

© О.Б. Кузьмин, В.В. Жежа, В.В. Белянин, 2021
УДК 616.61-036.12 : 616.12-008.331.1]-08 : 546.41-015.23

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-2-27-34

О.Б. Кузьмин, В.В. Жежа, В.В. Белянин*

ДИГИДРОПИРИДИНОВЫЕ БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ ДЛЯ НЕФРОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Кафедра фармакологии Оренбургского государственного медицинского университета, Россия

РЕФЕРАТ

Амлодипин и селективные дигидропиридиновые блокаторы L-Ca²⁺-каналов второго поколения при добавлении к ингибиторам АПФ или заменяющим их антагонистам AT₁-ангиотензиновых рецепторов не улучшают клинические почечные исходы у гипертензивных больных с хронической болезнью почек. Эти препараты не устраняют внутриклубочковую гипертензию, лежащую в основе гипертонической нефропатии, и могут оказывать неблагоприятное влияние на нейрогормональный статус организма, вызывая активацию симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем. В обзоре представлены результаты клинических исследований, посвященных оценке эффективности применения в этой популяции пациентов нового дигидропиридинового блокатора L-Ca²⁺-каналов третьего поколения лерканидипина, двойного блокатора T/L-Ca²⁺-каналов бенедипина и двойного блокатора N/L-Ca²⁺-каналов цилнидипина, отличающихся от своих предшественников выраженными нефропротективными свойствами.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, дигидропиридиновые блокаторы L-, T/L-, N/L-Ca²⁺-каналов

O.B. Kuzmin, V.V. Zhezha, V.V. Belyanin*

DIHYDROPYRIDINE CALCIUM CHANNEL BLOCKERS FOR THE RENOPROTECTIVE THERAPY OF HYPERTENSIVE PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Department of pharmacology Orenburg State Medical University, Russia

ABSTRACT

Amlodipine and selective dihydropyridine Ca²⁺ channels blockers of the second generation in addition to ACE inhibitors or replacing them antagonists of AT₁-angiotensin receptors don't improve clinical renal outcomes in hypertensive patients with chronic kidney disease. These drugs don't eliminate intraglomerular hypertension that underlies hypertensive nephropathy and can have an adverse effect on the neurohormonal status of the organism, triggering the activation of the sympathetic and renin-angiotensin-aldosterone systems. The review presents the results of clinical studies evaluating the effectiveness of the use in this patients population of a new dihydropyridine blocker L-Ca²⁺ channels third-generation lercanidipine, dual blocker T/L-Ca²⁺ channels benedipine and dual blocker N/L-Ca²⁺ channels cilnidipine, that differ from their predecessors expressed renoprotective properties.

Keywords: arterial hypertension, chronic kidney disease, dihydropyridine blockers of L-, T/L-, N/L-Ca²⁺ channels

Для цитирования: Кузьмин О.Б., Жежа В.В., Белянин В.В. Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов для нефропротективной терапии гипертензивных больных с хронической болезнью почек. *Нефрология* 2021;25(2):27-34. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-1-27-34

For citation: Kuzmin O.B., Zhezha V.V., Belyanin V.V. Dihydropyridine calcium channel blockers for the renoprotective therapy of hypertensive patients with chronic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021; 25 (1):27-34. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-2-27-34

У большинства больных с хронической болезнью почек (ХБП) с артериальной гипертензией (АГ) для эффективного контроля целевых значений АД и уровня потери альбуминов с мочой не-

обходимы, по крайней мере, два антигипертензивных лекарственных препарата [1–3]. С этой целью в качестве препаратов первой линии используются ингибиторы ангиотензин I-превращающего фер-

Контактная информация:

*Кузьмин О. Б. 460000, Россия, г. Оренбург, Парковый пр., д. 7. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии, Тел.: (8) 9198487679; E-mail: kuzmin.orgma@mail.ru ORCID: 0000-0003-3730-3665

Corresponding author:

*Oleg B. Kuzmin. 460000, Russia, Orenburg, Park. av., 7. Orenburg State Medical University, Department of Pharmacology. Phone: (8) 9198487679; E-mail: kuzmin.orgma@mail.ru ORCID: 0000-0003-3730-3665

мента (иАПФ) или заменяющие их блокаторы АТ₁-ангиотензиновых рецепторов (БРА), которые, помимо антигипертензивного эффекта, обладают выраженным нефропротективным свойством, замедляют прогрессирование диабетической и недиабетической нефропатий и снижают риск сердечно-сосудистых осложнений [3, 4]. Для достижения целевого АД и улучшения клинических исходов к иАПФ/БРА обычно добавляют дигидропиридиновые блокаторы потенциал-зависимых Ca²⁺-каналов (БКК) L-типа (чаще всего амлодипин), комбинация которых оказывает более благоприятное влияние на функцию почек, чем сочетание ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) с тиазидными или петлевыми диуретиками [3, 5].

Включение классических БКК L-типа в комбинацию к иАПФ/БРА для антигипертензивной терапии у больных с АГ вполне обоснованно, поскольку препараты этого ряда не только потенцируют антигипертензивный эффект ингибиторов РАС, препятствуют ишемическому и атеросклеротическому повреждению сердца и сосудистой системы, но и оказывают благоприятное влияние на метаболизм глюкозы и липидов [6–8]. Однако в последнее время становится все более очевидным, что амлодипин и дигидропиридиновые блокаторы L-Ca²⁺-каналов 2-го поколения, добавляемые «сверху» к иАПФ/БРА, не оказывают у гипертензивных больных с нарушенной функцией почек достаточно выраженного нефропротективного действия. По данным недавнего мета-анализа результатов 7 клинических исследований, включение в антигипертензивную терапию у больных с АГ с С2–С4 стадиями ХБП амлодипина или других дигидропиридиновых БКК 2-го поколения не вызывает по сравнению с монотерапией иАПФ/БРА достоверного уменьшения альбуминурии, замедления снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) или перехода ХБП в конечную стадию заболевания [9].

В обзоре представлены сведения о фармакодинамике и клинической эффективности у больных с АГ с нарушенной функцией почек новых двойных дигидропиридиновых блокаторов T/L- и N/L-типов Ca²⁺-каналов, которые отличаются от амлодипина и других БКК L-типа выраженными нефропротективными свойствами.

Особенности нефропротективного действия блокатора L-Ca²⁺-каналов амлодипина у больных с артериальной гипертензией с нарушенной функцией почек

Сравнительная оценка клинической эффективности амлодипина, иАПФ лизиноприла и тиази-

доподобного диуретика хлорталидона у больных с АГ с ХБП в исследовании ALLHAT показывает, что их нефропротективное действие связано, прежде всего, с выраженным антигипертензивным эффектом, который ведет к снижению повышенного гломерулярного давления и замедлению потери почечной функции [10, 11]. Вместе с тем, амлодипин при одинаковом снижении АД у таких пациентов существенно уступает иАПФ/БРА по нефропротективной активности, особенно по способности снижать при длительном применении выделение с мочой альбуминов [12, 13]. По данным исследования ACCOMPLISH и других клинических наблюдений, амлодипин при совместном применении с ингибиторами РАС у больных с АГ с нарушенной функцией почек превосходит комбинацию этих препаратов с гидрохлортиазидом или петлевыми диуретиками по способности замедлять прогрессирование ХБП, хотя также оказывает у таких лиц слабое влияние на потерю альбуминов с мочой [14, 15].

Ограниченная нефропротективная активность амлодипина и других классических дигидропиридиновых антагонистов L-Ca²⁺ каналов у гипертензивных больных с нарушенной функцией почек связана с их неблагоприятным влиянием на гломерулярную гемодинамику и нейрогормональный статус организма.

Препараты этого ряда, избирательно блокируя L-Ca²⁺-каналы мембран гладкомышечных клеток, вызывают преимущественную дилатацию афферентных артериол клубочков, способствуя нарушению ауторегуляции СКФ, повышению внутриклубочкового давления и ускорению прогрессирования гипертонической нефропатии (таблица) [16–18]. Благодаря этому монотерапия амлодипином пациентов с АГ, несмотря на выраженный антигипертензивный эффект, не позволяет достаточно эффективно устранять внутриклубочковую гипертензию, так как даже в условиях нормализации повышенного АД сохраняется возможность его передачи непосредственно в гломерулярное капиллярное русло. О недостаточной клинической эффективности амлодипина, связанной, прежде всего, с его неспособностью эффективно устранять альбуминурию, говорят результаты многих клинических исследований, посвященных оценке его нефропротективных свойств у гипертензивных больных с диабетической и недиабетической нефропатией [13, 19, 20].

Одновременно амлодипин и другие селективные антагонисты L-Ca²⁺-каналов могут оказывать неблагоприятное влияние на нейрогормональный

Таблица / Table

**Локализация и эффекты, возникающие в почке и надпочечниках
при активации различных подтипов Ca^{2+} -каналов**
**Localization and effects in the kidney and adrenal glands upon activation
of various subtypes of Ca^{2+} channels**

Структура	Подтипы Ca^{2+} -каналов			Эффекты
	L-	T-	N-	
Симпатические нервные окончания	*		*	Увеличение выделения норадреналина [50]
Клубочковые артериолы: афферентные	*	*	*	Вазоконстрикция [16–18]
эфферентные		*	*	Вазоконстрикция [16–18]
Гломерулярные подоциты	*		*	Включаются в фибротическое повреждение подоцитов [47]
Мезангиальные клетки	*	*	*	Включаются в воспаление мезангия [16, 46]
Клетки дистальных канальцев	*	*		Увеличение реабсорбции натрия [58, 59]
Клетки собирательных трубок коркового вещества	*	*		Увеличение реабсорбции натрия [58, 59]
Гранулярные клетки ЮГА	*	*	*	Угнетение секреции ренина [21] Стимуляция секреции ренина [16, 18, 51]
Клетки клубочковой зоны коры надпочечников	*	*	*	Стимуляция выделения альдостерона [38, 51, 52]

Примечание. ЮГА – юкстагломерулярный аппарат почки.

Note. UGA – juxtaglomerular apparatus of the kidney.

статус больных с АГ с нарушенной функцией почек, способствуя повышению активности симпатической нервной системы (СНС) и особенно РААС, которая непосредственно участвует в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. Предполагается, что активация РААС связана с избирательной блокадой L- Ca^{2+} -каналов гранулярных клеток ЮГА, возбуждение которых является одним из звеньев Ca^{2+} -механизма, угнетающего секрецию почками ренина [19, 21]. Дигидропиридиновые антагонисты L- Ca^{2+} -каналов в отличие от двойных блокаторов N/L- Ca^{2+} -каналов не препятствуют также рефлекторной симпатической стимуляции секреции ренина ЮГА и увеличению продукции альдостерона клетками клубочковой зоны коры надпочечников, возникающей в ответ на снижение АД [22]. В связи с этим амлодипин и другие дигидропиридиновые БКК L-типа рекомендуется назначать гипертензивным больным с нарушенной функцией почек для достижения целевых значений АД только на фоне лекарственной терапии иАПФ/БРА [23].

Дигидропиридиновые блокаторы L- Ca^{2+} -каналов 3-го поколения с нефропротективными свойствами

Наиболее известным препаратом этой группы является блокатор L- Ca^{2+} -каналов лерканидипин, который существенно отличается от амлодипина по своим нефропротективным свойствам благодаря способности дополнительно блокировать T- Ca^{2+} -каналы [24]. По данным доклинических исследований, лерканидипин в отличие от амло-

дипина и других классических дигидропиридиновых БКК расширяет не только афферентные, но и эфферентные гломерулярные артериолы, ослабляя повреждение клубочков, связанное с избыточным повышением гломерулярного давления [25]. Этот препарат в отличие от амлодипина оказывает более выраженное антиоксидантное и противовоспалительное действие, которое не уступает по силе диклофенаку натрия [26, 27]. Лерканидипин оказывает также более благоприятное влияние на нейрогормональный статус больных с первичной АГ и гипертензивных пациентов с метаболическим синдромом, препятствуя рефлекторному повышению активности СНС и увеличению содержания норадреналина в крови [28–30].

Первоначальные сведения о нефропротективной активности лерканидипина у диабетических и недиабетических больных с нарушенной функцией почек, сравнимой с иАПФ эналаприлом [31, 32], получили подтверждение в исследованиях, показавших более высокую, чем у амлодипина, клиническую эффективность комбинации этого препарата с ингибиторами РАС у больных с ХБП, не достигших целевых значений АД при монотерапии иАПФ/БРА. Особенно это касается пациентов с АГ, имеющих высокий уровень потери альбуминов с мочой. Благоприятное действие лерканидипина на альбуминурию выявлено в группе из 68 больных с АГ с выраженной протеинурической ХБП, получавших ранее ингибиторы РАС, но не достигших целевого значения АД $\leq 130/80$ мм рт. ст. Добавление этого препарата к

иАПФ/БРА сопровождалось спустя 6 мес лечения не только дополнительным антигипертензивным эффектом, но и снижением потери альбуминов с мочой с исходных 1,63 г/24 ч до 1,09 г/24 ч ($p < 0,001$) [33]. Высокая нефропротективная активность лерканидипина подтверждена и в исследовании RED LEVEL, посвященном сравнительной оценке влияния комбинаций лерканидипина и амлодипина с иАПФ эналаприлом на динамику альбуминурии АЗ у гипертензивных лиц с ХБП. К концу наблюдения было установлено, что добавление лерканидипина к эналаприлу в отличие от амлодипина тормозит потерю альбуминов с мочой через 3 мес на 162,5 мг/24 ч ($p = 0,0439$) и спустя 12 мес лечения – на 329,0 мг/24 ч ($p = 0,0011$), несмотря на одинаковое снижение АД [34].

Нефропротективные дигидропиридиновые блокаторы T/L- Ca^{2+} -каналов

Потенциал-зависимые Ca^{2+} -каналы, обеспечивающие поступление ионов кальция в клетки-мишени, существенно различаются по своим электрофизиологическим и функциональным характеристикам. В связи с этим, помимо хорошо известных Ca^{2+} -каналов L-типа, выделяют еще несколько их разновидностей, включая Ca^{2+} -каналы T-, N- и P/Q-типов [16]. В почках T- и N- Ca^{2+} -каналы обнаружены в гладкой мускулатуре клубочковых артериол, гранулярных клетках ЮГА, продуцирующих ренин, и других структурах почечной ткани (см. таблицу) [35].

В последнее время в клиническую практику внедрены дигидропиридиновые БКК, которые отличаются от своих предшественников способностью взаимодействовать не только с Ca^{2+} -каналами L-типа, но и с другими их разновидностями, играющими важную роль в регуляции работы сердца, гладкой мускулатуры сосудов, почек и других органов. В эту группу препаратов входят двойные антагонисты T/L- Ca^{2+} -каналов бенедипин и менее изученный эфонидипин, обладающие выраженными нефропротективными свойствами.

Блокаторы T/L- Ca^{2+} -каналов в отличие от амлодипина расширяют, преимущественно, эфферентные артериолы клубочков и оказывают поэтому благоприятное влияние на гломерулярную гемодинамику, способствуя существенному снижению давления в гломерулярных капиллярах [16–18]. Препараты этого ряда не только более эффективно, чем обычные БКК L-типа, подавляют воспалительные и фибротические процессы, возникающие в клубочках и околоканальцевом интерстиции у животных с моделями тяжелой диабетической и недиабетической нефропатии [36, 37], но

и оказывает выраженное антиальдостероновое действие, значительно превосходя нифедипин по способности тормозить продукцию и выделение альдостерона клетками клубочковой зоны коры надпочечников [38]. Способность блокаторов T/L- Ca^{2+} -каналов снижать повышенное содержание альдостерона в плазме крови подтверждена и в клинических условиях при сравнении влияния этих БКК и амлодипина на нейрогормональный статус больных с АГ с ХБП [39, 40].

Оценка нефропротективной активности бенедипина у гипертензивных лиц с ХБП разной степени тяжести ограничена пока изучением его влияния на альбуминурию и концентрацию альдостерона в крови, повышенные значения которых являются факторами риска неблагоприятных исходов у больных с сердечно-сосудистыми и почечными заболеваниями.

Одной из таких работ стало исследование ABC, включавшее 45 гипертензивных пациентов с умеренной диабетической или недиабетической нефропатией, длительная терапия которых амлодипином или его комбинацией с иАПФ/БРА оказалась недостаточно эффективной. Замена амлодипина на бенедипин не только способствовала нормализации АД, но спустя 4 мес лечения вызвала в группе бенедипина снижение альбуминурии в среднем с 0,35 до 0,22 г/г креатинина мочи ($p = 0,0119$), а в группе лиц, получавших сочетание бенедипина с ингибиторами РАС, с 0,46 до 0,27 г/г креатинина мочи ($p = 0,0216$) [41]. Похожие результаты были получены и в работе, включавшей 104 больных с С2–С3 стадией ХБП и исходной альбуминурией 174 мг/г креатинина мочи, у которых, несмотря на назначение максимальных доз БРА, не был достигнут целевой уровень АД $\leq 130/80$ мм рт. ст. Сравнение нефропротективного действия амлодипина и бенедипина спустя 6 мес после добавления к БРА показало, что оба препарата оказывают одинаковое антигипертензивное действие, в то время как уровень снижения альбуминурии при назначении бенедипина составляет 24,8 %, а амлодипина – всего 0,5 % ($p < 0,0001$) [40]. Бенедипин оказался более эффективным препаратом, чем амлодипин, по влиянию на потерю белка с мочой и у более тяжелых гипертензивных больных с С3–С5 стадиями ХБП, получавших ранее лечение БРА в максимально рекомендуемых дозах. По данным, полученным в небольших группах таких пациентов, включение бенедипина в лекарственную терапию уменьшает уровень протеинурии спустя 6 мес наблюдения с исходных 3,2 г/г креатинина мочи на 29,4 % ($p < 0,05$), в то

время как амлодипин на фоне аналогичного снижения АД вызывает уменьшение этого показателя на 7,8 % ($p < 0,05$) [42].

Клинические исследования последнего времени подтвердили, что бенедипин существенно превосходит амлодипин и другие БКК L-типа по способности снижать повышенное содержание альдостерона в крови и нормализовать избыточную потерю с мочой альбуминов. По данным, полученным в небольшой группе больных с первичной АГ с С2 стадией ХБП, достигших целевого АД $\leq 140/90$ мм рт. ст., замена обычных БКК на бенедипин в эквивалентной дозе обеспечивает не только поддержание адекватного уровня АД, но и сопровождается к концу 6-месячного периода наблюдения снижением концентрации альдостерона в крови на 11,8 % ($p = 0,002$) и уменьшением альбуминурии с 33,5 до 19,6 мг/г креатинина мочи ($p = 0,001$) [43]. Более благоприятное по сравнению с амлодипином влияние бенедипина на альбуминурию выявлено и у 108 гипертензивных больных с С2–С3 стадиями ХБП, имевших исходную потерю альбуминов с мочой ≥ 300 мг/г креатинина. Спустя 12 мес лечения выяснилось, что добавление к иАПФ/БРА амлодипина вызывает снижение альбуминурии на 25 %, в то время как включение в терапию бенедипина, несмотря на одинаковую антигипертензивную реакцию, ведет к снижению этого показателя на 51 % ($p = 0,031$) [44].

Нефропротективные дигидропиридиновые блокаторы N/L-Ca²⁺-каналов

Типичный представитель двойных блокаторов N/L-Ca²⁺-каналов – цилнидипин, так же как и бенедипин вызывает преимущественную дилатацию эфферентных артериол клубочков и оказывает благоприятное влияние на гломерулярную гемодинамику, препятствуя формированию внутриклубочковой гипертензии [15]. Цилнидипин превосходит амлодипин по антиоксидантной и противовоспалительной активности в мезангиальных клетках клубочков [45, 46], защищает подоциты от механического повреждения при гломерулярной гипертензии [47] и эффективно тормозит процессы фибротического повреждения почечной ткани у животных с моделями гипертонической и диабетической нефропатии [48, 49]. Этот препарат препятствует также выделению медиатора норадреналина симпатическими нервными окончаниями [50, 51] и в отличие от других дигидропиридиновых БКК обладает уникальной особенностью оказывать благоприятное влияние на нейрогуморальный статус больных с АГ, одновременно подавляя активность СНС, циркулиру-

ющей РАС и снижая концентрацию альдостерона в плазме крови [51–53].

Большинство клинических исследований, посвященных оценке нефропротективных свойств цилнидипина, выполнено в небольших группах гипертензивных больных с СД 2-го типа, осложненным ХБП разной степени тяжести.

В одном из них участвовали 35 пациентов с диабетической и недиабетической нефропатией, у которых, несмотря на длительную терапию иАПФ/БРА, не было достигнуто целевое АД $\leq 130/80$ мм рт. ст. Добавление к ингибиторам РАС амлодипина или цилнидипина спустя 6 мес лечения давало одинаковый антигипертензивный эффект, но потеря альбуминов с мочой в группе амлодипина практически не изменилась, в то время как уровень альбуминурии у пациентов, принимавших цилнидипин, упал почти в 2,9 раза ($p < 0,05$). К концу наблюдения в группе цилнидипина отмечено также достоверное снижение концентрации в моче биомаркера L-FABP, отражающего повреждение проксимальных канальцев и тубулоинтерстиция почек [54].

В исследовании J-CIRCLE, включавшем 70 пациентов с гипертензивным нефросклерозом и СД 2-го типа, изучалось влияние замены амлодипина на цилнидипин на динамику альбуминурии, превышавшей исходно 30 мг/г креатинина мочи. К концу наблюдения, продолжительность которого составила 3 мес, в группе лиц, получавших цилнидипин, не было отмечено дополнительных сдвигов в уровне АД или СКФ, однако логарифм отношения альбумин/креатинин мочи, использовавшийся в качестве показателя антиальбуминурического эффекта препарата, снизился с 2,14 до 2,06 ($p = 0,0282$) [55].

В другой работе, включавшей 71 больного с СД 2-го типа с ХБП С2 стадии, сравнивался антиальбуминурический эффект одного иАПФ эналаприла и его комбинации с цилнидипином. К концу 12-месячного периода наблюдения выяснилось, что в группе пациентов, получавших эналаприл, потеря альбуминов с мочой уменьшается в среднем с исходных 204,7 до 153,2 мг/24 ч (–25,7 %), а в группе эналаприла с цилнидипином – с 206,7 до 93,5 мг/24 ч (–54,9 %) ($p < 0,001$) на фоне одинакового снижения АД [56].

Данные, подтверждающие выраженный антиальбуминурический эффект цилнидипина, получены и при оценке влияния комбинации БРА валсартана с амлодипином или цилнидипином на динамику содержания альдостерона в крови 60 гипертензивных больных с СД или метабо-

лическим синдромом с С2–С3 стадиями ХБП. В результате установлено, что добавление обоих БКК к валсартану спустя 12 нед лечения ведет к одинаковому снижению АД до целевого уровня 135/80 мм рт. ст., однако в группе цилнидипина наблюдается значительно меньший прирост концентрации в крови альдостерона, чем в группе амлодипина. Одновременно включение цилнидипина в комбинацию с валсартаном оказывает у гипертензивных больных в отличие от амлодипина более благоприятное влияние на функцию почек, вызывая к концу наблюдения снижение альбуминурии с 114,9 до 73,9 мг/г креатинина мочи ($p < 0,05$) и увеличение натрийуреза на 11,6% ($p < 0,05$) [57].

Заключение

Результаты клинических исследований в небольших группах пациентов подтверждают превосходство дигидропиридинового БКК L-типа 3-го поколения лерканидипина и особенно двойных блокаторов T/L- Ca^{2+} -каналов бенедипина и N/L- Ca^{2+} -каналов цилнидипина над классическим БКК L-типа амлодипином по способности снижать альбуминурию у гипертензивных больных с С2–С3 стадиями ХБП диабетического и недиабетического происхождения. Однако эти данные получены в краткосрочных клинических наблюдениях и требуют подтверждения в более крупных и длительных клинических исследованиях. Остается также неясным, способны ли лерканидипин и другие нефропротективные дигидропиридиновые БКК при добавлении к иАПФ/БРА замедлять у больных с АГ с нарушенной функцией почек прогрессирование ХБП и ее переход в конечную стадию заболевания. В настоящее время в исследовании BEANIT с длительностью наблюдения до 24 мес проводится сравнительный анализ влияния антагониста T/L- Ca^{2+} -каналов бенедипина и диуретика гидрохлортиазида на АД, динамику СКФ, величину протеинурии и отношение альбумин/креатинин мочи у 511 гипертензивных больных с исходной СКФ > 30 мл/мин/1,73 м² и уровнем альбуминурии $< 3,5$ г/24 ч, получавших ранее длительное время иАПФ фозиноприл [60].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Моисеев ВС, Мухин НА, Смирнов ВА и др. Национальные рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. *Клиническая фармакология и терапия* 2014; 23 (3): 4-27
2. Moiseev VS, Mukhin NA, Smirnov AV et al. National recommendations. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2014; 23 (3): 4-27. (In Russ.)
3. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31 (7):1281-1357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
4. Pugh D, Gallacher PJ, Dhaun N. Management of hypertension in chronic kidney disease. *Drugs* 2019; 79 (4): 365-379. doi: 10.1007/s40265-019-1064-1
5. Xie X, Liu Y, Perkovic V et al. Renin-angiotensin system inhibitors and kidney and cardiovascular outcomes in patients with CKD: a Bayesian network meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Kidney Dis* 2016; 67 (5): 728-741. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.10.011
6. Cheng Y, Huang R, Kim S et al. Renoprotective effects of renin-angiotensin system inhibitor combined with calcium channel blocker or diuretic in hypertensive patients: a PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95 (28): e4167. doi: 10.1097/MD.00000000000004167
7. Lu Z, Chen Y, Li L et al. Combination therapy of renin-angiotensin system inhibitors plus calcium channel blockers versus other two-drug combinations for hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Hypertens* 2017; 31 (1): 1-13. doi: 10.1038/jhh.2015.125
8. Riso CV, Elisaf MS. Antihypertensive drugs and glucose metabolism. *World J Cardiol* 2014; 6 (7):517-530. doi: 10.4330/wic.v.6i.7.517
9. Grosskopf I, Shaish A, Charach J et al. Nifedipine treatment of hypertension is associated with accelerated clearance of postprandial lipemia. *Horm Metab Res* 2016; 48 (4): 257-262. doi: 10.1055/s-0035-1565180
10. Huang RS, Cheng YM, Zeng XX et al. Renoprotective effect of the combination of renin-angiotensin system inhibitor and calcium channel blocker in patients with hypertension and chronic kidney disease. *Clin Med J (Engl.)* 2016; 129 (5): 562-569. doi: 10.4103/0366-6999.176987
11. Rahman M, Pressel S, Davis BR et al. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005; 165 (8): 936-946. doi: 10.1001/archinte.165.8.936
12. Rahman M, Ford CE, Cutler JA et al. Long-term renal and cardiovascular outcomes in Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) participants by baseline estimated GFR. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7 (6): 989-1002. doi: 10.2215/CJN.07800811
13. Esnault VL, Brown EA, Apetrei E et al. The effects of amlodipine and enalapril on renal function in adults with hypertension and nondiabetic nephropathies: a 3 year, randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2008; 30 (3): 482-489. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.03.006
14. Narumi H, Takano H, Shindo S et al. Effects of valsartan and amlodipine on cardiorenal protection in Japanese hypertensive patients: the Valsartan Amlodipine Randomized Trial. *Hypertens Res* 2011; 34 (1): 62-69. doi: 10.1038/hr.2010.186
15. Backris GL, Sarafidis PA, Weir MR 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 (9721): 1173-1181. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62100-0
16. Takenaka T, Uchida K, Kojima E et al. Amlodipine and loop diuretics as a second anti-hypertensive medication for the treatment of hypertension with chronic kidney disease. *Clin Exp Hypertens* 2011; 33 (4): 210-215. doi: 10.3109/10641963.2011.583965
17. Hayashi K, Wakino S, Sugano N et al. Ca^{2+} channel subtypes and pharmacology in the kidney. *Circ Res* 2007; 100 (3): 342-353. doi: 10.1161/01.RES.0000256155.31133.49
18. Ott C, Schneider MP, Ralf U et al. Effects of manidipine vs amlodipine on intrarenal haemodynamics in patients with arte-

- rial hypertension. *J Clin Pharmacol* 2013; 75 (1): 129-135. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04336.x
18. Homma K, Hayashi K, Yamaguchi S et al.. Renal microcirculation and calcium channel subtypes. *Curr Hypertens Rev* 2013; 9 (3): 182-186. doi: 10.2174/1573402110666140131100617
19. Konoshita T, Makino Y, Kimura T et al. A new generation N/L-type calcium channel blocker leads to less activation of the renin-angiotensin system compared with conventional L-type calcium channel blocker. *J Hypertens* 2010; 28 (10): 2156-2160. doi: 10.1097/HJH.0b013e32833d01dd
20. Tawaramoto K, Kaneto H, Hashiramoto M et al. Azelnidipine, but not amlodipine, reduces urinary albumin excretion and carotid atherosclerosis in subjects with type 2 diabetes: blood pressure control with olmesartan and azelnidipine in Type 2 diabetes (BOAT2 study). *Diabetol Metab Syndr* 2015; 17 (7) 80. doi: 10.1186/s13098-015-0073-9
21. Friis UG, Jorgensen F, Adreassen D et al. Membrane potential and cation channels in rat juxtaglomerular cells. *Acta Physiol Scand* 2004; 181 (4): 391-396. doi: 10.1111/j.1365-201X.2004.01310.x
22. Aritomi S, Konda T, Yoshimura M. L/N-type calcium channel blocker suppresses reflex aldosterone production induced by antihypertensive action. *Heart Vessels* 2012; 27 (4): 419-423. doi: 10.1007/s00380-011-0191-8
23. Verbeke F, Lindley E, Van Bortel L et al. European Renal Best Practice (EBP) 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 Transplan* 2014; 29 (3): 490-496. doi: 10.1093/ndt/gft321
24. Cerbai E, Mugelli A. Lercanidipine and T-type calcium current. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22 (12): 4025-4031. doi: 10.26355/eurrev_201806_15289
25. Sabbatini M, Leonardi A, Testa R et al. Effect of calcium antagonists on glomerular arterioles in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2000; 35 (3): 775-779. doi: 10.1161/01.HYP.35.3.775
26. Cominacini L, Fratta-Pasini A, Garbin U et al. Antioxidant activity of different dihydropyridines. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 302 (4): 679-684. doi: 10.1016/S0006-291X(03)00158-X
27. 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
28. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A et al. Differential effect of lercanidipine and nifedipine GTTS on plasma norepinephrine in chronic treatment of hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16 (7): 596-599. doi: 10.1016/S0895-7061(03)00901-4
29. Seravalle J, Brambilla J, Pizzalla DP 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
30. Tsiofis K, Tsiofis C, Dimitradis K et al. Differential effects of lercanidipine/enalapril versus amlodipine/enalapril and hydrochlorothiazide/enalapril on target organ damage and sympathetic activation in non-obese essential hypertensive subjects. *Curr Med Res Opin* 2016; 32 (supl 2): 35-41. doi: 10.1080/03007995.2016.1218839
31. Dalla-Vestra M, Pozza J, Mosca A 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
32. 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. doi: 10.1081/JDI-42801
33. Robles NR, Romero B, de Vinuesa EG et al.. Treatment of proteinuria with lercanidipine associated with renin-angiotensin axis-blocking drugs. *Ren Fail* 2010; 32 (2): 192-197. doi: 10.3109/08860220903541135
34. Robles NR, Calvo C, Sobrino J et al. Lercanidipine valuable effect on urine protein losses: the RED LEVEL study. *Curr Med Res Opin* 2016; 32 (supl 2): 29-34. doi: 10.1080/03007995.2016.1218838
35. Кузьмин ОБ, Жежа ВВ, Ландарь ЛН. Непропротективные свойства дигидропиридиновых блокаторов Ca²⁺ каналов. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии* 2010; 8 (1): 6-12
- Kuz'min OB, Zhezha VV, Landar' LN. Nephroprotective properties of dihydropyridine Ca²⁺ channels blockers. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy* 2010; 8 (1): 6-12. (In Russ.)
36. Wu G, Xu M, Xu K, Hu Y. Benedipine protects kidney through inhibiting ROCK1 activity and reducing the epithelial-mesenchymal transdifferentiation in type 1 diabetic rats. *J Diabetes Res* 2013; 2013: 174526. doi: 10.1155/2013/174526
37. Kazama I, Baba A, Matsubara M et al. Benedipine suppresses in situ proliferation of leukocytes and slows the progression of renal fibrosis in rat kidneys with advanced chronic renal failure. *Nephron Exp Nephrol* 2014; 128 (1-2): 67-79. doi: 10.1159/000368080
38. Akizuki O, Inayoshi A, Kitayama T et al. Blockade of T-type voltage-dependent Ca²⁺ channels by benedipine, a dihydropyridine channel blocker, inhibits aldosterone production in human adrenocortical cell line NCI-H295R. *Eur J Pharmacol* 2008; 584 (1-3): 424-434. doi: 10.1016/j.ejphar.2008.02.001
39. Tsutamoto T, Tanaka T, Yamaji M et al. Long-term effect of efonidipine therapy on plasma aldosterone and left ventricular mass index in patients with essential hypertension. *Hypertens Res* 2009; 32 (8): 670-674. doi: 10.1038/hr.2009.78
40. Abe M, Okada K, Maruyama N et al. Benedipine reduces albuminuria and plasma aldosterone in mild-to-moderate stage chronic kidney disease with albuminuria. *Hypertens Res* 2011; 34 (2): 268-273. doi: 10.1038/hr.2010.221
41. Ohishi M, Takagi T, Ito N et al. Renal-protective effect of T- and L-type channel blockers in hypertensive patients: an amlodipine-to-benedipine changeover (ABC) study. *Hypertens Res* 2007; 30 (9): 797-806. doi: 10.1291/hyres.30.797
42. Abe M, Okada K, Maruyama T et al. Comparison of the antiproteinuric effects of the calcium channel blockers benedipine and amlodipine administered in combination with angiotensin receptor blockers to hypertensive patients with stage 3-5 chronic kidney disease. *Hypertens Res* 2009; 32 (4): 270-275. doi: 10.1038/hr.2009.11
43. Tani S, Takahashi A, Nagao K, Hirayama A. Effect of T/L-type calcium channel blocker benedipine on albuminuria and plasma aldosterone concentration. A pilot study involving switching from L-type calcium channel blockers to benedipine. *Int Heart J* 2014; 55 (6): 519-525. doi: 10.1536/ihj.14-034
44. Takayama T, Yoda S, Yjima Y et al. Improvement of augmentation index and urinary albumin excretion with benedipine in hypertensive patients with chronic kidney disease. *Int Heart J* 2016; 57 (1): 53-60. doi: 10.1536/ihj.15-208
45. Hishikawa K, Takase O, Idei M, Fujito T. Comparison of antioxidant activity of cilnidipine and amlodipine. *Kidney Int* 2009; 76 (2): 230-231. doi: 10.1038/ki.2009.146
46. Hayashi M, Yamaji Y, Nakazato Y, Saruta T. The effect of calcium channel blockers on nuclear factor kappa B activation in the mesangial cells. *Hypertens Res* 2000; 23 (5): 521-525
47. Lei B, Nakano D, Fujisawa T et al. N-type calcium channel inhibition with cilnidipine elicits glomerular podocyte protection independent of sympathetic nerve inhibition. *J Pharmacol Sci* 2012; 119 (4): 359-367. doi: 10.1254/jphs.12075FP
48. Mishima K, Maeshima A, Miya M et al. Involvement of N-type Ca (2+) channels in the fibrotic process of the kidney in the rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 304 (6): F665-673. doi: 10.1152/ajprenal.00561.2012
49. Mori Y, Aritomi S, Niinuma K et al. Additive effects of cilnidipine, an L/N-type calcium channel blocker, and an angiotensin II receptor blocker on reducing cardiorenal damage in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats with type 2 diabetes mellitus. *Drug*

Des Devel Ther 2014; 8: 799-810. doi: 10.2147/DDDT.S47441

50. Uhrenholt TR, Nederquard O. Calcium channels involved in noradrenaline release from sympathetic neurons in rabbit carotid artery. *Pharmacol Toxicol* 2003; 92 (5): 226-233. doi: 10.1034/j.1600-0773.2003.920505

51. Toba H, Yoshida M, Tojo C et al. L/N-type calcium channel blocker cilnidipine ameliorates proteinuria and inhibits the renal renin-angiotensin-aldosterone system in desoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats. *Hypertens Res* 2011; 34 (4): 521-529. doi: 10.1038/hr.2010.279

52. Aritomi S, Wagatsuma H, Humata T et al. Expression of N-type calcium channels human adrenocortical cells and their contribution to corticosteroid synthesis. *Hypertens Res* 2011; 34 (2): 193-201. doi: 10.1038/hr.2010.191

53. Takahara A. Cilnidipine: a new generation Ca channel blocker with inhibitory action on sympathetic neurotransmitter release. *Cardiovasc Ther* 2009; 27 (2): 124-139. doi: 10.1111/j.1755-5922.2009.00079.x

54. Soeki T, Kitani M, Kusunose K et al. Renoprotective and antioxidant effects of cilnidipine in hypertensive patients. *Hypertens Res* 2012; 35 (11): 1058-1062. doi: 10.1038/hr.2012.96

55. Uchida S, Takahashi M, Sugawara M et al. Effects of the N/L-type calcium channel blocker cilnidipine on nephropathy and uric acid metabolism in hypertensive patients with chronic kidney disease (J-CIRCLE study). *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014; 16 (10): 746-753. doi: 10.1111/jch.12412

56. Singh VK, Mishra A, Gupta KK et al. Reduction of microalbuminuria in type 2 diabetes mellitus with angiotensin-converting enzyme inhibitor alone and with cilnidipine. *Indian J Nephrol* 2015; 25 (6): 334-339. doi: 10.4103/0971-4065.151764

57. Konoshita T, Kaeriyama S, Urabe M et al. On the top of ARB N/L-type calcium channel blocker leads to less elevation of aldosterone. *Biosci Rep* 2016; 36 (5): e00381. doi: 10.1042/BSR20160129

58. Zhao PL, Wang XT, Zhang XM et al. Tubular and cellular localization of the cardiac L-type calcium channel in the rat kidney. *Kidney Int* 2002; 61 (4): 1398-1406. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00267.x

59. Andreasen D, Jensen BL, Hansen PB et al. The alpha (1G)-subunits of voltage-dependent Ca (2+) channel is localized in rat distal nephron and collecting duct. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 279 (6): F997-F1005

60. Xue C, Zhou C, Yang B et al. Comparison of efficacy and safety between benidipine and hydrochlorothiazide in fosinopril-treated hypertensive patients with chronic kidney disease: protocol for a randomized controlled trial. *BMJ Open* 2017; 7 (2): e013672. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013672

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

Сведения об авторах:

Проф. Кузьмин Олег Борисович, д-р мед. наук
460000, Россия, г. Оренбург, Парковый пр., д. 7. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии. Тел.: (8) 9198487679; E-mail: kuzmin.orgma@mail.ru ORCID: 0000-0003-3730-3665

Жежа Владислав Викторович, канд. мед. наук
460000, Россия, г. Оренбург, Парковый пр., д. 7. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии. Тел.: (8) 9510385128; E-mail: zhezha56@mail.ru ORCID: 0000-0003-1321-2101

Белянин Виталий Васильевич канд мед наук
460000, Россия, Оренбург, Парковый пр., д. 7. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии. Тел.: (8) 9878703415; E-mail: Vitbelya@yandex.ru ORCID: 0000-0002-1981-179X

About the authors:

Prof. Oleg B. Kuzmin, MD, PhD, DMedSci
460000, Russia, Orenburg, Park. av., 7. Orenburg State Medical University, Department of Pharmacology. Phone: (8) 9198487679; E-mail: kuzmin.orgma@mail.ru ORCID: 0000-0003-3730-3665

Vladislav V. Zhezha, MD, PhD,
460000, Russia, Orenburg, Park. av., 7. Orenburg State Medical University, Department of Pharmacology. Phone: (8) 9510385128; E-mail: zhezha56@mail.ru ORCID: 0000-0003-1321-2101

Vitaliy V. Belyanin, MD, PhD,
460000, Russia, Orenburg, Park. av., 7. Orenburg State Medical University, Department of Pharmacology. Phone: (8) 9128442604; E-mail: Vitbelya@yandex.ru ORCID: 0000-0002-1981-179X

Поступила в редакцию: 21.10.2019

Принята в печать: 25.01.2021

Article received: 21.10.2019

Accepted for publication: 25.01.2021