

Сравнение эффектов лерканидипина и рамиприла на скорость экскреции альбумина у пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2 типа и микроальбуминурией: исследование DIAL (Diabete, Ipertensione, Albuminuria, Lercanidipina)*

Далла Вестра М. и соавт.

Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive Type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL Study (Diabete, Ipertensione, Albuminuria, Lercanidipina)*

M. Dalla Vestra¹, G. Pozza², A. Mosca³, V. Grazioli⁴, A. Lapolla⁵, P. Fioretto¹, G. Crepaldi¹

¹Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Clinica Medica I, Università di Padova, ²Università Vita-Salute San Raffaele, Milano, ³Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biomediche, Università di Milano, ⁴Istituto Clinico Humanitas, Rozzano, (MI), ⁵U.O.C. di Diabetologia, Complesso Sico-Sanitario dei Colli, Università di Padova, Padova, Italy

Цель. Микроальбуминурия (МАУ) и гипертензия (АГ) являются факторами риска (ФР), развития диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД-2). Согласно последним данным, блокада ренин-ангиотензиновой системы (РАС) замедляет развитие диабетической нефропатии. Однако информация о нефропротективном действии блокаторов кальциевых каналов (АК) остается противоречивой. Была дана оценка эффективности лерканидипина в сравнении с рамиприлом в отношении снижения скорости экскреции альбумина (СЭА) и уровня артериального давления (АД) у пациентов с мягкой и умеренной АГ, СД-2 и персистирующей МАУ.

Материал и методы. В многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое исследование с использованием активного контроля в параллельных группах (гр.) включены 277 больных; 180 были рандомизированы в гр. лерканидипина (10-20 мг/сут.) либо рамиприла (5-10 мг/сут.); период наблюдения составил 9-12 мес. Основной конечной точкой было изменение СЭА по сравнению с исходным уровнем.

Результаты. Через 9-12 мес. наблюдения, снижение СЭА в гр. лерканидипина и рамиприла составило $-17,4 \pm 65$ мкг/мин ($p < 0,05$) и $-19,7 \pm 52,5$ мкг/мин ($p < 0,05$), соответственно, без достоверных различий между гр. Статистически значимое снижение уровней систолического и диастолического АД наблюдалось в обеих гр. лечения (для каждой гр. $p < 0,0001$).

Заключение. Терапия лерканидипином (10-20 мг/сут.) не усиливает альбуминурию у больных АГ, СД-2 и МАУ. Как лерканидипин, так и рамиприл достоверно снижали СЭА, при отсутствии статистически значимых различий между гр. лечения.

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, микроальбуминурия, лерканидипин, сахарный диабет 2 типа.

Aim. Microalbuminuria (MAU) and hypertension (AH) are risk factors (RFs) for diabetic nephropathy in patients with Type 2 diabetes mellitus (DM-2). Recent data suggest that blockade of the renin-angiotensin system (RAS) slows the progression of diabetic nephropathy. In contrast, the results on the renoprotective effect of calcium channel antagonists (CAs) are conflicting. We evaluated the effectiveness of lercanidipine, in comparison with ramipril, on the reduction in albumin excretion rate (AER) and blood pressure (BP) in mild-to-moderate hypertensive patients with DM-2 and persistent MAU.

Material and methods. A total of 277 patients were enrolled in a multi-centre, randomised, double-blind, active-controlled, parallel-group trial: 180 were randomised to receive 10-20 mg/d of lercanidipine or 5-10 mg/d of ramipril and followed up for 9-12 months. The primary outcome was the change in AER from baseline.

Results. After 9-12 months of follow-up, a reduction in AER of $-17,4 \pm 65$ µg/min ($p < 0,05$) and $-19,7 \pm 52,5$ µg/min ($p < 0,05$), in the lercanidipine and ramipril group, respectively, was observed, without significant differences between the groups. A significant reduction in systolic and diastolic BP was observed in both the lercanidipine and ramipril-based treatment groups ($p < 0,0001$ for both).

*Адаптированный перевод из журнала Diab Nutr Metab, 17: 259-266, 2004.

Conclusion. Treatment with lercanidipine (10-20 mg/d) does not worsen albuminuria in patients with AH, DM-2, and MAU. Both lercanidipine and ramipril treatments resulted in a significant reduction in AER, without a statistically significant difference between the two groups.

Key words: Diabetic nephropathy, microalbuminuria, lercanidipine, Type 2 diabetes mellitus.

Диабетическая нефропатия (ДН) является наиболее выраженной причиной терминальной почечной патологии (ТПП) среди взрослого населения западных стран. По последним данным, в США 44 % пациентов с впервые выявленной ТПП страдают сахарным диабетом (СД); из них 80 % больны СД 2 типа (СД-2) [1]. Большое значение имеют раннее выявление и своевременно начатая нефропротективная терапия у всех пациентов из гр. риска. Микроальбуминурия (МАУ), при которой скорость экскреции альбумина (СЭА) с мочой составляет 20-200 $\mu\text{г/мин}$, в настоящее время считается основным неинвазивным маркером повышенного риска ДН. Через 5-6 лет от начала заболевания, клинически выраженная ДН развивается у ~ 40 % больных СД-2 и с МАУ [2]. Развитие МАУ у лиц с СД-2 повышает риск не только почечной патологии, но и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [3-7]. Повышение артериального давления (АД) весьма часто наблюдается у пациентов с СД-2. Было показано, что контроль артериальной гипертензии (АГ) в этой группе (гр.) больных имеет большое значение для профилактики сердечно-сосудистой и почечной патологии [8-12]. Блокада ренин-ангиотензиновой системы (РАС) замедляет прогрессирование ДН при СД-1 и СД-2 [13-16] и обладает кардиопротективным действием [10]. Для достижения целевых уровней АД нередко требуется прием нескольких антигипертензивных препаратов (АГП).

Было выполнено многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое исследование с использованием активного контроля в параллельных гр. для оценки эффективности лерканидипина в сравнении с рамиприлом, в отношении снижения СЭА и АД у пациентов с мягкой и умеренной АГ, СД-2 и персистирующей МАУ. Дополнительной целью исследования была сравнительная оценка безопасности и переносимости лерканидипина и рамиприла в данной гр. больных.

Материал и методы

Дизайн исследования

В этом рандомизированном, двойном слепом исследовании с использованием активного контроля в параллельных гр., которое было выполнено в 19 центрах Италии, эффекты лерканидипина изучались у больных АГ, СД-2 и с персистирующей МАУ. В исследование включали лиц в возрасте 40-70 лет, с мягкой и умеренной АГ, СД-2 и персистирующей МАУ (СЭА 20-200 $\mu\text{г/мин}$ в течение последних 3 мес.). Критериями мягкой и умеренной АГ были среднее диастолическое

АД (ДАД) 85-109 мм рт.ст. и систолическое АД (САД) <180 мм рт.ст. СД-2 диагностировали согласно критериям ВОЗ. Критериями исключения являлись АГ, не относящаяся к мягкой либо умеренной; ортостатическая гипотензия (снижение САД >20 мм рт.ст. через 2 мин. после перехода в вертикальное положение); СЭА <20 $\mu\text{г/мин}$, $\geq 20 \mu\text{г/мин}$ без персистирования, >200 $\mu\text{г/мин}$, гликированный гемоглобин (HbA1c) >10 %; сердечная недостаточность (СН) III-IV функционального классов (ФК) согласно классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA); нарушения сердечного ритма; патология клапанов сердца; врожденные пороки сердца; нестабильная стенокардия; полная блокада левой ножки пучка Гиса; частота сердечных сокращений (ЧСС) <50 либо >100 уд/мин; острый инфаркт миокарда либо инсульт (МИ) в предшествующие 3 мес.; уровень трансаминаз, вдвое превышающий норму; креатинин (Кр) сыворотки $\geq 141,4 \mu\text{моль/л}$; анемия (гемоглобин <10 г/дл); гипертоническая ретинопатия III-IV ст.; ожирение (Ож) — индекс массы тела (ИМТ) >35 кг/м^2 ; гиперчувствительность к дигидропиридинам либо ингибиторам ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ).

При первом визите в клинику 226 пациентов отвечали критериям включения. За 7-суточным периодом "отмывания" следовал 3-недельный простой, слепой период плацебо, во время которого прекращали прием всех АГП, и принимались только плацебо.

Пациентов с подтвержденной МАУ, ДАД 85-109 мм рт.ст. и САД <180 мм рт.ст. рандомизированно включали в двойную слепую фазу активной терапии (52 нед.), по схеме рандомизации 1:1. В целом, 97 пациентов были исключены на начальном этапе исследования, и рандомизация была выполнена у 180 больных, из которых 33 прекратили участие в исследовании: 11 вследствие побочных эффектов (ПЭ). Таким образом, 147 рандомизированных пациентов наблюдались в течение 36-52 нед.

Больные рандомизированно получали лерканидипин (10 мг/сут.) либо рамиприл (5 мг/сут., однократно). Через 6 нед. двойного слепого лечения доза обоих препаратов была удвоена у больных, не достигших целевого уровня ДАД <85 мм рт.ст. Через 10 нед. двойного слепого лечения больным с ДАД ≥ 85 мм рт.ст. дополнительно назначали гидрохлортиазид (Гхт) — 25 мг/сут. Спустя 14 нед. терапии, при недостижении целевых уровней ДАД, дополнительно назначали атенолол (50 мг/сут.). Среди 180 рандомизированных пациентов 118 получали пероральные сахароснижающие препараты, 14 — пероральные сахароснижающие препараты и инсулин, 20 — только инсулин; 13 больных принимали ацетилсалициловую кислоту (АСК) и 23 — гиполипидемические препараты.

Протокол исследования был одобрен Этическим Комитетом каждого центра, и все пациенты давали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Исучаемые параметры и конечные точки

Программа обследования участников была подробно описана в руководстве исследования. Больные обследовались за 4 нед. (скрининг), 3 нед. и 10 сут до начала двойного слепого периода лечения (визит с рандомизацией). В последующем обследование выполнялось через 2, 6, 10, 14, 26, 39 и 52 нед. после рандомизации. СЭА, рассчитываемая на основании сбора трех последовательных образцов ночной мочи и измеряемая иммунотурбидиметрическим методом в центральной лаборатории, оценивалась на 3 визите (10 сут до рандомизации) и после рандомизации на 10 визите (39 нед.) и 11 визите (52 нед.). Концентрация HbA1c определялась методом высокочувствительной жидкостной хроматографии в центральной лаборатории при скрининг-визите и после рандомизации на 5 визите (2 нед.), 8 визите (14 нед.), 9 визите (26 нед.), 10 визите (39 нед.) и 11 визите (52 нед.). Концентрации сывороточного креатинина (Кр), натрия и калия определялись в центральной лаборатории при скрининг-визите и после рандомизации на 5 визите (2 нед.), 9 визите (26 нед.) и 11 визите (52 нед.). Остальные лабораторные обследования выполнялись при скрининг-визите и на 9 и 11 визитах. На каждом визите выполнялось общеклиническое обследование, а также измерение ЧСС и АД. АД измерялось с помощью ртутного сфигмоманометра (I/IV фаза Короткова), в положении сидя, после не менее 10 мин покоя. Регистрировались два измерения АД, выполненные с интервалом в 3 мин. Если измерения отличались > 5 мм рт.ст., выполняли дополнительное измерение, с последующим вычислением среднего значения. Уровень АД измеряли через 2 мин после перехода в вертикальное положение. Запись электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях выполняли при скрининг-визите, через 26 нед. (9 визит) и в конце исследования (11 визит).

Основной конечной точкой было изменение СЭА к 52 нед. двойной слепой фазы лечения, по сравнению с исходным уровнем. Дополнительными конечными точками служили восстановление нормоАУ (СЭА <20 $\mu\text{г/мин}$), уменьшение либо увеличение СЭА на $\geq 50\%$ по сравнению с исходным уровнем, а также прогрессирование альбуминурии (АУ) с развитием макроАУ (СЭА >200 $\mu\text{г/мин}$). Другими дополнительными конечными точками были снижение САД и ДАД к концу фазы лечения (52 нед.), по сравнению с исходным уровнем, и доля больных (%) с ДАД <85 мм рт.ст. (нормализация ДАД). Показателями безопасности терапии считали частоту клинически и лабораторно выявляемых ПЭ — изменение концентрации Кр, натрия и калия) и динамика ЧСС.

Статистический анализ

Статистический анализ выполняли с помощью статистического пакета SAS (версия 8.02). Все рандомизированные пациенты, получавшие двойное слепое лечение на протяжении как минимум 9 мес., с исходным измерением СЭА и, как минимум, одним измерением СЭА на 9-12 мес. терапии, были включены в анализ основной конечной точки (динамика СЭА по сравнению с исходным уровнем). При величине стандартного отклонения СЭА 45 $\mu\text{г/мин}$, размере выборки 120 пациентов (60 в каждой гр.) и уровне статистической значимости 0,05, исследование обладало статистической силой 80 % для опровержения нулевой гипотезы (эффективность обоих препаратов неодинакова,

абсолютные различия средних уровней СЭА ≥ 21 $\mu\text{г/мин}$) и подтверждения альтернативной гипотезы (эффективность обоих препаратов одинакова). Значения СЭА не подвергались логарифмированию до начала статистического анализа, поскольку данное исследование ставило своей целью продемонстрировать отсутствие минимальных клинически значимых различий СЭА (21 $\mu\text{г/мин}$) между гр. лечения.

Все больные, получившие, как минимум, одну дозу изучаемых препаратов, были включены в анализ безопасности терапии. Исходные клинические и демографические характеристики были представлены в виде средних величин $\pm$ стандартных отклонений (SD); категориальные переменные были представлены в виде процентов. Сравнение между группами терапии выполнялось с использованием однофакторного дисперсионного анализа, критерия χ^2 и точного критерия Фишера. Критерием статистической значимости было значение $p < 0,05$.

Результаты

Из 277 включенных в исследование больных 180 были рандомизированы: 91 вошли в гр. лерканидипина (10 мг/сут.) и 89 — в гр. рамиприла (5 мг/сут.). В таблице 1 представлены исходные клинические характеристики 180 рандомизированных пациентов.

17 пациентов из гр. лерканидипина и 16 из гр. рамиприла досрочно прекратили участие в исследовании. В целом, 147 больных полностью выполнили протокол исследования (52 нед. двойного слепого лечения). Из них, у 7 было отмечено нарушение протокола и у 13 отсутствовали результаты последнего измерения СЭА. 3 пациента, у которых имелось измерение СЭА после 39 нед., были включены в анализ как выполнившие протокол. 133 больных (64 в гр. лерканидипина и 66 в гр. рамиприла) отвечали критериям включения в анализ основной конечной точки (рисунок 1). В анализ безопасности были включены все 180 рандомизированных пациентов.

Оценка эффективности

Основная конечная точка

Исходные значения СЭА отличались в обеих гр. лечения: 86,5 $\pm$ 54,5 $\mu\text{г/мин}$ в гр. лерканидипина и 66,9 $\pm$ 42,4 $\mu\text{г/мин}$ в гр. рамиприла ($p < 0,05$). В конце исследования значения СЭА были сходными в обеих гр.: 69,0 $\pm$ 73,9 $\mu\text{г/мин}$ в гр. лерканидипина и 47,2 $\pm$ 65,2 $\mu\text{г/мин}$ в гр. рамиприла (нд). Снижение показателей СЭА составило -17,4 $\pm$ 65, доверительный интервал (ДИ) -32,0-2,8 ($p < 0,05$) и -19,7 $\pm$ 52,5 $\mu\text{г/мин}$, ДИ -34,1-5,3 ($p < 0,05$), соответственно (рисунок 2). Границы 95 % ДИ для различий снижения СЭА между двумя гр. составляли -14,9 и 19,4 $\mu\text{г/мин}$; верхняя граница (19,4 $\mu\text{г/мин}$) не превышала 21 $\mu\text{г/мин}$ (минимальную клинически значимую величину).

Дополнительные конечные точки

Доля пациентов с прогрессированием МАУ до протеинурии, а также с переходом от МАУ к нормоальбуминурии рассматривалась в качестве дополнительной конечной точки. Между гр. лерка-

Таблица 1

Исходные демографические и клинические характеристики рандомизированных пациентов

	Гр. лерканидипина (n=91)	Гр. рамиприла (n=89)
Возраст (лет)	58±7	60±7
Пол (М/Ж)	65/26	67/22
ИМТ (кг/м ²)	29±4	29±3
Продолжительность СД (лет)	10±6,4	11±7,9
Диагностированные ССЗ (n)	6	2
HbA1c (%)	7,4±1,1	7,7±1,2
САД (мм рт.ст.)	155±14	156±15
ДАД (мм рт.ст.)	92±6	93±7
ЧСС (уд/мин)	76±9	76±7
Сывороточный Кр (μмоль/л)	70,7±17,7	79,6±17,7
ХС (ммоль/л)	5,4±0,9	5,5±0,9
ТГ (ммоль/л)	1,68±0,84	1,73±0,97

нидипина и рамиприла не было отмечено различий по этим показателям. У 21 (32,8 %) больного из гр. лерканидипина и 28 (42,4 %) из гр. рамиприла отмечалось снижение МАУ до нормоАУ. У 5 (7,8 %) и 2 (3 %) больных из гр. лерканидипина и рамиприла, соответственно, наблюдалось прогрессирование от МАУ до макроАУ.

Доля пациентов со снижением СЭА более, чем на 50 % составила 34,2 % в гр. лерканидипина и 22,2 % в гр. рамиприла.

Исходные уровни АД были сходными в обеих гр. — 155±15/93±6 мм рт.ст. в гр. лерканидипина и 157±15/93±6 мм рт.ст. в гр. рамиприла. Через

39-52 нед. терапии, достоверное снижение САД и ДАД отмечалось в обеих гр.: для САД снижение составило -14,8±17,8 мм рт.ст. (ДИ -19,2 — -10,3) в гр. лерканидипина ($p<0,0001$) и -16,2±16,1 мм рт.ст. (ДИ -20,2 — -12,2) в гр. рамиприла ($p<0,0001$). Для ДАД снижение составило -11,9±8,5 мм рт.ст. (ДИ -14,0 — -9,8) в гр. лерканидипина ($p<0,0001$) и -12,7±7,8 мм рт.ст. (ДИ -14,6 — -10,8) в гр. рамиприла ($p<0,0001$) (рисунки 3А-В).

35 пациентов получали лерканидипин в дозе 20 мг/сут., и 31 больной получал рамиприл в дозе 10 мг/сут. Среди этих пациентов, у 21 и 19 соответственно, к лечению был добавлен Гхт (25 мг/сут.).



Рис. 1 Схема исследования.

Через 14 нед. лечения 3 и 7 пациентам из гр. лерканидипина и рамиприла, соответственно, дополнительно назначали атенолол (50 мг/сут.).

В целом, у 45 (70,3 %) больных в гр. лерканидипина и 51 (77,3 %) пациента в гр. рамиприла АД нормализовалось по окончании исследования (ДАД < 85 мм рт.ст.), без статистически значимых различий между гр.

Не было выявлено корреляции между снижением АД и динамикой СЭА.

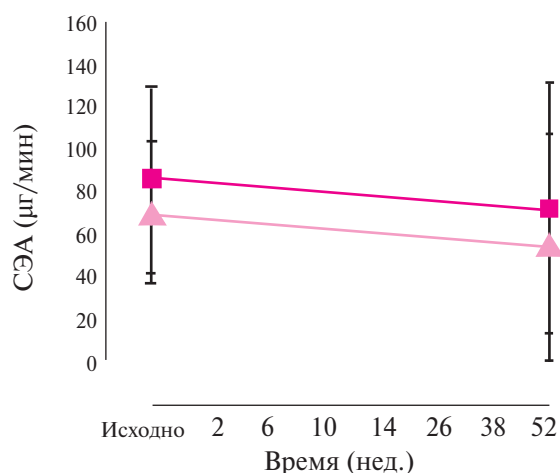
Показатели контроля углеводного обмена незначительно изменились в гр. лерканидипина: при исходном и заключительном обследовании уровни HbA1c составляли $7,4 \pm 1,1$ и $7,7 \pm 1,1$ %, соответственно ($p < 0,05$), оставаясь на исходном уровне в гр. рамиприла — HbA1c $7,7 \pm 1,2$ и $7,7 \pm 1,1$ %, соответственно.

Оценка безопасности

Доля пациентов, у которых развились ПЭ, составила 28,6 % в гр. лерканидипина и 22,5 % в гр. рамиприла, без достоверных различий между гр. лечения. 6 больных из гр. лерканидипина и 5 из гр. рамиприла досрочно прекратили участие в исследовании в связи с ПЭ. У 8 (8,8 %) пациентов из гр. лерканидипина и 5 (5,6 %) из гр. рамиприла регистрировался, как минимум, один ПЭ, который, по мнению исследователей, был связан с изучаемыми препаратами. В частности, в гр. лерканидипина гипотензия развилась у 2 больных, периферические отеки нижних конечностей и левожелудочковая недостаточность — у 1 больного, тахикардия — у 2, головная боль — у 2 (у 1 с гиперемией лица), боль в области эпигастрия и астения — у 1 больного. В гр. рамиприла кашель регистрировался у 3 пациентов, гипотензия — у 1, и обострение язвенной болезни — у 1 пациента. Другие тяжелые ПЭ, не связанные с изучаемыми препаратами, включали фибрилляцию предсердий (ФП) (1 больной в гр. лерканидипина), транзиторную ишемическую атаку (ТИА) (1 пациент в гр. лерканидипина), отслойку сетчатки (1 пациент в гр. лерканидипина) и МИ (1 пациент в гр. рамиприла). Ни у одного из больных в гр. рамиприла не регистрировалась гиперкалиемия. В таблице 2 обобщены данные о ПЭ, зарегистрированных в ходе исследования. За время периода двойного слепого вмешательства не было отмечено летальных исходов. На фоне приема лерканидипина и рамиприла наблюдалась сходная динамика ЧСС: в частности, изменение этого показателя составило 0,07 уд/мин в гр. лерканидипина и -2,63 уд/мин в гр. рамиприла.

Обсуждение

Настоящее исследование продемонстрировало, что терапия лерканидипином в дозе 10-20 мг/сут., при необходимости в сочетании с приемом Гхт и атенолола, достоверно уменьшает СЭА у пациентов с АГ, СД-2 и МАУ, и что лерканидипин



Примечание: (□) гр. лерканидипина ($p < 0,05$); (▲) гр. рамиприла ($p < 0,05$). Для сравнений между гр., $p < 0,05$ исходно и нд по окончании исследования.

Рис. 2 Динамика СЭА от исходного до последнего измерения, в зависимости от гр. лечения.

не уступает рамиприлу в отношении снижения СЭА. Эти данные согласуются с результатами ранее выполненных исследований, показавших, что АК и ИАПФ снижают СЭА у пациентов с АГ, СД-2 и МАУ [17-19]. В то же время, в ряде этих исследований эффект ИАПФ в отношении снижения СЭА был более выраженным и развивался быстрее [17,18]. Большее снижение СЭА на фоне приема ИАПФ может объясняться уменьшением внутриклубочкового давления под действием этих препаратов. Эти и другие данные [13-16] позволяют предположить наличие специфического нефропротективного эффекта у таких лекарственных средств, как ИАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА); для АК имеющиеся данные остаются противоречивыми. Так, в исследовании United Kingdom Prospective Diabetes Study [12] были продемонстрированы сопоставимые эффекты β-адреноблокатора (β-АБ) и ИАПФ в отношении снижения частоты микрососудистых осложнений у больных СД-2 и нормоАУ. В исследовании Ramipril Efficacy in Nephropathy [20] не удалось подтвердить ренопротективное действие ИАПФ у больных СД-2 и ДН. У этих пациентов, несмотря на прием рамиприла, почечная функция снижалась достоверно быстрее, чем у больных с хронической протеинурической нефропатией иного генеза. В ряде исследований, сравнивавших ИАПФ и АК у больных СД-2, МАУ и протеинурией, не было отмечено различий между гр. лечения в отношении изменения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [18-22]. Было показано, что у пациентов с СД-2 антипротеинурическое действие верапамила и рамиприла было сходно с таковым для ИАПФ [23]. Было продемонстрировано, что у пациентов с АГ, СД-2 и МАУ лечение амлодипином и цилазаприлом снижает СЭА в одинаковой степени [19]. Недавно в выполненном исследовании

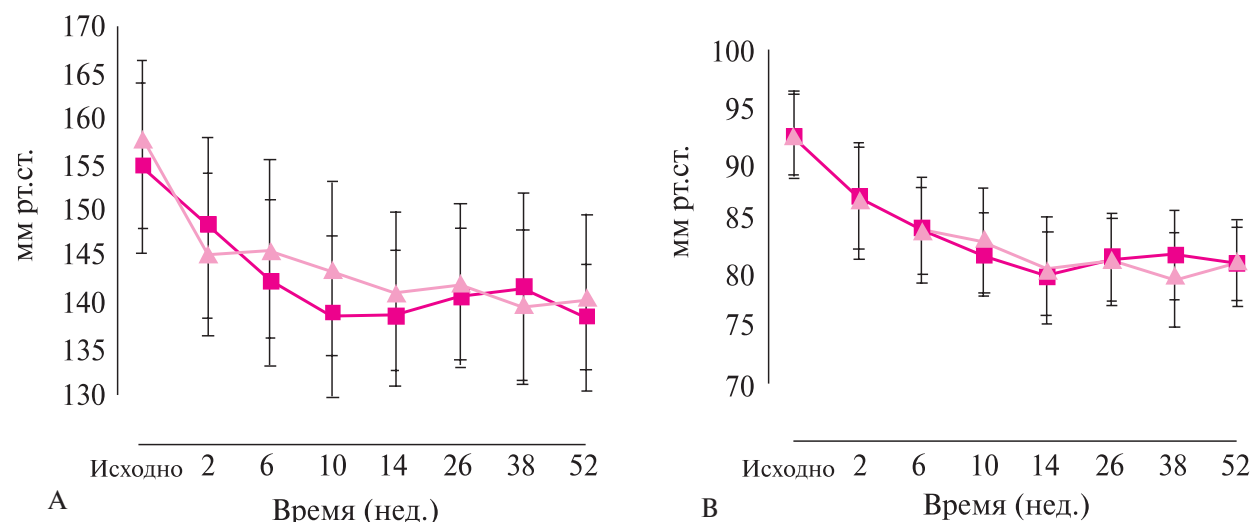
Таблица 2

Побочные эффекты у 180 рандомизированных пациентов

	Лечение			
	Лерканидипин		Рамиприл	
	n	%	n	%
Пациенты	91	100	89	100
Пациенты с ПЭ	26	28,6	20	22,5
Все ПЭ	45	49,5	35	39,3
Наиболее важные ПЭ	n		n	
Сердечно-сосудистые:				
Общее число	5		2	
СН	1		0	
Гипотензия	2		1	
Отеки	1		0	
ТИА	1		0	
МИ	0		1	
ФП	1		0	
Тахикардия	2		0	
Нервная система				
Общее число	4		3	
Дезориентация	0		1	
Головная боль	2		1	
Головокружение	2		1	
Желудочно-кишечные				
Общее число	4		3	
Боль в животе	1		1	
Запор	0		1	
Диспепсия	2		0	
Обострение язвенной болезни	0		1	
Ректальное кровотечение	1		0	
Офтальмологические				
Общее число	1		0	
Отслойка сетчатки	1			
Всего				
Общее число	31		27	

довании [24], было показано, что при одинаковом снижении АД, валсартан уменьшает СЭА более эффективно, чем амлодипин, у больных СД-2 и МАУ. Этот эффект также наблюдали у лиц с нормальным АД, что предполагает независимость антипротеинурического действия вальсартана от динамики АД. Эти данные согласуются с результатами другого исследования [16], продемонстрировавшего достоверное снижение скорости развития МАУ до клинически выраженной протеинурии у пациентов с СД-2 при терапии ирбесартаном, а также независимость этого эффекта от уровня системного АД. Результаты показали, что влияние лерканидипина на СЭА сходно с таковым для рамиприла. Это, в свою очередь, позволяет предположить, что основную роль в снижении СЭА у больных СД-2 и АГ играет не тип АГП (ИАПФ либо АК), а само снижение АД. МАУ считают наиболее информативным неинвазивным предиктором риска прогрессирования патологии почек.

Последняя проявляется персистирующей протеинурией, снижением СКФ и последующим развитием ТПП. Поскольку дизайн данного исследования не позволял оценить динамику СКФ, остается неясным, сопровождалось ли снижение СЭА, наблюдавшееся у больных, замедлением снижения СКФ и улучшением прогноза. С другой стороны, продолжительность исследования не была достаточной для оценки снижения СКФ. Контроль АД при приеме одного АГП достигается, как правило, лишь у небольшого числа пациентов. Как показал целый ряд крупных клинических испытаний, даже при комбинированной терапии достижение оптимального контроля АД является непростой задачей [14,25,26]. Одновременно следует отметить, что у большого числа участников исследования АД нормализовалось (ДАД < 85 мм рт. ст.) на фоне монотерапии лерканидипином либо рамиприлом. Это свидетельствует о высокой антигипертензивной эффективности этих препаратов.



Примечание: Сравнение между исходными и конечными значениями: (□) гр. лерканидипина ($p < 0,0001$); (▲) гр. рамиприла ($p < 0,0001$). Для сравнений между гр., $p = \text{нд}$.

Рис. 3 Динамика САД (А) и ДАД (В) в зависимости от гр. лечения.

Было отмечено, что АК могут быть более эффективными в снижении частоты коронарных событий у пациентов с ДН [7]. В исследовании Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial, у больных, принимавших амлодипин, частота нефатального ИМ была достоверно ниже, чем у принимавших плацебо, и несколько ниже, чем у пациентов, принимавших ирбесартан. Таким образом, у пациентов с СД-2 и нарушенной СЭА, при анализе не только нефро-, но и кардиопротекции, нет оснований говорить о явном преимуществе одного класса препаратов перед другим.

Участники исследования хорошо переносили терапию лерканидипином. Частота ПЭ, связанных с изучаемыми препаратами, была сходной в обеих гр. лечения. К типичным для АК ПЭ относятся отеки нижних конечностей, гиперемия лица, головная боль и тахикардия. В работе

лишь у одного пациента развились отеки, и доля больных с другими ПЭ была крайне низкой. Тем не менее, важно подчеркнуть, что в анализ было включено относительно небольшое число больных, и что период наблюдения был достаточно коротким.

Заключение

В представленном исследовании лерканидипин не увеличивал степень альбуминурии у пациентов с СД-2, АГ и МАУ. Он вызывал достоверное снижение СЭА по сравнению с исходным уровнем, без статистически достоверных различий с гр. рамиприла. Таким образом, лерканидипин, наряду с ИАПФ и БРА, может рассматриваться в качестве терапии выбора у пациентов, которым для достижения адекватного контроля АД нередко требуется комбинированное лечение.

Благодарность

Авторы выражают благодарность рабочей группе исследования DIAL: L. Benzi, G. Penno (Pisa), M. Comaschi, M. Pizzorni (Arenzano, GE), L. Confortin (Castelfranco Veneto, TV), D. Cucinotta, T. Campanella (Messina), G. Deferrari, C. Robaudo (Genova), P.P. Faronato (Feltre, BL), P. Fumelli, R. Staffolani (Ancona), A. Galluzzo, F. Pantó (Palermo), G. Ghirlanda, D. Pitocco (Roma), M. Iorini, A. Turco (Asola, MN), M. Maioli, G. Tonolo (Sassari), M.F. Manzoni (Milano), V. Miselli, A. Zappavigna (Scandiano, RE), F. Santeusano, A. Bueti (Perugia), S. Tardio, M. Vernazza (Parma), A. Tiengo, R. Trevisan, M. Vedovato (Padova), R. Toniato (Padova), M. Trovati, M.C. Ponziani (Orbassano, TO).

Литература

1. The United States Renal Data System: URSD Annual Data Report, Bethesda, The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2000.
2. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk: is albumin excretion rate sufficient? Diabetes 2000; 49: 1399-408.
3. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BE. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. Arch Intern Med 2000; 160: 1093-100.
4. Schmitz A, Vaeth M. Microalbuminuria: a major risk factor in non insulin-dependent diabetes. A 10 year follow-up study of 503 patients. Diabet Med 1988; 5: 126-34.
5. Morgensen CV. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. N Engl J Med 1984; 310: 356-60.

6. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, et al. Therapeutic benefits of ACE inhibitors and other antihypertensive drugs in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 888-92.
7. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, et al. Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial Collaborative Study Group: Cardiovascular outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial in patients with Type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann Intern Med* 2003; 138: 542-9.
8. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment of cardiovascular disease risk in older diabetic patients with systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999; 340: 677-84.
9. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999; 340: 677-84.
10. Heart Outcomes prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 335: 253-9.
11. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
12. UK Prospective Diabetes Study Group: Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular complication in type 2 diabetes. *UKPDS 39. B M J* 1998; 317: 713-20.
13. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin converting enzyme inhibitor on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-62.
14. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprospective effect of angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-60.
15. Brenner BM, Cooper ME, 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. 345: 861-9.
16. Parving HH, 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: 870-8.
17. Fogari R, Zoppi A, Malamani GD, et al. Long-term effects of ramipril and nitrendipine on albuminuria in hypertensive patients with type II diabetes and impaired renal function. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 47-53.
18. Fogari R, Preti P, Zoppi A, et al. Effects of amlodipine fosinopril combination on microalbuminuria in hypertensive type 2 diabetic patients. *Am J Hypertens* 2002; 15: 1042-9.
19. Velussi M, Brocco E, Frigato F, et al. Effects of cilazapril and amlodipine on kidney function in hypertensive NIDDM patients. *Diabetes* 1996; 45: 216-22.
20. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, et al. Chronic proteinuric nephropathies: outcomes and response to treatment in a prospective cohort of 352 patients with different patterns of renal injury. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 1155-65.
21. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WH, et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non insulin dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 645-52.
22. Chan JC, Cockram C, Nicholls M, et al. Comparison of enalapril and nifedipine in treating non insulin dependent diabetes associated with hypertension: one year analysis. *BMJ* 1992; 305: 981-5.
23. Bakris G, Copley J, Vicknair N, et al. Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney Int* 1996; 50: 1641-50.
24. Viberti G, Wheeldon NM. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with Type 2 diabetes mellitus. A blood pressure independent effect. *Circulation* 2002; 106: 672-8.
25. Lindholm L, Ihsen H, Dahlof B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes mellitus in the Losartan Intervention For End point reduction in Hypertension study (LIFE): A randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004-10.
26. Hansson L, Lindholm L, Ekblom T, et al. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: Cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1744-51.

Поступила 02/08-2010