

# Нефропротективный эффект фиксированной комбинации лизиноприла и амлодипина у больных сахарным диабетом и артериальной гипертензией

К.В. Протасов<sup>1</sup>, О.В. Федоришина<sup>2</sup>, А.А. Дзизинский<sup>1</sup>, Н.Б. Антоненко<sup>2</sup>, В.Б. Боронова<sup>1</sup>, Т.А. Мамонова<sup>3</sup>, Л.А. Царева<sup>3</sup>, Е.О. Пантелеева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Иркутский государственный институт усовершенствования врачей Минздравсоцразвития Российской Федерации»

<sup>2</sup>Негосударственное учреждение здравоохранения «Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-пассажирский ОАО «Российские железные дороги»

<sup>3</sup>Муниципальное учреждение здравоохранения «Городская больница № 9», Иркутск

В работе изучены нефропротективный, гипотензивный и сосудистый эффекты фиксированной комбинации лизиноприла и амлодипина у 24 больных сахарным диабетом 2-го типа и артериальной гипертензией с микроальбуминурией. Длительность лечения составила 24 нед. Оценивали влияние терапии на уровень альбуминурии, скорость клубочковой фильтрации, офисное и среднесуточное артериальное давление (АД), степень эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) и результаты активной ортостатической пробы. По окончании исследования отмечено достоверное снижение альбуминурии на 47,0%, отношения альбумин/креатинин мочи — на 51,8%, офисного АД — на 18,7/15,7 мм рт. ст., среднесуточного АД — на 9,9/7,5 мм рт. ст. Нормоальбуминурия достигнута у 10 (41,7%), целевой уровень АД <130/80 мм рт. ст. — у 15 (62,5%) человек. Скорость клубочковой фильтрации не изменялась. Отмечена тенденция к увеличению ЭЗВД на 3,4%. При этом не увеличивалась выраженность ортостатической гипотензии. Таким образом, терапия фиксированной комбинацией лизиноприла и амлодипина эффективно снижает экскрецию альбумина с мочой и АД, а также улучшает функцию эндотелия у пациентов с диабетической и гипертензивной нефропатией.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, микроальбуминурия, лизиноприл, амлодипин.

## Введение

Сочетание сахарного диабета (СД) и артериальной гипертензии (АГ), часто отмечаемых в клинической практике, значительно повышает риск микро- и макрососудистых осложнений и ухудшает отдаленный прогноз. Микроальбуминурия (МАУ) является ранним и достоверным признаком как диабетической, так и гипертонической нефропатии. Непосредственной причиной МАУ считается повреждение эндотелиоцитов клубочка, что объясняет ее тесную взаимосвязь с системной эндотелиальной дисфункцией (Bakris G.L., 2003). Наличие МАУ отражает высокую вероятность не только ухудшения функции почек, но и угрожающих жизни сердечно-сосудистых осложнений СД и АГ (Gerstein H.C. et al., 2001). Эффективность блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) — ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторов AT<sub>1</sub>-рецепторов — в лечении МАУ убедительно продемонстрирована в целом ряде крупных клинических испытаний (EUCLID, MICRO-HOPE, BRILLIANT, IRMA, MARVAL, PREVENTIT и др.). Оправданным по своему механизму действия, однако менее изученным является влияние дигидропиридиновых антагонистов медленных кальциевых каналов (АК) на темпы прогрессирования почечной дисфункции при СД в сочетании с АГ. Анализ результатов исследований ASCOT и ACCOMPLISH свидетельствует о высокой эффективности

комбинации иАПФ и амлодипина в снижении риска осложнений АГ (Moser M., 2005; Jamerson K. et al., 2008). В то же время нефропротективный эффект от сочетанного применения иАПФ и дигидропиридиновых АК изучали в ограниченном количестве работ. Влияние фиксированной комбинации лизиноприла и амлодипина (Экватор, «Рихтер Гедеон», Венгрия) на степень альбуминурии у больных СД 2-го типа в сочетании с АГ ранее не исследовали.

Это и определило цель данной работы: изучить нефропротективный, гипотензивный и сосудистый эффекты фиксированной комбинации лизиноприла и амлодипина у больных СД 2-го типа и АГ с МАУ.

## Объект и методы исследования

По своему дизайну — это открытое неконтролируемое клиническое исследование продолжительностью 24 нед. В исследование включили больных СД 2-го типа в сочетании с АГ при наличии МАУ и отсутствии противопоказаний к применению иАПФ и АК. Критерии исключения: возраст ≥75 лет, симптоматическая АГ, острый инфаркт миокарда и мозговой инсульт в предшествующие 6 мес, нестабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточность IIБ и III стадий, уровень креатинина в сыворотке крови ≥177 мкмоль/л и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин. Всего в исследование по вышеуказанным критериям

включены 27 больных (15 женщин и 12 мужчин).

Альбуминурию определяли количественным нефелометрическим методом в утренней порции мочи при помощи анализатора специфических белков «Array® 360» («Beckman Coulter», США). В той же порции мочи, а также в сыворотке крови измеряли концентрацию креатинина по методу Яффе в модификации Поппера на биохимическом анализаторе «Synchro® EL-ISE» («Beckman Coulter», США). Вычисляли отношение альбумин/креатинин мочи (А/Кр) (мг/ммоль). Рассчитывали СКФ по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) (National Kidney Foundation, 2002). Диагноз МАУ устанавливали при содержании альбумина в утренней разовой порции мочи в пределах 20–199 мг/л (Дедев И.И., Шестакова М.В. (ред.), 2009). Определяли содержание гликозилированного гемоглобина (glycated hemoglobin — HbA1c). При постоянном приеме гипотензивных средств его отменяли на период 3–7 дней, но не менее чем на 5 периодов полувыведения препарата. При абсолютных показаниях (постинфарктный кардиосклероз, хроническая сердечная недостаточность) пациентам разрешали продолжить прием блокаторов β-адренорецепторов.

По окончании «отмывочного» периода (1-й визит) проводили суточное мониторирование артериального давления (СМАД) при помощи мониторов CardioTens-01 и Card(X)Plore, «Meditech», Венгрия. Осу-

шествляли тест с эндотелийзависимой вазодилатацией (ЭЗВД) по методике D.S. Celermajer и соавторов (1992). С этой целью в режиме дуплексного сканирования лоцировали плечевую артерию на 3–10 см выше локтевого сгиба (сканер LogiqBook, «General Electrics», США). Определяли ее диаметр исходно, а также на 60-й и 90-й секунде после 5-минутной компрессии предплечья тонометрической манжетой. Оценивали изменение сосудистого диаметра на фоне пробы в процентах от исходного. Если прирост диаметра составлял <10% или отмечена вазоконстрикция (уменьшение просвета), то диагностировали эндотелиальную дисфункцию. Проводили активную ортостатическую пробу (АОП). Для этого исходно в положении лежа и через 2 мин после самостоятельного перехода в ортостаз измеряли систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление (АД). Рассчитывали разницу АД. Пробу считали положительной при снижении САД в ортостазе на >20 и/или ДАД на >10 мм рт. ст. (American Autonomic Society and the American Academy of Neurology, 1996). Затем пациентам назначали фиксированную комбинацию лизиноприла 10 мг и амлодипина 5 мг (Экватор, «Рихтер Геден», Венгрия) в стартовой дозе 1 таблетка в сутки.

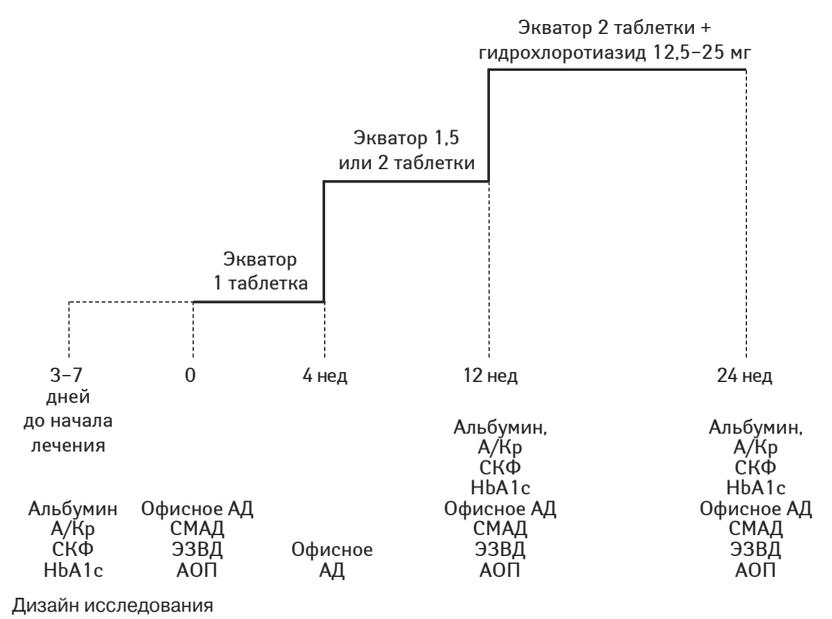
По истечении 4 нед (2-й визит) осуществляли контроль офисного АД. Если целевой уровень АД (<130/80 мм рт. ст.) не был достигнут, дозу Экватора повышали до 1,5–2 таблеток в сутки. Через 12 нед от начала исследования (3-й визит) проводили контрольное измерение офисного АД, СМАД, тест с ЭЗВД и АОП. Определяли уровни альбуминурии, А/Кр, СКФ и НbA1c. Больным, не достигшим целевого уровня АД, к терапии добавляли диуретик гидрохлоротиазид в дозе 12,5–25 мг/сут. Те же исследования проводили при заключительном (4-м) визите через 24 нед от начала приема Экватора. На всех этапах регистрировали побочные эффекты препарата (рис. 1).

Рассчитывали средние значения вышеуказанных показателей и оценивали их динамику. Поскольку распределение данных отличалось от нормы, использовали непараметрические методы статистики. Средние величины отображали в виде медиан (Me) с указанием интерквартильного интервала (ИИ). Статистическую значимость различий в зависимых выборках определяли по Вилкоксоу и Фридмену (ранговый дисперсионный анализ, ANOVA), в независимых — по Манну — Уитни, относительных показателей — по критерию 2. При множественных сравнениях учитывали поправку Бонферрони. Применяли пакет прикладных программ «Statistica 7.0» («Statsoft», США).

## Результаты и их обсуждение

Исследование по протоколу полностью завершили 24 (88,9%) пациента. От дальнейшего участия в испытании отказался 1 пациент. У 2 отмечено появление сухого кашля на фоне приема препарата, что послужило причиной его отмены. Медиана длительности приема Экватора составила 24 (22–

Рис. 1



26) нед. Исходная клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Так, у большинства пациентов СД характеризовался длительным осложненным декомпенсированным течением. Несмотря на прием гипотензивных средств, контроль АД к моменту начала исследования был достигнут лишь у 12,5% больных.

Мы проанализировали динамику изучаемых показателей на фоне курсового лечения Экватором. Средняя доза по итогам 2-го визита составила 1,42, 3-го — 1,53 таблетки в сутки. За весь курс лечения повышение

дозы в связи с недостижением целевого уровня АД 130/80 мм рт. ст. потребовалось у 13 (54,2%) пациентов, у 15 (62,5%) к лечению добавлен диуретик. У 1 больного на 4-й неделе лечения дозу Экватора снизили до ½ таблетки в сутки в связи со снижением офисного САД до 120 мм рт. ст.

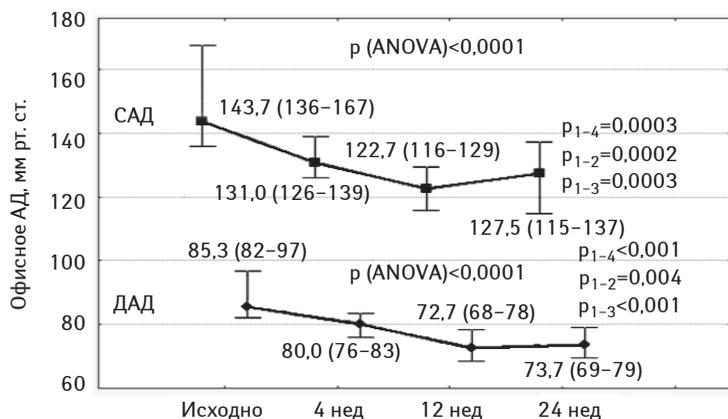
Медиана НbA1c к 3-му (12-я неделя) и 4-му (24-я неделя) визитам достоверно уменьшилась с 8,6 (6,6–10,0) до 8,4 (7,3–9,7) и 8,2 (6,8–9,0)% соответственно ( $p_{2-3}=0,013$ ).

На рис. 2 отображена динамика среднего офисного АД на фоне приема Экватора.

Таблица 1 Клиническая характеристика больных СД 2-го типа и АГ с МАУ

Показатель	Исследуемая группа (n=24)
Возраст, годы	56,0 (51–60)
Мужчин/женщин	13/11
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	31,2 (29–32)
<b>Характеристика СД</b>	
Длительность СД, лет	10,0 (4–14)
НbA1c, %	8,6 (6,6–10,0)
НbA1c <7,0 – компенсация СД, n (%)	7 (29,2)
Диабетическая нейропатия, n (%)	18 (75)
Диабетическая ретинопатия, n (%)	11 (45,8)
Сопутствующее сердечно-сосудистое заболевание – макроангиопатия, n (%):	
- стенокардия напряжения	6 (25,0)
- инфаркт миокарда в анамнезе	5 (20,8)
- атеросклероз сосудов нижних конечностей	1 (4,2)
Лечение на момент включения в исследование, n (%):	
- всего	23 (95,8)
- препараты инсулина	10 (41,7)
- метформин	11 (45,8)
- препараты сульфонилмочевины	10 (41,7)
<b>Характеристика АГ</b>	
Длительность АГ, лет	3,0 (2–4)
Офисное САД, мм рт. ст.	143,7 (136–167)
Офисное ДАД, мм рт. ст.	85,3 (82–97)
Частота сердечных сокращений, мин <sup>-1</sup>	81,7 (69–85)
Офисное АД <130/80 мм рт. ст., n (%)	3 (12,5)
Лечение на момент включения в исследование, n (%):	
- всего	22 (91,7)
- иАПФ	16 (66,7)
- блокаторы рецепторов ангиотензина II	3 (12,5)
- АК	6 (25,0)
- блокаторы β-адренорецепторов	10 (41,7)
- диуретики	11 (45,8)

Рис. 2



Динамика офисного АД на фоне приема Экватора

Прием препарата сопровождался выраженным высокостепенным снижением офисного САД и ДАД в среднем на 18,7 (-4... 36) и 15,7 (-8... 24) мм рт. ст. соответственно. К 4-му визиту у 15 (62,5%) пациентов достигнут целевой уровень АД <130/80 мм рт. ст. (p<sub>χ<sup>2</sup></sub>=0,0003). В табл. 2 приведена динамика основных параметров СМАД за период наблюдения.

Данные, приведенные в таблице, свидетельствуют, что на фоне лечения среднесуточные, среднедневные и средненочные значения САД, ДАД и пульсового АД статистически значимо снизились. Медиана сниже-

ния среднесуточного САД и ДАД составила -9,9 (-20... -6) и -7,5 (-10... -2) мм рт. ст. соответственно. Прием Экватора не влиял на среднесуточную частоту сердечных сокращений, суточный индекс, а также индекс времени гипотензии САД. Индекс времени диастолической гипотензии достоверно увеличился.

В табл. 3 и на рис. 3 отражена динамика альбуминурии, почечной функции и потокзависимой вазодилатации при лечении Экватором.

Так, прием Экватора сопровождался достоверным снижением концентрации альбу-

мина в моче в среднем на 47,0% и соотношения А/Кр на 51,8% (см. табл. 3). При этом нормоальбуминурия (<20 мг/л) достигнута у 10 (41,7%) пациентов, а нормализация отношения А/Кр (<2,5 и <3,5 мг/ммоль у мужчин и женщин соответственно) — у 11 (45,8%) больных.

Выраженное уменьшение экскреции альбумина с мочой отмечалось уже к 12-й неделе исследования, в дальнейшем эффект сохранялся на стабильном уровне (см. рис. 3). У 5 (20,8%) пациентов альбуминурия увеличилась, у 1 пациентки развилась протеинурия.

Мы рассчитали степень снижения АД у больных (n=10), достигших к окончанию исследования нормоальбуминурии (<20 мг/л). Оказалось, что нормализация альбуминурии сопровождалась более выраженным снижением САД, по сравнению с пациентами, у которых МАУ сохранялась (рис. 4).

В начале исследования нормальная функция эндотелия по степени ЭЗВД выявлена лишь у 2 пациентов, к 24-й неделе количество таких больных увеличилось до 4. При этом отмечена тенденция к увеличению степени потокзависимой вазодилатации плечевой артерии в среднем на 3,4%.

В табл. 4 приведены результаты АОП в динамике. Лечение Экватором не приводило к усугублению гипотензивной ортостатической реакции. Лишь у 1 пациентки на 4-м визите проба оказалась положительной.

Побочные эффекты на фоне приема препарата выявлены со следующей частотой: сухой кашель — у 2 (7,4%), крапивница и кожный зуд — у 1 (4,2%) больного.

Основу стратегии современной нефропротекции как при СД, так и при АГ, составляют блокаторы РААС — иАПФ и антагонисты АТ<sub>1</sub>-рецепторов (Чазов Е.И., Чазова И.Е. (ред.), 2005б). Их защитный эффект обусловлен дилатацией эфферентной артерии, снижением внутривисочкового давления, уменьшением протеинурии, торможением внутрипочечного образования ангиотензина II, оказывающего фиброгенное и провоспалительное действие (Чазов Е.И., Чазова И.Е. (ред.), 2005а). Менее известно о нефропротективных эффектах комбинированной гипотензивной терапии. Лишь 2 рациональные комбинации из 7 возможных — иАПФ + диуретик и блокатор рецепторов ангиотензина II + диуретик — официально рекомендованы экспертами Всероссийского научного общества кардиологов для лечения АГ при диабетической и недиабетической нефропатии (Российское медицинское общество по артериальной гипертонии, Всероссийское научное общество кардиологов, 2010). Возможность применения с этой целью фиксированных лекарственных комбинаций изучена в единичных контролируемых исследованиях (Remuzzi G. et al., 2006; Patel A. et al., 2007; Jamerson K. et al., 2008).

Мы впервые изучили влияние фиксированной комбинации иАПФ лизиноприла и амлодипина (Экватор) на течение нефропатии у больных СД и АГ. Основным результатом работы стало снижение почти в 2 раза альбуминурии на фоне выраженного гипотензивного эффекта препарата. Эффект лизиноприла на экскрецию альбумина ока-

Таблица 2

Параметры СМАД на фоне приема Экватора

Параметр	Исходно 1		12 нед 2		24 нед 3		p ANOVA
	Me	ИИ	Me	ИИ	Me	ИИ	
САД с/с, мм рт. ст.	142,3	128 161	131,2*	120 141	127,9**	121 142	<0,001
ДАД с/с, мм рт. ст.	76,2	73 82	71,4*	69 79	70,6**	68 76	<0,001
Пульсовое АД с/с, мм рт. ст.	63,3	54 76	59,1*	49 68	54,9**	50 70	<0,001
Частота сердечных сокращений с/с, мин <sup>-1</sup>	77,2	69 87	73,5	67 85	73,9	71 80	0,68
Суточный индекс САД, %	8,2	3 13	8,6	4 14	8,7	6 15	0,51
Суточный индекс ДАД, %	12,2	6 19	12,8	8 23	14,3	6 24	0,31
Гипотонический временной индекс САД с/с, %	0,0	0 0	0,0	0 0	0,0	0 0	0,37
Гипотонический временной индекс ДАД с/с, %	14,8	5 25	21,0	10 37	36,7**	21 43	0,002
САД с/д, мм рт. ст.	146,8	135 168	133,0*	127 144	131,6**	124 143	<0,001
ДАД с/д, мм рт. ст.	81,3	76 92	75,2*	73 82	74,3**	72 79	<0,001
Пульсовое АД с/д, мм рт. ст.	62,0	53 78	57,5*	51 69	55,2**	49 70	<0,001
САД с/н, мм рт. ст.	133,9	118 153	126,3*	109 139	120,1**	112 137	<0,001
ДАД с/н, мм рт. ст.	70,0	65 77	65,5*	61 74	64,7**	57 70	<0,001
Пульсовое АД с/н, мм рт. ст.	64,7	55 72	59,8	48 66	55,4**	49 67	0,006

С/с, с/д, с/н — среднесуточные, среднедневные, средненочные значения соответственно; \*p<sub>1-2</sub><0,02; \*\*p<sub>1-3</sub><0,02.

Таблица 3

Функциональное состояние почек и эндотелия на фоне приема Экватора

Параметр	Исходно 1		12 нед 2		24 нед 3		p ANOVA
	Me	ИИ	Me	ИИ	Me	ИИ	
Альбумин мочи, мг/л	38,9	34 61	22,0*	6 46	23,4**	4 59	0,005
А/Кр, мг/ммоль	6,6	4 11	3,1*	1 4	2,9**	1 8	<0,001
Креатинин крови, мкмоль/л	75,0	66 87	73,0	66 85	78,0	65 87	0,63
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	80,5	66 105	82,5	75 94	84,0	72 95	0,7
ЭЗВД, %	-0,3	-5 4	1,1	-3 6	4,0***	-1 8	0,11

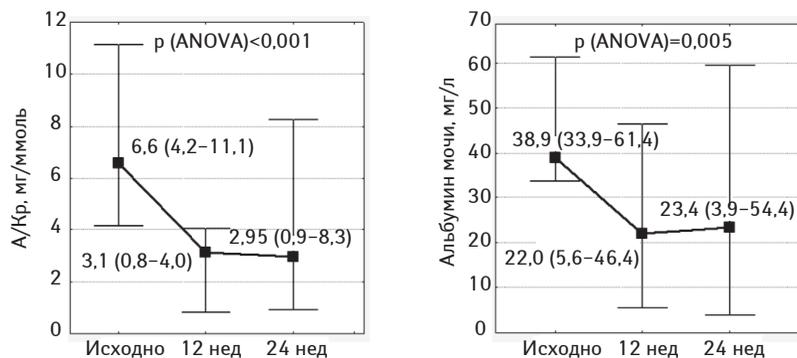
\*p<sub>1-2</sub><0,02; \*\*p<sub>1-3</sub><0,02; \*\*\*p<sub>1-3</sub>=0,05.

Таблица 4

Ортостатическая реакция АД на фоне приема Экватора

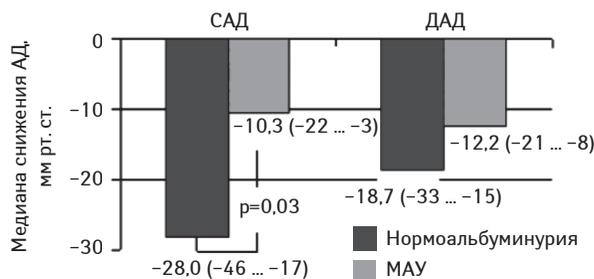
Параметр	Исходно 1		12 нед 2		24 нед 3		p ANOVA
	Me	ИИ	Me	ИИ	Me	ИИ	
Динамика САД, мм рт. ст.	+3,0	-6 +10	0,0	-10 +10	0,0	-10 +4	0,25
Динамика ДАД, мм рт. ст.	+3,0	0 +8	+4,0	0 +12	+6,0	0 +10	0,93

Рис. 3



Динамика альбуминурии на фоне приема Экватора

Рис. 4



Степень снижения АД у пациентов с нормоальбуминурией и МАУ на момент окончания исследования

заялся вполне закономерным, поскольку в ранее проведенных плацебо-контролируемых испытаниях получены аналогичные данные. Так, по результатам исследования CALM (2000), отношение А/Кр у пациентов с СД 2-го типа и АГ под влиянием 24-недельного приема лизиноприла снизилось на 39% (Mogensen C.E. et al., 2000), а у включенных в исследование EUCLID (1997) больных СД 1-го типа с МАУ без АГ — на 49,7% (The EUCLID Study Group, 1997). Данные литературы о нефропротективных свойствах амлодипина разноречивы. Монотерапия препаратом оказывает умеренный антипротеинурический эффект, снижая альбуминурию на 8,5–35,3%, однако он уступает АТ<sub>1</sub>-блокатору вальзартану (Vibert G. et al., 2002), иАПФ беназеприлу (Bakris G.L. et al., 2002) и АК манидипину (Martinez-Martin F.J., Saiz-Satjes M., 2008). Другие авторы, напротив, отмечали отсутствие влияния (Zanetti-Elshater F. et al., 1994) или даже увеличение экскреции альбумина при приеме амлодипина (Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART) Group et al., 2008).

При применении комбинации амлодипина с тельмизартаном степень снижения альбуминурии достигала 37% (Fogari R. et al., 2007), с беназеприлом — 61,6% (Bakris G.L. et al., 2002), с эналаприлом и трандолаприлом — 50%, усиливая при этом гипотензивное действие иАПФ (Shigihara T. et al., 2000). Кроме того, добавление амлодипина достоверно повышало степень снижения альбуминурии по сравнению с монотерапией иАПФ (Shigihara T. et al., 2000; Fogari R. et al., 2002).

Таким образом, анализ выявленных нами и опубликованных ранее фактов позволяет предположить, что добавление амлодипина

кингибитору РААС обеспечивает аддитивный нефропротективный эффект комбинации. По-видимому, это связано не с прямым антипротеинурическим действием амлодипина, а в основном с его мощным системным гипотензивным эффектом. Подтверждением тому являются наши данные: уровень достижения целевого АД в группе повысился в 5 раз, составив 62,5%. При этом регресс альбуминурии до нормального уровня сопровождался достоверно большим снижением САД, что указывает на АД-зависимый механизм нефропротекции и еще раз подчеркивает необходимость тщательного контроля АД при диабетической нефропатии. Как показали результаты нашей работы, для достижения целевых уровней АД потребовалась сравнительно высокая средняя доза Экватора — 30 мг лизиноприла + 7,5 мг амлодипина — и в ряде случаев добавление диуретика. Это доказывает трудноуправляемый характер АГ при СД (Чазов Е.И., Чазова И.Е. (ред.), 2005б). Вместе с тем прием Экватора не увеличивал индексы систолической гипотонии и склонность к ортостатизму, что свидетельствует о высокой гемодинамической безопасности препарата.

В экспериментальных моделях почечного клубочка показано, что при СД тонус выносящей артериолы повышен, тогда как в приносящей, наоборот, снижен (Zatz R. et al., 1985). Это неизбежно приводит к внутриклубочковой гипертензии, гиперфильтрации, протеинурии. Механизм сочетанного влияния комбинации иАПФ и амлодипина на внутривисцеральную гемодинамику представляется следующим. Если иАПФ преимущественно уменьшает спазм выносящей артериолы клубочка, то амлодипин снижает си-

стемное АД, что в условиях дилатированной приносящей артериолы напрямую приводит к снижению внутривисцерального давления и, тем самым, — к усилению действия иАПФ (Reboldi G. et al., 2009). В качестве дополнительного фактора можно рассматривать доказанный антипролиферативный эффект амлодипина на клубочковый мезангий, реализуемый через усиление продукции окиси азота (Shultz P.J., Raji L., 1992). Это согласуется с нашими данными об увеличении на 3,4% степени потокзависимой вазодилатации на фоне приема Экватора.

Анализ недавно завершившихся работ по прямому сравнению различных вариантов комбинированной терапии показал, что сочетание иАПФ + амлодипин в одинаковой степени снижает альбуминурию по сравнению с хорошо апробированной комбинацией иАПФ + верапамил (Toto R.D. et al., 2008), но уступает комбинации иАПФ + диуретик (Bakris G.L. et al., 2008; 2010). Однако по способности предупреждать дальнейшее прогрессирование нефропатии в виде уменьшения СКФ комбинация иАПФ + амлодипин при длительном наблюдении оказалась такой же эффективной, как иАПФ + диуретик (Bakris G.L. et al., 2008) и даже превосходила последнюю (Bakris G.L. et al., 2010). В нашей работе также отмечено отсутствие отрицательной динамики СКФ на фоне приема Экватора. Итак, с учетом выявленных в последние годы преимуществ комбинации иАПФ + амлодипин по снижению частоты сердечно-сосудистых исходов и результатов собственного исследования можно предположить, что по совокупному комплексному влиянию на кардиоренальный континуум такая комбинация у больных группы высокого риска окажется оптимальной и перспективной.

## Выводы

Прием фиксированной комбинации лизиноприла и амлодипина (Экватор, «Рихтер Гедеон», Венгрия) у больных СД 2-го типа и АГ с МАУ сопровождался снижением ее уровня на 47% ( $p=0,004$ ) и отношения А/Кр — на 51,8% ( $p<0,001$ ). СКФ достоверно не изменялась. Это свидетельствует о нефропротективном эффекте препарата и доказывает возможность применения Экватора для лечения МАУ.

На фоне приема Экватора выявлено достоверное снижение офисного и среднесуточного САД и ДАД на 18,7/15,7 и 9,9/7,5 мм рт. ст. соответственно ( $p<0,0001$ ). Доля больных с достигнутым целевым уровнем АД увеличилась с 12,5 до 62,5% ( $p=0,0003$ ).

Степень ЭЗВД плечевой артерии увеличилась на 3,4% ( $p=0,05$ ), что отражает тенденцию к улучшению функции эндотелия.

Отмечены хорошая переносимость и метаболическая нейтральность Экватора. На фоне лечения не зафиксировано усиления ортостатической гипотензивной реакции, что указывает на гемодинамическую безопасность препарата у данной категории больных.

## Список использованной литературы

Дедов И.И., Шестакова М.В. (ред.) (2009) Алгоритмы специализированной медицинской

помощи больным сахарным диабетом. Медицина, Москва, 104.

**Российское медицинское общество по артериальной гипертензии, Всероссийское научное общество кардиологов** (2010) Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии, 3: 5–26.

**Чазов Е.И., Чазова И.Е. (ред.)** (2005a) Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II при лечении артериальной гипертензии. Руководство по артериальной гипертензии. Медиа Медика, Москва, 596–615.

**Чазов Е.И., Чазова И.Е. (ред.)** (2005b) Сахарный диабет и артериальная гипертензия. Руководство по артериальной гипертензии. Медиа Медика, Москва, 415–433.

**American Autonomic Society and the American Academy of Neurology** (1996) Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. Neurology, 46(5): 1470.

**Bakris G.L.** (2003) Hypertension and nephropathy. Am. J. Med., 115 Suppl. 8A: 49S–54S.

**Bakris G.L., Sarafidis P.A., Weir M.R. et al.; ACCOMPLISH Trial investigators** (2010) Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. Lancet, 375(9721): 1173–1181.

**Bakris G.L., Smith A.C., Richardson D.J. et al.** (2002) Impact of an ACE inhibitor and calcium antagonist on microalbuminuria and lipid subfractions in type 2 diabetes: a randomised, multi-centre pilot study. J. Hum. Hypertens., 16(3): 185–191.

**Bakris G.L., Toto R.D., McCullough P.A. et al.; GUARD (Gauging Albuminuria Reduction With Lotrel in Diabetic Patients With Hypertension) Study Investigators** (2008) Effects of different ACE inhibitor combinations on albuminuria: results of the GUARD study. Kidney Int., 73(11): 1303–1309.

**Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al.** (1992) Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet, 340(8828): 1111–1115.

**Fogari R., Derosa G., Zoppi A. et al.** (2007) Effect of telmisartan-amlodipine combination at different doses on urinary albumin excretion in hypertensive diabetic patients with microalbuminuria. Am. J. Hypertens., 20(4): 417–422.

**Fogari R., Preti P., Zoppi A. et al.** (2002) Effects of amlodipine fosinopril combination on microalbuminuria in hypertensive type 2 diabetic patients. Am. J. Hypertens., 15(12): 1042–1049.

**Gerstein H.C., Mann J.F., Yi Q. et al.; HOPE Study Investigators** (2001) Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. JAMA, 286(4): 421–426.

**Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al.; ACCOMPLISH Trial Investigators** (2008) Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N. Engl. J. Med., 359(23): 2417–2428.

**Martinez-Martin F.J., Saiz-Satjes M.** (2008) Add-on manidipine versus amlodipine in diabetic patients with hypertension and microalbuminuria: the AMANDHA study. Expert. Rev. Cardiovasc. Ther., 6(10): 1347–1355.

**Mogensen C.E., Neldam S., Tikkanen I. et al.** (2000) Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. BMJ, 321(7274): 1440–1444.

**Moser M.** (2005) The ASCOT trial. J. Clin. Hypertens. (Greenwich), 7(12): 748–750.

**National Kidney Foundation** (2002) K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease:

evaluation, classification, and stratification. Am. J. Kidney Dis., 39(2 Suppl. 1): S1–S266.

**Patel A.; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S. et al.** (2007) Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet, 370(9590): 829–840.

**Reboldi G., Gentile G., Angeli F., Verdecchia P.** (2009) Choice of ACE inhibitor combinations in hypertensive patients with type 2 diabetes: update after recent clinical trials. Vasc. Health Risk Manag., 5(1): 411–427.

**Remuzzi G., Macia M., Ruggenenti P.** (2006) Prevention and treatment of diabetic renal disease in type 2 diabetes: the BENEDICT study. J. Am. Soc. Nephrol., 17(4 Suppl. 2): S90–S97.

**Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART) Group, Uzu T., Sawaguchi M. et al.** (2008) Impact of renin-angiotensin system inhibition on microalbuminuria in type 2 diabetes: a post hoc analysis of the Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART). Hypertens. Res., 31(6): 1171–1176.

**Shigihara T., Sato A., Hayashi K., Saruta T.** (2000) Effect of combination therapy of angiotensin-converting enzyme inhibitor plus calcium channel blocker on urinary albumin excretion in hypertensive microalbuminuric patients with type II diabetes. Hypertens. Res., 23(3): 219–226.

**Shultz P.J., Raji L.** (1992) Effect of amlodipine on mesangial cell proliferation and protein synthesis. Am. J. Hypertens., 5(12 Pt. 1): 912–914.

**The EUCLID Study Group** (1997) Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. The EUCLID Study Group. Lancet, 349(9068): 1787–1792.

**Toto R.D., Tian M., Fakouhi K. et al.** (2008) Effects of calcium channel blockers on proteinuria in patients with diabetic nephropathy. J. Clin. Hypertens. (Greenwich), 10(10): 761–769.

**Vibert G., Wheeldon N.M.; MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators** (2002) Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. Circulation, 106(6): 672–678.

**Zanetti-Elshater F., Pingitore R., Beretta-Piccoli C. et al.** (1994) Calcium antagonists for treatment of diabetes-associated hypertension. Metabolic and renal effects of amlodipine. Am. J. Hypertens., 7(1): 36–45.

**Zatz R., Meyer T.W., Rennke H.G., Brenner B.M.** (1985) Predominance of hemodynamic rather than metabolic factors in the pathogenesis of diabetic glomerulopathy. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82(17): 5963–5967.

## Нефропротективний ефект фіксованої комбінації лізиноприлу та амлодипіну у хворих на цукровий діабет та артеріальну гіпертензію

**К.В. Протасов, О.В. Федоришина, А.А. Дзизинський, Н.Б. Антоненко, В.Б. Боронова, Т.А. Мамонова, Л.А. Царьова, Є.О. Пантелєєва**

**Резюме.** У роботі вивчені нефропротективний, гіпотензивний і судинний ефекти фіксованої комбінації лізиноприлу і амлодипіну у 24 хворих на цукровий діабет 2-го типу та артеріальну гіпертензію з мікроальбумінурією. Тривалість лікування становила 24 тиж. Оцінювали вплив терапії на рівень альбумінурії, швидкість клубочкової фільтрації, офісний та середньодобовий

артеріальний тиск (АТ), ступінь ендотеліальної вазодилатації (ЕЗВД) і результати активної ортостатичної проби. Після закінчення дослідження відзначено достовірне зниження альбумінурії на 47,0%, відношення альбумін/креатинін сечі — на 51,8%, офісного АТ — на 18,7/15,7 мм рт. ст., середньодобового АТ — на 9,9/7,5 мм рт. ст. Нормоальбумінурія досягнута у 10 (41,7%), цільовий рівень АТ < 130/80 мм рт. ст. — у 15 (62,5%) осіб. Швидкість клубочкової фільтрації не змінювалася. Відзначено тенденцію до збільшення ЕЗВД на 3,4%. При цьому не зменшувалася вираженість ортостатичної гіпотензії. Таким чином, терапія фіксованою комбінацією лізиноприлу й амлодипіну ефективно зменшує екскрецію альбуміну з сечею й АТ, а також покращує функцію ендотелію у пацієнтів із діабетичною та гіпертензивною нефропатією.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу, артеріальна гіпертензія, мікроальбумінурія, лізиноприл, амлодипін.

## Renoprotective effect of the lisinopril and amlodipine fixed combination in patients with diabetes mellitus and arterial hypertension

**K.V. Protasov, O.V. Fedorishina, A.A. Dzizinsky, N.B. Antonenko, V.B. Boronova, T.A. Mamonova, L.A. Tsaryova, E.O. Panteleeva**

**Summary.** The aim of the study was to investigate renoprotective, vascular and antihypertensive effects of the lisinopril and amlodipine fixed combination in type 2 diabetes and arterial hypertension patients with microalbuminuria (n=24). The study duration was 24 weeks. Urinary albumin concentration, glomerular filtration rate, office and average daily blood pressure (BP) levels, endothelium-dependent vasodilatation (EDVD) test and orthostatic BP reduction were evaluated under the influence of selected therapy. At the end of the study urinary albumin excretion was significantly reduced by 47.0%, albumin/creatinine ratio — by 51.8%, office BP — by 18.7/15.7 and diurnal BP — by 9.9/7.5 mm Hg. Normoalbuminuria was achieved in 10 (41.7%), target BP < 130/80 mm Hg — in 15 (62.5%) persons. Glomerular filtration rate did not change. We also revealed the trend to EDVD increase by 3.4%. At the same time the orthostatic hypotension did not rise. Thus, the fixed combination of lisinopril and amlodipine effectively decreases the urinary albumin excretion and BP level as well as improves the endothelial function in diabetic and hypertensive nephropathy patients.

**Keywords:** type 2 diabetes, arterial hypertension, microalbuminuria, lisinopril, amlodipine.

Публикация подготовлена по материалам, предоставленным компанией «Рихтер Гедеон»: Протасов К.В., Федоришина О.В., Дзизинский А.А. и др. (2011) Нефропротективный эффект фиксированной комбинации лизиноприла и амлодипина у больных сахарным диабетом и артериальной гипертензией. Системные Гипертензии, 8(1): 52–57.