

Лерканидипин у пациентов с хронической почечной недостаточностью: исследование ZAFRA

Коллектив авторов

Lercanidipine in patients with chronic renal failure: the ZAFRA Study

N. R. Robles (Unidad de HTA, Hospital Infanta Cristina, Badajoz, Spain), J. Ocon (Fundación Puigvert, Barcelona, Spain), C. F. Gomez (Hospital Gregorio Marañón, Madrid, Spain), M. Manjon (Hospital Clínico, Granada, Spain), L. Pastor (Hospital Miguel Servet, Zaragoza, Spain), J. Herrera (Hospital General de Asturias, Oviedo, Spain), J. Villatoro (Hospital General de Castellón, Castellón de la Plana, Spain), J. Calls, J. Torrijos (Hospital Fundación de Manacor, Menorca, Spain), V. I. Rodríguez (Hospital Severo Ochoa, Leganes, Madrid, Spain), M. M. A. Rodriguez (Hospital La Inmaculada, Huercal-Overa, Almeria, Spain), M. L. Mendez (Hospital Nuestra Señora de la Candelaria, Tenerife, Spain), A. Morey (Clinica Miramar, Barcelona, Spain), F. I. Martinez (Hospital de Galdacano, Bilbao, Spain), J. Marco (Hospital Son Dureta, Mallorca, Spain), A. Liebana (Hospital Ciudad de Jaen, Jaen, Spain), B. Rincon, F. Tornero (Hospital Virgen de la Luz, Cuenca, Spain)

Цель. Оценить безопасность нового антагониста кальция лерканидипина у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН); протективный эффект лерканидипина на функцию почек у пациентов, ранее лечившихся ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или антагонистами рецепторов ангиотензина (АРА).

Материал и методы. В исследовании участвовали 203 пациента с ХПН: концентрация креатинина (Кр.) >1,4 мг/дл у мужчин и >1,2 мг/дл у женщин, либо клиренс креатинина <70 мл/мин. Все больные получали ранее назначенные ИАПФ (63,4 %) либо АРА (36,6 %), однако уровень артериального давления (АД) превышал цифры, рекомендуемые при ХПН (130/85 мм рт.ст.). Никто из пациентов не принимал диуретики. Клиническое обследование с анализами крови и мочи проводили спустя 1, 3 и 6 мес. от начала терапии лерканидипином. При необходимости назначали третий антигипертензивный препарат (АГП) (не диуретик). Клиренс креатинина определяли, оценивая суточный объем мочи.

Результаты. Протокол исследования был полностью выполнен 175 пациентами (средний возраст 63,9±11,9); 52,9 % мужчин и 47,1 % женщин. Средний уровень АД достоверно снизился со 162±17/93±8,3 мм рт.ст. до 132±12/78±6 мм рт.ст. Статистически достоверное снижение АД наблюдалось у 89,2 % больных. У 58,1 % пациентов был достигнут оптимальный контроль АД (<130/85 мм рт.ст.). У 7 больных (3,4 %) имели место побочные эффекты (ПЭ). Не было зарегистрировано ни одного случая периферических отеков; частота ПЭ, обусловленных вазодилатацией, была крайне низкой (у 3 больных, 1,48 %). Уровень Кр. плазмы существенно не изменился (1,9±0,5 мг/дл исходно и 1,9±0,6 мг/дл через 6 мес.). В то же время клиренс креатинина увеличился с 41,8±16,0 мл/мин исходно до 45,8±18,0 мл/мин через 6 мес. (p=0,019). Уровень холестерина плазмы снизился с 221±46 мг/дл до 211±35 мг/дл (p=0,001).

Заключение. Лерканидипин продемонстрировал хороший антигипертензивный эффект у больных с ХПН. Он обладал хорошей переносимостью и снижал уровень липидов плазмы. На фоне приема лерканидипина было отмечено улучшение функции почек, оценивавшейся по клиренсу креатинина.

Ключевые слова: лерканидипин, хроническая почечная недостаточность, гипертензия.

Aim. To evaluate the safe use of a new calcium channel blocker, lercanidipine, in patients with chronic renal failure (CRF); the protective effect of calcium channel blocker on renal function in CRF patients previously treated with ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers (ARB).

Material and methods. The study included 203 CRF patients (creatinine >1,4 mg/dL for men, >1,2 mg/dL for women; or creatinine clearance <70 mL/min). All patients were receiving ACE inhibitors (63,4 %) or angiotensin II antagonist (36,6 %) therapy, but they had higher blood pressure than recommended for CRF (130/85 mmHg). No patients received diuretics. Patients were clinically evaluated 1, 3, and 6 months after starting treatment with

©Коллектив авторов, 2010

[Адаптированный перевод из журнала Renal Failure 2005; 1: 73-80.
Адрес для переписки: Dr. Nicolás Roberto Robles, Unidad de HTA, Hospital Infanta Cristina, Carretera de Portugal s/n, Badajoz 06080, Spain; E-mail: nroblesp@meditex.es]

lercanidipine. Urine and blood samples were taken during the examination. When needed, a third drug was added to the treatment, excluding diuretics. Creatinine clearance was measured using 24 h urine collection.

Results. 175 patients completed the study protocol (age $63,9 \pm 11,9$ years, 52,9 % males and 47,1 % females). Blood pressure (BP) significantly decreased from $162 \pm 17/93 \pm 8,3$ mm Hg to $132 \pm 12/78 \pm 6$ mm Hg. 89,2 % of patients showed a significant BP reduction, and 58,1 % achieved optimal BP control ($<130/85$ mmHg). Seven patients (3,4 %) showed adverse effects. No single case of oedema was detected, and the prevalence of adverse effects related to vasodilatation was extremely low (3 patients, 1,48 %). Plasmatic creatinine did not change ($1,9 \pm 0,5$ baseline vs. $1,9 \pm 0,6$ mg/dL), but creatinine clearance increased at the end visit ($41,8 \pm 16,0$ baseline vs. $45,8 \pm 18,0$ mL/min, $p=0,019$). Plasmatic cholesterol also decreased from 221 ± 46 to 211 ± 35 mg/dL ($p=0,001$).

Conclusion: Lercanidipine showed a high antihypertensive effect in CRF patients. It had a good tolerability profile and showed an interesting effect on plasmatic lipids. An improvement in renal function, assessed by creatinine clearance, was detected.

Key words: Lercanidipine, chronic renal failure, hypertension.

Гипертензия (АГ) является ведущим фактором в прогрессировании заболеваний почек любой этиологии. Относительный риск развития терминального поражения почек у больных АГ по сравнению с пациентами с “оптимальным” уровнем артериального давления (АД) увеличивается в 3 раза, если уровень диастолического АД (ДАД) достигает 90 мм рт.ст. [1]. Широко известно, что на состояние сердечно-сосудистой системы существенно влияет сопутствующая выраженная почечная недостаточность (ПН) [2]. Исследование HDFP (Hypertension Detection and Follow-up Program) [3] продемонстрировало, что исходный уровень креатинина (Кр.) сыворотки служит достоверным предиктором общей смертности спустя 5 и 8 лет. Протеинурия у больных АГ также является важным предиктором повышенного риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [4]. Тщательный контроль АД остается основным методом профилактики прогрессирования хронической ПН (ХПН) [5,6]. Антигипертензивные препараты (АГП), такие как ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА), по-видимому, обладают дополнительным органопротективным эффектом и традиционно назначаются при сопутствующей патологии почек [5].

Несмотря на их антигипертензивную эффективность, антагонисты кальция (АК) нередко вызывают нежелательные явления, приводящие к прекращению терапии либо к замене их препаратами другого класса. Лерканидипин является новым дигидропиридиновым АК (дАК), характеризующимся высокими липофильностью и сосудистой селективностью. Эти свойства обуславливают постепенный, продолжительный антигипертензивный эффект, а также лучшую переносимость, по сравнению с другими дАК [7-9]. В то же время ренопротективный эффект АК остается недостаточно изученным, несмотря на постоянно пополняющиеся доказательства благоприятного действия этого класса препаратов на функцию почек [10]. В частности, было высказано предположение о том, что дАК могут улучшать почечную функцию у пациентов, ранее получавших ИАПФ [11].

В настоящей статье представлены результаты исследования ZAFRA (ZAndip en Funcion Renal Alterada), которое оценивало безопасность и эффективность лерканидипина (Леркамен, Берлин-Хеми/Менарини, Германия) у больных с ХПН, а также изучало протективный эффект АК в отношении функции почек у пациентов с исходно сниженной почечной функцией.

Материал и методы

В исследование вошли 203 пациента с патологией почек и АГ. Набор участников осуществлялся в 16 центрах Испании. Все больные получали ранее назначенные ИАПФ либо АРА. У всех пациентов имела место ХПН, показателем которой был повышенный уровень Кр. плазмы ($\geq 1,4$ мг/дл у мужчин, $\geq 1,2$ мг/дл у женщин) либо сниженный клиренс креатинина (<80 мл/мин). Критерием включения являлся повышенный уровень АД, в соответствии с клиническими рекомендациями Всемирной Организации Здравоохранения и Международного Общества по изучению гипертонии (WHO-IHS) по ведению больных с патологией почек — систолическое АД (САД) ≥ 130 мм рт.ст. либо ДАД ≥ 85 мм рт.ст. На фоне приема препаратов, блокирующих различные этапы действия ангиотензина, никто из участников одновременно не получал диуретики либо другие сердечно-сосудистые лекарственные средства.

Антигипертензивная терапия (АГТ) дАК пролонгированного действия лерканидипином, в дозе 10 мг один раз в сут., назначалась всем участникам. Программа 6-месячного наблюдения предусматривала 4 клинических визита: при включении в исследование, а также через 1, 3 и 6 мес. от начала терапии. Дополнительная терапия (α -адреноблокаторы либо β -адреноблокаторы) назначалась, если через 1 мес. не достигались целевые уровни АД. В частности, больных, которые не достигали целевое АД, приглашали на дополнительный визит в клинику через 30 сут. после дополнительного назначения третьего АГП (через 2 мес. от начала исследования). Если АД, по-прежнему, превышало целевой уровень, пациент мог быть исключен из исследования по клиническим показаниям. На каждом визите оценивались АД, частота сердечных сокращений (ЧСС), наличие побочных эффектов (ПЭ), клиническая симптоматика и приверженность терапии. АД измерялось с помощью стандартного ртутного сфигмоманометра, через ~ 24 ч после последнего приема препарата. На основании двух измерений, выполненных с интервалом 3 мин, в положении сидя, рассчитывался

Таблица 1

Причины почечной недостаточности	
Сосудистая нефропатия	76
Интерстициальная нефропатия / пиелонефрит	34
Диабетическая нефропатия	20
Гломерулонефрит	14
Другие причины	12
Причина неизвестна	13

средний клинический уровень АД. ЧСС определялась на основании измерения пульса на лучевой артерии в течение 30 с.

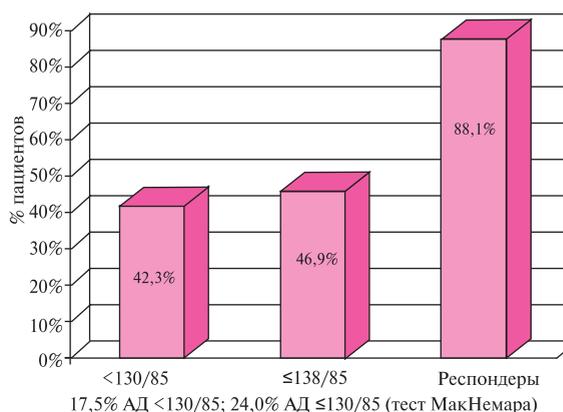
В соответствии с протоколом, измерение уровня Кр. сыворотки выполнялось по стандартной методике в каждом центре, при каждом визите. Клиренс креатинина оценивался с учетом суточного объема мочи. Для оценки протеинурии или микроальбуминурии (МАУ) также проводился сбор суточной мочи. Биохимический анализ крови включал определение уровней холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), глюкозы, уратов и электролитов. Развернутый анализ крови выполняли при каждом визите.

Компьютеризированный статистический анализ данных включал расчет средних величин, представленных ниже в виде среднего значения и одного стандартного отклонения. Различия между непрерывными переменными сравнивались с помощью парного t-теста Стьюдента. Различия между переменными, выраженными в виде процентов, сравнивались с помощью парного теста МакНемара. Различия считались статистически достоверными при значениях $p < 0,05$; все значения p представлены для двусторонних критериев.

Результаты

28 участников были исключены из анализа из-за нарушений протокола на этапе набора пациентов в исследование. Полностью протокол исследования был выполнен 175 пациентами: 92 мужчины, 82 женщины (средний возраст $63,9 \pm 11,0$ лет). Избыточная масса тела (МТ) отмечалась у 95 (54,3 %) участников: индекс МТ (ИМТ) ≥ 25 и < 30 кг/м², в то время как 45 человек (25,7 %) страдали ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²). 29 участников были курильщиками.

Причины ПН представлены в таблице 1. У 42 больных имел место сахарный диабет (СД): 2 типа (СД-2) у 39, 1 типа (СД-1) — у 3 человек. У 46 больных регистрировалась протеинурия ≥ 500 мг/сут. Начальная стадия ХПН — клиренс креатинина < 80 мл/мин и > 50 мл/мин, была выявлена у 50 (28,6%) больных. Умеренно выраженная ХПН: клиренс креатинина < 50 и ≥ 25 мл/мин, —



Примечание: $p < 0,001$ по сравнению с 1.

Рис. 1 % пациентов с контролируемым АД и респондеров на терапию в конце периода наблюдения.

у 103 (58,9 %) больных. Выраженная ХПН: клиренс креатинина < 25 мл/мин — у 22 (12,6 %) пациентов.

В целом, 43 больных прервали участие в исследовании из-за: ПЭ ($n=1$), недостаточной приверженности терапии ($n=1$), высокого уровня АД, несмотря на лечение ($n=26$), недостаточной приверженности протоколу исследования ($n=10$), терминальной ПН ($n=1$) и невозможности дальнейшего наблюдения ($n=4$). У 4 больных отмечались неблагоприятные явления во время периода наблюдения: эректильная дисфункция ($n=1$); недержание мочи ($n=1$); сухость во рту; эозинофилия ($n=1$). Никто из пациентов не жаловался на отеки нижних конечностей или чувство тяжести в ногах; при объективном обследовании также не было выявлено периферических отеков. У больных, не выполнивших полностью протокол исследования, у 3 человек отмечались ПЭ: гиперемия лица ($n=2$); неспецифические жалобы ($n=1$). Эти пациенты были включены в анализ частоты ПЭ.

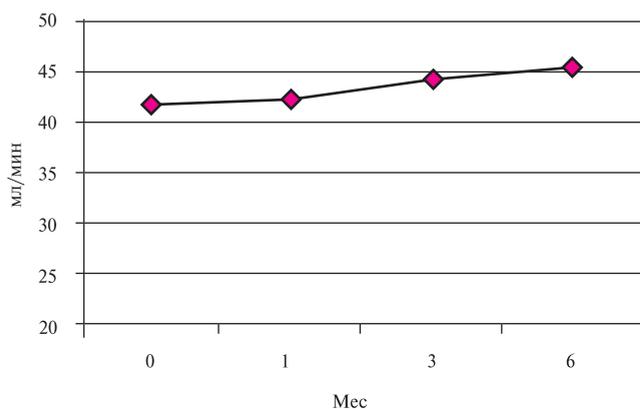
Через 1 мес. лечения лерканидипином уровни САД и ДАД достоверно ($p < 0,001$) снизились со $162,0 \pm 16,6 / 93,2 \pm 8,3$ мм рт.ст. исходно до $142,8 \pm 15,5 / 83,1 \pm 8,1$ мм рт.ст. Аналогичные результаты были получены через 3 и 6 мес. терапии (таблица 2). Через 6 мес. среднее снижение АД, по сравнению с исходным уровнем, достигало $-29,8 / -14,5$ мм рт.ст. (относительное снижение $18,0 / 15,1$ %). На фоне лечения ЧСС (таблица 2) практически не изменилась, по сравнению с исходным уровнем. Через 6 мес. терапии АД нормализовалось у 42,3 % больных, в то время как 46,9 %

Таблица 2

Динамика АД

	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.	ЧСС, уд./мин
Исходно	$162,0 \pm 16,6$	$93,2 \pm 8,3$	$76,3 \pm 10,3$
1 мес.	$142,8 \pm 15,5$	$83,1 \pm 8,1$	$76,2 \pm 10,3$
3 мес.	$135,2 \pm 12,1$	$78,7 \pm 6,6$	$75,4 \pm 10,8$
6 мес.	$131,6 \pm 11,6$	$78,2 \pm 6,4$	$74,7 \pm 9,8$

Примечание: $p < 0,001$ по сравнению с исходным уровнем.



Примечание: (p=0,019).

Рис. 2 На фоне терапии лерканидипином клиренс креатинина продолжает увеличиваться.

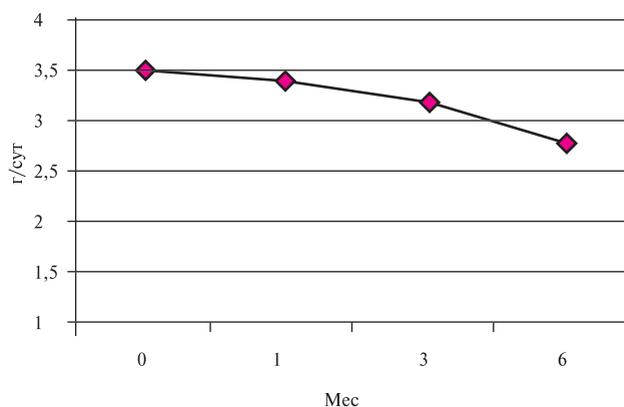
пациентов требовалось назначение третьего АГП (рисунок 1).

Терапия лерканидипином не сопровождалась существенными изменениями различных гематологических параметров, оцененных в исследовании. Динамика биохимических показателей представлена в таблице 3. Через 6 мес. уровни ХС (p=0,001) и ТГ (p=0,018) достоверно снизились. По сравнению с исходными данными, на фоне лечения не отмечалось увеличения числа пациентов с теми или иными изменениями гематологических показателей. Спустя 6 мес. клиренс креатинина достоверно увеличился (p=0,019) (рисунок 2). Не было отмечено изменений уровня Кр. плазмы и мочи. К окончанию периода наблюдения выраженность протеинурии достоверно уменьшилась — $2,8 \pm 2,8$ г/сут. по сравнению с исходным уровнем — $3,5 \pm 3,2$ г/сут. (p=0,0155) (рисунок 3).

Обсуждение

Выполненное исследование показало, что у пациентов с патологией почек дАК лерканидипин является безопасным и эффективным АГП с минимальной частотой ПЭ. Также было продемонстрировано, что при средних сроках наблюдения этот дАК улучшает функцию почек и уменьшает протеинурию при сочетании с препаратами, блокирующими на различных этапах эффекты ангиотензина.

АК являются широко используемыми АГП. Частота их применения значительно выросла, начиная с 1980-х гг. Популярность этих препаратов объясняется целым рядом причин, в т.ч. доказанной антигипертензивной активностью и метаболической нейтральностью [12]. Многочисленные проспективные исследования по сравнению АК с плацебо и активными препаратами были обобщены в мета-анализе 1999г [13]. Этот мета-анализ продемонстрировал сопоставимое снижение заболеваемости и смертности на фоне терапии АК, диуретиками, β -адреноблокаторами и ИАПФ. Другой, не так давно выполненный мета-анализ, показал,



Примечание: (p=0,015).

Рис. 3 При добавлении лерканидипина к терапии ИАПФ / АРА протеинурия достоверно уменьшается через 6 мес.

что АК предотвращают инсульт более эффективно, чем препараты других классов [14]. В частности, у пациентов с диабетической нефропатией АРА не отличались от АК в отношении снижения заболеваемости и смертности [15].

Несмотря на их антигипертензивную эффективность, дАК нередко вызывают ПЭ, приводящие к прекращению терапии либо переходу на препараты другого класса. Лерканидипин является новым препаратом, с высокими липофильностью и сосудистой селективностью, что обеспечивает его постепенный, продолжительный антигипертензивный эффект [7-9,16-18]. Во всех вышеуказанных исследованиях переносимость лерканидипина была хорошей, и превышала таковую для других дАК. Наиболее частым ПЭ дигидропиридинов являются отеки нижних конечностей, по-видимому, связанные с артериальной дилатацией, повышением интракапиллярного давления и поступлением жидкости из внутрисосудистого пространства в интерстиций [19]. По сравнению с амлодипином и лацидипином, лерканидипин продемонстрировал меньшую частоту отеков нижних конечностей у пациентов с эссенциальной АГ [8]. В настоящем исследовании частота отеков и других ПЭ, связанных с периферической вазодилатацией, была крайне низкой, несмотря на наличие протеинурии у значительной части пациентов (как известно, протеинурия предрасполагает к развитию отеков). Связанные с вазодилатацией отеки на фоне приема дАК хорошо отвечают на терапию препаратами, расширяющими посткапиллярные сосуды, такими как ИАПФ и АРА [20,21]. Комбинация лерканидипина и этих препаратов в настоящем исследовании могла повлиять на полученные результаты.

Хорошо известно, что снижение АД, вне зависимости от класса АГП, замедляет прогрессирование патологии почек [22-27]. Кроме того, ИАПФ и АРА обладают дополнительным нефропротективным эффектом, независимо от их антигипертензив-

Таблица 3

Динамика биохимических показателей

	Исходно	1 мес.	3 мес.	6 мес.	Единицы
Кр.	1,9±0,5	1,9±0,5	1,8±0,5	1,9±0,6	мг/дл
Мочевина	68,0±31,3	69,7±28,5	73,2±30,3	69,2±31,8	мг/дл
Ураты	7,2±1,8	7,0±1,6	6,9±1,7	6,9±1,6	мг/дл
ХС	221±47	216±41	218±38	211±35 ^a	мг/дл
ТГ	140±51	137±53	139±49	134±45 ^b	мг/дл
Глюкоза	109±34	109±33	103±20	108±34	мг/дл
Na	141±2,7	141±2,7	141±2,6	141±2,3	ммоль/л
K	4,7±0,5	4,7±0,5	4,7±0,5	4,7±0,5	ммоль/л
Ca	9,5±0,5	9,5±0,5	9,5±0,6	9,4±0,5	мг/дл
клиренс креатинина	41,8±16,0	42,6±17,7	44,6±17,5	45,8±18,0 ^c	мл/мин

Примечание: ^ap=0,001 по сравнению с исходным уровнем; ^bp=0,018 по сравнению с исходным уровнем; ^cp=0,019 по сравнению с исходным уровнем.

ного действия [15,25-30]. С этих позиций, в исследовании прием этих препаратов был этически обусловлен.

Результаты данного исследования следует интерпретировать с учетом его возможных ограничений. В частности, число включенных в исследование пациентов было относительно небольшим; функция почек оценивалась по клиренсу креатинина, а не по более точному показателю — скорости клубочковой фильтрации (СКФ); дизайн исследования был открытым, а не двойным слепым, плацебо-контролируемым. Использование клиренса креатинина в качестве маркера функции почек является одним из ограничений исследования. Хотя этот показатель и считается менее точным, чем СКФ, в ряде недавних исследований было показано, что клиренс креатинина является надежным предиктором снижения почечной функции [31,32]. Таким образом, несмотря на ограниченные возможности клиренса креатинина как маркера функции почек, полученные данные можно считать достаточно надежными и информативными.

Доказательная база для протективных эффектов АК в настоящий момент невелика. В исследовании SYST-EUR (Systolic hypertension — Europe) был продемонстрирован протективный эффект АК, по сравнению с плацебо, у пациентов с АГ, в т.ч. у больных с СД и протеинурией [33]. Терапия верапамилом уменьшала протеинурию и замедляла прогрессирование ПН у афроамериканцев с диабетической нефропатией [34]. Результаты исследования INSIGHT (International Nifedipine GITS Study Intervention as a Goal in Hypertension Treatment) позволяют предположить, что АГТ нифедипином ГИТС также обладает ренопротективным эффектом, более выраженным, чем таковой для тиазидных диуретиков [35]. Полученные результаты, согласующиеся с данными других интервенционных исследований, свидетельствуют о том, что долгосрочная терапия дАК длительного действия обладает специфическим нефропротективным эффектом, который не зависит от влияния на уровень АД. С другой

стороны, в ряде исследований с использованием АК амлодипина не было отмечено нефропротективного эффекта у больных с диабетической и недиабетической патологией почек [15,30,36].

Было высказано предположение о том, что АК могут улучшать функцию почек, нарушенную вследствие предшествующей терапии ИАПФ. Следует отметить, что все пациенты в данном исследовании принимали ИАПФ или АРА до начала терапии лерканидипином.

С теоретической точки зрения, нефропротективный эффект АК не может объясняться их влиянием на почечную микроциркуляцию (МЦ), т. к. они преимущественно расширяют афферентные клубочковые артериолы. Это не способствует устранению клубочковой гипертензии — ведущему механизму протективного действия ИАПФ и АРА [37]. В то же время есть сообщения о том, что лерканидипин расширяет эфферентные артериолы у крыс со спонтанной АГ [38]. Кроме того, нефропротекцию можно объяснить не только снижением внутриклубочкового капиллярного давления, но и другими механизмами. АК способны предотвращать прогрессирование почечной дисфункции за счет ослабления воздействия митогенных эффектов факторов роста [39], изменения макромолекулярного транспорта и депонирования в мезангии, подавления почечных эффектов эндотелина и снижения синтеза свободных радикалов [37].

Другой причиной различия нефропротективного действия отдельных классов АГП может быть различная выраженность их антипротеинурического действия. Известно, что уменьшение протеинурии у лиц с СД-1 и СД-2 ассоциируется с замедлением прогрессирования нарушения функции почек [25-27]. Лишь у пациентов с уменьшением протеинурии было зарегистрировано замедление прогрессирования диабетической нефропатии [40]. В то же время два других мета-анализа продемонстрировали отсутствие корреляции между уменьшением протеинурии

на фоне приема ИАПФ и выраженностью снижения АД [25,26]. Таким образом, эти и другие исследования позволяют предположить у ИАПФ и недигидропиридиновых АК наличие антипротеинурического эффекта, не объясняющегося исключительно снижением АД [25-27,41]. Сочетание ИАПФ с недигидропиридиновыми АК либо дАК может привести к еще более выраженному уменьшению протеинурии [42,43]. Эта гипотеза нашла поддержку в результатах настоящего исследования, показавшего более выраженное уменьшение протеинурии при сочетании лерканидипина с ИАПФ или АРА.

Благодарность

Исследование было выполнено при грантовой поддержке Recordati-Spain (Мадрид, Испания).

Литература

1. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996; 334: 13-8.
2. Rostand SG, Brunzell JD, Cannon RO, Victor RG. Cardiovascular complications in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2: 1053-8.
3. Shulman NB, Ford CE, HalL WO, et al. Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the hypertension detection and follow-up program. The hypertension detection and follow-up program cooperative group. *Hypertension* 1989, 13 (Suppl 5), I180-93.
4. Samuelsson O, Wilhelmson 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.
5. Ruilope LM, Campo C, Rodriguez-Artalejo F, et al. Blood pressure and renal function: therapeutic implications. *J Hypertens* 1996; 14: 1259-63.
6. Mandhavan S, Stockwell D, Cohen H, Alderman MH. Renal function during antihypertensive treatment. *Lancet* 1995; 345: 749-51.
7. 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.
8. Leonetti G, Magnani B, Pessina AC, et al., COHORT Study Group, Tolerability of long-term treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives, *Am J Hypertens* 2002; 15: 932-40.
9. DiGiorgio LA, Orlandini F, Malasorna P, Zappa A. A double-blind cross-over study of lercanidipine versus amlodipine in the treatment of mild-to-moderate essential hypertension. *Curr Ther Res* 1999; 60: 511-20.
10. Tobbe S, Epstein M. The use of calcium antagonists in the treatment of hypertensive persons with kidney disease. *Curr Hypertens Rep* 2002; 4: 191-4.
11. Bitar R, Flores O, Reverte M, et al. Beneficial effect of verapamil added to chronic ACE inhibitor treatment on renal function in hypertensive elderly patients. *Int Urol Nephrol* 2000; 32(2): 165-9.
12. Messerli FB. Calcium antagonists in hypertension: from hemodynamics to outcomes. *Am J Hypertens* 2002; 15 (Pt2): 945-75.
13. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. Blood pressure lowering treatment trialists' collaboration. *Lancet* 2000; 356: 1955-64.
14. Opie LI-I, Schall R. Evidence-based evaluation of calcium channel blocker for hypertension: equality of mortality and cardiovascular risk relative to conventional therapy. *JACC* 2002; 39: 315-22.
15. 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.
16. Rengo F, Romis L. Activity of lercanidipine in double-blind comparison with nitrendipine in combination treatment of patients with resistant essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29(Suppl. 2): 554-8.
17. 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.
18. Barbagallo M, Barbagallo G, Sangiorgi, Efficacy and tolerability of lercanidipine in monotherapy in elderly patients with isolated systolic hypertension. *Aging Clin Exp Res* 2000; 12: 375-9.
19. Messerli FI-I. Vasodilatory edema: a common side effect of antihypertensive therapy. *Am J Hypertens* 2001; 14: 978-9.
20. Hanson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al. STOP-I-Hypertension-2 study group, 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: 1751-6.
21. Messerli FB, Oparil S, Feng Z. Comparison of efficacy and side effects of combination therapy of angiotensin-converting enzyme inhibitor (benazepril) with calcium antagonists (either nifedipine 01' amlodipine) versus high-dose calcium ntagonists monotherapy for systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1182-7.
22. Parving RH. The impact of hypertension and antihypertensive treatment on the course and prognosis of diabetic nephropathy. *J Hypertens* 1990; 8: 5187-91.
23. Peterson JE, Adler S, Burkart LM, et al. Blood pressure control, proteinuria and the progression of renal disease: the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 1995; 123: 754-62.
24. Toto RD, Mitchell NC, Smith RO. "Strict" blood pressure control and progression of renal disease in hypertensive nephrosclerosis. *Kidney Int* 1995; 48: 851-9.
25. Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemrnelde MH, et al. Antiproteinuric effect of blood pressure lowering agents: a meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1963-74.

26. MaId DD, Ma IZ, Louis TA, Kasiske BL. Long-term effects of antihypertensive agents on proteinuria and renal function. Arch Intern Meet 1995; 155: 1073-80.
27. Weidmann P, Schneider M, Bohlen L. Therapeutic efficacy of different anti-hypertensive drugs in human diabetic nephropathy: an updated metaanalysis. Nephrol Dial Transplant 1995; 10(Suppl. 9): 39-45.
28. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension and Renal Disease, 1995 Update of the working group reports on chronic renal failure and renovascular hypertension. Arch Intern Med 1996; 156: 1938-47.
29. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effect of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001; 345: 861-9.
30. Parving III-I, Lehnert I-I, Brochner-Mortensen I, et al. For the study group Irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. N Engl J Med 2001; 345: 870-8.
31. Kesteloot H, Joossens IV. On the determinants of the creatinine clearance: a population study. J Hum Hypertens 1996; 10: 245-9.
32. Lemann J, Bidani A, Bain RP. Collaborative Study Group, Use of serum creatinine to estimate glomerular filtration rate in health and curly diabetic nephropathy. Am J Kidney Dis 1990; 16: 236-43.
33. Voyaki SM, Staessen JA, Thijs L, et al. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators, Follow-up of renal function in treated and untreated older patients with isolated systolic hypertension. J Hypertens 2001; 19: 511-9.
34. Bakris GL, Mangrum A, Copley JE, et al. Effect of calcium channel or B-blockade on the progression of diabetic nephropathy in African Americans. Hypertension 1997; 29: 744-50.
35. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the international nifedipine GITS study: intervention as a goal in hypertension treatment (INSIGHT). Lancet 2000; 356: 366-72.
36. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, et al. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 285: 2719-28.
37. Epstein M. Calcium antagonists and renal protection: emerging perspective. J Hypertens 1998; 16(Suppl. 4): S17-25.
38. Sabbatini M, Leonardi A, Testa R, et al. Effect of calcium antagonists on glomerular arterioles in spontaneously hypertensive rats. Hypertension 2000; 35: 775-9.
39. Schultz P, Raji L. Inhibition of human mesangial cell proliferation by calcium channel blockers. Hypertension 1990; 15(Suppl. 1): 76-80.
40. Hebert LA, Bain RP, Venne D, et al. Collaborative Study Group, Remission of nephrotic range proteinuria in type I diabetes. Kidney Int 1994; 46: 1688-93.
41. Bakris GL, Williams B. ACE inhibitors and calcium antagonists alone or combined: is there a difference on progression of diabetic renal disease? J Hypertens 1995; 13 (Suppl 2): S95-101.
42. Bakris GL, Weir MR, DeQuattro V, et al. Effects of an ACE inhibitor/calcium antagonists combination on proteinuria in diabetic nephropathy. Kidney Int 1998; 54: 1283-9.
43. The effects of an ACE inhibitor and a calcium antagonists on the progression of renal disease: the nephross study. Nephrol Dial Transplant 2001; 16: 2158-66.

Поступила 07/04-2010