

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1-06

Раннее повреждение почек у больных артериальной гипертензией: прогностическое значение и подходы к нефропротективной терапии

О. Б. Кузьмин, В. В. Жежа, В. В. Белянин, Н. В. Бучнева

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Оренбургский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Оренбург, Россия

Контактная информация:

Кузьмин Олег Борисович,
ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава
России, Парковый пр., д. 7, Оренбург,
Россия, 460000.
Тел.: +7(3532)77-49-66.
E-mail: kuzmin.orgma@mail.ru

Статья поступила в редакцию
27.06.16 и принята к печати 08.08.16.

Резюме

В обзоре представлены результаты клинических исследований, посвященных выяснению у больных артериальной гипертензией прогностического значения альбуминурии А2 (микроальбуминурии), легкой дисфункции почек (скорость клубочковой фильтрации — 60–74 мл/мин/1,73 м²), биомаркеров повреждения проксимальных канальцев. Также в статье обсуждаются данные, полученные при оценке нефропротективного действия антагониста кальциевых каналов 3-го поколения лерканидипина и β-адреноблокатора 3-го поколения карведилола в этой популяции больных.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, раннее повреждение почек, лерканидипин, карведилол

Для цитирования: Кузьмин О. Б., Жежа В. В., Белянин В. В., Бучнева Н. В. Раннее повреждение почек у больных артериальной гипертензией: прогностическое значение и подходы к нефропротективной терапии. Артериальная гипертензия. 2016;22(5): 519–527. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-5-519-527.

Early kidney damage in patients with arterial hypertension: prognostic value and approaches to nephroprotective therapy

O. B. Kuz'min, V. V. Zhezha,
V. V. Belyanin, N. V. Buchneva

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

Corresponding author:

Oleg B. Kuz'min,
Orenburg State Medical University,
7 Park Avenue, Orenburg, Russia,
460000.

Phone: +7 (3532)77-49-66.

E-mail: kuzmin.orgma@mail.ru

Received 27 June 2016;
accepted 8 August 2016.

Abstract

The review presents the results of clinical studies on the prognostic role of albuminuria A2 (microalbuminuria), mild renal dysfunction (estimated glomerular filtration rate — 60–74 ml/min/1,73 m²), biomarkers of proximal tubular damage in hypertensive patients. Moreover, we discuss the data on the nephroprotective effects antihypertensive drugs, including calcium channel antagonist 3rd generation lercanidipine and β -blocker 3rd generation carvedilol.

Key words: arterial hypertension, early renal damage, lercanidipine, carvedilol

For citation: Kuz'min OB, Zhezha VV, Belyanin VV, Buchneva NV. Early kidney damage in patients with arterial hypertension: prognostic value and approaches to nephroprotective therapy. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2016;22(5):519–527. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-5-519-527.

Введение

По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, включавшего 15570 человек, хроническая болезнь почек (ХБП), оцениваемая по величине расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (формула СКД-EPI), встречается у 36,6% лиц с артериальной гипертензией (АГ). Из них у 34,8% диагностирована С2 стадия ХБП (СКФ 60–90 мл/мин/1,73 м²) и у 1,8% — С3 а и более тяжелые стадии заболевания (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) [1]. Формирование гипертонической нефропатии у таких пациентов существенно повышает риск смерти от сердечно-сосудистых причин, связанный с ускорением развития и прогрессирования ишемической болезни сердца (ИБС) и других сердечно-сосудистых заболеваний. Прежде всего, это касается лиц с С3 и более тяжелыми стадиями ХБП, выявление которых предполагает проведение у них не только антигипертензивной, но и адекватной нефропротективной терапии [2, 3]. Сейчас становится очевидным, что раннее повреждение

почек у больных АГ, особенно уже имеющих сердечно-сосудистые заболевания, также ассоциировано с увеличением сердечно-сосудистого риска и ухудшением прогноза их жизни. Об этом свидетельствуют результаты крупных клинических исследований, посвященных выяснению прогностической ценности альбуминурии А2 (микроальбуминурии) и легкой дисфункции почек для стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений у гипертензивных больных, включая пациентов с эссенциальной гипертензией (ЭГ) [4–6]. Для выявления раннего повреждения почек применяются также лабораторные тесты, основанные на определении в моче NGAL (липокалин, ассоциированный с желатиназой), других белков-биомаркеров, которые наиболее адекватно отражают повреждение проксимальных почечных канальцев, имеющее неблагоприятное прогностическое значение у лиц с острым повреждением почек (ОПП) [7] и больных острой и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [8].

В обзоре представлены данные о прогностической ценности альбуминурии А2, легкой дисфункции почек, биомаркеров канальцевого повреждения у больных АГ и возможных подходах к нефропротективной терапии раннего повреждения почек в этой категории пациентов.

Признаки раннего повреждения почек у больных АГ и их прогностическое значение

Альбуминурия А2 (высокая альбуминурия) является наиболее известным показателем доклинического повреждения почек у больных АГ и другими заболеваниями, вызывающими ХБП. В последних версиях отечественных рекомендаций и рекомендаций KGIGO по диагностике и ведению больных ХБП этот показатель рассматривается как диагностический критерий, который позволяет не только выявлять раннее повреждение почек, но и оценивать комбинированный риск прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых осложнений при сочетании альбуминурии А2 с различными стадиями болезни почек [2, 10]. В ряде клинических исследований в качестве показателя легкой дисфункции почек, включая лиц с АГ, используются нижние значения величины СКФ, соответствующие 2 С стадии ХБП (СКФ < 60–70 мл/мин/1,73 м²) [6, 9]. В последнее время для диагностики раннего поражения почек при ОПП и других почечных заболеваниях применяются биомаркеры повреждения проксимальных почечных канальцев. Оценка тяжести нарушения функции почек у больных ХБП с помощью сывороточного креатинина в настоящее время не рекомендуется [2, 10].

Альбуминурия А2

Данные о распространенности альбуминурии А2 у больных АГ существенно варьируют, так как зависят от критериев отбора пациентов, методики определения альбуминурии и оценки ее конечных показателей. По данным, полученным в группе из 734 пациентов с АГ без явных признаков сердечно-сосудистых заболеваний, частота ее выявления составляет 7,1 % [11], возрастая до 21,4–22,7 % в больших популяциях гипертензивных больных без диабетического повреждения почек [12, 13]. В крупном исследовании, включившем 5311 лиц с АГ, у большей части которых была избыточная масса тела и ожирение, частота выявления альбуминурии А2 достигала 59,9 % [14].

Существование тесной связи между альбуминурией А2, выявляемой у больных АГ, и повышенным риском сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности установлено во многих крупных клинических исследованиях.

В одном из них проведен ретроспективный анализ результатов исследования Third Copenhagen Heart Study, из которого были выделены 1734 пациента с АГ без первоначальных признаков ишемического повреждения сердца и клинически выраженного нарушения функции почек. У 30 % больных была выявлена альбуминурия А2. Мультивариантный анализ, выполненный спустя 5 лет наблюдения, показал, что в этой группе пациентов риск развития ИБС и связанных с ней осложнений, адаптированный к возрасту, полу, сахарному диабету, факторам риска развития атеросклероза, выше в 2,0 раза ($p < 0,001$) по сравнению с лицами с «нормоальбуминурией». Аналогичный показатель для общей смертности составил 1,9 раза ($p < 0,001$) [15]. Похожие данные были получены и в исследовании MAGIC, включавшем 917 недиабетических больных АГ с сохраненной функцией почек, из которых у 7,5 % исходно диагностирована альбуминурия А2 на уровне 53,9 мг/г креатинина. Длительность наблюдения составила 11,2 года. В результате было установлено, что выявление высокой альбуминурии в этой популяции пациентов ассоциировано с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений (фатальные и нефатальные сердечные и цереброваскулярные события) в 2,11 раза ($p = 0,028$), а риск развития С2 стадии ХБП (СКФ 68 ± 5 мл/мин/1,73 м²) возрастает в 7,61 раза ($p < 0,0001$) [16].

Еще более неблагоприятное влияние альбуминурии А2 оказывает на сердечно-сосудистые исходы у гипертензивных больных с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ). Согласно данным, полученным во фрагменте исследования LIFE, включавшем 971 пациента с АГ и ГЛЖ, каждый 10-кратный прирост отношения альбумин/креатинин мочи в пределах от 0,26 до $\geq 12,22$ мг/ммоль креатинина сопровождается приростом риска общей, сердечно-сосудистой смертности, мозговых инсультов и инфаркта миокарда соответственно на 66,4 %, 84,5 %, 49,3 % и 41 % ($p < 0,001$) [17]. Значение альбуминурии А2 как маркера повышенного риска повторных сердечно-сосудистых событий у больных ЭГ с уже имеющейся ИБС или другими сердечно-сосудистыми заболеваниями подтверждено недавно в исследовании, включившем 1024 больных, находившихся под наблюдением в течение 3 лет. К концу наблюдения риск повторных сердечно-сосудистых осложнений в группе пациентов с выявленной альбуминурией А2 ($n = 281$) оказался в 2,18 раза выше ($p = 0,031$), чем в группе лиц ($n = 523$) без сопутствующего повышенного выделения альбуминов с мочой [5].

В последнее время появились основания полагать, что альбуминурия А2 у больных АГ является

не только прогностическим критерием повышенного сердечно-сосудистого риска, но может быть также промежуточной целью антигипертензивной терапии, включая лиц с С2 и более тяжелыми стадиями ХБП. Согласно данным, полученным у 616 пациентов с ЭГ (СКФ 77 мл/мин/1,73 м²) без предшествующей ИБС и других сердечно-сосудистых заболеваний, количество сердечно-сосудистых осложнений в период антигипертензивной терапии ингибиторами ренин-ангиотензиновой системы (РАС) коррелирует с динамикой альбуминурии А2 в течение 4,7 года наблюдения. Количество больных с сердечно-сосудистыми осложнениями в группах лиц с сохранившейся высокой альбуминурией, регрессировавшей до уровня «нормоальбуминурии» и исходной «нормоальбуминурией» составило к концу наблюдения соответственно 18 %, 11 % и 8 % ($p < 0,001$) [4].

Становится также все более очевидным, что порог альбуминурии, при котором у больных АГ с клинически выраженной ХБП выявляется повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений, находится на уровне < 30 (10–29) мг/г креатинина (альбуминурия А1, незначительно повышенная альбуминурия) [2, 10]. С учетом этого последние рекомендации KDIGO индивидуализируют выбор целевого артериального давления (АД) у таких пациентов в зависимости от уровня исходной альбуминурии: в случае выявления альбуминурии А1 рекомендуется целевое АД $\leq 140/90$ мм рт. ст., а при уровне А2 и выше — $\leq 130/80$ мм рт. ст. [3]. Может ли быть альбуминурия А1 ранним прогностическим маркером повышенного сердечно-сосудистого риска у больных ЭГ с ГЛЖ и/или ИБС, имеющих относительно сохранную функцию почек или 2 С стадию ХБП, остается неясным. Для выяснения этого вопроса нужны дополнительные клинические исследования.

Легкая дисфункция почек

К легкой дисфункции почек относят незначительное снижение СКФ, соответствующее 2 С стадии ХБП (60–90 мл/мин/1,73 м²). По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ такое нарушение функции почек выявляется у 34,8 % больных АГ [1]. В клинических исследованиях в качестве показателей легкой дисфункции почек используют значения расчетной СКФ < 60 –70 мл/мин/1,73 м² [6, 9] или близкие к ним 60–74 мл/мин/1,73 м² [18], которые более адекватно отражают легкое нарушение почечной функции.

Для легкой дисфункции почек у пациентов с АГ также характерна тесная связь с ранними признаками повреждения сердечно-сосудистой системы,

развитием ГЛЖ и ускорением прогрессирования ИБС.

В исследовании, включавшем 934 нелеченных больных ЭГ со средним уровнем СКФ 82,0 мл/мин/1,73 м², рассчитанной по формуле MDRD, изучалась связь легкой дисфункции почек (СКФ < 60 –70 мл/мин/1,73 м²) с ГЛЖ, атеросклерозом каротидных артерий и сосудистой ретинопатией. С этой целью была выделена группа из 340 пациентов с ультразвуковым исследованием органов-мишеней, среди которых у 18 % была выявлена легкая дисфункция почек, а у 49 % и 26 % — соответственно ГЛЖ и утолщение интимы-медии сонных артерий. Лица с СКФ < 60 –70 мл/мин/1,73 м² отличались значительно более высоким индексом массы левого желудочка ($p = 0,04$), толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий ($p < 0,0001$) и выраженностью ретинопатии ($p = 0,02$). Расчеты подтвердили, что у таких лиц снижение СКФ на каждые 10 мл/мин/1,73 м² сопровождается приростом риска повреждения органов-мишеней в среднем на 20 % [6]. Установлено также, что у гипертензивных больных с легкой дисфункцией почек (60–90 мл/мин/1,73 м²) не только повышен риск кальцификации коронарных артерий в 2,2 раза ($p < 0,001$) [19], но и увеличены соответственно в 2,26 раза ($p = 0,031$) и 3,1 раза ($p = 0,02$) риск развития острого коронарного синдрома и связанный с ним риск общей смертности [20].

Раннее повреждение проксимальных канальцев почек

В последнее время для выявления раннего повреждения почек широкое распространение получили лабораторные тесты, основанные на определении в моче белков-биомаркеров, которые продуцируются клетками проксимальных канальцев в ответ на различные повреждающие стимулы, поступают в просвет нефрона и выделяются с мочой. Наиболее чувствительными из них оказались NGAL, KIM-1 (молекула повреждения почки-1), L-FABP (печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты) и NAG (N-ацетил-бета-D-глюкозаминидаза). При остром ишемическом, воспалительном и других повреждениях почечной ткани гены этих белков быстро экспрессируются в поврежденных клетках почечных канальцев и в течение ближайших 6–12 часов вызывают резкий прирост их синтеза с многократным увеличением выделения с мочой еще до повышения уровня креатинина в крови. Недавно рабочая группа ADQI включила NGAL, KIM-1, L-FABP и IL-18 (интерлейкин-18) в перечень биомаркеров, выявление которых в моче рекомендуется в дополнение к критериям RIFLE/AKIN для

улучшения ранней диагностики и оценки рисков у больных ОПП, еще не имеющих клинических проявлений нарушения функции почек [7]. Определение в моче NGAL, KIM-1, NAG и других биомаркеров, отражающих повреждение проксимального сегмента нефрона, используется также в качестве дополнительных диагностических и прогностических критериев у пациентов с ХБП разной степени тяжести, включая лиц с диабетической нефропатией и ХСН [8, 21].

К настоящему времени выполнен ряд исследований, в которых для ранней диагностики повреждения почек у больных АГ использовался NAG, представляющий собой лизосомальный фермент клеток проксимальных канальцев, выделение которого с мочой возрастает при ОПП и других почечных заболеваниях. Одной из первых стала работа, в которую были включены 30 лиц контрольной группы и 80 нелеченых пациентов с ЭГ, не имеющих признаков заболевания почек. Исходная активность NAG мочи составила в среднем соответственно 29 и 65 нмоль/час/мг креатинина ($p < 0,01$). Антигипертензивная терапия не влияла на активность фермента в моче через 3 месяца лечения, но сопровождалась ее снижением до 45 нмоль/час/мг креатинина ($p < 0,01$) спустя 1 год наблюдения на фоне достижения целевого АД $< 140/90$ мм рт. ст. [22]. Похожие результаты были получены в небольшой группе больных ЭГ, характеризовавшихся исходной альбуминурией на уровне 12,1 мг/24 ч. Средняя экскреция NAG с мочой составила 157,3 против 37,9 мг/24 ч в контрольной группе ($p = 0,003$). Между выделением фермента и величиной альбуминурии была выявлена тесная связь ($r = 0,410$, $p = 0,034$) [23]. Данные, подтверждающие диагностическую ценность этого биомаркера для раннего выявления повреждения почек, были получены и в исследовании на 120 пожилых пациентах с ЭГ, разделенных на 2 группы с СКФ $>$ и < 80 мл/мин/1,73 м². Лабораторный анализ выявил существенные различия в активности NAG мочи среди пожилых лиц контрольной группы, больных АГ с относительно сохраненным уровнем СКФ и СКФ < 80 мл/мин/1,73 м². Активность фермента в моче составила при этом соответственно в среднем для каждой группы 0,71, 1,28 ($p < 0,01$) и 1,60 U/моль креатинина ($p < 0,01$) [24]. Более подробный анализ активности NAG мочи у 102 больных ЭГ с разными стадиями ХБП также показал наличие существенных различий в активности фермента не только между группой лиц с СКФ > 90 мл/мин/1,73 м² и пациентами с выраженной ХБП (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²), но и с группой пациентов с легкой дисфункцией почек с СКФ на уровне

60–75 мл/мин/1,73 м². В последнем случае активность NAG мочи в контрольной группе и группе сравнения составила в среднем соответственно 34,4 и 46,4 мкмоль/час/ммоль креатинина мочи ($p = 0,0038$). Динамика активности NAG в моче больных ЭГ коррелировала с величиной СКФ, рассчитанной по формуле MDRD ($r = 0,28$, $p = 0,0038$) [25].

Результаты этих исследований дают основание рассматривать NAG как биомаркер, определение которого в моче позволяет выявлять лиц с ранним повреждением проксимальных канальцев среди пациентов с ЭГ, еще не имеющих явных клинических признаков поражения почек.

Подходы к нефропротективной терапии больных АГ с ранним повреждением почек

Выявление у гипертензивных больных альбуминурии А2, которая сейчас рассматривается как диагностический признак ХБП [2, 10], а тем более ее сочетание с легкой дисфункцией почек предполагает проведение у таких лиц не только антигипертензивной, но и нефропротективной терапии, направленной на профилактику прогрессирования ХБП и снижение умеренного риска сердечно-сосудистых осложнений. С этой целью в качестве препаратов первой линии используются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и заменяющие их блокаторы АТ₁-ангиотензиновых рецепторов (БРА), которые, помимо антигипертензивного эффекта, обладают выраженным нефропротективным действием. При необходимости достижения целевого АД к этим препаратам обычно добавляют дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (БКК) L-типа (чаще всего амлодипин), диуретики и/или β-адреноблокаторы (β-АБ) 2-го поколения. В последнее время в клиническую практику внедрены БКК и β-АБ 3-го поколения, которые отличаются от своих предшественников дополнительными нефропротективными свойствами.

Нефропротективные дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов

Амлодипин и другие дигидропиридиновые антагонисты L-Ca²⁺-каналов оказывают неблагоприятное влияние на гломерулярную гемодинамику, которое связано с преимущественной дилатацией афферентных артериол клубочков и увеличением гломерулярного давления, ускоряющим формирование гипертонической нефропатии. Благодаря этому монотерапия амлодипином больных АГ, несмотря на достаточно выраженный антигипертензивный эффект, может ухудшать течение ХБП, способ-

ствуя увеличению потери альбуминов с мочой. Об этом говорят результаты многих клинических исследований, посвященных оценке клинической эффективности этого препарата у гипертензивных больных с диабетической и недиабетической нефропатией [26–28]. В связи с этим амлодипин и другие дигидропиридиновые БКК рекомендуется назначать больным ХБП для достижения целевого уровня АД только на фоне лекарственной терапии иАПФ/БРА [3].

В последнее время в клинической практике применяется дигидропиридиновый БКК 3-го поколения лерканидипин, который отличается от амлодипина дополнительными нефропротективными свойствами.

Результаты доклинических испытаний показывают, что лерканидипин, в отличие от других классических дигидропиридиновых БКК, расширяет у SHR-крыс с моделью гиперрениновой АГ не только афферентные, но и эфферентные артериолы клубочков, препятствуя повреждению клубочков, сужению постгломерулярных сосудов и дегенерации почечных канальцев [29, 30]. Более того, этот препарат обладает, в отличие от амлодипина, выраженным антиоксидантным и противовоспалительным действием, сравнимым по силе с диклофенаком натрия [31–33]. Лерканидипин по сравнению с другими дигидропиридиновыми БКК оказывает также более благоприятное влияние на нейрогормональный статус пациентов с ЭГ и гипертензивных больных с ожирением, препятствуя увеличению у них содержания норадреналина в плазме крови [34, 35] и повышению активности симпатических мышечных нервов [35].

Первоначальные сведения о нефропротективной активности этого препарата в клинических условиях были получены в исследовании DIAL, посвященном сравнительной оценке влияния лерканидипина и иАПФ эналаприла на динамику альбуминурии у 277 гипертензивных больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа. Спустя 12 месяцев лечения на фоне одинакового антигипертензивного эффекта в группе больных, принимавших эналаприл, было отмечено изменение скорости потери альбуминов с мочой в среднем на $-19,7$ мкг/мин ($p < 0,05$), в то время как аналогичный показатель в группе лерканидипина составил $-17,4$ мкг/мин ($p < 0,05$) [36]. В исследовании ZAFRA, включавшем 203 гипертензивных больных с С3 стадией ХБП, изучалось влияние добавления лерканидипина к иАПФ/БРА у лиц, не достигших целевого АД $\leq 135/85$ мм рт. ст., на динамику СКФ в течение 6 месяцев лечения. В результате включения лерканидипина в лекарственную терапию у 58,1 % пациентов был достигнут целевой

уровень АД, а исходный средний уровень клиренса креатинина $41,8$ мл/мин, рассчитанный по формуле Cockcroft–Gault, возрос к концу наблюдения до $45,8$ мл/мин ($p = 0,019$) [37]. Благоприятное влияние лерканидипина на альбуминурию выявлено и в небольшой группе из 68 больных АГ с выраженной ХБП, получавших ранее иАПФ/БРА, но не достигших рекомендованного уровня АД $< 130/80$ мм рт. ст. Добавление этого препарата к ингибиторам РАС спустя 6 месяцев терапии сопровождалось не только дополнительным антигипертензивным эффектом, но и снижением потери альбуминов с мочой с исходных $1,63$ г/24 часа до $1,09$ г/24 часа ($p < 0,001$) [38].

Результаты этих исследований предполагают, что лерканидипин, в отличие от амлодипина и других классических дигидропиридиновых БКК, обладает дополнительным нефропротективным действием и может рассматриваться как препарат выбора для включения в антигипертензивную терапию иАПФ/БРА больных АГ с микроальбуминурией, легкой дисфункцией почек и более тяжелыми проявлениями ХБП.

Еще более выраженные нефропротективные свойства характерны для двойных антагонистов L/N- Ca^{2+} -каналов цилнидипина и L/T- Ca^{2+} -каналов азелнидипина [39,40], но эти БКК пока не включены в реестр лекарственных средств, разрешенных к применению в России.

Нефропротективные β -адреноблокаторы третьего поколения

Современные рекомендации по диагностике и лечению больных АГ с ХБП рассматривают β -АБ как лекарственные средства, которые добавляются к иАПФ/БРА, диуретикам и/или дигидропиридиновым БКК для дополнительного контроля целевого АД [2, 3]. Это касается, прежде всего, метопролола и других селективных β_1 -АБ 2-го поколения, антигипертензивный эффект которых связан в основном с выраженным кардиодепрессивным действием, повышающим риск нарушения почечной гемодинамики и функции почек. В последнее время широкое распространение получили β -АБ 3-го поколения карведилол и небиволол, которые отличаются от своих предшественников не только сосудорасширяющими, но и выраженными нефропротективными свойствами [41].

В этой группе препаратов нефропротективные свойства наиболее полно изучены у карведилола, который представляет собой неселективный антагонист β_1 -, β_2 -и α_1 -адренорецепторов с сосудорасширяющим, антиоксидантным и противовоспалительным действием. В экспериментальных условиях

установлено, что карведилол эффективно защищает почки SHRSP-крыс с протеинурической нефропатией [42], гипертензивных крыс с субтотальной нефрэктомией, уступая по нефропротективной активности иАПФ каптоприлу [43], а также обладает нефропротективным эффектом у животных со стрептозотоциновой моделью сахарного диабета [44]. Анализ этих данных позволяет считать, что нефропротективное действие этого препарата обусловлено не только его антигипертензивным эффектом, но и прямым подавлением в почках оксидативного стресса и связанного с ним воспалительного повреждения почечной ткани.

Клиническая оценка нефропротективных свойств карведилола в контролируемых клинических исследованиях подтвердила его способность эффективно устранять альбуминурию А2 у гипертензивных больных ЭГ и СД 2-го типа.

Одно из них было посвящено сравнительной оценке влияния краткосрочной терапии карведилолом и β_1 -АБ 2-го поколения атенололом на динамику альбуминурии А2 у 140 больных ЭГ. К концу 2 месяцев наблюдения целевой уровень АД < 140/90 мм рт. ст. был достигнут у 88 % больных в группе карведилола и у 82 % пациентов в группе атенолола. При этом в группе лиц, лечившихся карведилолом, потеря альбуминов с мочой нормализовалась у 25 % и возросла у 2 % больных, в то время как аналогичные показатели в группе пациентов, принимавших атенолол, составили соответственно 13 % и 12 % [45].

В другом исследовании, включившем 876 больных первичной АГ, изучалось влияние карведилола на динамику альбуминурии А2 в течение 3 месяцев наблюдения. С этой целью из 245 пациентов с исходно высокой альбуминурией были сформированы группы больных, получавших разные дозировки препарата. В результате выраженный антиальбуминурический эффект был выявлен у 54–60 % лиц, принимавших карведилол, а у 48–55 % из них была отмечена полная нормализация потери альбуминов с мочой. Снижение альбуминурии А2 не коррелировало с динамикой АД, что подтверждает отсутствие прямой связи между нефропротективным эффектом карведилола у больных ЭГ и его антигипертензивным действием [46].

В одном из фрагментов исследования GEMINI проведен сравнительный анализ способности карведилола и метопролола устранять альбуминурию у больных СД 2-го типа при добавлении к лекарственной терапии, включающей иАПФ/БРА. С этой целью из 1235 участников исследования были выделены группы карведилола ($n = 338$) и метопролола ($n = 542$), в которых, несмотря на назначение инги-

биторов РАС, сохранялась альбуминурия А2 или выявлялась альбуминурия, превышавшая 300 мг/г креатинина. Спустя 5 месяцев лечения в группе больных, принимавших карведилол, потеря альбуминов с мочой сократилась в среднем на 16,2 % ($p = 0,003$), в то время как у 6,6 % лиц с исходной альбуминурией < 30 мг/г креатинина (альбуминурия А1) к концу наблюдения была выявлена альбуминурия А2. Добавление метопролола к иАПФ/БРА практически не оказывало влияния у больных на исходно повышенный уровень альбуминурии и менее эффективно препятствовало переходу альбуминурии А1 в альбуминурию А2. В группе метопролола альбуминурия А2 в конце наблюдения была выявлена у 11,1 % таких пациентов. Расчеты показали, что у гипертензивных больных СД 2-го типа при добавлении карведилола к иАПФ/БРА риск прогрессирования альбуминурии А1 в альбуминурию А2 снижается по сравнению с группой назначения метопролола на 47 % ($p = 0,03$) [47].

Таким образом, карведилол значительно превосходит атенолол у больных ЭГ и метопролол при комбинации с иАПФ/БРА у гипертензивных лиц с СД 2-го типа по способности устранять альбуминурию А2 и препятствовать дальнейшему прогрессированию потере альбуминов с мочой. В связи с этим имеются основания рассматривать его как препарат выбора при назначении β -АБ больным АГ с исходно выявленной альбуминурией А2.

В заключение отметим, что выявление у больных АГ альбуминурии А2, легкой дисфункции почек и особенно сочетания этих диагностических признаков ассоциировано с умеренным увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений. Для антигипертензивной терапии таких пациентов в комбинацию с иАПФ/БРА предпочтительнее включать БКК 3-го поколения лерканидипин и/или β -АБ 3-го поколения карведилол, которые обладают выраженным нефропротективным действием.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Ощепкова Е. В., Долгушева Ю. А., Жернакова Ю. В., Чазова И. Е., Шальнова С. А., Яровая Е. В. и др. Распространенность нарушения функции почек при артериальной гипертензии (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). Системные гипертензии. 2015;12(3):19–24. [Oshchepkova EV, Dolgusheva YuA, Zhernakova YuV, Chasova IE, Shal'nova SA, Iarovaia EB et al. The prevalence of renal dysfunction in arterial hypertension (in the framework of the ESSE-RF study). *Sistemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension*. 2015;12(3):9–24. In Russian].

2. Моисеев В. С., Мухин Н. А., Смирнов А. В., Кобалава Ж. Д., Бобкова И. Н., Виллевалде С. В. и др. Национальные рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Клиническая фармакология и терапия. 2014;23(3):4–27. [Moiseev VS, Mukhin NA, Smirnov AV, Kobalava ZhD, Bobkova IN, Villeva'de SV et al. National guidelines. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: strategy of cardio-renalprotection. *Klinicheskaya Farmacologiya i Terapiya* = Clinical Pharmacology and Therapy. 2014;23(3):4–27. In Russian].
3. Verbeke F, Lindley E, Van Bortel L, Vanholder R, London G, Cochat P et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guideline for the management of blood pressure in nondialysis-dependent chronic kidney disease: an endorsement with caveats for real-life application. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(3):490–96. doi: 10.1093/ndt/gft321
4. Pascual JM, Rodilla E, Costa JA, Garsia-Esrich M, Gonzalles C, Redon J. Prognostic value of microalbuminuria during antihypertensive treatment in essential hypertension. *Hypertension*. 2014;64(6):1228–34. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04273
5. Meccariello A, Buono F, Verrengia E, Orefice G, Grieco F, Romeo F et al. Microalbuminuria predicts the recurrence of cardiovascular events in patients with essential hypertension. *J Hypertens*. 2016;34(4):646–53. doi: 10.1097/HJH.0000000000000846
6. Leoncini G, Viazzi F, Parodi D, Ratto E, Vettoretti S, Vaccaro V et al. Mild renal dysfunction and cardiovascular risk in hypertensive patients. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15 (Suppl 1):S88–S90. doi: 10.1097/01.ASN.0000093245.78097.CD
7. McCullough PA, Shaw AD, Haase M, Bouchard J, Waikar SS, Siew ED et al. Diagnosis of acute kidney injury using functional and injury biomarkers: workgroup statements from the tenth Acute Diagnosis Quality Initiative Consensus Conference. *Contrib Nephrol*. 2013;182:13–29. doi: 10.1159/000349963
8. Кузьмин О. Б., Белянин В. В., Жежа В. В., Сердюк С. В. Диагностическая и прогностическая ценность новых биомаркеров повреждения почек у больных острой и хронической сердечной недостаточностью. Журнал Сердечная недостаточность. 2015;16(1):57–64. [Kuz'min OB, Belyanin VV, Zhezha VV, Serdyuk SV. Diagnostic and prognostic value of novel biomarkers of renal damage in acute chronic heart failure. *Serdechnaya Nedostatochnost'* = Heart Failure. 2015;16(1):57–64. In Russian].
9. Кузьмин О. Б., Пугаева М. О., Чуб С. В. Легкая дисфункция почек у больных эссенциальной гипертензией: клинические проявления и лекарственная терапия. Нефрология. 2004;8 (3):15–21. [Kuz'min OB, Pugaeva MO, Chub SV. Mild renal dysfunction in patients with essential hypertension: clinical signs and drug therapy. *Nefrologiya* = Nephrology. 2004;8(3):15–21. In Russian].
10. Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2013;3 (Suppl 1):1–150.
11. Кобалава Ж. Д., Виллевалде С. В., Ефремовцева М. А. Самостоятельное диагностическое значение микроальбуминурии и расчетной скорости клубочковой фильтрации у больных с артериальной гипертензией для выявления субклинического поражения почек. Кардиология. 2010;50(4):12–17. [Kobalava ZhD, Villeva'de SV, Efremovtseva MA. Independent diagnostic value of microalbuminuria and calculated glomerular filtration rate in patients with arterial hypertension for detection of subclinical renal involvement. *Kardiologiya*. 2010;50(4):12–17. In Russian].
12. Ceralosa G, Mule G, Cottone S, Nardi T, Cusimano P. Hypertension, microalbuminuria and renal dysfunction: the Renal Dysfunction in Hypertension (REDHY) study. *J Nephrol*. 2008;21(3):368–373.
13. de la Sierra A, Egocheaga MI, Aguilera MT. Prevalence and clinical characteristics of albuminuria in the Spanish hypertensive population. *Med Clin*. 2008;130(6):201–205. doi: 10.1157/13116170
14. Чазова И. Е., Ратова Л. Г., Амбатьелло Л. Г. Значение микроальбуминурии у больных артериальной гипертензией и возможности ее лечения. Системные гипертензии. 2011;8 (2):17–21. [Chazova IE, Ratova LG, Ambat'ello LG. The value of microalbuminuria in hypertensive patients and the possibility of treatment. *Sistemnye Gipertenzii* = Systemic Hypertension. 2011;8 (2):17–21. In Russian].
15. Klausen KP, Scharing H, Jensen O, Jensen JS. New definition of microalbuminuria in hypertensive subjects: association with coronary heart disease. *Hypertension*. 2005;46(1):33–37. doi: 10.1161/01.HYP.0000169153.78459.50
16. Viazzi F, Leoncini G, Conti N, Tomolillo C, Giachero G, Vercelli M et al. Microalbuminuria as a predictor chronic renal insufficiency in patients without diabetes and with hypertension. *CJASN*. 2010;5(6):1099–1106. doi: 10.2215/CJN.07271009
17. Ibsen H, Watchell K, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen C et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with ventricular hypertrophy: the LIFE Study. *Kidney Int Suppl*. 2004;92: S56–58. doi: http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.09214.x
18. Кузьмин О. Б., Белянин В. В., Жежа В. В. Легкая дисфункция почек у больных сердечной недостаточностью: доклинические признаки и их прогностическое значение. Журнал Сердечная недостаточность. 2014;15(2):126–131. [Kuz'min OB, Belyanin VV, Zhezha VV. Mild renal dysfunction in patients with heart failure: preclinical signs and their prognostic value. *Zhurnal Serdechnaya nedostatochnost'* = Journal Heart Failure. 2014;15 (2):126–131. In Russian].
19. Roy SK, Cespedes A, Li D, Choi TV, Budoff VJ. Mild and moderate predialysis chronic kidney disease is associated with increased coronary artery calcium. *Vasc Health Risk Manag*. 2011;7:19–24. doi: http://dx.doi.org/10.2147/VHRM.S24536
20. Zhang JH, Xu Y, Chen XH, Wu MZ, Cheng ZP, Chen B. The predictive value of mild renal insufficiency on the prognosis of patients with acute coronary syndrome. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2013;52(12):1033–1036.
21. Fiseha T, Tamir Z. Urinary markers of tubular injury in early diabetic nephropathy. *Int J Nephrol*. 2016;2016:4647685. doi: 10.1155/2016/4647685
22. Alderman MH, Meicher L, Drayer DE, Reidenberg MM. Increased excretion of urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase in essential hypertension and its decline with antihypertensive therapy. *N Engl J Med*. 1983;309(20):1213–7. doi: 10.1056/NEJM198311173092004
23. Maldonado-Martin A, Rueda-Illescas D, Extremere B, Soriano-Corracosa L, Alonso-Morales F, Garsia-Perez F et al. Endothelins and markers of renal damage in recently diagnosed hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2002;4 (5):346–354. doi: 10.1111/j.1524-6175.2002.00489.x
24. Xu X, Fang Y, Ji J. Value of urinary kidney biomarkers for estimation of renal impairment in elderly Chinese with essential hypertension. *J Clin Lab Anal*. 2008;22(1):86–90. doi: 10.1002/jcla.20220
25. Lisowska-Myiak B, Krych A, Kolodziejczyk A, Pacheko J, Gaciong Z. Urinary proteins, N-acetyl-β-D-glucosaminidase and estimated glomerular filtration rate in hypertensive patients with normoalbuminuria and microalbuminuria. *Nephrology (Carlton)*. 2011;16(4):403–9. doi: 10.1111/j.1440-1797.2011.01444.x

26. Bakris GL, Weir MR, Secic M, Campbell B, Weis-McNulty A. Differential effects of calcium antagonists subclasses on markers of nephropathy progression. *Kidney Int.* 2004;65(6):1991–2002. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00620.x>
27. Nakamura T, Inoue T, Suzuki T, Kawagoe Y, Ueda Y, Koide H et al. Comparison of renal and vascular protective effects between telmisartan and amlodipine in hypertensive patients with chronic kidney disease with mild renal insufficiency. *Hypertension Res.* 2008;31(5):841–850. doi: 10.1291/hypres.31.841
28. Hayashi M, Ushida S, Kawamura T, Kawahara M, Nangaku M, Iino Y et al. Prospective randomized study of tolerability and efficacy of combination therapy for hypertensive chronic kidney disease: results of the PROTECT-CKD study. *Clin Exp Nephrol.* 2015;19(5):925–32. doi: 10.1007/s10157-015-1091-5
29. Sabbatini M, Leonardi A, Testa R, Vitaioli L, Amenta F. Effect of calcium antagonists on glomerular arterioles in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 2000;35(3):775–79. doi: 10.1161/01.HYP.35.3.775
30. Sabbatini M, Vitaioli L, Baldoni E, Amenta F. Nephroprotective effect of treatment with calcium channel blockers in spontaneously hypertensive rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000;294(3):948–954.
31. Cominacini L, Fratta-Pasini A, Garbin U, Pastorino AM, Davoli A, Nava C et al. Antioxidant activity of different dihydropyridines. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;302(4):679–684. doi: 10.1016/S0006-291X(03)00158-X
32. Vasigar P, Batmanabane M. Anti-inflammatory activity of calcium channel blocker lercanidipine hydrochloride. *J Pharmacol Pharmacother.* 2013;4(4):238–242. doi: 10.4103/0976-500X.119707
33. Yeh JL, Hsu JH, Liang JC, Chen JJ, Liou SF. Lercanidipine and labedipinediol-A attenuate lipopolysaccharide/interferon- γ -induced inflammation in rat vascular smooth muscle cells through inhibition HMGB1 release and MMP-2,9 activities. *Atherosclerosis.* 2013;226(2):364–372. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.12.005
34. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, Corradi L, Rinaldi A, Derosa G et al. Differential effect of lercanidipine and nifedipine GTTS on plasma norepinephrine in chronic treatment of hypertension. *Am J Hypertens.* 2003;16(7):596–99. doi: 10.1016/S0895-7061(03)00901-4
35. Seravalle J, Brambilla J, Pizzalla DP, Casati A, Riva M, Cuspidi C et al. Differential effects of enalapril-felodipine versus enalapril-lercanidipine combination drug treatment on sympathetic nerve traffic and metabolic profile in obesity-related hypertension. *J Am Soc Hypertens.* 2016;10(3):244–251. doi: 10.1016/j.jash.2016.01.006
36. Dalla-Vestra M, Pozza G, Mosca A, Grazioli V, Lapollo A, Fioretto P et al. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study (diabetes, ipertensione, albuminuria, lercanidipine). *Diabetes Nutr Metab.* 2004;17(5):259–266.
37. Robles NR, Ocon J, Gomez CF, Manjon M, Pastor L, Herrera J et al. Lercanidipine in patients with chronic renal failure: the ZAFRA study. *Ren Fail.* 2005;27(1):73–80. doi: 10.1081/JDI-42801
38. Robles NR, Romero B, de Vinuesa EG, Sanchez-Casado E, Cubero JJ. Treatment of proteinuria with lercanidipine associated with renin-angiotensin axis-blocking drugs. *Ren Fail.* 2010;32(2):192–97. doi: 10.3109/08860220903541135
39. Кузьмин О. Б., Жежа В. В., Ландарь Л. Н. Нефропротективные свойства дигидропиридиновых блокаторов Ca²⁺-каналов. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2010;8(1):6–12. [Kuz'min OB, Zhezha VV, Landar LN. Renoprotective properties of dihydropyridine Ca²⁺-channel blockers. *Obzory po Klinicheskoy Farmakologii i Lekarstvennoy Terapii* = Reviews of Clinical Pharmacology and Drug Therapy. 2010;8(1):6–12. In Russian].
40. Tamcharoen N, Susantitaphong P, Wongrakpanich S, Chongsathidkiet P, Tantrachoti P, Pitukweerakul S et al. Effect of N- and T-type calcium channel blockers on proteinuria, blood pressure and kidney function in hypertensive patients: a meta-analysis. *Hypertens Res.* 2015;38(12):847–855. doi: 10.1038/hr.2015.69
41. Кузьмин О. Б., Белянин В. В., Жежа В. В. Нефропротекторные свойства бета-адреноблокаторов третьего поколения. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2014;77(3):40–43. [Kuz'min OB, Belyanin VV, Zhezha VV. Renoprotective properties of beta-blockers of third generation. *Eksperimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya* = Experimental and Clinical Pharmacology. 2014;77(3):40–43. In Russian].
42. Gao G, Llambi HG, Ottaviano G, Muller A, Milei J. Carvedilol protects the peritubular capillaries and kidney structure in spontaneously hypertensive rats. *Int J Cardiol.* 2015;181:415–16. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.12.049
43. Brooks DP, Short BJ, Cyronak MJ, Contino LC, DiCristo M, Wang YX et al. Comparison between carvedilol and captopril in rats with partial ablation-induced chronic renal failure. *Br J Pharmacol.* 1993;109(2):581–86.
44. Mory MA, Ibrahim SA, Amin EF, Kamel MY, Abdelwahab SA, Hassan MK. Carvedilol ameliorates early diabetic nephropathy in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biomed Res Int.* 2014;2014:105214. doi: 10.1155/2014/105214
45. Marchi F, Ciriello G. Efficacy of carvedilol in mild to moderate essential hypertension and effects on microalbuminuria: a multicentre randomized, open-label, controlled study versus atenolol. *Adv Ther.* 1995;12(4):212–21.
46. Fassbinder W, Quader O, Waltz A. Treatment with carvedilol is associated with a significant reduction of microalbuminuria: a multicentre randomized study. *Int J Clin Pract.* 1999;53(7):519–22.
47. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerti F, Phillips RA et al. Differential effects of beta-blockers on albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Hypertension.* 2005;46(6):1309–15. doi: 10.1161/01.HYP.0000190585.54734.48

Информация об авторах

Кузьмин Олег Борисович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава России;

Жежа Владислав Викторович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава России;

Белянин Виталий Васильевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава России;

Бучнева Наталья Викторовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава России.

Author information

Oleg B. Kuz'min, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Pharmacology, Orenburg State Medical University;

Vladislav V. Zhezha, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology, Orenburg State Medical University;

Vitaliy V. Belyanin, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology, Orenburg State Medical University;

Nataliya V. Buchneva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology, Orenburg State Medical University.