

О.С. Ларін, К.О. Зуєв, В.І. Паньків, Т.Ю. Юзвенко, Г.А. Кидалова, Д.Г. Когут, Т.І. Дашук

ВИВЧЕННЯ НЕФРОПРОТЕКТОРНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ІРБЕСАРТАНУ У ХВОРИХ ІЗ ДІАБЕТИЧНОЮ НЕФРОПАТІЄЮ

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

ВСТУП

У зв'язку з істотним збільшенням тривалості життя хворих на цукровий діабет (ЦД) сьогодні на перший план виходить профілактика його ускладнень і підвищення якості життя. Діабетична нефропатія є одним із поширених ускладнень ЦД й однією з провідних причин виникнення хронічної ниркової недостатності (ХНН) у світі [1]. Хворі на ХНН мають високий серцево-судинний ризик, високу смертність і знижену якість життя. До того ж, замісна ниркова терапія характеризується високою вартістю. Тому наразі існує нагальна потреба у розробці методів профілактики кінцевої стадії діабетичної хвороби нирок.

За сучасними уявленнями про патогенез діабетичної нефропатії, провідним механізмом поступової втрати ниркових клубочків є гломерулярна гіперфільтрація, що характеризується збільшенням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) і ниркового плазмобігу [2]. Збільшення внутрішньогломерулярного тиску є причиною ураження ниркового фільтру з виникненням альбумінурії, протеїнурії з подальшим розвитком гломерулосклерозу та ХНН [3]. Виникнення гломерулярної гіперфільтрації пов'язують зі спазмом виносної артеріоли ниркових клубочків і розширенням приносної артеріоли *rete mirabile* нирок внаслідок розвитку дисфункції ендотелію [4]. Описано багато чинників, що спричиняють розвиток ендотеліальної дисфункції стінки артеріол і капілярів ниркових клубочків за ЦД. Асептичне запалення в ендотелії, підвищена тромбогенність, порушення балансу між вазоконстрикторними й вазодилітаторними медіаторами – це ті чинники, які визначають прогноз ураження ниркових клубочків [5-7].

Оцінка прогнозу ураження нирок у хворих на ЦД ґрунтується на аналізі змін ШКФ, а також екскреції альбуміну з сечею. Поява альбумінурії дозволяє діагностувати діабетичну нефропатію III стадії за класифікацією С.Е. Mogensen [8]. Розрахункові методи визначення ШКФ дають уявлення лише про її базальний рівень [9-11].

Проте відомо, що базальний рівень ШКФ є інтегральним показником стану нирок, що дозволяє констатувати лише їх певний функціональний стан. Але показник базальної ШКФ не дозволяє визначити механізми підтримання фільтруючої здатності нирок. Залишається незрозумілим, чи підтримується ШКФ за рахунок гіперфільтрації на тлі гіперфункції (резервні можливості нирок є високими), чи за рахунок гіперфільтрації на тлі гіпофункції (резервні можливості нирок знижені або відсутні) [12].

1983 року J.P. Bosch і співавторами було запропоновано протеїнтollerантний тест для визначення резерву гломерулярної фільтрації під впливом перорального навантаження білком [13-15]. Даний тест ґрунтується на спостереженні збільшення ШКФ у відповідь на білкове навантаження. Різницю між стимульованою навантаженням і базальною ШКФ прийнято називати функціональним нирковим резервом (ФНР). За різниці $\geq 10\%$ ФНР вважається збереженим, за ФНР у межах від 5% до 10% – зниженим, а за $\leq 5\%$ констатується відсутність ФНР [13]. Вважається, що саме за рівнем ФНР можна зробити висновок про функціональний стан нирок, який залежить від ступеня гіперфільтрації у гломерулах і резервних можливостей збільшення ШКФ у відповідь на навантаження.

Крім методу стимуляції ШКФ за допомогою навантаження протеїном, існують також інші методики визначення ФНР: шляхом введення глюкагону, введення розчину амінокислот, дофаміну, водно-сольового та фізичного навантаження [16, 18, 27]. Але громіздкість цих методик не дозволяє широко їх застосовувати у повсякденній практиці.

Для проведення пероральної стимуляції білком у протеїнтollerантному тесті необхідно мати певну кількість вареної яловичини, що не завжди доступно в умовах стаціонару, а тим більше в амбулаторних умовах. Ми запропонували спрощену методику протеїнтollerантного тесту, в якому стимуляція відбувається за допомогою

перорального приймання розчиненої у воді інстантизованої суміші молочного протеїну, яка зазвичай використовується у спортивному харчуванні. Такий спосіб стимуляції дозволяє стандартизувати кількість введеного в організм протеїну. Запропонований нами метод білкового навантаження для визначення ФНР є дещо подібним до застосовуваного раніше способу А.И. Гоженко і співавт. (2001 р.), проте відрізняється спрощеним алгоритмом визначення та меншими витратами на його проведення [19].

Визначаючи ФНР перед початком і після терапевтичного втручання, можна робити висновки про ефективність лікування за впливом на рівень гіперфільтрації в ниркових гломерулах. Метод вивчення ФНР застосовувався раніше для вивчення ефективності інгібітору ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) каптоприлу у хворих із діабетичною нефропатією [20], еналаприлу у хворих із гіпертонічною хворобою [21], проте у доступній літературі досліджень ефективності блокаторів рецепторів до ангіотензину II типу (БРА) у хворих на ЦД за визначенням ФНР ми не знайшли.

Метою дослідження було визначення змін функціонального ниркового резерву у хворих на ЦД 2-го типу, ускладнений діабетичною нефропатією на стадії мікроальбумінурії, під впливом терапії блокатором рецепторів до ангіотензину ірбесартаном порівняно з терапією блокатором кальцієвих каналів амлодипіном, а також порівняння ефективності цих препаратів щодо показників глікемічного контролю, ліпідів крові, морфометричних показників та параметрів добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ).

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Обстежено 60 хворих із діагностованим за критеріями ВООЗ (2006) ЦД 2-го типу [21] віком 50-70 років. Індекс маси тіла (ІМТ) становив 25-40 кг/м². Пацієнти мали м'яку артеріальну гіпертензію (офісний артеріальний тиск (АТ) у положенні хворого сидячи $\geq 135/85$ мм рт. ст.) або отримували антигіпертензивну терапію. Мікроальбумінурія становила 30-299 мг/добу. Вміст креатиніну у сироватці крові становив ≤ 139 мкмоль/л. Розрахункова ШКФ була ≤ 60 мл/хв./1,73 м². В усіх хворих виявлено діабетичну ретинопатію.

Терапію призначали незалежно від вихідного рівня ФНР у відповідності до умов клінічної практики та відповідних рекомендацій з лікування [22].

Усі 60 хворих підписали добровільну інформовану згоду на участь у дослідженні.

Критеріями відбору пацієнтів також були відсутність ЦД 1-го типу, підвищеної чутливості до ірбесартану, амлодипіну або компонентів препаратів, симптоматичної артеріальної гіпертензії (хвороба або синдром Іценка-Кушинга, феохромоцитома, первинний гіперальдостеронізм тощо) за виключенням ренопривної в анамнезі, інших вроджених або набутих захворювань нирок, що можуть впливати на результати дослідження, онкологічного захворювання за виключенням базаліоми, інфекції сечовивідних шляхів, вагітності або грудного годування; інших захворювань або клінічних станів, що можуть перешкоджати участі в дослідженні згідно з протоколом.

Дослідження було відкритим, рандомізованим, порівняльним, у паралельних групах.

Відібраних пацієнтів було рандомізовано на 2 рівні за кількістю (n=30) групи для отримання терапії ірбесартаном (Ірбетан, виробництва ПАТ "Київський вітамінний завод") і амлодипіном. Група амлодипіну вважалася групою порівняння і була введена з огляду на великий ступінь ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та діабетичною нефропатією без антигіпертензивної терапії. Характеристики груп наведено у табл. 1.

Пацієнти, які на момент включення в дослідження приймали для зниження артеріального тиску препарати з груп інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ), блокаторів рецепторів до ангіотензину (БРА), прямих інгібіторів реніну або блокаторів кальцієвих каналів, проходили 10-денний період відмивки, впродовж якого будь-які препарати з цих груп відмінялися, та у подальшому препарати цих груп не застосовувалися. Впродовж усього терміну дослідження артеріальний тиск контролювався за допомогою інших антигіпертензивних препаратів, окрім моксонідину.

Період лікування тривав 12 тижнів. Дозування ірбесартану проводилось у діапазоні від 150 до 300 мг один раз на добу з корекцією дози, в разі недостатнього антигіпертензивного ефекту, кожні 2 тижні до досягнення цільового АТ $\leq 130/80$ мм. рт. ст. Наприкінці дослідження всі пацієнти групи ірбесартану отримували препарат у дозі 300 мг. Дозування амлодипіну проводилось у діапазоні від 5 до 10 мг один раз на добу з корекцією дози в разі недостатнього антигіпертензивного ефекту до досягнення цільового АТ $\leq 130/80$ мм. рт. ст. Корекція дози відбувалася, в разі необхідності, кожні 2 тижні. У випадках, коли антигіпертензивний ефект був

Характеристика пацієнтів у досліджуваних групах

Параметр	Група	ірбесартан (M±m), n=30	амлодипін (M±m), n=30	p
Вік (роки)		61,67	59,58	>0,05
Стать (ч/ж)		14/16	14/16	
Тривалість ЦД (роки)		9,5±0,79	10,1±0,79	>0,05
Вага (кг)		86,76±2,68	90,3±2,25	>0,05
ІМТ (кг/м ²)		31,4±0,75	31,02±0,66	>0,05
Окружність талії (см)		107,9±2,16	103,1±1,57	>0,05
HbA1c (%)		9,4±0,36	10,3±0,34	<0,01
Альбумін у добовій сечі (мг/добу)		98,13±9,7	98,7±8,81	>0,05
Креатинін крові (ммоль/л)		0,085±0,002	0,082±0,002	<0,001
ШКФ розрахункова (мл/хв/1,73 м ²)		72,2±2,06	79,1±3,63	>0,05
Загальний холестерин (ммоль/л)		5,6±0,16	4,87±0,21	<0,01
Тригліцериди (ммоль/л)		2,39±0,16	2,73±0,39	<0,02
ЛПНЩ (ммоль/л)		4,04±0,16	3,04±0,17	<0,01
ЛПВЩ (ммоль/л)		1,08±0,05	1,07±0,04	>0,05
Офісний систолічний АТ (мм рт. ст.)		159±19	158±18	>0,05
Офісний діастолічний АТ (мм рт. ст.)		88±10	88±10	>0,05
Інсулінотерапія (% пацієнтів)		16,7±0,45	16,9±0,33	>0,05
Метформін (% пацієнтів)		95,5±0,5	98,5±0,5	>0,05
Діабетична ретинопатія (% пацієнтів)		100	100	
Тютюнопаління (% пацієнтів)		12	10	>0,05

недостатнім, до основної терапії додавали антигіпертензивні препарати інших груп, окрім засобів, що впливають на РАС, блокаторів кальцієвих каналів і моксонідину.

Наприкінці дослідження 90% пацієнтів із групи ірбесартану отримували додатково до основного препарату діуретик (індапамід пролонгованого вивільнення 1,5 мг 1 раз на день). У групі амлодипіну наприкінці дослідження індапамід пролонгованого вивільнення у тій же дозі приймали 93% пацієнтів. Усім хворим на початку дослідження призначали симвастатин у дозі 40 мг на добу, а також ацетилсаліцилову кислоту в дозі 75-150 мг на добу. Доза цукрознижувальних препаратів не змінювалася впродовж спостереження.

Глікований гемоглобін визначали хроматографічним методом на апараті D-10 фірми BIO-RAD (США) за допомогою реактиву D-10 Hemoglobin Testing System, Dual Program Recorder Pack (Франція). Ліпіди крові, креатинін крові, креатинін сечі та альбумін сечі визначали колориметричним методом на автоматичному біохі-

мічному аналізаторі Sapphire-400, Tokio Boek L.T.D. за допомогою реактиву Elitech diagnostics виробництва Seppin S.A.S. (Франція).

Усім пацієнтам на початку й наприкінці лікування визначали вагу, зріст, окружність талії, а також проводили добовий моніторинг артеріального тиску впродовж 24 годин на приладі Cardio Tens (Meditech, Угорщина). Вивчали такі показники: середньодобовий систолічний АТ (САТср., мм рт. ст.), середньодобовий діастолічний АТ (ДАТср., мм рт. ст.), систолічний АТ максимальний (САТmax, мм рт. ст.), систолічний АТ мінімальний (САТmin, мм рт. ст.), діастолічний АТ максимальний (ДАТmax, мм рт. ст.), діастолічний АТ мінімальний (ДАТmin, мм рт. ст.), пульсовий АТ (ПАТ, мм рт. ст.), середньодобову частоту серцевих скорочень (ЧССср, уд./хв.), максимальну ЧСС (ЧССmax, уд./хв.), мінімальну ЧСС (ЧССmin, уд./хв.), середньодобовий індекс (DI, %), добовий ритм АТ (тип), стандартне відхилення в активний період (SDакт, мм рт. ст.), стандартне відхилення у пасивний період (SDпас, мм рт. ст.), індекс терміну гіпертензії

для середнього АТ (Ср. АТ Hidx, %), індекс терміну гіпертензії для систолічного АТ в активний період (САТакт. Hidx, %), індекс терміну гіпертензії для систолічного АТ у пасивний період (САТпас. Hidx, %), індекс терміну гіпертензії для діастолічного АТ в активний період (ДАТакт. Hidx, %), індекс терміну гіпертензії для діастолічного АТ у пасивний період (ДАТпас. Hidx, %), подвійний добуток.

Пацієнтам досліджуваної групи та групи порівняння на початку й наприкінці періоду спостереження проводили протеїнолітерантний тест за розробленою у ході досліджень методикою. Відмінність запропонованої нами методики від методу J.P. Bosch і співавт. (1983) полягає у застосуванні замість вареної яловичини розведеної у воді суміші швидко розчинного (інстантизованого) білка з молочної сироватки "Ванситон ультра про" виробництва ТОВ "ДелМас" (Україна). Також було скорочено кількість відборів крові для визначення вмісту креатиніну з двох до одного у зв'язку з відсутністю впливу на кінцеві результати тесту, а також з метою зменшення кількості венепункцій.

Порівняння вибіркового середнього проводили за допомогою критерію Стьюдента для малих вибірок. Для перевірки типу розподілу на відповідність закону Гауса (нормальність вибірки) використовували параметри асиметрії та ексцесу [23]. Було встановлено, що всі отримані дані відповідають нормальному розподілу. Для розрахунків використовували програму MS Excel 2007.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Як видно з табл. 1, на початку дослідження порівнювані групи були порівнянними за віком, статтю, тривалістю перебігу ЦД, отримуваною цукрознижувальною терапією, рівнем добової екскреції альбуміну з сечею, а також морфометричними показниками і показниками офісного АТ. Проте спостерігалися вірогідні відмінності у показниках глікованого гемоглобіну (рівень HbA1c був на 0,94% вищим у групі амлодипіну), ліпідів крові (вміст загального холестерину був на 0,72 ммоль/л більшим у групі ірбесартану, тригліцеридів – на 0,33 ммоль/л у групі амлодипіну, ЛПНЩ – на 1,0 ммоль/л у групі амлодипіну). Отже, пацієнти обох груп були декомпенсованими за показниками глікемічного контролю, ліпідів крові та артеріального тиску. Крім того, обстежені мали істотно знижені резервні функціональні можливості нирок, які визначали за зниженням приросту ШКФ менше, ніж на 5% у відповідь на білкову навантаження:

4,02±3,9% у групі ірбесартану і 2,8±3,6% у групі амлодипіну, $p>0,05$.

Зміни досліджуваних показників після 12 тижнів лікування ірбесартаном та амлодипіном наведено у табл. 2.

У групі ірбесартану відзначено вірогідне збільшення ФНР майже у 6 разів, а у групі амлодипіну – невірогідне збільшення ФНР лише на 3,6%, рівень ФНР у групі ірбесартану наприкінці періоду лікування був на 72,8% вищим, ніж у групі амлодипіну ($p<0,01$).

У групі ірбесартану відбулося вірогідне зниження добової альбумінурії на 43%, водночас у групі амлодипіну – деяке її збільшення. Альбумінурія в групі ірбесартану наприкінці періоду лікування була на 44,8% нижчою, ніж у групі амлодипіну ($p<0,05$). Відзначено також вірогідне збільшення креатиніну крові на 6% у групі ірбесартану та на 0,7% у групі амлодипіну ($p<0,002$). Зміни розрахункової ШКФ перед початком і після лікування були невірогідними. Ці результати свідчать про високу ефективність ірбесартану у зменшенні рівня гіперфільтрації у ниркових клубочках і відновленні функціонального стану нирок.

Відзначено позитивні зміни рівня HbA1c в обох групах, проте з більшою позитивною динамікою в групі ірбесартану (зниження на 1,1%) порівняно з групою амлодипіну (зниження на 0,29%). Різниця між групами після лікування була вірогідною та склала 21,3%.

Також відбулося зменшення ваги, ІМТ та окружності талії у пацієнтів групи ірбесартану, але воно не було вірогідним. У групі амлодипіну ці показники не знижувалися або навіть підвищувалися.

В обох групах виявлено позитивні зміни показників ліпідного спектра крові. Так, наприкінці періоду лікування у пацієнтів, які приймали ірбесартан, відзначено вірогідне зниження рівня тригліцеридів на 20,9%, а у групі амлодипіну – на 11,7%. Даний показник у групі ірбесартану наприкінці періоду лікування був на 27,5% нижчим, ніж у групі амлодипіну ($p<0,001$).

Також знайдено вірогідне підвищення рівня ЛПВЩ у групі ірбесартану на 16,8% та у групі амлодипіну на 5,7%. Рівень ЛПВЩ у групі ірбесартану наприкінці періоду лікування був на 24,8% вищим, ніж у групі амлодипіну ($p<0,001$).

За результатами оцінки параметрів добового моніторингу артеріального тиску (табл. 3) виявлено порівнянну антигіпертензивну активність ірбесартану та амлодипіну, вірогідною різниця між групами була лише за показником SDпас.

**Досліджувані показники перед початком і через 12 тижнів лікування
в групах ірбесартану й амлодипіну (M±m)**

Параметр	Група	Перед лікуванням			Після лікування		
		ірбесартан (n=30)	амлодипін (n=30)	p ₁	ірбесартан (n=30)	амлодипін (n=30)	p ₂
Функціональний нирковий резерв (%)		4,021±3,98	2,8±3,6	>0,05	23,75±5,79	6,44±3,31	<0,01
Альбумін у добовій сечі (мг/добу)		98,13±9,7	98,7±8,81	>0,05	55,63±4,83	100,4±9,06	<0,05
Креатинін крові (ммоль/л)		0,085±0,002	0,082±0,002	<0,001	0,087±0,003	0,082±0,002	<0,001
ШКФ розрахункова (мл/хв/1,73 м ²)		72,2±2,06	79,1±3,63	>0,05	72,2±2,83	79,16±4,11	>0,05
Вага (кг)		86,76±2,68	90,3±2,25	>0,05	86,36±2,5	91,17±2,22	>0,05
ІМТ (кг/м ²)		31,4±0,75	31,02±0,66	>0,05	31,28±0,7	31,32±0,64	>0,05
Окружність талії (см)		107,9±2,16	103,1±1,57	>0,05	105,4±2,0	103,1±1,55	>0,05
HbA1c (%)		9,4±0,36	10,3±0,34	<0,01	8,28±0,25	10,6±0,33	<0,001
Загальний холестерин (ммоль/л)		5,6±0,16	4,87±0,21	<0,01	4,58±0,14	4,69±0,19	>0,05
Тригліцериди (ммоль/л)		2,39±0,16	2,73±0,39	<0,02	1,89±0,13	2,4±0,29	<0,001
ЛПНЩ (ммоль/л)		4,04±0,16	3,04±0,17	<0,01	2,99±0,14	2,9±0,16	>0,05
ЛПВЩ (ммоль/л)		1,08±0,05	1,07±0,04	>0,05	1,22±0,04	1,01±0,03	<0,001
Офісний систолічний АТ (мм рт. ст.)		159±19	158±18	>0,05	139±16	137±19	>0,05
Офісний діастолічний АТ (мм рт. ст.)		88±10	88±10	>0,05	84±9	85±8	>0,05

Примітка: p₁ – вірогідність різниці між групами перед початком лікування; p₂ – вірогідність різниці між групами після лікування.

Проте наприкінці дослідження у групі ірбесартану відзначено зменшення кількості пацієнтів із порушеннями добового ритму АТ. Відбулося також зменшення відсотка пацієнтів із профілем non-dipper, night-peaker, over-dipper за рахунок переходу їх до когорти пацієнтів із нормальним добовим профілем АТ (dipper) (табл. 4). Ці зміни не були вірогідними, можливо, у зв'язку з невеликою кількістю обстежених.

У більшості клінічних рекомендацій світових наукових товариств підкреслюється, що першою й основною ланкою нефропротекторної терапії у хворих на діабетичну хворобу нирок є корекція ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РАС) за допомогою застосування препаратів іАПФ або БРА [22]. У кількох великих дослідженнях доведено здатність ірбесартану уповільнювати перебіг діабетичної нефропатії, а також попереджати розвиток серцево-судинних ускладнень у цієї категорії хворих [24, 25]. Так, у дослідженні IRMA-II [24] на тлі порівнянної динаміки АТ у пацієнтів із ЦД 2-го типу, які отримували ірбесартан, порівняно з групою плацебо було виявлено вірогідний нефропротекторний ефект,

який оцінювали за зниженням альбумінурії. Найбільше її зниження було досягнуто в групі пацієнтів, які отримували максимальну добову дозу ірбесартану – 300 мг (на 38% порівняно з групою плацебо, p<0,001). Саме тому в нашому дослідженні всім пацієнтам дозу ірбесартану титрували до максимальної з метою досягнення оптимального терапевтичного ефекту.

У дослідженні IRMA-II вірогідне зниження рівня екскреції альбуміну з сечею під впливом терапії ірбесартаном відбулося практично вже через 3 міс. спостереження і далі спостерігалось впродовж 2 років лікування. Крім того, також саме через 3 міс. було досягнуто найбільшого зниження рівня АТ, який в подальшому практично не змінювався [24]. Тому у нашому дослідженні обрано період експозиції тривалістю 3 місяці.

У результаті проведеного нами дослідження встановлено, що на 3-й місяць лікування препаратом ірбесартан було досягнуто значущого терапевтичного ефекту, подібного до отриманого у дослідженні IRMA II. Це підтверджено вірогідними змінами АТ і добової альбумінурії у групі ірбесартану порівняно з групою амлодипіну.

Таблиця 3

Параметри добового моніторингу артеріального тиску в групах ірбесартану та амлодипіну перед початком і після 12 тижнів лікування ($M \pm m$)

Параметр	Група	Перед початком лікування		Після лікування	
		ірбесартан	амлодипін	ірбесартан	амлодипін
САТср (мм рт. ст.)		135,97±3,00	136,3±2,772	137,93±2,5357	136,3±2,772
ДАТср (мм рт. ст.)		73,67±1,712	74,93±1,839	76,3±1,814	74,93±1,839
САТmax (мм рт. ст.)		170,2±2,611	168,1±2,671	175,9±3,399	174,3±3,497
САТmin (мм рт. ст.)		99,9±2,456	104,5±2,368	104,37±2,3913	104,5±2,368
ДАТmax (мм рт. ст.)		105,4±2,431	105,4±3,681	107,6±4,011	105,4±3,681
ДАТmin (мм рт. ст.)		52,87±2,102	54,57±2,408	54,47±2,424	54,57±2,408
ПАТ (мм рт. ст.)		59,23±1,681	61,3±1,97	61,27±1,974	61,3±1,97
ЧССср (уд./хв.)		77,3±1,898	78,2±1,601	76,87±1,758	76,5±1,773
ЧССmax (уд./хв.)		116±6,655	112,1±6,274	112,4±6,274	111,6±6,301
ЧССmin (уд./хв.)		61,73±1,745	61,43±1,752	61,33±1,752	61,43±1,739
DI (%)		9,5±1,195	8,2±1,455	8±1,455	8,033±1,328
SDакт		10,77±0,444	10,23±0,522	10,67±0,522	10,23±0,389
SDпас		9,2±0,56	8,13±0,51*	8,4±0,51	8,13±0,48
АТср Нidх		22,23±4,187	29,8±5,072	31,17±5,072	29,8±5,155
Нidх САТакт		33,13±5,045	43,13±5,858	44,63±5,858	43,13±6,01
Нidх САТпас		60,37±5,572	67,37±5,981	71,37±5,981	69,6±6,385
Нidх ДАТакт		13,87±3,744	18,8±4,358	20,2±4,358	18,8±4,32
Нidх ДАТпас		11,4±3,24	15±4,3	15,4±4,3	15±4,33
Подвійний добуток		10035,4±258,33	10449±297,87	10549,8±297,87	10449±309,92

Примітка: * – $p < 0,02$.

Таблиця 4

Зміни кількості пацієнтів із порушеннями добового ритму артеріального тиску в групах ірбесартану та амлодипіну перед початком і після 12 тижнів лікування

		dipper	non-dipper	night-peaker	over-dipper
Група ірбесартану	перед початком лікування	12	11	5	2
	після лікування	17	10	3	0
Група амлодипіну	перед початком лікування	13	12	4	1
	після лікування	14	11	4	1

У дослідженні IDNT [25] було виявлено, що терапія ірбесартаном порівняно з амлодипіном привела до вірогідного зниження ризику досягнення первинної поєднаної кінцевої точки (подвоєння рівня креатиніну сироватки від вихідного, розвиток кінцевої стадії хронічної хвороби нирок або смерті) на 23% ($p=0,006$). Тривалість нашого дослідження не дозволяла оцінити вплив лікування на жорсткі кінцеві точки, що їх вивчали у дослідженні IDNT. Проте, враховуючи позитивну динаміку альбумінурії, показник якої вірогідно корелює зі ступенем серцево-судинного ризику у хворих на ХХН, можна сподіватися на позитивний вплив обраного методу лікування на ризик розвитку зазначених кінцевих точок.

Існуючі методи контролю (визначення аль-

бумінурії, розрахункової ШКФ) не дозволяють швидко зробити висновки про зміни функціонального стану нирок під впливом певного лікування. Це пов'язано з тим, що нефропротекторна активність існуючих препаратів різна і залежить від їх властивостей. У клінічній практиці у стислі терміни оцінити нефропротекторний ефект певного препарату є непростою задачею. Запропонований у ході дослідження метод можна застосовувати для верифікації ступеня ураження нирок, що сприяє індивідуалізації лікування та патогенетично обґрунтовує добір лікарського засобу.

У нашому дослідженні, незважаючи на аналогічне зниження рівня АТ в обох групах, у групі ірбесартану, на відміну від групи амлодипіну,

відзначено вірогідне збільшення ФНР, чим можна пояснити позитивну динаміку зменшення альбумінурії внаслідок усунення гіперфільтрації у ниркових клубочках. Рівень розрахункової ШКФ вірогідно збільшувався у групі ірбесартану, що, можливо, є відображенням зменшення внутрішньоклубочкової гіпертензії і, як наслідок, зменшення кліренсу креатиніну, який перед початком лікування підтримувався за рахунок гіперфільтрації у ниркових клубочках. Залежно від вихідного рівня ФНР за допомогою протеїнолентного тесту можна визначити когарту пацієнтів із виснаженим функціональним резервом нирок, яким призначення засобів, що впливають на РАС, слід проводити диференційовано. У хворих зі зниженими показниками ШКФ призначення засобів, що впливають на РАС, може призводити до ще більшого зниження ШКФ і порушення задовільної азотвидільної функції нирок. На даний час для хворих із розрахунковою ШКФ ≤ 60 мл/хв./1,73 м² питання про призначення інгібіторів РАС вирішується емпірично шляхом пробного лікування та спостереження за подальшими змінами ШКФ.

Ураження нирок внаслідок діабету на стадії мікроальбумінурії, за результатами багатьох дослідників, характеризується можливістю зворотного розвитку структурних змін у нирковій паренхімі, що дозволяє сподіватися на більш істотний ефект від нефропротекторної терапії [26-28]. Проте, як видно з нашого дослідження, пацієнти з мікроальбумінурією, яка зазвичай визначається за показником добової альбумінурії від 30 мг/добу до 300 мг/добу, складають досить неоднорідну за рівнем ФНР групу.

Отримані у процесі лікування зміни ФНР свідчили про істотні відмінності в ефективності двох препаратів щодо здатності впливати на функціональний стан нирок. Але показники характеризувалися значною варіативністю, про що свідчить величина стандартного відхилення в обох групах перед початком і після лікування. Попри те, що показник ФНР значно коливався на початку лікування, після лікування ірбесартаном функціональні властивості нирок вірогідно поліпшувалися: параметр ФНР у групі ірбесартану наприкінці періоду лікування був на 72,8% вищим, ніж у групі амлодипіну.

До групи БА останнім часом надто прикута увага дослідників у зв'язку з відкриттям у цих препаратів корисних метаболічних ефектів, які не залежать від впливу на РАС. Так, для декількох БА, зокрема для ірбесартану, доведено здатність до індукції активності PPAR- γ [29]. Ві-

домо, що PPAR- γ є одним із ключових регуляторів чутливості до інсуліну та метаболізму глюкози, а також ліпідного обміну в організмі людини [30]. Кінцевим результатом активації PPAR- γ у жировій тканині та інших тканинах-мішенях є зниження інсулінорезистентності та, як наслідок, глікемії. Крім того, відзначено позитивний вплив на обмін ліпідів: зниження загального холестерину, тригліцеридів, ЛПНЩ і підвищення ЛПВЩ. Також виявлено зниження тромбогенності крові [31].

У дослідженні [29] показано, що *in vitro* ірбесартан посилює транскрипційну активність PPAR- γ в адипоцитах у 3,4 \pm 0,9 разу, телмісартан – у 2,6 \pm 0,6 разу ($p < 0,05$), тоді як піоглітазон посилює активність PPAR- γ у 5,2 \pm 1,1 разу. Також було показано, що, на відміну від ірбесартану і телмісартану, з метою активації PPAR- γ лозартан потрібно застосовувати у 10-кратно вищих концентраціях, а епросартан взагалі не впливає на активність PPAR- γ . У цьому ж дослідженні виявлено, що стимулююча дія ірбесартану на PPAR- γ не залежить від його здатності до блокади рецептора до ангіотензину 2-го типу. І хоча кінцевий результат у підвищенні активності PPAR- γ залежить від багатьох чинників, зокрема від ліпофільності БА, мінімальної їх концентрації, необхідної для активації PPAR- γ , тощо, ірбесартан вигідно відрізняється від інших БА за своєю метаболічною активністю.

Метаболічні ефекти ірбесартану вивчали у відкритому дослідженні DO-IT prospective [32] за участю 3259 пацієнтів з ознаками метаболічного синдрому за критеріями Adult Treatment Panel III (ATP III) [33]. Зниження артеріального тиску в даному дослідженні супроводжувалося вірогідним зниженням ваги (2,3%), рівня глюкози у крові натще (9,5%), HbA1c (4,6%), тригліцеридів (16%), а також підвищенням вмісту холестерину ЛПВЩ (5%). В іншому відкритому дослідженні за участю 14200 пацієнтів із метаболічним синдромом за критеріями ATP III [33] через 9 місяців лікування ірбесартаном відзначено вірогідне підвищення рівня холестерину ЛПВЩ (у чоловіків на 3,6 \pm 7,2 мг/дл, у жінок на 3,8 \pm 6,5 мг/дл), зниження рівня тригліцеридів (на 28,6 \pm 52,1 мг/дл), глюкози у крові натще (на 8,4 \pm 25,1 мг/дл) та окружності талії (у чоловіків на 2,4 \pm 11,9 см, у жінок на 1,2 \pm 14,2 см) [34]. Слід зауважити, що за вихідними показниками глікемічного контролю обидві популяції були фактично компенсованими: у дослідженні DO-IT prospective вихідний середній рівень HbA1c становив 6,74 \pm 1,14%, а у другому дослідженні вихідний середній рівень глюкози крові

натще становив $120,9 \pm 30,1$ мг/дл [34, 34]. Тому ступінь зниження цих показників під впливом лікування був незначним, хоча й вірогідним.

У нашому дослідженні для включення пацієнтів рівень компенсації цукрового діабету не мав значення. Хворі, які увійшли до досліджуваних груп, були декомпенсованими, про що свідчив середній показник HbA1c $9,4 \pm 0,36\%$ у групі ірбесартану і $10,3 \pm 0,34\%$ у групі амлодипіну. Саме тому отримане під впливом ірбесартану зниження HbA1c виявилось більш вираженим порівняно з таким у дослідженнях DO-IT prospective та Kintscher U. et al. У групі ірбесартану спостерігалось значніше зниження HbA1c порівняно з групою амлодипіну, швидше за все – за рахунок стимулюючого впливу ірбесартану на PPAR- γ .

Підвищення рівня тригліцеридів і зниження рівня ЛПВЩ корелюють із рівнем резистентності до інсуліну, а також зі збільшенням ІМТ та окружності талії, що є типовим для метаболічного синдрому. Крім того, такі зміни є вагомими чинниками ризику розвитку атеросклеротичних ускладнень у хворих на ЦД 2-го типу [35]. За рекомендаціями NCEP/ATP III, після досягнення первинних цілей ліпідознижувальної терапії, а саме цільових значень загального холестерину і ЛПНЩ, за допомогою статинів з метою досягнення вторинних цілей (зниження рівня тригліцеридів і підвищення рівня ЛПВЩ) нерідко необхідно призначати додаткові ліпідокоригуючі препарати (фібрати або нікотинову кислоту) [36]. У нашому дослідженні, незважаючи на невірогідні зміни вмісту загального холестерину і холестерину ЛПНЩ, у групі ірбесартану порівняно з групою амлодипіну на тлі терапії симвастатином відзначено вірогідне зниження рівня тригліцеридів на 20,9% і підвищення рівня ЛПВЩ на 16,8%. Отже, нефропротекторна дія ірбесартану, можливо, реалізується не лише через його вплив на PAC, а й через корекцію типових метаболічних порушень, властивих хворим на ЦД 2-го типу з надмірною вагою або ожирінням. Включення ірбесартану до схеми терапії таких хворих дозволить не лише компенсувати підвищення артеріального тиску, але й ефективно впливати на глікемію та атерогенну дисліпідемію. Це приведе до зменшення кількості отримуваних хворим препаратів, підвищення його прихильності до лікування та зменшення витрат на нього.

Попередніми дослідженнями доведено позитивний зв'язок між недостатнім ступенем зниження АТ вночі ("нічна гіпертензія") та смертністю, частотою мікро- й макросудинних ускладнень у пацієнтів із високим кардіоваскулярним

ризиком, у т. ч. у хворих із ЦД 2-го типу [37-40]. Раніше властивість нормалізувати добовий ритм у хворих на ЦД 1-го типу з гіпертензією було доведено лише для трандолаприлу [41]. Ми визначили тенденцію до зменшення кількості хворих із порушеним добовим ритмом АТ (non-dipper, night-peaker, over-dipper) під впливом терапії ірбесартаном. На нашу думку, здатність до реверсії добового ритму АТ також є важливим компонентом багатогранної нефропротекторної дії препарату.

ВИСНОВКИ

1. Терапія ірбесартаном приводить до поліпшення функціонального стану нирок у хворих на діабетичну нефропатію, що виявляється зменшенням екскреції альбуміну з сечею і пов'язано зі збільшенням функціонального ниркового резерву.

2. Поліпшення функціонального стану нирок на тлі лікування ірбесартаном відбувається не лише за рахунок впливу на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, а також завдяки покращенню метаболічних показників: зниженню рівня глікованого гемоглобіну, вмісту тригліцеридів, підвищенню концентрації ЛПВЩ.

3. Виявлено позитивний вплив ірбесартану на добовий ритм артеріального тиску у хворих на діабетичну нефропатію, що є складовою його нефропротекторного ефекту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Zimmet P., Alberti K.G., Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic // Nature. – 2001. – Vol. 414 – P. 782-787.
2. Raptis A.E., Viberti G. Pathogenesis of diabetic nephropathy // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 2001. – Vol. 109(2). – P. 424-437.
3. Castellino P., Shohat J., DeFronzo R.A. Hyperfiltration and diabetic nephropathy: is it the beginning? Or is it the end? // Semin. Nephrol. – 1990. – Vol. 10(3). – P. 228-241.
4. Yilmaz M.I., Saglam M., Qureshi A.R. et al. Endothelial dysfunction in type-2 diabetics with early diabetic nephropathy is associated with low circulating adiponectin // Nephrol. Dial. Transplant. – 2008. – Vol. 23(5). – P. 1621-1627.
5. Seo J.Y., Park J., Yu M.R. et al. Positive feedback loop between plasminogen activator inhibitor-1 and transforming growth factor-beta1 during renal fibrosis in diabetes // Am. J. Nephrol. – 2009. – Vol. 30(6). – P. 481-490.
6. Taslipinar A., Yaman H., Yilmaz M.I. et al. The relationship between inflammation, endothelial dysfunction and proteinuria in patients with diabetic nephropathy // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 2011. – Vol. 71(7). – P. 606-612.

7. *Dengel D.R., Glodberg A.P., Mayuga R.S. et al.* Insulin resistance, elevated glomerular filtration fraction and renal injury // *Hypertension*. – 1996. – Vol. 28. – P. 127-132.
8. *Шестакова М.В., Кутырина И.В., Рагозин А.К.* Роль сосудистого эндотелия в регуляции почечной гемодинамики. // *Тер. архив*. – 1994. – №2. – С. 83-86.
9. *Шестакова М.В., Неверов Н.И., Дедов И.И.* Роль внутриклубочковой гипертензии и липидов в развитии диабетической нефропатии // *Тер. архив*. – 1993. – №6. – С. 61-65.
10. *Mogensen C.E., Chachati A., Christensen C.K. et al.* Microalbuminuria: An early marker of renal involvement in diabetes // *Uremia Invest.* – 1985. – Vol. 9. – P. 85-95.
11. *Caramori M.L., Fioretto P., Mauer M.* The need for early predictors of diabetic nephropathy risk: Is albumin excretion rate sufficient? // *Diabetes*. – 2000. – Vol. 49. – P. 1399-1408.
12. *Poggio E.D., Wang X., Greene T., Van Lente F., Hall P.M.* Performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2005. – Vol. 16. – P. 459-466.
13. *Bosch J.P., Lauer A., Glabman S.* Short term protein loading in assessment of patients with renal disease // *Am. J. Med.* – 1984. – Vol. 77. – P. 873-879.
14. *Bosch J.P., Lew S., Glabman S., Lauer A.* Renal hemodynamic changes in humans: response to protein loading in normal and diseased kidneys // *Am. J. Med.* – 1986. – Vol. 81. – P. 809-816.
15. *Amiel C., Blanchet F., Friedlander G. et al.* Renal functional reserve // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1990. – Vol. 5. – P. 763-770.
16. *Хамініч А.В., Романів Л.В.* До методики вивчення функціонального ниркового резерву у людини // *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. – 2008. – №2(9). – С. 153.
17. *Арьев А.Л.* Возможности использования субмаксимального нагрузочного теста для оценки функционального состояния почек в практике ВТЭ // *Организационно-методические вопросы социально-трудовой реабилитации инвалидов*. Сб. науч. тр. – Л. – 1987. – С. 45-50.
18. *Гоженко А.И., Куксань Н.И., Гоженко Е.А.* Методика определения почечного функционального резерва у человека // *Нефрология*. – 2001. – №4. – С. 70-73.
19. *Шестакова М.В., Дедов И.И., Мухин Н.А. и соавт.* Восстановление резерва фильтрационной функции почек у больных сахарным диабетом при лечении каптоприлом // *Тер. Архив*. – 1991. – №6. – С. 50-55.
20. *Поливода С.Н., Черепок А.А., Кулинич Р.Л.* Оценка функционального состояния почек как предиктора эффективности антигипертензивной терапии у больных с гипертонической болезнью // *Укр. кардіол. журн.* – 2005. – №3. – С. 90-95.
21. *Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation.* Geneva, World Health Org. – 2006. – 46 p.
22. *KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease* // *Am. J. Kidney Dis.* – 2007. – Vol. 49(2). – P. S1-S180.
23. *Лакин Г.Ф.* Биометрия. – М.: Высшая школа. – 1990. – 352 с.
24. *Parving H.H., 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. – Vol. 345. – P. 870-878.
25. *Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. et al.* Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. – P. 851-860.
26. *Giorgino F., Laviola L., Cavallo Perin P. et al.* Factors associated with progression to macroalbuminuria in microalbuminuric type 1 diabetic patients: The EURODIAB Prospective Complications Study // *Diabetologia*. – 2004. – Vol. 47. – P. 1020-1028.
27. *Hovind P., Tarnow L., Parving H.H.* Remission and regression of diabetic nephropathy // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2004. – Vol. 6. – P. 377-382.
28. *Chan A.Y.M., Cheng M.L.L., Keil L.C., Myers B.D.* Functional response of healthy and diseased glomeruli to a large, protein-rich meal // *J. Clin. Invest.* – 1988. – Vol. 81. – P. 245-254.
29. *Schupp M., Janke J., Clasen R. et al.* Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – P. 2054-2057.
30. *Rangwala S.M., Lazar M.A.* Peroxisome proliferator-activated receptor gamma in diabetes and metabolism // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2004. – Vol. 25(6). – P. 331-336.
31. *Takano H., Komuro I.* Roles of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in cardiovascular disease // *J. Diabetes Complicat.* – 2002. – Vol. 16(1). – P. 108-114.
32. *Parhofer K.G., Muenzel F., Krekler M.* Effect of the Angiotensin Receptor Blocker Irbesartan on Metabolic Parameters in Clinical Practice: the DO-IT Prospective Observational Study // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2007. – Vol. 6(1). – P. 36.
33. *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report* // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106(25). – P. 3143-3421.
34. *Kintscher U., Bramlage P., Paar W.D. et al.* Irbesartan for the treatment of hypertension in patients with the metabolic syndrome: a sub analysis of the Treat to Target post authorization survey. Prospective observational, two armed study in 14 200 patients // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2007. – Vol. 6. – P. 12.

35. *Isomaa B., Almgren P., Tuomi T. et al.* Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome // *Diabetes Care.* – 2001. – Vol. 24. – P. 683-689.
36. *Grundy S.M., Cleeman J.I., Merz C.N. et al.* Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 227-239.
37. *Schmieder R.E., Veelken R., Gatzka C.D. et al.* Predictors for hypertensive nephropathy: results of a 6-year follow-up study in essential hypertension // *J. Hypertens.* – 1995. – Vol. 13(3). – P. 357-365.
38. *Nakano S., Fukuda M., Hotta F. et al.* Reversed Circadian Blood Pressure Rhythm Is Associated With Occurrences of Both Fatal and Nonfatal Vascular Events in NIDDM Subjects // *Diabetes.* – 1998. – Vol. 47. – P. 1501-1506.
39. *Nakano S., Ogiwara M., Tamura C. et al.* Reversed Circadian Blood Pressure Rhythm Independently Predicts Endstage Renal Failure in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus Subjects // *Journal of Diabetes and Its Complications.* – 1999. – Vol. 13. – P. 224-231.
39. *Inaba M., Negishi K., Takahashi M., et al.* Increased night:day blood pressure ratio in microalbuminuric normotensive NIDDM subjects // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 1998. – Vol. 40(3). – P. 161-166.
40. *Staessen J.A., Fagard R., Thijs L. et al.* for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment in older patients with isolated systolic hypertension // *Lancet.* – 1997. – Vol. 350. – P. 757-764.
41. *Czupryniak L., Wisniewska-Jaronsinska M., Drzewoski J.* Trandolapril restores circadian blood pressure variation in normoalbuminuric normotensive Type 1 diabetic patients // *J. Diabetes Complications.* – 2001. – Vol. 15(2). – P. 75-79.

РЕЗЮМЕ

Изучение нефропротекторной эффективности ирбесартана у больных с диабетической нефропатией

А.С. Ларин, К.А. Зуев, В.И. Панькив, Т.Ю. Юзвенко, Г.А. Кидалова, Д.Г. Когут, Т.И. Дашук

У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и диабетической нефропатией на стадии микроальбуминурии в открытом исследовании изучали нефропротекторную эффективность терапии блокатором рецепторов к ангиотензину ирбесартаном (300 мг/сут.) в сравнении с блокатором кальциевых каналов амлодипином (10 мг/сут.). Оценивали функциональное состояние почек на основании изучения функционального почечного резерва (ФПР) при помощи модифи-

цированного протеинтолерантного теста с использованием инстантизированного молочного протеина. Через 3 мес. терапии в группе пациентов, принимавших ирбесартан (n=30), уровень ФПР достоверно повысился на 490%, а в группе амлодипина (n=30), отмечено недостоверное повышение ФПР на 3,6%. В группе ирбесартана отмечено достоверное снижение экскреции альбумина с мочой на 43%, а в группе амлодипина – увеличение показателя суточной альбуминурии. У пациентов в группе ирбесартана была достоверная позитивная динамика ряда метаболических показателей (гликированного гемоглобина, триглицеридов и липопротеинов высокой плотности). Кроме того, в группе ирбесартана, несмотря на сопоставимое с группой амлодипина снижение АД (как офисного, так и определяемого при суточном мониторинге), улучшились параметры суточного ритма АД. Таким образом, нефропротекторная эффективность ирбесартана связана не только с влиянием на АД путём блокады рецепторов к ангиотензину, но и с рядом положительных метаболических эффектов и влиянием на суточный профиль АД.

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, ирбесартан, лечение.

SUMMARY

Investigation of the irbesartan renoprotective efficiency in patients with diabetic nephropathy

O. Larin, K. Zuev, V. Pankiv, T. Yuzvenko, G. Kidalova, D. Kogut, T. Dashuk

Renoprotective efficiency the angiotensin-receptor antagonist irbesartan (300 mg QID) in comparison with calcium channel-blocker amlodipine (10 mg QID) in type 2 diabetic patients with nephropathy at microalbuminuric stage was investigated in open label study. Renal function was evaluated by determination renal functional reserve (RFR) with modified protein tolerance test with instantized milk protein. After 3 months of therapy in patients group received irbesartan (n=30) RFR significantly elevated on 490% (P<0,01), whereas in amlodipine group only non significant 3,6% elevation was observed (P>0,05). At the end of study was observed significantly decrease urine albumin excretion rate at 43% (P<0,05) in irbesartan group. Opposite, in amlodipine group revealed non significant elevation urine albumin excretion rate. Treatment with irbesartan accompanied significant positive alteration many metabolic parameters (glycated haemoglobin (HbA1c), triglycerides and high density lipoproteins). In addition, at the end of the study in irbesartan group, despite to a similar to amlodipine group blood pressure (BP) level decrease (office BP and defined in diurnal BP monitoring), positive influence on diurnal BP rhythm was determined. Thus, nephroprotective action of irbesartan depends not only from angiotensin receptors blockade, but also from many positive metabolic effects and influence on diurnal BP rhythm.

Key words: diabetic nephropathy, irbesartan, treatment.

Дата надходження до редакції 12.01.2012 р.