© О.Б.Кузьмин, М.О.Пугаева, В.В.Жежа, 2006
УДК 616.12-008.331.1+616.61-036.12]-08.217.24

О.Б. Кузьмин, М.О. Пугаева, В.В. Жежа

НЕФРОПРОТЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК: ЕСТЬ ЛИ В НЕЙ МЕСТО ДЛЯ β -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ И АГОНИСТОВ I_1 -ИМИДАЗОЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ?

O.B.Kuzmin, M.O.Pugaeva, V.V.Zhezha

NEPHROPROTECTIVE THERAPY OF HYPERTENSIVE PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE: IS THERE A PLACE FOR THE THIRD GENERATION OF β -ADRENORECEPTOR BLOCKERS AND I_1 -IMIDAZOLINE RECEPTOR AGONISTS?

Кафедра фармакологии Оренбургской государственной медицинской академии, Россия

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, симпатическая гиперактивность, склеротическое повреждение почки, β -адреноблокаторы, агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов.

Key words: chronic kidney disease, sympathetic hyperactivation, renal sclerotic damage, β -adrenoreceptor blockers, agonists of I_1 -imidazoline receptor.

Выявление у больных с артериальной гипертензией микроальбуминурии (МАУ), а тем более явных клинических признаков хронической болезни почек, рассматривается сейчас как показание к интенсивной нефропротективной терапии для снижения повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений, профилактики развития хронической почечной недостаточности (ХПН) и улучшения прогноза жизни пациентов. Главным условием эффективной нефропротекции, особенно у больных с диабетической нефропатией, является адекватный контроль артериального давления (АД) на уровне, не превышающем 130/80 мм рт. ст., а при наличии протеинурии более 1 г/сут – менее 125/75 мм рт. ст. [1-3]. Основными антигипертензивными средствами у таких пациентов являются ингибиторы АПФ и блокаторы AT_1 -ангиотензиновых рецепторов, которые оказывают наиболее выраженный нефропротективный эффект при нефропатиях диабетического и недиабетического происхождения. Для достижения целевых значений АД к этим препаратам обычно добавляются диуретики и/или блокаторы кальциевых каналов, хотя, как показывают результаты исследования REIN 2, дополнительное снижение АД у больных с недиабетической нефропатией, получающих ингибиторы АПФ, с помощью дигидропиридинового антагониста кальция фелодипина не дает ожидаемого нефропротективного эффекта [4].

Такой подход к нефропротективной терапии при условии достижения целевых значений АД обеспечивает достаточно эффективную нефропротекцию у большинства гипертензивных больных с хронической болезнью почек. Однако, несмотря на использование комбинации ингибиторов АПФ и диуретиков, у многих из них не удается добиться снижения АД даже до обычного целевого уровня ниже 140/90 мм рт. ст., что значительно уменьшает эффективность проводимой лекарственной терапии. Кроме того, примерно у 30–40% таких пациентов при длительном применении препаратов, подавляющих активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), развивается феномен «ускользания» альдостерона, который ослабляет их лечебный эффект, способствуя повышению АД и дальнейшему прогрессированию склеротического повреждения сердца, сосудов и почек [5, 6]. В связи с этим в последнее время ведется поиск новых подходов к повышению эффективности нефропротективной терапии в этой категории больных. Одним из них может быть подавление избыточной активности симпатической нервной системы (СНС), которая является характерной особенностью хронической болезни почек и связанной с ней ХПН.

В настоящем обзоре представлены данные, в которых оцениваются перспективы использования

Основные эффекты, возникающие в почке при возбуждении постсинаптических и внесинаптических адренорецепторов

Структура	α_1 -Адренорецепторы	β_1 -Адренорецепторы	β_2 -Адренорецепторы
Резистивные сосуды коры	<ul style="list-style-type: none"> • Сужение с уменьшением почечного кровотока • Пролиферация, гипертрофия и миграция гладкомышечных клеток и адвентициальных фибробластов 	<ul style="list-style-type: none"> • Слабая вазодилатация 	<ul style="list-style-type: none"> • Слабая вазодилатация
Прямые нисходящие сосуды мозгового вещества	<ul style="list-style-type: none"> • Сужение 		
Клубочки			
Артериолы	<ul style="list-style-type: none"> • Сужение афферентной и эфферентной артериол с нарастающим снижением клубочковой фильтрации 	<ul style="list-style-type: none"> • Слабая вазодилатация? 	<ul style="list-style-type: none"> • Слабая вазодилатация
Подциты	<ul style="list-style-type: none"> • Сокращение с уменьшением коэффициента ультрафильтрации? 		
Мезангиальные клетки	<ul style="list-style-type: none"> • Сокращение с уменьшением коэффициента ультрафильтрации 	<ul style="list-style-type: none"> • Стимуляция клеточного цикла с пролиферацией клеток? 	<ul style="list-style-type: none"> • Угнетение продукции провоспалительного цитокина TNFα
Почечные канальцы			
Проксимальные канальцы	<ul style="list-style-type: none"> • Увеличение реабсорбции натрия 	<ul style="list-style-type: none"> • Слабое увеличение реабсорбции натрия • Стимуляция клеточного цикла с пролиферацией клеток • Активация внутриклеточной РАС с увеличением продукции ангиотензина II 	<ul style="list-style-type: none"> • Слабое увеличение реабсорбции натрия • Угнетение продукции провоспалительного цитокина TNFα • Торможение апоптоза клеток
Толстое восходящее колено петель Генле	<ul style="list-style-type: none"> • Слабое увеличение реабсорбции натрия 	<ul style="list-style-type: none"> • Слабое увеличение реабсорбции натрия 	
Дистальные канальцы (связующий сегмент)		<ul style="list-style-type: none"> • Слабое увеличение реабсорбции натрия 	
Собирательные трубки коры и мозгового слоя		<ul style="list-style-type: none"> • Стимуляция секреции H⁺ и HCO₃⁻ соответственно из вставочных клеток А- и В-типов 	<ul style="list-style-type: none"> • Слабое увеличение реабсорбции натрия?
Гранулярные клетки ЮГА	<ul style="list-style-type: none"> • Слабая стимуляция секреции ренина 	<ul style="list-style-type: none"> • Стимуляция секреции ренина с увеличением активности циркулирующей и почечной РААС 	

в качестве нефропротективных средств β -адреноректоров 3-го поколения и агонистов I₁-имидазольных рецепторов (I₁-ИР), которые недавно были внедрены в клиническую практику.

Симпатическая нервная система почек

Почки получают обильную симпатическую иннервацию. Адренергические нервные терминалы выявляются по ходу всех сосудов коркового слоя, включая афферентные и эфферентные артериолы клубочков, а также прямые нисходящие сосуды наружного мозгового вещества, где они контактируют с перичитами сосудистой стенки [7]. Адренергические нервные окончания обнаружены в проксимальных канальцах (ПК) и других сегментах нефронов, за исключением тонкого нисходящего колена петель Генле [8]. Богатой симпатической иннервацией обладает и ЮГА почек, в котором адренергические нервные контакты выявляются во

всех структурах, в том числе и на гранулярных клетках ЮГА, секретирующих ренин. Норадреналин, выделяющийся из нервных окончаний, и циркулирующий в крови адреналин опосредуют свои почечные эффекты через возбуждение различных типов постсинаптических и внесинаптических адренорецепторов (АР), локализованных в мембранах гладкомышечных, канальцевых и других клеток почечной ткани.

Под влиянием избыточной стимуляции этих рецепторов в почке развивается ряд специфических эффектов, которые существенно изменяют ее функциональное состояние. Самым характерным из них является увеличение реабсорбции натрия в ПК, обусловленное в основном возбуждением постсинаптических α_1 -АР, плотность распределения которых в этом сегменте нефрона в 150–200 раз выше, чем в толстом восходящем колоне петель

Генле (ТБКПГ) [9]. Аналогичное, но значительно менее выраженное действие оказывают и наиболее чувствительные к адреналину β_1 -АР, локализованные преимущественно внесинаптически в клетках ТБКПГ и дистальных отделов нефрона, где их количество сравнимо с плотностью распределения рецепторов этого подтипа в мембранах кардиомиоцитов [10]. Одновременно в коре почки повышается тонус гладкой мускулатуры радиальных артерий, афферентных и эфферентных артериол клубочков, способствующий уменьшению кровотока и его перераспределению в более глубокие зоны почечной ткани. Кровоснабжение мозгового вещества нарушается только при значительном снижении общего почечного кровотока. Важным симпатическим эффектом является также связанная с повышением активности β_1 -АР гранулярных клеток ЮГА стимуляция секреции ренина, которая, обеспечивая включение циркулирующей РААС и почечной тканевой РАС в регуляцию функционального состояния почек и системной гемодинамики. Более того, согласно данным Т.Т. Wang и др., избыточное возбуждение β_1 -АР клеток ПК сопровождается экспрессией в них гена ангиотензиногена с увеличением его продукции и активацией клеточной РАС, которая может прямо вовлекаться в механизм склеротического повреждения почечных канальцев [11]. В последнее время появились сведения об участии различных подтипов β -АР в регуляции циклического развития мезангиальных клеток клубочков и эпителиальных клеток ПК. Длительная стимуляция β_1 -АР этих клеток оказывает выраженный митогенный эффект, ускоряя процессы клеточной пролиферации благодаря увеличению синтеза мРНК на гене PCNA [12]. Возбуждение клеточных β_2 -АР, напротив, препятствует неблагоприятным сдвигам в их функциональном состоянии, угнетая продукцию провоспалительного цитокина TNF α [13] и подавляя апоптоз клеток, возникающий при гемолитическом уремическом синдроме [14].

В целом α_1 -АР, наиболее широко представленные в почке, опосредуют большинство стимулирующих эффектов СНС, которые обеспечивают сужение резистивных сосудов коры и увеличение реабсорбции натрия в проксимальных сегментах нефрона (таблица). Длительное возбуждение β_1 -АР почки проявляется не только в повышении секреции ренина клетками ЮГА, но и в ускорении циклического развития эпителиоцитов ПК и, возможно, других клеток почечной ткани. Многие локализации β_2 -АР почек выполняют, по-видимому, функцию модуляторов, которые препятствуют избыточной активности гладкомышечных клеток сосудов и дру-

гих клеток-мишеней, защищая их от повреждающего действия СНС.

Причины гиперактивности СНС и симпатических почечных нервов при хронической болезни почек

Повышенная активность СНС появляется уже на ранних стадиях ХПН и постоянно поддерживается по мере ее прогрессирования. У больных эссенциальной гипертензией с легкой дисфункцией почек активность мышечных симпатических нервов почти в 1,42 раза выше, чем у пациентов без почечной патологии, и в 2,13 раза превышает величину аналогичного показателя в группе здоровых нормотензивных лиц [15]. Избыточная активность СНС характерна также для большинства больных с выраженной ХПН [16] и, особенно, для пациентов с конечной стадией хронической болезни почек, у которых выявляется тесная связь между смертностью от сердечно-сосудистых осложнений и концентрацией норадреналина в крови [17]. Предполагавшаяся ранее ведущая роль в активации СНС у таких больных циркулирующих уремиических токсинов не нашла клинического подтверждения [18].

Симпатическая гиперактивность у больных с ХПН обусловлена прежде всего нарушением функции и повреждением самих почек. В последнее время получены сведения о том, что почка является для СНС не только органом-мишенью, но и сенсорным органом, который оказывает существенное влияние на функциональное состояние ее центральных структур. В почке имеется обильная сеть хемо- и барорецепторов, которые посылают афферентные импульсы в ЦНС, реагируя на изменение состава и гидростатического давления интерстициальной жидкости. У крыс с субтотальной нефрэктомией ризотомия спинного мозга на уровне T10-L2 резко ослабляет повышенную активность задних ядер гипоталамуса, locus coeruleus и ростральной вентролатеральной области, препятствуя одновременно формированию артериальной гипертензии [19, 20]. Удаление поврежденной почки у больных с конечной стадией ХПН также оказывает достаточно выраженный антигипертензивный эффект, степень которого тесно коррелирует с подавлением активности симпатических волокон перитонеального нерва, иннервирующего почки [20]. Эти данные прямо говорят об участии поврежденной почки в рефлекторной стимуляции центральных структур СНС. Однако пусковые механизмы, включающие ее в этот процесс при ХПН, остаются неясными. Одним из них может быть ишемия почечной ткани, так как ее устранение у больных реноваскулярной гипертензией с помощью ангиоп-

ластики не только способствует нормализации АД, активности ренина и содержания ангиотензина (Анг II) в плазме крови, но и в значительной степени снижает повышенную активность мышечных симпатических нервов [22].

Избыточной активности симпатических почечных нервов способствуют некоторые метаболические и нейрогуморальные факторы, участвующие в нарушении функции и повреждении почек при ХПН. Одним из них является оксидативный стресс, который постоянно развивается в почках при диабетической, гипертонической и других видах нефропатий. Возникающий при этом дисбаланс клеточных про- и антиоксидантных систем ведет к накоплению в клетках и ткани почек супероксидных радикалов (O_2^-), H_2O_2 и гидроксильных ионов (OH^-), вызывающих окислительное повреждение липидных молекул, ДНК и различных белков. Эти соединения взаимодействует также с оксидом азота (NO) с образованием высокотоксичного метаболита пероксинитрита ($ONOO^-$), который непосредственно вовлекается в механизм дисфункции и склеротического повреждения почек при ХПН [23]. Повышенная инактивация NO супероксидными и другими кислородными радикалами ведет также к функциональной недостаточности почечной тканевой NO-системы, которая имеет многочисленные негативные последствия. Одним из них является ослабление модулирующего влияния NO на пострецепторное преобразование сигналов от клеточных AP с последующим усилением действия СНС на гломерулярные и другие клетки почечной ткани [24].

Существенный вклад в гиперактивность симпатических нервов почек вносит почечная тканевая PАС, которая играет важную роль в их склеротическом повреждении у гипертонических больных с различными видами нефропатий. Она представляет собой многокомпонентную нейрогуморальную систему, осуществляющую генерацию Анг II в интерстиции, клубочках, проксимальных сегментах нефронов и других почечных структурах в количествах, которые могут значительно превышать содержание этого пептида в плазме крови. Образующийся в избыточных количествах Анг II действует ауто- и паракринным способом, возбуждая AT_1 - и другие подтипы AT -рецепторов, локализованные в мембранах различных клеток-мишеней. Нежелательным следствием этих процессов является, в частности, стимуляция Анг II пресинаптических AT_1 -рецепторов адренергических нервных волокон, которая сопровождается повышением выделения норадреналина нервными окончаниями и увеличением симпатических влияний на сосуды и

другие структуры почечной ткани [25]. Другая причина увеличения симпатической активности почек при действии Анг II – развитие локального оксидативного стресса, который также обусловлен возбуждением клеточных AT_1 -рецепторов. В результате в мезангиальных клетках клубочков, эпителиоцитах ПК и интерстициальных клетках почечной ткани экспрессируется НАДФН-оксидаза, продуцирующая избыточное количество O_2^- , который, инактивируя NO, участвует в повышении чувствительности AP почек и связанных с ними сигнальных путей к действию симпатических нервов [24]. Длительная терапия больных с умеренной ХПН ингибитором АПФ эналаприлом или антагонистом AT_1 -рецепторов лозартаном сопровождается не только почти полной нормализацией АД, но и значительным снижением повышенной активности периферической СНС, включая мышечные симпатические нервы [26].

В патогенезе гиперсимпатикотонии у пациентов с тяжелой ХСН участвует также гормон жировой ткани лептин, повышенное содержание которого в крови характерно для гипертонических больных с ожирением. Многочисленные данные подтверждают способность этого пептидного гормона стимулировать активность вентромедиальных ядер гипоталамуса и других центральных структур СНС, которая проявляется, в частности, в избыточной активности симпатических почечных нервов и увеличении выделения с мочой норадреналина [27, 28]. Предполагается, что по мере прогрессирования ХПН происходит нарушение почечного метаболизма лептина, достигающее критических значений в конечной стадии хронической болезни почек. У таких больных наблюдается более чем 4-кратный прирост содержания гормона в плазме крови в пересчете на массу тела [29], или достоверное увеличение его концентрации в 2,25 раза у мужчин и в 1,81 раза у женщин по сравнению с аналогичными показателями в рандомизированных группах здоровых испытуемых [30].

Последствия гиперактивности СНС и симпатических почечных нервов при хронической болезни почек

Постоянная гиперактивность СНС, возникающая уже на начальных этапах ХПН, участвует в формировании дисбаланса нейрогуморальных систем, который рассматривается сейчас в качестве патогенетической основы прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. В результате у больных с хронической болезнью почек повышается АД, ускоряются процессы развития сердечно-сосудистых осложнений и увеличивается риск смерти от сердечно-сосудистых причин. Одновре-

менно в почках под влиянием избыточной активности симпатических нервов формируется ряд функциональных и морфологических дефектов, которые не только способствуют повышению АД, но и могут прямо вовлекаться в механизм их склеротического повреждения.

Артериальная гипертензия. Повышенная активность центральных структур СНС, ведущая к увеличению сопротивления периферических сосудов, является одной из главных причин гипертензивного синдрома у больных с ХПН. Формированию этого состояния способствует также симпатическая стимуляция реабсорбции натрия в почках, которая подавляет механизм прессорного натрийуреза и вызывает компенсаторный сдвиг кривой перфузионного давления/натрийурез в сторону повышенного АД для восстановления баланса натрия в организме [31]. Артериальная гипертензия у больных с хронической болезнью почек рассматривается как один из главных факторов риска дальнейшего прогрессирования ХПН и требует поэтому адекватной лекарственной коррекции [32].

Повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Неблагоприятные последствия симпатической гиперактивности у больных с ХПН, помимо повышения АД, включают электрическую нестабильность миокарда, гипертрофическое ремоделирование сердца и сосудов, нарушение функции левого желудочка, эндотелиальную дисфункцию, повышенную агрегацию тромбоцитов, инсулинорезистентность и т. д. Эти изменения способствуют развитию аритмий, сердечной недостаточности, атеросклероза, инфаркта миокарда и тромбозов сосудов. Ретроспективный анализ структуры причин смерти 16075 нефрологических больных с ХПН в Санкт-Петербурге за 1993–2003 годы показывает, что смертность таких пациентов от сердечно-сосудистых осложнений почти в 4 раза превышает число случаев смерти от всех болезней почек, включая терминальную почечную недостаточность [33]. У больных с конечной стадией хронической болезни почек между уровнем содержания норадреналина в крови и смертностью от сердечно-сосудистых причин наблюдается тесная прямая корреляция [17].

Склеротическое повреждение почки. В последнее время появились сообщения о том, что повреждение почек под влиянием избыточной активности СНС может быть связано не только с артериальной гипертензией, но и с прямым вмешательством в процессы формирования ХПН. Это касается как гемодинамических механизмов прогрессирования нефропатии, так и морфологических дефектов, которые возникают в сосудах, клубоч-

ках и других почечных структурах вследствие длительной симпатической дисрегуляции их функционального состояния.

У большинства больных с артериальной гипертензией ведущую роль в развитии ХПН играет внутривенная гипертензия, которая механически повреждает фенестрированный эндотелий, подоциты и мезангиальные клетки клубочков. Первоначальное повышение давления в гломерулярных капиллярах определяется главным образом нарушением ауторегуляции клубочковой фильтрации, которое связано в основном с гиперактивностью почечной тканевой РААС. Однако ряд данных указывает на то, что умеренная рефлекторная стимуляция периваскулярных симпатических нервов также сопровождается избирательным повышением тонуса постгломерулярных клубочковых артериол [34], а хроническая денервация почки почти полностью устраняет феномен гиперфильтрации у крыс с моделью стрептозотоцинового диабета [35]. Выяснилось также, что длительное возбуждение α_1 -АР не только вызывает избыточное напряжение гладкой мускулатуры сосудистой стенки, но и одновременно оказывает прямое стимулирующее влияние на рост, гипертрофию и миграцию гладкомышечных клеток и адвентициальных фибробластов, то есть процессы, которые сначала участвуют в гипертрофическом ремоделировании сосудов, а затем и в их склеротическом повреждении [36, 37]. В связи с этим симпатическая гиперактивность почек может быть одной из причин развития прегломерулярного артериолосклероза, прогрессирование которого ведет к нарастающему нарушению ауторегуляции почечного кровотока и прямой передаче повышенного АД на клубочковые капилляры.

Вполне возможно также, что длительная гиперактивность симпатических нервов способна прямо повреждать клубочки, канальцы и другие почечные структуры. Введение в вену α - и β -адреномиметика эфедрина в течение 8 недель в дозах, не оказывающих существенного влияния на АД, вызывает у крыс, находящихся на нормальной солевой диете, фокальный гломерулосклероз и тубулоинтерстициальный фиброз с увеличением продукции TGF- β_1 , гиперэкспрессией хемокина остеопопонтина и накоплением в интерстициальной ткани макрофагов и миофибробластов [38]. Ряд данных предполагает, что в механизме этих склеротических изменений могут участвовать β_1 -АР эпителиоцитов ПК, избыточная стимуляция которых оказывает выраженный митогенный эффект как в культуре канальцевых клеток, так и после 24-часового введения мышам β -адреномиметика изопrenalина [12]. Склеротические дефекты по-

чечной ткани могут быть также следствием функциональной недостаточности β_2 -АР, которые защищают клетки от повреждающего действия СНС. Об этом говорит способность агонистов β_2 -АР специфически тормозить апоптоз клеток ПК у крыс с уремическим гемолитическим синдромом [14], а также выраженный лечебный эффект рекомбинантных аденовирусов, содержащих β_2 -АР, у животных с токсическим повреждением почек. Введение такого препарата крысам с токсической ОПН спустя 2 недели восстанавливает плотность β_2 -АР в клубочках и клетках ПК, подавляет гиперэкспрессию мРНК провоспалительного цитокина TNF α и резко снижает инфильтрацию почечной ткани лейкоцитами [39].

Карведилол и нефропротективная терапия гипертензивных больных с хронической болезнью почек

Традиционные β -адреноблокаторы 1-го и 2-го поколений, отличающиеся различной селективностью к β_1 -АР миокарда, являются препаратами первого ряда для лечения больных с артериальной гипертонией. Однако, несмотря на сопоставимый с ингибиторами АПФ антигипертензивный эффект, они значительно уступают им по нефропротективной активности. Результаты мета-анализов сравнительных клинических исследований, выполненных в группах гипертензивных больных с хронической болезнью почек диабетического и недиабетического происхождения, показывают, что по способности устранять МАУ или клинически выраженную протеинурию ингибиторы АПФ превосходят обычные β -адреноблокаторы примерно в 2,0–2,5 раза [40, 41]. Между тем эти препараты могут играть важную роль в лечении больных с диабетической и недиабетической нефропатией, так как они не только помогают при необходимости достичь целевого уровня АД, но и обеспечивают оптимальную кардиопротекцию у большинства пациентов, имеющих высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. Новые перспективы в использовании β -адреноблокаторов как средств нефропротективной терапии у этой категории больных открываются после внедрения в клиническую практику препаратов 3-го поколения, отличающихся от своих предшественников наличием благоприятных дополнительных фармакологических свойств. Наибольший интерес среди них представляют небиволол и, особенно, карведилол (акридиллол), который является тотальным антагонистом β_1 -, β_2 - и α_1 -АР с выраженными сосудорасширяющими, антиоксидантными и антипролиферативными свойствами. Характерная особенность этого препарата – способность увеличивать продукцию NO в

эндотелиальных клетках клубочков и, возможно, других клетках почечной ткани [42].

Краткосрочная терапия карведилолом животных с моделями ХПН в дозах, не влияющих на АД, оказывает выраженный нефропротективный эффект, значительно ослабляя клинические, морфологические и другие проявления склеротического повреждения почек. Лечение субантигипертензивными дозами этого препарата в течение 7 недель SHRSP-крыс, получающих диету с избыточным содержанием жиров и поваренной соли, не только значительно ослабляет к концу наблюдения гистологические признаки формирующегося нефросклероза, но и снижает уровень протеинурии с 251 до 37 мг/день. Одновременно в ткани почек отмечается резкое подавление повышенной экспрессии мРНК TGF- β и матриксных белков фибронектина и коллагенов I и III типов [43]. Благоприятный лечебный эффект наблюдается также и при экспериментальной терапии карведилолом гипертензивных крыс с моделью тяжелой ХПН, вызванной субтотальной нефрэктомией. Под влиянием этого β -адреноблокатора у таких животных снижается повышенный уровень креатинина в крови, уменьшается потеря белка с мочой и в значительной степени ослабляются морфологические проявления развивающейся гломерулопатии и склеротического повреждения почечного интерстиция [44, 45].

У большинства больных с легкой и умеренной артериальной гипертонией монотерапия карведилолом в дозах 10–20 мг/сут обеспечивает контроль АД на уровне ниже 140/90 мм рт. ст. при средней длительности наблюдения в 17,3 недели. Препарат не оказывает при этом существенного влияния на объем клубочковой фильтрации и эффективного почечного плазмотока, отражающего кровоснабжение коркового слоя почек, но достоверно снижает к концу наблюдения общее почечное сосудистое сопротивление в среднем на 17,8%.

Одновременно у больных практически полностью восстанавливается почечный функциональный резерв и устраняется внутриклубочковая гипертензия, которая является одним из основных факторов развития и прогрессирования склеротического повреждения почечной ткани [46, 47].

Сравнение нефропротективных свойств карведилола и β_1 -адреноблокатора 2-го поколения атенолола у 140 больных эссенциальной гипертонией с легкой дисфункцией почек показывает, что терапия этими препаратами в течение 2 месяцев в дозах соответственно 25 и 100 мг/сут вызывает вполне сопоставимый антигипертензивный эффект. Однако в группе пациентов, получавших карведилол, МАУ нормализуется у 25% и прогрессирует в

протеинурию у 2% больных, в то время как величина соответствующих показателей в группе пациентов, принимавших атенолол, составляет 13 и 12% [48].

В последнее время выполнены два крупномасштабных клинических исследования, посвященных оценке нефропротективной активности карведилола у гипертензивных больных с хронической болезнью почек различного происхождения.

В одно из них были включены 1570 пациентов с легкой и умеренной эссенциальной гипертензией, из которых у 245 была выявлена МАУ. Назначение таким больным карведилола в дозе до 25 мг/сут в течение 16 недель или добавление его к тиазидным диуретикам или антагонистам кальция оказывало благоприятное влияние на динамику потери белка с мочой, устраняя ее полностью у 48–55% пациентов в исследованных группах больных. Степень коррекции МАУ не коррелировала при этом с выраженностью антигипертензивного эффекта, что говорит о наличии у карведилола нефропротективного действия, не связанного со снижением системного АД [49].

Благоприятное влияние этого препарата на почки получило подтверждение и в исследовании GEMINI, посвященном сравнительному анализу действия карведилола и β_1 -адреноблокатора 2-го поколения метопролола на динамику МАУ у гипертензивных больных с сахарным диабетом 2-го типа, получающих терапию ингибиторами АПФ или антагонистами AT_1 -рецепторов. Больные, включенные в исследование, были рандомизированы на две группы, одна из которых (498 пациентов) в дополнение к препаратам, подавляющим активность РАС, получала для достижения целевого АД карведилол в дозе 6,25–25 мг/сут, а другая (737 больных) – метопролол в дозе 50–200 мг/сут. К концу лечения, продолжавшегося 5 месяцев, нефропротективный эффект на фоне примерно одинакового снижения АД в обеих группах больных был отмечен только у пациентов, получавших карведилол. Величина МАУ при этом достоверно снизилась в среднем на 16,2% по сравнению с контрольным уровнем, в то время как прогрессирование исходной нормоальбуминурии в МАУ наблюдалось у 6,6% пациентов, лечившихся карведилолом, и 11,1% больных, получавших метопролол [50].

Таким образом, по своей нефропротективной активности у гипертензивных больных с МАУ карведилол значительно превосходит β_1 -адреноблокаторы 2-го поколения атенолол и метопролол. У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и артериальной гипертензией этот препарат потенцирует также нефропротективный эффект ингибиторов

АПФ и антагонистов AT_1 -рецепторов, усиливая их антипротеинурическое действие. Среди современных антагонистов β -АР его следует рассматривать поэтому как препарат выбора для длительной антигипертензивной терапии больных эссенциальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа, имеющих легкую дисфункцию почек. Может ли карведилол оказывать достаточно выраженное нефропротективное действие у больных с явной протеинурией и другими более тяжелыми клиническими проявлениями хронической болезни почек, остается неясным, хотя фармакокинетические свойства позволяют применять его при ХПН с клубочковой фильтрацией до 30 мл/мин без существенной коррекции суточной дозы [51].

Агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов как средства нефропротективной терапии гипертензивных больных с хронической болезнью почек

Селективные агонисты I_1 -ИР являются новым классом антигипертензивных средств, снижающих АД за счет подавления активности симпатических структур ростральной вентролатеральной области продолговатого мозга. Первыми представителями этого класса стали моксонидин (физиотенз) и рилменидин (альбарел), которые рекомендуются сейчас экспертами ВНОК для долгосрочной антигипертензивной терапии больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа [3]. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что эти препараты не только снижают повышенную активность периферической СНС, но и в значительной степени подавляют гиперактивность симпатических нервов почек [52, 53].

Немногочисленные пока экспериментальные данные подтверждают наличие у агонистов I_1 -ИР нефропротективных свойств, которые не зависят от их антигипертензивного действия. Опыты, выполненные на крысах с моделью ХПН, вызванной субтотальной нефрэктомией, показывают, что назначение моксонидина в течение 12 недель в дозах, не изменяющих АД, не влияет на концентрацию в почечной ткани Анг II, но сопровождается нарастающим снижением содержания в ней норадреналина, экспрессии мРНК TGF- β_1 и регулятора клеточного цикла p21. Одновременно у животных наблюдается достоверное уменьшение альбуминурии, которому соответствует улучшение морфологических показателей склеротического повреждения клубочков, канальцев и околоканальцевого интерстиция [54, 55]. Однако, несмотря на сопоставимый с ингибиторами АПФ антигипертензивный эффект, агонисты I_1 -ИР уступают им по своей нефропротективной активности. Об этом говорят результаты,

полученные при сравнении влияния гипотензивных доз рамиприла и моксонидина на гистологическую картину повреждения почек у крыс с субтотальной нефрэктомией. Агонисты I₁-ИР ослабляют, подобно ингибиторам АПФ, морфологические признаки прегломерулярного артериолосклероза, гломерулосклероза и тубулоинтерстициального повреждения, но обладают в отличие от них более узким спектром нефропротективного действия, так как не препятствуют гипертрофии подоцитов и мезангиальных клеток клубочков [56].

В последнее время в ряде клинических исследований проведена первоначальная оценка нефропротективных свойств агонистов I₁-ИР в небольших группах гипертензивных больных с легкой дисфункцией почек различного происхождения.

В одном из них установлено, что подавление моксонидином (0,3–0,4 мг/сут) в течение 6 месяцев избыточной активности СНС у 48 пациентов с мягкой и умеренной эссенциальной гипертензией сопровождается не только нормализацией АД, но и достоверным снижением суточной МАУ в среднем с 24,5 до 3,2 мг/ммоль креатинина в моче. Одновременно в крови больных отмечается снижение концентрации тромбомодулина и тканевого PAI-I, отражающее улучшение функционального состояния эндотелия периферических сосудов [57].

Похожие результаты были получены и в работе, посвященной оценке органопротективных свойств моксонидина у 30 больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа, большинство из которых имели МАУ. Все больные получали препарат в начальной дозе 0,2 мг/сут, которую затем при необходимости увеличивали до 0,4–0,6 мг/сут для достижения целевого АД. К концу лечения, продолжавшегося 16 недель, на фоне нормализации АД и улучшения показателей функционального состояния сердца и крупных сосудов у 58,8% пациентов с МАУ экскреция альбуминов нормализовалась, а у 41,2% снизилась в среднем в два раза [58].

Благоприятное влияние моксонидина на почки было показано также при изучении его нефропротективной активности у 68 гипертензивных больных сахарным диабетом 2-го типа, разделенных на группы с нормоальбуминурией, МАУ и явной протеинурией. Моксонидин назначался в дозе 0,4 мг/сут, к которой для достижения целевого АД при необходимости добавлялся тиазидный диуретик. Спустя 6 месяцев лечения у 8 из 32 больных с МАУ полностью восстановился почечный функциональный резерв, а у 9 из 24 пациентов с явной протеинурией было отмечено его значительное улучшение. К концу наблюдения на фоне отсутствия существенных изменений клиренса креати-

нина в группе больных с МАУ ее уровень достоверно снизился в среднем с 189 до 95 мг/сут, а потеря белка с мочой в группе пациентов с явной протеинурией упала с 985 до 485 мг/сут [59].

Особый интерес представляют результаты контролируемого пилотного исследования, посвященного сравнению у гипертензивных больных с сахарным диабетом 2-го типа нефропротективных свойств рилменидина и ингибитора АПФ каптоприла. Больные с легкой диабетической нефропатией и мягкой и умеренной артериальной гипертензией были рандомизированы на две группы пациентов, получавших исследуемые препараты соответственно в дозе 1 и 50 мг/сут в течение 6 месяцев. В обеих группах больных был выявлен практически одинаковый антигипертензивный эффект со средними значениями АД к концу наблюдения соответственно 141/84 и 144/82 мм рт. ст. В этих условиях у пациентов, лечившихся агонистом I₁-ИР, был отмечен нефропротективный эффект, вполне сопоставимый с ингибитором АПФ каптоприлом. Уровень МАУ в группе больных, принимавших рилменидин, упал при этом в среднем с 160 до 56 мг/сут, а в группе больных, получавших каптоприл, снизился со 144 до 54 мг/сут [60].

Результаты этих исследований подтверждают возможность нефропротективного действия агонистов I₁-ИР у гипертензивных больных сахарным диабетом 2-го типа с дисфункцией почек, проявляющейся в МАУ или явной протеинурии, не превышающей 1 г/сутки. Эти препараты могут оказывать также благоприятное влияние на МАУ у больных эссенциальной гипертензией 1-й и 2-й степени. Однако эти сведения должны быть подтверждены в более крупных контролируемых исследованиях на больших группах гипертензивных больных с нефропатией диабетического и недиабетического происхождения. Не установлено также, способны ли агонисты I₁-ИР, снижающие активность СНС, потенцировать нефропротективное действие ингибиторов АПФ и других препаратов, подавляющих активность РААС. Следует также учитывать, что фармакокинетические свойства моксонидина и рилменидина ограничивают их применение у больных с умеренной ХПН, а при объеме клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин они противопоказаны [61, 62]. В связи с этим вопрос о месте современных агонистов I₁-ИР в ряду препаратов для нефропротективной терапии гипертензивных больных с хронической болезнью почек пока остается неясным.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Chobanian A, Bakris GL, Black HR et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection,

- evaluation and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003; 42 (6): 1206-1252
2. Guidelines Committee. 2003 European Society of hypertension / European Society of cardiology guidelines for management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21 (6): 1011-1053
 3. Комитет экспертов ВНОК. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2004; 6 [Приложение]: 3-19
 4. Ruggenti P, Perna A, Loziga G et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN 2): multicentre, randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 365 (9463): 939-946
 5. Sato A, Saruta T. Aldosterone escape during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in essential hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J Int Med Res* 2001; 29 (1): 13-21
 6. Schjoedt KJ, Andersen S, Rossing P et al. Aldosterone escape during blockade of renin-angiotensin-aldosterone system in diabetic nephropathy is associated with enhanced decline in glomerular filtration rate. *Diabetologia* 2004; 47 (11): 1936-1939.
 7. Eppel GA, Malpas SC, Denton KM, Evans RG. Neural control of renal medullary perfusion. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2004; 31 (5-6): 387-396
 8. Barajas L, Powers K, Wang P. Innervation of renal cortical tubules: a quantitative study. *Am J Physiol* 1984; 247 (1): F30-F60
 9. Cohen HT, Takemoto F, Satoh T, Katz AI. Renal adrenergic receptors: localization of ¹²⁵Iprazosin binding sites along the microdissected rat nephron. *Can J Physiol Pharmacol* 1992; 70 (7): 1016-1020
 10. Struyker-Boudier HA, Janssen BJ, Smiths JF. Adrenoreceptors in the kidney: localization and pharmacology. *Clin Exp Hypertens* 1987; A9, [Suppl 1]: 135-150
 11. Wang TT, Chen X, Wu XH et al. Molecular mechanism of action of isoproterenol on the expression of angiotensinogen gene in opossum kidney proximal tubular cells. *Kidney Int* 1999; 55 (5): 1713-1723
 12. Wolf G, Helmchen U, Stahl RA. Isoproterenol stimulates tubular DNA replication in mice. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (11): 2288-2292
 13. Nakamura A, Imaizumi A, Yanagawa Y et al. Suppression of tumor necrosis factor- α by I₂-adrenoceptor activation: role of mitogen-activated protein kinases in renal mesangial cells. *Inflam Res* 2003; 52 (1): 26-31
 14. Nakamura A, Imaizumi A, Yanagawa Y. Beta 2-adrenoceptor function in the kidney. *Nippon Yakurigaki zasshi* 2004; 124 (6): 427-434
 15. Tinucci T, Abraham SB, Santello JL, Mion D. Mild chronic renal insufficiency induces sympathetic overactivity. *J Hum Hypertens* 2001; 15 (6): 401-406
 16. Klein IH, Ligtenberg G, Neumann J et al. Sympathetic nerve activity inappropriately increased in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (12): 3239-3244
 17. Zoccali C, Mallamaci F, Parlongo S et al. Plasma norepinephrine predict survival and incident cardiovascular events in patients with end stage renal disease. *Circulation* 2002; 105 (11): 1354-1359
 18. Hansberg M, Kosch M, Harmelink P et al. Sympathetic nerve activity in end stage renal disease. *Circulation* 2002; 106 (15): 1974-1979
 19. Campese VM, Kogosov E. Renal afferent denervation prevents hypertension in rats with chronic renal failure. *Hypertension* 1995; 25 (4): 878-882
 20. Ye S, Nosrati S, Campese VM. Nitric oxide (NO) modulates the neurogenic control of blood pressure in rats with chronic renal failure (CRF). *J Clin Invest* 1997; 99 (3): 540-548
 21. Campese VM, Krol E. Neurogenic factors in renal hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2002; 4 (3): 256-260
 22. Miyajima E, Yamada Y, Yoshida Y et al. Muscle sympathetic nerve activity in renovascular hypertension and primary aldosteronism. *Hypertension* 1991; 17 (6): 1057-1062
 23. Modlinger PC, Wilcox CS, Aslam S. Nitric oxide, oxidative stress and progressive of chronic renal failure. *Semin Nephrol* 2004; 24 (4): 354-365
 24. Campese VM, Shaohua Ye, Huiqing Zhong et al. Reactive oxygen species stimulate central and peripheral sympathetic nervous system. *Am J Physiol* 2004; 287 (2): H795-H703
 25. Stegbauer J, Vonend O, Obelhauser V et al. Angiotensin II receptor modulation of renal vascular resistance and neurotransmission in young and adult spontaneously hypertensive rats. *Kidney Blood Press Res* 2005; 28 (1): 20-26
 26. Klein IH, Ligtenberg G, Oey PL et al. Enalapril and losartan reduce sympathetic hyperactivity in patients with chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (2): 425-430
 27. Eikelis N, Schlaich M, Aggarwal A et al. Interaction between leptin and human sympathetic nervous system. *Hypertension* 2003; 41 (5): 1072-1079
 28. Montanaro MS, Allen AM, Oldfield BJ. Structural and functional evidence supporting a role for leptin in central neural pathways influencing blood pressure in rats. *Exp Physiol* 2005; 90 (5): 689-696
 29. Scharma K, Considine RV, Michael B et al. Plasma leptin is partly cleared by the kidney and is elevated in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997; 51 (6): 1980-1985
 30. Merabet E, Dagogo-Jack S, Coyne DW et al. Increased plasma leptin concentration in end-stage renal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 82 (3): 847-850
 31. Кузьмин ОБ, Пугаева МО, Чуб СВ, Ландарь ЛН. Почечные механизмы эссенциальной гипертензии. *Нефрология* 2005; 9 (2): 23-29
 32. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9 (3): 7-15
 33. Ермаков ЮА, Вишняков НИ, Ковальский ГБ. Хроническая почечная недостаточность у нефрологических больных в Санкт-Петербурге по данным патологоанатомических исследований за 1993–2003 годы. *Нефрология* 2005; 9 (2): 78-82
 34. Denton KM, Shweta A, Flower RL, Anderson WP. Predominant postglomerular vascular resistance response to reflex renal nerve stimulation during Ang II clamp in rabbits. *Am J Physiol* 2004; 287 (4): R780-R786
 35. Luippold G, Beilharz M, Muhlbauer B. Chronic renal denervation prevents glomerular hyperfiltration in diabetic rats. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (2): 342-347
 36. Zhang H, Faber JE. Trophic effect of norepinephrine on arterial intima-media and adventitia is augmented by injury and mediated by different α_1 -adrenoceptor subtypes. *Circulat Res* 2001; 89 (9): 815-822
 37. Erami C, Zhang H, Tanoue A et al. Adrenergic catecholamine trophic activity contributes to flow-mediated arterial remodeling. *Am J Physiol* 2005; 289 (2): H744-H753
 38. Johnston RJ, Gordon KL, Suga S et al. Renal injury and salt-sensitive hypertension after exposure to catecholamines. *Hypertension* 1999; 34 (1): 151-159
 39. Nakamura A, Imaizumi A, Yanagawa Y et al. β_2 -Adrenoceptor activation attenuates endotoxin-induced acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (2): 316-325
 40. Bohlen L, de Courten M, Weidmann P. Comparative study of the effects of ACE-inhibitors and other antihypertensive agents on proteinuria in diabetic patients. *Am J Hypertens* 1994; 7 (9, Pt2): 84S-92S
 41. Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemmelder MH et al. Antiproteinuric effect of blood pressure lowering agents: a meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (11): 1963-1974
 42. Kalinowski L, Dobrucki LW, Szczepanska-Konkel M et al. Third-generation beta-blockers stimulate nitric oxide release from epithelial cells through ATP efflux: a novel mechanism for antihypertensive action. *Circulation* 2003; 107 (21): 2747-2752
 43. Wong VY, Laping NJ, Nelson AH et al. Renoprotective effects of carvedilol in hypertensive-stroke prone rats may involve inhibition of TGF beta expression. *Brit J Pharmacol* 2001; 134 (5): 977-984

44. Van den Branden C, Gabriels M, Vamecq J et al. Carvedilol protects against glomerulosclerosis in the rat remnant kidney without general changes in antioxidant enzyme status. A comparative study of two beta-blocking drugs carvedilol and propranolol. *Nephron* 1997; 77 (3): 319-324
45. Rodrigues-Peres JC, Losada A, Anabitarte A et al. Effects of novel multiple-action agent carvedilol on severe nephrosclerosis in renal ablation rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 283 (1): 336-344
46. Tomita K, Marumo F. Effect of long-term carvedilol therapy on renal function in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19 [Suppl 1]: S97-S101
47. Zitta S, Stoschitzky K, Zweiker R et al. Dynamic renal function testing by compartmental analysis: assessment of renal functional reserve in essential hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (8): 1162-1169
48. Marchi F, Ciriello G. Efficacy of carvedilol in mild to moderate essential hypertension and effects on microalbuminuria: a multicenter, randomized, open-label, controlled study versus atenolol. *Adv Ther* 1995; 12 (4): 212-221
49. Fassbinder W, Quarter O, Waltz A. Treatment with carvedilol is associated with a significant reduction in microalbuminuria: a multicentre randomized study. *Int J Clin Pract* 1999; 53 (7): 515-522
50. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE et al. Differential effects of beta-blockers on albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Hypertension* 2005; 46 (6): 1309-1315
51. Kramer BK, Ress KM, Erley CM, Risler T. Pharmacokinetic and blood pressure effects of carvedilol in patients with chronic renal failure. *Eur J Pharmacol* 1992; 43 (1): 85-88
52. Janssen BJA, Lukoshkova EV, Head GA. Sympathetic modulation of renal blood flow by rilmenidine and captopril: central vs. peripheral effects. *Am J Physiol* 2002; 282 (1): F113-F123
53. Smyth DD, Pirnat D, Forzley B, Penner SB. Apparent absence of direct renal effects of imidazoline receptor agonist. *Ann NY Acad Sci* 2003; 1009 (1): 288-295
54. Amann K, Rump LC, Simonaviciene A et al. Effects of low dose sympathetic inhibition on glomerulosclerosis and albuminuria in subtotaly nephrectomized rats. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(8): 1469-1478
55. Vonend O, Apel T, Amann K et al. Modulation of gene expression by moxonidine in rat with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (9): 2217-2222
56. Amann K, Nichols C, Tornig J et al. Effect of ramipril, nifedipine and moxonidine on glomerular morphology and podocyte structure in experimental renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (6): 1003-1011
57. Krespi PJ, Makris TK, Hatzizasharias AN et al. Moxonidine effects on microalbuminuria, thrombomodulin and plasminogen activator-I levels in patients with essential hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998; 12 (5): 463-467
58. Демидова ТЮ, Аметов АС, Смагина ЛВ, Виноградова МВ. Органопротективные свойства агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина (физиотенза) у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа. *Клин фармакол и тер* 2004; 13 (5): 21-25
59. Трусов ВВ, Аксенов КВ. Влияние агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина на состояние микроциркуляции и функцию почек у больных артериальной гипертензией с сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология* 2003; 43 (9): 44-48
60. Bauduceau B, Mayaudon H, Dupuy O. Rilmenidine in the hypertensive type 2 diabetic: a controlled pilot study versus captopril. *J Cardiovasc Risk* 2000; 7 (1): 57-61
61. Kirch W, Hutt HJ, Planitz V. The influence of renal function on clinical pharmacokinetics of moxonidine. *Clin Pharmacokinet* 1988; 15 (4): 245-253
62. Singlas E, Ehrhardt JD, Zech P et al. Pharmacokinetics of rilmenidine. *Am J Cardiol* 1988; 61 (7): 54D-59D

Поступила в редакцию 14.01.2006 г.