione, albuminuria, lercanidipina). *Diab Nutr Metab* 2004; 17: 259-66.
39. Robles NR, Gomez Campdera F, Manjon M, et al. Lercanidipine in chronic renal failure patients: The ZAFRA Study. *Ren Fail*. 2005;27:73-80.
40. Ishinnitsu T, Kameda T, Akashiba A, et al. Efonidipine Reduces Proteinuria and Plasma Aldosterone in Patients with Chronic Glomerulonephritis. *Hypertens Res* 2007; 30: 621-6.
41. Diissing R. Angiotensin II-receptor blocker dosages: How high should we go? *Int J Clin Pract* 2006; 60: 179-83.
42. Morisco C, Trimarco B. Efficacy and tolerability of lercanidipine in comparison to and in combination with atenolol in patients with mild to moderate essential hypertension in a double blind controlled study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 (Suppl. 2): S54-8.
43. Barbagallo IVI, Barbagallo Sangiorgi G. Efficacy and tolerability of lercanidipine in monotherapy in elderly patients with isolated systolic hypertension. *Aging Clin Exp Res* 2000; 12: 375-9.
44. Messerli FH, Oparil 5, Feng Z. Comparison of efficacy and side effects of combination therapy of angiotensin-converting enzyme inhibitor (benazepril) with calcium antagonists (either nifedipine or amlodipine) versus high-dose calcium antagonists monotherapy for systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1182-7.

Поступила 17/02-2011