

Роль антагонистов кальция в нефропротекции: сложные вопросы, доказанные аспекты и перспективные исследования

А.Г. АРУТЮНОВ, Г.П. АРУТЮНОВ

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, кафедра терапии 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

The Role of Calcium Antagonists in Nephroprotection: Complex Issues Proved Aspects and Prospective Studies

A.G. ARUTYUNOV, G.P. ARUTYUNOV

I.N. Pirogov Russian National Preventive State Medical University, ul. Ostrovityanova 1, 117997 Moscow, Russia

По-видимому, первым из клиницистов, кто заметил связь между уровнем кальция в крови и состоянием гемодинамики пациента был Sydney Ringer, описавший снижение сократительной способности миокарда при дефиците кальция. S. Ringer в 1882—1885 гг. установил, что перфузия сердца лягушки раствором, содержащим 6,5 г NaCl, 0,42 г KCl и 0,25 г CaCl₂, позволяет сохранять спонтанные сокращения сердца. Через 87 лет после опубликования работы S. Ringer в 1986 г. Albrecht Fleckenstein описал новую группу препаратов, оказывающих отрицательный инотропный эффект наряду с вазодилатирующим влиянием на коронарные сосуды, и назвал их «антагонисты кальция». Парадокс, но первый антагонист кальция — верапамил, был синтезирован раньше — в 1959 г. (F. Dengel), а его клиническое применение началось в 1963 г., когда препарат стал использоваться для лечения больных стенокардией. Дигидропиридиновые антагонисты кальция созданы в 70-х гг. XX века. С 80-х гг. они разрешены для лечения больных артериальной гипертензией (АГ), и примерно с этого же времени началось изучение нефропротективного влияния препаратов этой группы.

Накопленные данные противоречивы и нуждаются в углубленном анализе.

Термин «нефропротекция» широко используется в повседневной практике и, к сожалению, в профессиональном сознании терапевта ассоциирован с неоправданно завышенными ожиданиями. Необходимо констатировать, что нефропротекция как стратегия лечения эффективна только в ряде случаев: при диабетической нефропатии (ДН), нефросклерозе, гипертонической болезни, ожирении, метаболическом синдроме, мезангиопролиферативном нефрите (IgA-нефропатии), мембранозном нефрите [1, 2]. В повседневной практике успех нефропротекции определяется исходным уровнем белка в моче (более 0,5 г/л), контролируемой АГ, уровнем креатинина в крови, не превышающим 300 мкмоль/л, и отсутствием тенденции к быстрому его увеличению (удвоению) [3, 4]. Следует признать неэффективность нефропротекции при диффузных заболеваниях почек высокой активности (первичные и вторичные быстро прогрессирующие нефриты) и остром лекарственном тубулоинтерстициальном нефрите.

Нефропротективная стратегия направлена на подавление протеинурического ремоделирования тубулоинтерстици-

альной ткани с прогрессирующим тубулоинтерстициальным фиброзом и замедление ремоделирования эндотелия почечных сосудов (фокальный гломерулосклероз) [5, 6]. Следовательно, критериями успешности нефропротекции будут степень коррекции протеинурии и степень контроля уровня артериального давления (АД). Снижение протеинурии — независимый предиктор стабилизации функции почек и ремиссии хронического нефрита. Известно, что наиболее выраженный антипротеинурический эффект характерен для ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и антагонистов рецепторов ангиотензина II (АТII) — АРА, а у больных нефросклерозом отмечена прямая зависимость между степенью снижения протеинурии и риском развития терминальной стадии почечной недостаточности (ТСПН) и смерти от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [7]. Коррекция АГ во II—IV стадиях хронической болезни почек — ХБП (нормализация АД) снижает общую и сердечно-сосудистую смертность, а также частоту развития ТСПН. Корреляция нефропротективного эффекта с гипотензивным обнаружена при нефропатиях, протекающих с гиперфильтрацией, ДН и метаболическом синдроме. При нормализации АД у больных ДН риск развития ТСПН снижается в 3—5 раз. Коррекция АГ тормозит скорость прогрессирования ХБП и исхода в ТСПН только в случаях снижения протеинурии [8—10].

Медикаментозные принципы нефропротекции заключаются в отказе от принципа монотерапии и переходе к принципу комбинированной нефропротекции, предполагающей одновременное влияние на разные механизмы прогрессирования ХБП. Такой принцип позволяет добиться нефропротекции быстрее и с большей безопасностью, так как используются более низкие дозы препаратов [7]. В этом аспекте роль антагонистов кальция может быть уникальна. Современные аспекты применения антагонистов кальция с целью нефропротекции основаны на глубоком изучении физиологии, структуры и органной локализации в клеточных мембранах каналов кальция различных типов.

Структура каналов кальция. Константы нормальной физиологии определяют превалирование внеклеточной концентрации над внутриклеточной концентрацией ионов кальция. Так, внутриклеточная концентрация составляет 100 нмоль, а внеклеточная — 1,25 ммоль, т.е. они различаются примерно в 12 000 раз. Различие в концентрации обусловлено низкой проницаемостью мембраны для ионов кальция; высокой активностью каль-

© А.Г. Арутюнов, Г.П. Арутюнов 2014

© Кардиология, 2014

Kardiologiya 2014; 6: 63—66

ций-АТФазы, гарантирующей высокий уровень выделения кальция из клетки.

Эти основополагающие данные представлены еще в 1993 г. M.J. Berridge в журнале Nature [11]. Примерно в то же время (конец 80-х — начало 90-х гг. XX века) завершено описание структур, ответственных за транспорт ионов кальция в цитоплазме — кальциевых каналов, расположенных в мембранах клеток и эндоплазматической сети [12].

Состояние каналов является решающим фактором в поддержании внутриклеточной концентрации кальция. Изменение проницаемости каналов и, как следствие, повышение концентрации внутриклеточного кальция приводит к усилению сократительной способности миоцитов, усилению синтеза белка и апоптоза. Резкое внутриклеточное увеличение концентрации кальция, когда захват избыточного количества Ca^{2+} митохондриями не может оказать адекватного защитного действия, приводит к необратимому повреждению клетки. Клинически значимое влияние на проницаемость каналов и последующее повышение уровня внутриклеточного кальция оказывают биогенные амины, в первую очередь катехоламины и гистамины, пептидные гормоны вазопрессоры (АТII, трансформирующий фактор роста, тромбин). В то же время натрийуретический гормон препятствует повышению концентрации кальция в клетке.

Кальциевый канал (схематически представляемый порой) в реальности представлен макромолекулярными белками, структурированными в фосфолипидном слое клеток мембраны. Ток Ca^{2+} происходит намного медленнее, чем ток ионов натрия, и соответствует 30 000 Ca^{2+} в секунду. В настоящее время выделяют следующие типы каналов: L, T, N, P/Q, R [13].

Каналы L и T преимущественно локализируются в сердце и сосудах; каналы N и P/Q — в центральной и периферической нервной системе, осуществляя контроль высвобождения нейромедиаторов [14].

Характеристика каналов L-типа. Медикаментозное влияние на этот канал является единственно возможным влиянием в условиях повседневной практики на транспорт Ca^{2+} . Полное название этого канала «long-lasting» подразумевает медленное, но долго сохраняющееся действие. В состав клонированного, а потому детально изученного канала L-типа входят 5 субъединиц. Одна из субъединиц (α_1) представляет наибольший интерес для клинициста (на нашем уровне знаний); именно она осуществляет открытие канала и имеет рецепторы к молекулам блокаторов каналов кальция [15—17]. Различия в локализации и концентрации рецепторов, по-видимому, предопределяет различия в клинических эффектах различных блокаторов кальциевых каналов. Не следует забывать, что плотность и продолжительность связывания с рецептором блокатора зависит от структуры молекулы, биологического возраста клетки, наличия токсинов (например, свинца и алкоголя).

Каналы T-типа. Этим каналам свойственна существенно более быстрая кинетика. Эти каналы в основном представлены в синоатриальных и атриоventрикулярных узлах, волокнах Пуркинью, эфферентных артериях почек [18]. T-каналы не влияют (оказывают слабое влияние) на сократимость миоцитов, но влияют на сокращение гладких мышц сосудов, а потому принимают участие в создании общего сосудистого сопротивления. Для клинициста особенно важно, что

T-каналы широко представлены в клетках, подвергшихся гипертрофии и пролиферации. По-видимому, эти каналы принимают участие в патогенезе гипертрофии и патологического клеточного роста [19]. В связи с этим можно прогнозировать клиническое значение их блокады, что, однако, пока не имеет клинического подтверждения. Препарат мибефрадил, действующий преимущественно на T-каналах, при использовании в терапевтических дозах и теряющий свою селективность в больших дозах, т.е. блокирующий как T-, так и L-каналы, в ходе клинических испытаний продемонстрировал негативное влияние на прогноз у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сложное взаимодействие с другими препаратами. Это привело к отказу от его использования.

Кальциевые каналы в сосудах почек. Доминирующую роль в афферентной артерии играют L-каналы. Особое значение для практики приобретает идентификация T-, P/Q-типа каналов в сосудах и тубулоинтерстициальной ткани почек. В эфферентной артерии преобладают T-каналы. N-каналы описаны в привазальных нервных окончаниях. Достоверно меньшее количество L-каналов в эфферентной артерии позволяет предполагать возможную роль новых антагонистов кальция, влияющих преимущественно на T-каналы (и, возможно, на N-каналы) в нефропротекции [20, 21].

Разработанные в последнее время новые препараты, влияющие на L- и T-каналы, — манидипин, навалдипин, эфонидипин, изучаются в эксперименте и не имеют пока клинического значения.

Различия в продолжительности действия и путях элиминации антагонистов кальция. Несмотря на существование значительного количества классификаций, они сложны и редко используются в реальной практике. Возможно, проще запомнить и гораздо важнее для практики знать продолжительность действия препаратов. Так, блокаторы L-каналов производные фенилалкиламинов (верапамил), дигидропиридинов (нифедипин, амлодипин, испрадипин, срелодипины, никардипины), производные бензотиазепина (дилтиазем) имеют различную продолжительность действия. Препараты первого поколения (нифедипин, верапамил, дилтиазем) обладают быстрым и выраженным началом действия (вазодилатация), что нарушает нейрогуморальное равновесие (усиление активности АТII) и очень коротким периодом полувыведения (что требует частого приема препарата для предотвращения существенного перепада концентрации его в крови). С учетом $T_{1/2}$, примерно равного 6 ч, традиционный двукратный прием не гарантирует постоянной концентрации препарата в плазме пациента.

Препараты второго поколения — амлодипин, испрадипин, фелодипин, нитрендипин — обладают существенно большим периодом полувыведения (около 40 ч). В эту группу относят также препараты с измененными параметрами высвобождения активного вещества (новые лекарственные формы), например нифедипины GITS (gastrointestinal therapeutic system) [22], верапамил SR (slow release), дилтиазем SR, фелодипин ER (extended release). Пролонгация действия препарата позволяет избежать гемодинамической нестабильности и, что самое важное, избежать «синусоидоподобной» многократной активации симпатической части вегетативной нервной системы, следовательно минимизировать побочные эффекты, связанные с ее активацией [23, 24].

Особое место занимают два лекарственных вещества: лацидипин и лерканидипин, имеющие короткий период полувыведения, но из-за выраженной липофильности — высокую степень связи с рецепторами в самом канале, что существенно увеличивает продолжительность их клинического эффекта [25]. Основное физиологическое действие антагонистов кальция заключается в ингибировании входа Ca^{2+} в клетку через кальциевые каналы, что приводит к снижению скорости деполяризации и проведения импульса по проводящим путям, снижению скорости перехода потенциальной энергии макрофосфатных соединений в механическую работу (отрицательный инотропный эффект), снижению тонуса гладких мышечных клеток (ГМК) сосудов (гипотензивный вазодилатационный эффект).

Выведение из организма антагонистов кальция осуществляется через почки и желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Принято выделять следующие основные пути элиминации: исключительно почками (верапамил, дилтиазем, амлодипин, нифедипин); почками и ЖКТ, но в большей степени почками (испразидипин, никардипин, нимодипин, нитрендипин); почками и ЖКТ, но в большей степени ЖКТ (лацидипин); в равной степени почками и ЖКТ (лерканидипин).

Влияние антагонистов кальция на тонус афферентной и эфферентной артерий клубочков почек. Механизм ауторегуляции гломерулярного кровотока предполагает сокращение (спазм) афферентной артерии в ответ на рост внутриклубочкового давления (рост давления предопределяет растяжение мембран ГМК и усиление входа Ca^{2+} в клетку, в результате чего происходит спазм приносящей, афферентной, артерии). Одновременно увеличение концентрации Na^+ и Cl^- в канальцевой жидкости на уровне *macula densa* приводит к активации каналов кальция в ГМК афферентной артерии, что также реализуется в увеличении входа кальция в ГМК и последующем спазме артерии. Эти механизмы позволяют почкам поддерживать скорость клубочковой фильтрации (СКФ) на одном уровне, несмотря на колебания системного АД, и не допускать «трансляцию» уровня системного АД на давление в капиллярах клубочка.

В изменении тонуса артерий клубочков особое место занимает прогрессирование гломерулосклероза. На фоне развивающейся абсолютной олигонефронии резко возрастает внутриклеточная концентрация Ca^{2+} в ГМК афферентных артерий оставшихся клубочков. Рост внутриклеточной концентрации кальция активизирует синтез АТФ (что в рамках патологического круга увеличивает спазм артерий, в том числе и эфферентной), приводя к росту внутриклубочковой гипертензии и пролиферации мезангиальных клеток [26].

Нефропротекция подразумевает влияние на уровень системного АД, центрального АД (значения индекса аугментации), системную почечную гемодинамику, гломерулярную гипертензию и уровень протеинурии. Влияние антагонистов кальция, используемых в реальной клинической практике, ограничивается блокадой L-каналов, а потому осуществляется в основном на уровне афферентной артерии при практически незначимом изменении тонуса эфферентной артерии [27]. Такое влияние препаратов приводит к увеличению притока крови в клубочек, гиперфильтрации и повышению внутриклубочковой гипертензии.

Использование методов прямой визуализации микрососудов почки позволило выявить, что блокаторы L-каналов приводят

к дилатации афферентной артерии. Препараты, блокирующие L- и T-каналы, расслабляют афферентную и эфферентную артерии. Клинидипин, влияющий на N-каналы, приводит к расслаблению афферентной и эфферентной артерий [28].

Клинически значимо различие дигидропиридиновых и недигидропиридиновых антагонистов кальция. Так, первые приводят к выраженной дилатации афферентной артерии, увеличивая внутриклубочковую гипертензию и нарушая механизм ауторегуляции, а недигидропиридиновые слабо влияют на ауторегуляцию почечного кровотока, так как не обладают возможностью значительно влиять на тонус афферентной артерии [29].

В 1999 г. S.K. Fellner, проанализировав различия в действии антагонистов кальция [30], предположил, что существует еще один путь повышения внутриклеточной концентрации кальция помимо притока Ca^{2+} извне. Если учесть, что антагонисты кальция в среднем на 90% блокируют развитие вазоконстрикции, обусловленной функционированием каналов кальция (приток извне), то можно предполагать значимую возрастающую роль выхода Ca^{2+} из внутриклеточного депо (митохондрии) на фоне лечения антагонистами кальция [31]. Следует помнить, что рост активности АТФ влияет как на выход Ca^{2+} из внутриклеточного депо, так и на их вход в клетку извне, а антагонисты кальция, блокируя каналы, влияют только на вход ионов кальция в клетку. «Пестрота» распределения каналов различных типов в сосудах почек, возрастающая роль выхода Ca^{2+} из депо делают маловероятным ожидание в реальной практике клинически значимого влияния блокаторов L-каналов на уровень внутриклубочкового давления в условиях монотерапии антагонистами кальция.

Установлено, что L-каналы преимущественно располагаются в афферентной артерии, T-каналы находятся как в эфферентных артериях, так и в *vasa recta* медулярного слоя. Таким образом, антагонисты кальция, влияющие на T- и L-каналы, одновременно могут понизить внутриклубочковую гипертензию [32—38].

Главный клинический вывод: монотерапия антагонистами кальция в предотвращении внутриклубочковой гипертензии за счет снижения тонуса эфферентной артерии в настоящее время невозможна.

В современной клинической практике изучается влияние двух новых антагонистов кальция, оказывающих прямое действие как на афферентную, так и на эфферентную артерии.

В исследовании G. Bellinieri [39] определено, что терапия манидипином по сравнению с нифедипином приводила к росту СКФ. Манидипин не влиял на уровень протеинурии; для сравнения, в группе нифедипина отмечен рост протеинурии.

В исследовании DIAL лерканидипин (сравнение с рамиприлом) оказался эффективным препаратом у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа, снижающим микроальбуминурию, а в исследовании ZAFRA лерканидипин в комбинации с препаратами, влияющими на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), привел к снижению выраженной протеинурии.

Следует признать, что механизм, объясняющий влияние блокатора L-типа каналов лерканидипина на эфферентную артерию, неясен. Предположение о его способности усиливать синтез NO в эфферентной артерии (почему только в ней?) не нашло подтверждения. Тем не менее общепризнан-

но увеличение почечного кровотока и снижение сосудистого сопротивления почек при приеме лерканидипина. Кроме того, в эксперименте [40] показано, что терапия лерканидипином приводила к уменьшению объема клубочков, что может произойти только при расслаблении эфферентной артерии.

Надежды и перспективы по контролю тонуса эфферентной артерии в клинике связывают только с созданием безопасных блокаторов Т-каналов. Крупные проспективные исследования REIN, IDNT, RENAAL убедительно доказали прямую корреляцию между степенью снижения протеинурии с помощью препаратов, влияющих на активность АТФ, и прогрессированием ХПН. На современном этапе изучения этого вопроса лидерство препаратов, влияющих на активность РААС (ингибиторы АПФ, АРА), по сравнению с другими антигипертензивными препаратами неоспоримо. В контролируемых исследованиях блокаторы РААС снижали уровень протеинурии в среднем в 1,5 раза, при этом дозы препаратов соответствовали среднетерапевтическим.

Исходя из того что протеинурия отражает проницаемость базальной мембраны клубочка, которая во многом является величиной, определяемой внутриклубочковым давлением, можно сделать вывод, что дополнительное снижение системного АД (для достижения целевого уровня) путем комбинации ингибитора АПФ или АРА с антагонистами кальция не приведет к снижению протеинурии и не замедлит прогрессирование ХПН, если не будет сопровождаться пропорциональным снижением внутриклубочкового давления [41—47].

В 1999 г. А.С. Smith и G.L. Bakris [45, 47, 48] выявили, что только недигидропиридиновые антагонисты кальция (влияния дигидропиридиновых антагонистов кальция не обнаружено) приводят к достоверному снижению экскреции высокомолекулярных белков через мембрану клубочка при одинаковом снижении системного АД. Следовательно, необходимо предполагать различия во влиянии антагонистов кальция на протеинурию, что, по мнению авторов, связано с уровнем влияния на тонус эфферентной артерии и давления в клубочке [43]. В мета-анализах, выполненных в конце XX века, также приводятся данные о том, что именно недигидропиридиновые антагонисты кальция дают выраженный эффект по снижению протеинурии [49]. Возможно (эта точка зрения впервые была высказана в конце 90-х гг.), что тип каналов кальция в клубочковой мембране оказывает решающее влияние на проницаемость для белковых молекул, так как блокада каналов приводит к изменению компонентов мембраны. Так, L. Gaber в 1994 г. [50] доказал в эксперименте исключительное влияние недигидропиридиновых антагонистов кальция на скорость деструкции глюкозаминогликанов в мембране. С учетом результатов более поздних исследований можно считать, что ряд дигидропиридиновых антагонистов кальция (лерканидипин в первую очередь, амлодипин) при использовании в комбинации с ингибиторами АПФ или АРА также приводят к снижению уровня протеинурии.

Негемодинамическое нефропротективное влияние антагонистов кальция

1. Антипролиферативный эффект. Проллиферативный эффект АТФ реализуется в том числе путем увеличения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , в частности, пролиферация клеток мезангия сопровождается усилением входа Ca^{2+} в клетку [51]. Следовательно, снижение входа Ca^{2+} в клетку окажет защитный (антипролиферативный) эффект.

В начале 90-х гг. XX века L.D. Dworkin [52] доказал, что выраженность клубочковой гипертрофии снижается на фоне терапии антагонистами кальция независимо от степени коррекции системного АД и внутриклубочкового давления; это позволяет утверждать, что замедление входа Ca^{2+} в клетку оказывает самостоятельное антипролиферативное влияние. К сожалению, клинического подтверждения этому не удалось обнаружить. В экспериментальных работах доказано, что все антагонисты кальция обладают антипролиферативной активностью, причем недигидропиридиновые в большей степени [53].

2. Влияние на апоптоз. Показано прямое цитопротективное действие за счет снижения входа Ca^{2+} через кальциевые каналы в клетку и снижения перегрузки кальцием митохондрий, что снижает вероятность апоптоза.

Нефропротективный уровень АД. Исторически первый общепринятый уровень АД, оказывавший, по мнению экспертов, несомненный нефропротективный эффект, был определен на основании результатов эпидемиологического исследования MRFIT. В это исследование, выполненное еще в 1980 г. [54, 55], были включены 332 544 пациентов (все мужчины). Последующее наблюдение за пациентами и анализ результатов показал, что чем выше был уровень АД, тем выше оказался риск развития ТСПН. Так, при АД 130—139/80—89 мм рт.ст. и менее 120/80 мм рт.ст. риск развития ТСПН различался в 1,9 раза. На основании этого наблюдения был сформулирован принцип: «чем ниже АД, тем меньше риск развития ТСПН».

В проспективное контролируемое исследование MDRD [56] были включены 1585 пациентов со СКФ от 25 до 55 мл/мин/1,73 м². Пациенты были рандомизированы в группу строгого контроля потребления белка ($\leq 0,58$ г на 1 кг массы тела и обычного потребления белка $\geq 1,3$ г на 1 кг массы тела), а также в группы жесткого контроля АД (среднее АД 92 мм рт.ст.) и умеренного контроля АД (среднее АД 107 мм рт.ст.). В части исследования пациенты с СКФ от 13 до 24 мл/мин/1,73 м² были в свою очередь рандомизированы в группу очень низкого потребления белка $\leq 0,28$ г на 1 кг массы тела и группу низкого потребления $\leq 0,58$ г на 1 кг массы тела. Через 2,2 года достоверных различий между группами выявлено не было. Успех (замедление прогрессирования патологии почки) был отмечен в группе жесткого контроля АД только у пациентов, имевших изначально высокий уровень протеинурии (>1 г/сут). Наблюдение за этими пациентами впоследствии выявило только тенденцию к снижению риска развития ТСПН у пациентов с более жестким контролем АД [57].

В исследовании AASK [58] были включены 1094 афроамериканца в возрасте от 18 до 70 лет с гипертонической нефропатией и СКФ от 20 до 65 мл/мин/1,73 м². Пациенты рандомизировались в 2 группы по уровню контроля АД: 1-я группа — умеренного контроля АД от 102 до 107 мм рт.ст. (среднее давление) и 2-я группа — жесткого контроля ≤ 92 мм рт.ст. СКФ в 2 группах через 4 года снизилась примерно одинаково — на 2,21 и 1,95 мл/мин/1,73 м² соответственно ($p=0,24$). По данным анализа роли антигипертензивных препаратов в замедлении прогрессирования патологии почки, достоверное замедление было отмечено только в группе больных, получавших рамиприл. Терапия амлодипином и метопрололом не влияла на исходы.

Роль жесткого контроля АД была изучена в субанализе в рамках этого исследования. Анализ показал, что жесткий контроль уровня АД приводит к замедлению прогрессирующей патологии почек только у пациентов с исходно высокой протеинурией.

Суммируя результаты двух последних исследований, можно констатировать, что на современном этапе изучения этого вопроса изменился принцип выбора целевого АД для максимальной нефропротекции — оптимальным следует считать уровень <140 мм рт.ст. Снижение <130 мм рт.ст. не дает дополнительного преимущества в виде снижения риска прогрессирования болезни почек. Однако у этого правила есть исключение: у пациентов с исходной выраженной протеинурией жесткий контроль АД (<130 мм рт.ст.) дает преимущество в виде замедления прогрессирующей патологии почек. Такой контроль уровня АД обуславливает необходимость мониторинга СКФ. Для всех пациентов оптимальный уровень диастолического АД составляет <90 мм рт.ст., а для больных СД — ≤ 85 мм рт.ст.

Следует признать, что в реальной практике достижение такого уровня АД — трудная задача, требующая комбинированной антигипертензивной терапии и в первую очередь использование антагонистов кальция. Процент пациентов, достигающих и удерживающих такой уровень АД, остается невысоким.

Клиническая доказательная база роли антагонистов кальция в нефропротекции (основные исследования)

1. Исследования с дигидропиридиновыми антагонистами кальция

1. ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension trial). Главный вывод исследования — комбинация блокатора РААС (бенazeприл) и амлодипина достоверно более эффективна в предотвращении ССО и смертности, чем комбинация блокатора РААС (бенazeприл) и гидрохлоротиазида (ГХТЗ) [59]. Представляет особый интерес изучение влияния такой комбинации (блокатор РААС+амлодипин) на прогрессирование ХБП. В исследовании были включены 11 506 пациентов, страдающих АГ и имеющих высокий риск развития ССО. Из них 5744 пациента получали лечение бенazeприлом 20 мг+амлодипином 5 мг, а 5762 пациента — бенazeприлом 20 мг+ГХТЗ 12,5 мг. Прием комбинированного препарата осуществлялся 1 раз в сутки. В 1-й группе (ингибитор АПФ+антагонист кальция) наблюдалось 113 (2%) случаев прогрессирования ХБП, а во 2-й — 215 (3,7%) (относительный риск — ОР 0,52 при 95% доверительном интервале — ДИ от 0,41 до 0,65; $p < 0,0001$). Анализ частоты развития комбинированной точки «смерть+прогрессирование ХБП» показал, что частота такой комбинации в 1-й группе составила 6%, а во 2-й — 8,1% ($p = 0,0001$). СКФ в 1-й группе снизилась в среднем на 0,88 мл/мин/1,73 м², а во второй — на 4,22 мл/мин/1,73 м² ($p = 0,01$). Наиболее значимое замедление снижения СКФ отмечено у пациентов с исходной СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² (средний уровень 45,1 мл/мин/1,73 м²) [60].

При этом нормализация отношения альбумин/креатинин и процент пациентов, у которых снизился уровень экскреции альбумина (с микроальбуминурией до нормы), были досто-

верно выше в группе комбинации ингибитор АПФ+ГХТЗ, что пока не имеет своего объяснения. Попытки объяснить это различным уровнем снижения АД оказались несостоятельными, поскольку суточное мониторирование АД, выполненное у 573 пациентов, не выявило различий между группами [61].

Таким образом, в долгосрочном аспекте комбинация ингибитора АПФ и антагониста кальция амлодипина оказалась нефропротективной и одновременно кардиопротективной.

2. INSIGHT (Intervention as a Goal in Hypertension Treatment trial) [62]. В этом исследовании 6321 пациент в возрасте от 55 до 80 лет с АД > 150 мм рт.ст. был рандомизирован в 2 группы лечения: 1-я получала нифедипин 30 мг/сут в форме GITS, а 2-я — коамлозид (25 мг ГХТЗ+2,5 мг амилорида). Между группами не наблюдалось различий по числу летальных исходов от всех причин. Однако дисфункция почек (снижение СКФ) развилась у 2% пациентов, получавших нифедипин, и у 5% — мочегонные препараты. Анализ частоты развития первичной конечной точки (общая смертность) в группах пациентов, продемонстрировавших в ходе исследования рост уровня креатинина (снижение СКФ) и сохранивших нормальный уровень креатинина (без тенденции к росту), показал достоверное различие — 15 и 6% соответственно (ОР 2,89 при 95% ДИ от 1,92 до 4,36; $p < 0,01$) [63].

Главный вывод исследования: длительно действующие антагонисты кальция так же эффективны, как и мочегонные препараты в лечении АГ, но дают дополнительный нефропротективный эффект при длительном лечении.

3. Исследование ALLHAT. Не повторяя хорошо известные данные об исходах лечения антагонистом кальция амлодипином, мочегонным хлорталидоном и ингибитором АПФ лизиноприлом, отметим, что интересующий нас аспект — нефропротекция — была оценена в этом исследовании по частоте развития ТСПН и изменению СКФ. Оказалось, что ТСПН развилась у 448 пациентов из 33 357 включенных в исследование, при этом различий по частоте между группами лечения различными препаратами не наблюдалось. СКФ изменилась следующим образом: в группе лечения хлорталидоном с $77,6 \pm 19,7$ до $70,0 \pm 19,7$ мл/мин; в группе лечения амлодипином — с $78,0 \pm 19,7$ до $75,1 \pm 20,7$ мл/мин; в группе лечения лизиноприлом — с $77,7 \pm 19,9$ до $70,7 \pm 20,1$ мл/мин. Таким образом, амлодипин замедлил скорость снижения СКФ больше, чем другие препараты, что не согласуется с общепринятым мнением о безусловном приоритете в нефропротекции перед ингибиторами АПФ и АРА [64].

4. Syst-Eur. В этом исследовании 2258 пациентов получали нитрендипин 10–40 мг с последующим добавлением эналаприла 5–20 мг/сут и/или ГХТЗ 12,5–25 мг/сут для достижения целевого систолического АД ≤ 150 мм рт.ст. Эффект лечения сравнивали с влиянием плацебо у 2148 пациентов. У 390 пациентов имела протеинурия, а 455 страдали СД. В контексте нефропротекции представляет особый интерес динамика уровня креатинина и СКФ (в исследовании она определялась по формуле Кокрофта—Голта). Анализ (объем выборки 11 427 человеко-лет) показал, что терапия привела к снижению риска роста уровня креатинина (оценивалось по числу пациентов, имевших в конце исследования уровень креатинина $> 2,0$ мг/дл) на 64% и риска роста протеинурии на 33%. Наиболее значимое снижение риска отмечено у пациентов, страдающих СД — 71% против 20% у паци-

ентов без СД ($p=0,04$). Сравнение исходного и конечного уровней креатинина у пациентов, получавших монотерапию нитрендипином, и креатинина у пациентов, получавших ГХТЗ (монотерапия или в комбинации), показало, что в 1-й группе уровень не изменился, а во 2-й вырос на $6,73$ ммоль/л ($p<0,001$). Таким образом, достоверно большее снижение уровня АД на фоне лечения антагонистом кальция нитрендипином по сравнению с плацебо (различия между группами составило $11,6/4,1$ мм рт.ст.) оказало нефропротективный эффект [65].

5. Исследование AASK цитировалось выше. Важно подчеркнуть, что амлодипин был так же эффективен, как ингибитор АПФ у больных без протеинурии.

6. ESPERAL [66]. Участвовал 241 пациент с первичным заболеванием почек (у 31% — гломерулонефрит, у 19% — поликистоз почек), с исходным уровнем креатинина в крови выше верхней границы нормы не менее чем $0,5$ мг/дл в течение 3 лет. Больные получали лечение ингибитором АПФ фосиноприлом или антагонистом кальция нифедипином GITS. В группах анализировалась частота перевода на гемодиализ или удвоение уровня креатинина. Первичная точка развилась у 21% пациентов, получавших лечение ингибитором АПФ и у 36% — терапию антагонистом кальция. Уровень протеинурии снизился на фоне терапии ингибитором АПФ на 57% и увеличился на 7% на фоне терапии антагонистом кальция. Вывод исследования: у пациентов с первичной патологией почек и протеинурией ингибитор АПФ оказывает существенно более выраженную нефропротекцию, чем антагонист кальция.

7. NEPHROS [67]. В исследовании 158 пациентов с ДН были рандомизированы в 3 группы: 1-я — рамиприл+фелодипин; 2-я — рамиприл; 3-я — фелодипин. Целевое диастолическое АД <90 мм рт.ст. было достигнуто в 1-й группе на фоне дозы $5+5$ мг; во 2-й — 10 мг; в 3-й — 9 мг. Прогрессирование патологии почки оценивали по уровню креатинина, альбуминурии и клиренса йогексола.

Комбинированная терапия ингибитором АПФ и антагонистом кальция позволила существенно замедлить прогрессирование патологии почки при минимальных дозах препаратов. Аналогичные результаты были получены в группе рамиприла. Через 2 года наблюдения монотерапия фелодипином привела к росту уровня альбуминурии. Вывод исследования: комбинация ингибитора АПФ и антагониста кальция позволяет при меньших суточных дозах достигать максимально возможной нефропротекции.

II. Исследования с новыми антагонистами кальция

1. CARTER [68]. Пациенты с ХБП и АГ ($n=339$), получавшие ингибитор АПФ, были рандомизированы в 2 группы: терапия клинидипином — новым антагонистом кальция, блокирующим L- и N-каналы, а потому влияющим на афферентную и эфферентную артерии, и группу терапии амлодипином.

Первичной точкой в исследовании было отношение альбумин/креатинин в моче. Исследование продолжалось 1 год. В группе лечения клинидипином уровень альбуминурии снизился достоверно в большей степени, чем в группе лечения антагонистам кальция амлодипином (блокатор L-каналов).

2. SACURA [69]. Больных СД ($n=365$) с альбуминурией, получавших ингибитор АПФ, рандомизировали в группу

терапии блокатором L- и N-каналов — клинидипином и в группу блокатора L-каналов амлодипина. К концу исследования через 1 год дозы составили $10,27\pm 4,13$ мг/сут для клинидипина и $4,87\pm 2,08$ мг для амлодипина. Группы не различались по уровню отношения альбумин/креатинин в моче и уровню СКФ.

3. DIAL [70]. Больных СД 2-го типа ($n=277$) с альбуминурией рандомизировали в 2 группы: 1-я группа получала лерканидипин (антагонист кальция, оказывающий дилатационное влияние, в том числе на эфферентную артерию), 2-я группа — рамиприл. Доза лерканидипина составила $10-20$ мг/сут. Через 12 мес скорость экскреции альбумина в группе лерканидипина составила $17,4\pm 65$ мкг/мин, а в группе рамиприла — $19,7\pm 52,5$ мкг/мин. Различия между группами недостоверны. Вывод исследования: свойство препарата лерканидипина влиять на эфферентную артерию позволило оказать нефропротективное действие, сопоставимое с эффектом рамиприла.

4. ZAFRA [71]. Участвовавшие в исследовании 203 пациента с ХБП и повышенным уровнем креатинина и СКФ <70 мл/мин, получавшие лечение либо ингибитором АПФ, либо АРА, но не достигшие уровня АД $\leq 130/85$ мм рт.ст., начали получать второй антигипертензивный препарат лерканидипин. Терапия лерканидипином привела к росту СКФ с $41,8\pm 16,0$ до $45,8\pm 18,0$ мл/мин ($p=0,019$). Уровень протеинурии на фоне лечения лерканидипином снизился с $3,5\pm 3,2$ до $2,8\pm 2,8$ г/сут ($p=0,015$). Следует отметить, что на этом фоне произошло снижение уровня холестерина с 221 ± 46 до 211 ± 35 мг/дл ($p=0,001$). Таким образом, лерканидипин продемонстрировал хорошую переносимость и выраженный нефропротективный эффект.

5. Исследование Del Vecchio (2004) [72]. В исследование включены 136 пациентов с первичным поражением почек. Пациенты рандомизировались в группы лечения манидипином и эналаприлом. Через 48 нед лечения АД снизилось примерно одинаково в обеих группах: с $155/100$ до $139/86$ мм рт.ст. (группа манидипина) и с $157/100$ до $134/85$ мм рт.ст. (группа эналаприла). Уровень протеинурии не снизился на фоне терапии манидипином: исходно — $1,6\pm 1,59$ г/24 ч, в конце исследования — $1,62\pm 1,79$ г/24 ч; в то же время терапия эналаприлом привела к достоверному снижению уровня протеинурии с $1,37\pm 1,45$ до $1,0\pm 1,55$ г/24 ч. СКФ в 2 группах не различалась.

6. Исследование Ott (2013) [73]. Включены 104 пациента, страдающих АГ. Цель исследования: сравнить влияние на уровень внутриклубочкового давления антагониста кальция, блокирующего T- и L-каналы, манидипина в дозе 20 мг и антагониста кальция, блокирующего L-каналы, амлодипина в дозе 10 мг/сут. У пациентов измеряли плазмоток, СКФ, давление в клубочке и сосудистое сопротивление афферентной и эфферентной артерий. Через 4 нед лечения давление в клубочке на фоне терапии манидипином не изменилось, в то время как у пациентов, получавших амлодипин, возросло ($p=0,0009$). Различия в уровне внутриклубочкового давления через 4 нед составило $1,2$ мм рт.ст. (!) ($p=0,042$). Сопротивление афферентной артерии достоверно в большей степени снизилось на фоне лечения амлодипином, чем на фоне терапии манидипином. Сопротивление эфферентной артерии не различалось в 2 группах. Уровень систолического и диастолического АД снизился достоверно в большей

степени на фоне терапии амлодипином. Вывод исследования: терапия манедипином приводит к достоверно большему снижению внутриваскулярного давления.

Основные свойства антагониста кальция, влияющего на тонус эфферентной артерии, лерканидипина. Лерканидипин — классический представитель класса дигидропиридиновых антагонистов кальция, блокирующих L-каналы, ослабляющих ток Ca^{2+} и снижающих сосудистое сопротивление и тонус гладкой мускулатуры [74]. Лерканидипин — рацемическая смесь, сродство у S-изомеров к кальциевым каналам в 100–200 раз выше, чем у R-изомеров. Отличительная особенность лерканидипина — его высокая липофильность, что позволяет ему быстро проникать в клеточные мембраны, прочно связываться и длительно удерживаться в связанном состоянии. Это свойство приводит к тому, что при небольшом периоде полувыведения (8–10 ч) клинический эффект наблюдается существенно дольше. Селективность лерканидипина к гладкой мускулатуре сосудов — самая высокая в классе блокаторов L-каналов. Высокая сосудистая селективность сочетается со слабым влиянием на миокард, т.е. практически полным отсутствием отрицательного инотропного эффекта. Так, сравнение с фелодипином показало, что отрицательный инотропный эффект у лерканидипина выражен слабее в 531 раз.

Однократный прием препарата гарантирует 24-часовой гипотензивный эффект, сопоставимый с действием других антагонистов кальция.

Высокая вазоселективность дает возможность лерканидипину ингибировать пролиферацию и миграцию ГМК артерий, что позволяет предполагать антиатерогенные свойства препарата (в настоящее время это положение имеет подтверждение только *in vitro*).

Нефропротективные свойства лерканидипина имеют в основном экспериментальное подтверждение. Так, установлено, что лерканидипин понижает сосудистое сопротивление не только афферентной, но и эфферентной артерий. Этот факт не имеет физиологически обоснованной трактовки, так как в эфферентной артерии L-каналы отсутствуют. Возможно (устно высказанное предположение L. Bang в ходе

устной дискуссии — играет роль R-изомер препарата), ингибирует гипертрофию клубочков; ингибирует утолщение *tunica media*, т.е. вызывает ремоделирование почечных артерий; оказывает дилатирующее действие на артерии малого калибра (диаметром <25 мкм). В клинических контролируемых исследованиях доказана способность снижать протеинурию (исследования DIAL и ZAFRA).

В соответствии с рекомендациями KDIGO (2012) пациентам с ХБП и уровнем альбуминурии $\geq A2$ показано лечение ингибитором АПФ или АРА. При уровне АД >140/90 мм рт.ст. пациентам с ХБП также назначают либо ингибитор АПФ, либо АРА.

Выводы

1. Антагонисты кальция у пациентов с сохраненной скоростью клубочковой фильтрации (>60 мл/мин/1,73 м²) и не имеющих протеинурии или микроальбуминурии могут использоваться как препараты выбора.

2. У лиц со сниженной скоростью клубочковой фильтрации (<60 мл/мин/1,73 м²) и микроальбуминурией препаратами выбора являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или антагонисты рецепторов ангиотензина II, однако для достижения целевого уровня артериального давления использование антагонистов кальция как препаратов второй линии безопасно и эффективно.

3. Антагонисты кальция предпочтительнее β -адреноблокаторов и мочегонных препаратов в нефропротекции.

4. Можно предполагать, что ряд антагонистов кальция (недигидропиридины, дигидропиридины, лерканидипин и исследуемые антагонисты кальция, влияющие преимущественно на T-каналы) оказывают более выраженное влияние на снижение внутриваскулярного давления.

5. Комбинация антагониста кальция и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента или антагониста рецепторов ангиотензина II высокоэффективна в нефропротекции.

6. Наиболее перспективны комбинации, в которых используется антагонист кальция, влияющий на афферентные и одновременно эфферентные артерии.

Сведения об авторах:

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Кафедра внутренних болезней

Арутюнов Г.П. — д.м.н., проф., зав. кафедрой.

Арутюнов А.Г. — к.м.н., доцент кафедры.

E-mail: arut@assm.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Мухин Н.А., Фомин В.В. Нефропротективная стратегия. В кн.: Нефрология. Рук-во для врачей. Ред. Е.М. Шилова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007:629–644.
2. Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. М. Медицинское информационное агентство. 2009:482–485.
3. Николаев А.Ю., Милованов Ю.С. Нефропротективная стратегия: влияние на прогрессирование хронической болезни почек. В кн.: Лечение почечной недостаточности. Рук-во для врачей. М. Медицинское информационное агентство. 2011:226–279.
4. Николаев А.Ю. Возможности и перспективы нефропротективной стратегии. Тер арх 2012;6:77–80.
5. Моисеев С.В., Арутюнов Г.П., Фомин В.В. Ингибиторы АПФ и нефропротекция при хронических заболеваниях почек с протеинурией. Клини нефрол 2009;2:31–36.
6. Jafar T. H., Stark P. C., Schmid C. H. et al. AIPRD study group: progression of CKD: the role of BP control, proteinuria and ACE inhibition. A patient-level meta-analysis. Ann Int Med 2003;139:244–252.
7. Ruggenenti P., Perticucci E. REIN study group. Role of Remission Clinics

- in the longitudinal treatment of CKD J Am Soc Nephrol 2008;19:1213–12124.
8. *Laverman G.D., Anderson S., Rossing P.* Renoprotection with and without blood pressure reduction Kidney Int 2005;67;Suppl 94;54–59.
 9. *Wright Jr., Bakris G., Greene T.* Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results of the AASK trial JAMA 2002;288;2421–2431.
 10. *Ruilope L.M., Segura J.* Blood pressure lowering or selection of antihypertensive agents: which is more important? NDT 2006;21;843–845.
 11. *Berridge M.J.* Inositol trisphosphate and calcium signaling. Nature 1993; 361(6410);315–325.
 12. *Clapham D.E.* Calcium signaling. Cell 1995;80(2);259–268.
 13. *Ertel E.A., Campbell K.P., Harpold M.M.* et al. Nomenclature of voltage-gated calcium channels. Neuron 2000;25:533–535.
 14. *Naylor W.G.* Calcium channels and their involvement in cardiovascular disease. Biochem. Pharmacol. 1992, 43(1), 39 – 46.
 15. *Hansen P.B., Jensen B.L., Andreassen D., Friis U.G., Skott O.* Vascular smooth muscle cells express the alpha(1A) subunit of a P-/Q-type voltage-dependent Ca(2+) channel, and it is functionally important in renal afferent arterioles. Circ Res 2000;87:896–902.
 16. *Jurkat-Rott K., Lehmann-Horn F.* The impact of splice isoforms on voltage-gated calcium channel $\alpha 1$ subunits. J Physiol 2003;554:609–619.
 17. *Tiwari S., Zhang Y., Heller J.* et al. Atherosclerosis-related molecular alteration of the human $\text{Ca}_v1.2$ calcium channel $\alpha 1C$ subunit. Proc Natl Acad Sci U S A 2006;103:17024–17029.
 18. *Hansen P.B., Jensen B.L., Andreassen D.* et al. Differential expression of T- and L-type voltage-dependent calcium channels in renal resistance vessels. CircRes 2001;89:630–638.
 19. *Katz A.M.* Molecular biology of calcium channels in cardiovascular system. Am J Cardiol 1997;80(9A):171–221.
 20. *Zhao P.L., Wang X.T., Zhang X.M.* et al. Tubular and cellular localization of the cardiac L-type channel in rat kidney. Kidney Int 2002;61:1393–1406.
 21. *Brunette M.G., Leclerc M., Couchourel D.* et al. Characterization of three types of calcium channel in the luminal membrane of the distal nephron. Can J Physiol Pharmacol 2004;82:30–37.
 22. *Meredith P.A., Elliott H.L.* Dihydropyridine calcium channel blocker: Basic pharmacological similarities but fundamental therapeutic differences. J Hypertens 2004;22:1641–1648.
 23. *Pitt B.* Diversity of calcium antagonists. Clinical Therapeutics 1997;19(Suppl. A):3–17.
 24. *Kleinbloesem C.H., Van Brummelen P., Danhof M.* et al. Rate of increase in plasma concentration of nifedipine as a major determinant of its hemodynamic effects in humans. Clin Pharmacol Ther 1987;41:26–30.
 25. *Herbette L.G., Gaviraghi G., Tulenco T.* et al. Molecular interaction between lacidipine and biological membranes. J Hypertens;11(Suppl. 1): S13–S19.
 26. *Kramer H.J., Meyer-Lehner H., Mohaupt M.* Role of calcium in the progression of renal disease: experimental evidence. Kidney Int 1992;36(Suppl.):S2–S7.
 27. *Honda M., Hayashi K., Matsuda H.* et al. Divergent renal vasodilator action of L- and T-type calcium antagonists *in vivo*. J Hypertens 2001;19:2031–2037.
 28. *Yamamoto T., Hayashi K., Tomura Y.* et al. Tanaka H, Kajiya F. Direct *in vivo* visualization of renal microcirculation by intravital CCD videomicroscopy. Exp Nephrol 2001;9:150–155.
 29. *Kvam F.I., Ofstad J., Iverson B.H.* Effects of antihypertensive drugs on autoregulation of RBF and glomerular capillary pressure in SHR. Am J Physiol 1998; 275:F576–F584.
 30. *Fellner S.K., Arendshorst W.J.* Capacitative calcium entry in smooth muscle cells from preglomerular vessels. Am. J Physiol. renal Physiol 1999;77(4):F533–F542.
 31. *Berridge M.J.* Capacitative calcium entry. Biochem J 1995;312:1–11.
 32. *Ozawa Y., Hayashi K., Nagahama T.* et al. Renal afferent and efferent arteriolar dilation by nifedipine: studies in the isolated perfused hydronephrotic kidney. J Cardiovasc Pharmacol 1999;33:243–247.
 33. *Ozawa Y., Hayashi K., Nagahama T.* et al. Effect of T-type selective calcium antagonist on renal microcirculation: studies in the isolated perfused hydronephrotic kidney. Hypertension 2001;38:343–347.
 34. *Takabatake T., Ohta H., Sasaki T.* et al. Renal effects of manidipine hydrochloride. A new calcium antagonist in hypertensive patients. Eur J Clin Pharmacol 1993;45:321–325.
 35. *Morikawa T., Okumura M., Konishi Y.* et al. Effects of benidipine on glomerular hemodynamics and proteinuria in patients with nondiabetic nephropathy. Hypertens Res 2002;25:571–576.
 36. *Tojo A., Kimura K., Matsuoka H.* et al. Effects of manidipine hydrochloride on the renal microcirculation in spontaneously hypertensive rats. J Cardiovasc Pharmacol 1992;20:895–899.
 37. *Kawabata M., Ogawa T., Han WH.* et al. Renal effects of efonidipine hydrochloride, a new calcium antagonist, in spontaneously hypertensive rats with glomerular injury. Clin Exp Pharmacol Physiol 1999;26:674–679.
 38. *Nakamura A., Hayashi K., Fujiwara K.* et al. Distinct action of aranidipine and its active metabolite on renal arterioles, with special reference to renal protection. J Cardiovasc Pharmacol 2000;35:942–948.
 39. *Bellinghieri G., Mazzaglia G., Savica V.* et al. Effect of manidipine and nifedipine on blood pressure and renal function in patients with CKF: a multicenter randomized control trial. Ren Fail 2003;25:681–689.
 40. *Sabbatini M., Vitaioli L., Baldoni E.* et al. Nephroprotective effect of treatment with calcium channel blockers in spontaneously hypertensive rats. J Pharmacol Exp Ther 2000;294:948–959.
 41. *Griffin K.A., Hacioglu R., Abu-Amarah I.* et al. Effects of calcium channel blockers on “dynamic” and “steady-state step” renal autoregulation. Am J Physiol Renal Physiol 2004;286:F1136–1143.
 42. *Hansen P.B., Jensen B.L., Andreassen D.* et al. Differential expression of T- and L-type voltage-dependent calcium channels in renal resistance vessels. Circ Res 2001;89:630–638.
 43. *Hayashi K., Ozawa Y., Fujiwara K.* et al. Role of actions of calcium antagonists on efferent arterioles-with special references to glomerular hypertension. Am J Nephrol 2003;23:229–244.
 44. *Sugano N., Wakino S., Kanda T.*, et al. T-type calcium channel blockade as a therapeutic strategy against renal injury in rats with subtotal nephrectomy. Kidney Int 2008;73:826–834.
 45. *Bakris G.L., Weir M.R., Secic M.*, et al. Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. Kidney Int 2004;65: 1991–2002.
 46. *Nathan S., Pepine C.J., Bakris G.L.* Calcium antagonists: effects on cardio-renal risk in hypertensive patients. Hypertension 2005;6:637–642.
 47. *Griffin K.A., Picken M.M., Bakris G.L.* et al. Class differences in the effects of calcium channel blockers in the rat remnant kidney model. Kidney Int 1999;55:1849–1860.
 48. *Smith AC, Toto R, Bakris GL.* Differential effects of calcium channel blockers on size selectivity of proteinuria in diabetic glomerulopathy. Kidney Int 1998;54: 889–896.
 49. *Perna A., Remuzzi A.* Abnormal permeability to protein and glomerular lesions a meta – analysis of experimental and human studies. Am. J Kidney Dis 1996; 27(1);34–41.
 50. *Gaber L., Walton C., Brown.* et al. Effects of different antihypertensive treatments on morphologic progression of diabetic nephropathy in uni – nephrectomized dogs. Kidney Inter 1994;46:161–169.

51. *Schultz P., Raji L.* Inhibition of human mesangial cell proliferation by calcium blockers. *Hypertension* 1990;15:Suppl 2:176–118.
52. *Dworkin L.D., Benstein J.A., Parker M.* et al. Calcium antagonists and converting enzyme inhibitors reduce renal injury by different mechanisms. *Kidney Inter* 1993;43:808–814.
53. *Ahmed A., Kobayashi S., Shikasho I.* et al. Differential effects of Ca²⁺ channel blockers on Ca²⁺ transients and cell cycle progression in vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 1998;344:(2–3):323–331.
54. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *JAMA* 1982;248:1465–1477.
55. Mortality rates after 10.5 years for participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Findings related to a priori hypotheses of the trial. The Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *JAMA* 1990;263:1795–1801.
56. *Klahr S., Levey A. S., Beck G. J.* et al. The Effects of Dietary Protein Restriction and Blood-Pressure Control on the Progression of Chronic Renal Disease. *N Engl J Med* 1994;330:877–884.
57. *Sarnak M.J., Greene T., Wang X.*, et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 2005;142:342–351.
58. *Wright J.T., Bakris G., Greene T.* et al. Effect of Blood Pressure Lowering and Antihypertensive Drug Class on Progression of Hypertensive Kidney Disease Results From the AASK Trial. *JAMA* 2002;288(19):2421–2431.
59. *Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L.* et al. Benazepril plus amlodipin or hydrochlorothiazide for hypertension in high- risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417–2428.
60. *Bakris G.L., Sarafidis P.A., Weir M.R.* et al. Renal outcomes with different fixed- dose combination therapies in patients with hypertension at high- risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH):a prespecified secondary analysis of a randomized controlled trial. *Lancet* 2010;375:1173–1181.
61. *Jamerson K., Bakris G.L., Weber M.A.* 24-hour ambulatory blood pressure in the ACCOMPLISH trial. *N Engl J. Med* 2010;363(1):98.
62. *Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A.* et al. Morbidity and mortality in patients randomised 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;356:366–372.
63. *de Leeuw PW, Ruilope LM, Palmer CR,* et al. Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk: results from the INSIGHT trial. *Arch Intern Med* 2004;164(22):2459–2464.
64. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker versus diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981–2997.
65. *Voyaki SM, Staessen JA, Thijs L.* et al. Follow-up of renal function in treated and untreated older patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *J Hypertens* 2001;19(3):511–519.
66. *Marin R, Ruilope LM, Aljama P.* et al. A random comparison of fosinopril and nifedipine GITS in patients with primary renal disease. *J Hypertens* 2001;19(10):1871–1876.
67. *Herlitz H, Harris K, Risler T.* et al. The effects of an ACE inhibitor and a calcium antagonist on the progression of renal disease: the Nephros Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(11):2158–2165.
68. *Fujita T, Ando K, Nishimura H.* et al. Antiproteinuric effect of the calcium channel blocker cilnidipine added to renin-angiotensin inhibition in hypertensive patients with chronic renal disease. *Kidney Int.* 2007;72(12):1543–1549.
69. *Katsuyuki Ando, Kenji Ueshima, Sachiko Tanaka.* et al. Comparison of the Antialbuminuric Effects of L-/N-type and L-type Calcium Channel Blockers in Hypertensive Patients with Diabetes and Microalbuminuria: The Study of Assessment for Kidney Function by Urinary Microalbumin in Randomized (SAKURA) Trial *Int J Med Sci* 2013;10(9):1209–1216.
70. *Dalla Vestra M, Pozza G, Mosca A.* et al. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive Type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study (diabete, ipertensione, albuminuria, lercanidipina). *Diabetes Nutr Metab.* 2004;17(5):259–266.
71. *Robles NR, Ocon J, Gomez CF.* et al. Lercanidipine in patients with chronic renal failure: the ZAFRA study. *Ren Fail* 2005;27(1):73–80.
72. *Del Vecchio L., Pozzi M., Salvetti A.* et al. Manidipine Study Group. Efficacy and tolerability of manidipine in the treatment of hypertension in patients with non – diabetic CKD without glomerular disease. Prospective, randomized, double-blind study of parallel groups in comparison with enalapril. *J Nephrol* 2004;17:261–269.
73. *Ott C, Schneider MP, Raff U.* et al. Effects of manidipine vs. amlodipine on intrarenal haemodynamics in patients with arterial hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2013;75(1):129–135.
74. *Bang L.M., Chapman T.M., Goa K.L.* Lercanidipine: a review of its efficacy in the management of hypertension. *DRUGS* 2003;63(22):2449–2472.

Поступила 18.03.14