

© В.А.Добронравов, О.В.Царькова, 2004
УДК 611.61:546.41.015.23

В.А. Добронравов, О.В. Царькова

БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ В НЕФРОПРОТЕКЦИИ

V.A. Dobronravov, O.V. Tsarkova

CALCIUM CHANNEL BLOCKERS IN NEPHROLOGY

Кафедра пропедевтики внутренних болезней, научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад. И.П.Павлова, Россия

Ключевые слова: блокаторы кальциевых каналов, хроническая болезнь почек, нефропротекция.

Key words: calcium channel blockers, chronic kidney disease, nephroprotection.

Блокаторы кальциевых каналов (БКК) применяются в клинической практике в течение почти трех последних декад. Основами для применения БКК является важная роль внутриклеточного содержания Ca^{2+} и Ca^{2+} -каналов в контроле сосудистого тонуса, работе почек и ряде клеточных функций. Основой для рационального использования БКК в нефрологической практике являются накопленные к настоящему времени данные о физиологии клеточных механизмов транспорта Ca^{2+} , биологических эффектах, опосредованных Ca^{2+} -каналами и механизмов действия этой группы препаратов.

Внутриклеточный Ca^{2+} , Ca^{2+} -каналы и типы БКК

Внеклеточная концентрация Ca^{2+} превышает внутриклеточную более чем в 12000 раз (1.25 ммоль vs 100 нмоль) из-за низкой проницаемости плазматической мембраны для Ca^{2+} и наличия активных механизмов выделения Ca^{2+} из клетки, таких как Ca^{2+} -АТФаза [1]. Эти структуры локализованы и на мембране клетки и в эндоплазматическом ретикулуме, откуда Ca^{2+} поступает в цитоплазму [2]. Дальнейшее накопление Ca^{2+} может происходить в митохондриях, захват которыми иона Ca^{2+} происходит при его высокой внутриклеточной концентрации [1]. Управление потоками Ca^{2+} , таким образом, является решающим моментом в регуляции внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , так как любое внезапное увеличение проницаемости плазматических мембран или мембран органелл может привести к резкому увеличению содержания цитоплазматического Ca^{2+} . Подобные ситуации могут произойти под действием ряда физиологических условий с изменениями внутрикле-

точного Ca^{2+} , как сигнального механизма [1]. Значительное количество Ca^{2+} -связывающих белков модифицируют свои функции через изменения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , активирующей или инактивирующей такие процессы, как соединение контрактильных протеинов, ионный транспорт, синтез белка, процессы секреции, синтез ДНК и апоптоз. Критическое повышение внутриклеточного Ca^{2+} может приводить к повреждению клетки и ее гибели вследствие чрезмерной ее активации при недостаточном энергетическом обеспечении [3].

В настоящее время известно более трех десятков биологически активных веществ, которые могут опосредовать изменение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} . Так, к повышению внутриклеточного Ca^{2+} в гладкомышечных клетках приводят биогенные амины (катехоламины, гистамин, серотонин), пептидные гормоны (вазопрессин, ангиотензин II (АТII)), простагландин $\text{F}_{2\alpha}$, тромбоцитарный фактор роста, тромбин, АТФ, АДФ и некоторые другие. Существует также большое число агонистов, препятствующих росту уровня внутриклеточного Ca^{2+} . К их числу относятся простагландин E_1 , простагландин, подавляющие повышение концентрации Ca^{2+} в тромбоцитах, предсердный натрийуретический гормон, снижающий концентрацию Ca^{2+} в гладкомышечных клетках сосудов, дофамин, ингибирующий вход Ca^{2+} в нервные клетки через потенциал-управляемые каналы и другие агонисты. В некоторых случаях агонисты не вызывают увеличения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , но обладают способностью увеличивать чувствительность клеток к индукторам повышения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} .

Диффузия ионов внутрь клетки происходит через каналы. Ионные каналы представляют собой макромолекулярные белки, которые рассекают фосфолипидный бислой клеточной мембраны. Ca^{2+} -каналы имеют некоторые особенности. Ток Ca^{2+} в каналах, расположенных в миокарде, протекает намного медленнее, чем натриевый ток, поэтому они называются каналами медленного входящего тока; их порог активации начинается при потенциале мембраны около -50 мВ, тогда как натриевых около -70 мВ. Каждый канал пропускает около 30 000 ионов Ca^{2+} в секунду, пик Ca^{2+} -тока наступает в течение 2-3 мс; константа времени инактивации равна 5-80 мс.

Ca^{2+} -каналы разделяются на четыре основных типа: L, T, N и P. Два первых локализируются в основном в сердце и сосудах, два последних – в нервной системе, где выполняют важную роль в высвобождении нейромедиаторов [4]. L-тип канала (long-lasting) характеризуется медленной кинетикой, активируется при повышенной разности потенциалов и длительно сохраняется в этом состоянии. Именно этот тип Ca^{2+} -каналов регулирует вход Ca^{2+} в гладкомышечные волокна, влияя на процесс их сокращения, инактивируется БКК, а активируется катехоламинами. L-тип Ca^{2+} -каналов, весьма распространенный в пределах сосудистой системы, был изолирован и клонирован [5]. Этот канал включает 5 субъединиц, обозначаемых как α_1 α_2 β γ δ . α_1 -субъединица является ответственной за открытие канала и его вольтаж-зависимость. Она имеет рецепторы связывания БКК. Данные рецепторы, имеющие разную локализацию в пределах канала, связывают препараты, которые относятся к различным типам БКК. Возможно, этим определяются некоторые особенности биологических эффектов БКК. Так, например, дилтиазем ингибирует митохондриальный Na- Ca^{2+} обмен, что является уникальным свойством среди БКК [6]. Ca^{2+} -каналы имеют неравномерное распределение и различное связывание в пределах сердечно-сосудистой и нервной систем [7–9]. Более того, плотность мест связывания БКК с Ca^{2+} -каналом является непостоянной величиной. Так, показано, что плотность мест связывания БКК в сердце увеличивается с возрастом, при артериальной гипертензии, денервации, отравлении свинцом, гипертиреозидизме, употреблении алкоголя. К уменьшению плотности мест связывания приводит ишемия, гипотиреоз, прием резерпина, длительное лечение БКК (возможно, в связи с развитием толерантности). Теоретически с этими обстоятельствами, по крайней мере отчасти, может быть связана различная выраженность биологических

эффектов БКК в разных экспериментальных моделях и клинических ситуациях.

Ca^{2+} -каналам T-типа свойственна более быстрая кинетика, возбуждение при небольшой разности потенциалов и быстрая дезактивация. Он и не блокируется органическими и большинством неорганических БКК, но блокируется никелем и тетраметином. Ca^{2+} -каналы T-типа широко распространены в узловых и эмбриональных кардиомиоцитах, имеют место в СА и АВ узлах, клетках Пуркинье, но в отличие от L-типа их нет в нормальных ventрикулоцитах взрослых и они не играют значительной роли в регуляции сократимости миоцитов. В гладких мышцах сосудов Ca^{2+} каналы T-типа влияют на фармако-механические процессы и гладкомышечное сокращение, и таким образом поддерживают сосудистый тонус. Каналы T-типа обнаруживаются в быстро пролиферирующих и гипертрофированных клетках, что делает возможным их участие в клеточном росте и пролиферации, а их блокада может предотвратить чрезмерную пролиферацию ткани в условиях повреждения [10,11].

Выделяют неорганические и органические БКК. К неорганическим относятся ионы кобальта, никеля, лантана и марганца – из-за их токсичности используются только в лабораторных исследованиях. Они вызывают «физическую закупорку» Ca^{2+} -каналов, тогда как органические БКК, применяемые в клинической практике, изменяют только их функциональные свойства.

В современной клинической практике используют БКК L-типа. К ним относятся производные фенилалкиламина (верапамил, галлопамил, анипамил, девапамил и др.); производные дигидропиридина (нифедипин, амлодипин, исрадипин, фелодипин, нисолдипин, нитрендипин, никардипин и др.); производные бензотиазепина (дилтиазем, клентиазем и др.); производные флунаризина (циннаризин). Представителем БКК T-типа является мибефрадил. В терапевтических дозах он действует преимущественно на каналы T-типа и только в более высоких дозах в одинаковой мере инактивирует каналы T- и L-типа [12]. После экспериментальных исследований на этот препарат возлагали большие надежды, однако в настоящее время клиническое применение мибефрадила приостановлено из-за серьезных побочных эффектов, связанных с взаимодействием с другими лекарствами [13,14,15]. Существуют и относительно недавно разработанные БКК, обладающие приблизительно одинаковыми эффектами в отношении каналов T- и L-типа – нивалдипин, аранидипин и эфонидипин. Судя по предварительным эксперименталь-

ным данным, эти препараты могут быть более выгодны при использовании в целях нефропротекции, чем БКК L-типа. Сведений об использовании в клинической практике этих препаратов пока не представлено [16–18].

БКК первого поколения (нифедипин, верапамил и дилтиазем) характеризует быстрое начало действия, ведущее к нейрогуморальной активации, высокая скорость метаболизма и, как следствие, относительно короткий период полувыведения, необходимость многократного приема, а также значительные колебания между максимальными и минимальными концентрациями на протяжении междозового интервала. К препаратам второго поколения относятся амлодипин, исрадипин, фелодипин, никардипин, нитрендипин, лацидипин, а также модифицированные лекарственные формы БКК первого поколения пролонгированного действия. Они обладают более длительным периодом действия, что сделало их гемодинамические эффекты более стабильными, а побочные эффекты, связанные с активацией симпатической нервной системы, значительно менее выраженными [19,20].

Таким образом, выраженная гетерогенность структурных и функциональных черт БКК создает основу для некоторых различий в действии препаратов данной группы в условиях клиники и эксперимента.

Биологические основы клинической эффективности

Нефропротективные эффекты БКК могут быть опосредованы влиянием на системное АД, почечную гемодинамику и гломерулярную гипертензию-гиперфильтрацию, уровень протеинурии, защиту клеток в условиях повреждения и клеточные механизмы гломерулосклероза. Следует отметить, что внутриклеточный Ca^{2+} играет важную роль и в патофизиологии нефропатий, поскольку гемодинамические и пролиферативные эффекты многих цитокинов, включая АТII, опосредованы увеличением содержания внутриклеточного Ca^{2+} [21].

Цитопротективный эффект БКК является одной из дополнительных особенностей возможной клинической эффективности данной группы препаратов. Есть два главных механизма, благодаря которым эти агенты могут осуществлять защитные функции в отношении клеток. Во-первых, противодействуя сужению сосудов, они увеличивают кровоток и доставку кислорода в поврежденные ткани. Это происходит, например, в случае индуцированной циклоспирином вазоконстрикции у трансплантированных больных [22], при сужении почечных артерий и применении рентгеноконтрас-

тных препаратов [23]. Во-вторых, БКК могут защищать клетку в условиях продолжительного повышения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} . На самом деле, повышение концентрации Ca^{2+} , связанное с ишемическим, физическим или химическим повреждением плазматических мембран, способствует развитию повреждения ткани, приводя к апоптотической смерти клетки или некрозу. Показано, что перегрузка Ca^{2+} митохондрий приводит к нарушению оксидативных процессов, ухудшая клеточное дыхание и усиливая повреждение клеток [23]. Это относится к таким состояниям, как острый тубулярный некроз и другим формам лекарственных нефропатий. Снижение загрузки клетки Ca^{2+} через потенциал-зависимые каналы может иметь существенный защитный эффект в условиях истощения АТФ-зависимых механизмов удаления Ca^{2+} из клетки вследствие гипоксии/аноксии. Также можно предположить, что поврежденные клетки с «дырявыми» мембранами, вероятно, теряют мембранный потенциал и деполяризуются с активацией потенциал-зависимых каналов. Эти предположения частично документированы в ряде экспериментальных работ, в которых БКК обладали цитопротективным эффектом в условиях начального повреждения почек [23]. Нифедипин и бенидипин снижали долю клеточных смертей, вследствие как некроза, так и апоптоза, вызываемых циклогексимидом или TNF-альфа [24]. Следовало бы подчеркнуть, что потенциал-зависимые каналы представляют собой только один из нескольких механизмов входа Ca^{2+} в клетку, среди которых и пассивный вход катиона через поврежденную плазматическую мембрану. Поэтому ожидать эффекта БКК следует при отсутствии грубых изменений плазматической мембраны и при сохранном количестве функционирующих потенциал-зависимых каналов, экспрессируемых поврежденной тканью.

БКК и почечная гемодинамика. Эффекты БКК в отношении почечной гемодинамики в значительной степени связаны с влиянием на ауторегуляцию гломерулярного кровотока, поддерживаемого двумя основными механизмами. Один из них – сокращение афферентной артериолы в ответ на увеличение внутригломерулярного давления за счет активируемой растяжением деполяризации мембран гладкомышечных клеток и входа Ca^{2+} . Другой механизм более сложный и определяется канальцево-клубочковой обратной связью – сигнал об изменении состава канальцевой жидкости на уровне плотного пятна передается на афферентный сосуд и приводит к активации потенциал-зависимых Ca^{2+} -каналов [25]. Система ауторегуляции почеч-

ной гемодинамики отражает способность почки поддерживать скорость клубочковой фильтрации (СКФ) в широких пределах колебаний системного АД и регулировать перенос системного АД на капилляры клубочка, за счет коррекции тонуса афферентных сосудов клубочка.

Ауторегуляция почечного кровотока напрямую связана с сократимостью гладких мышц артериол, которая, в свою очередь, является Ca^{2+} -зависимой. Если бы вход Ca^{2+} в сосуды почечной микроциркуляции мог быть одновременно и полностью предупрежден в афферентных и эфферентных сосудах при применении БКК L-типа, то можно было бы ожидать резкого снижения почечного сосудистого сопротивления, ведущего к снижению давления в клубочке и нарушению фильтрации при сопутствующем падении системного АД. Однако, как показано микропункционными исследованиями на крысах на фоне введения БКК, почечный кровоток и СКФ не снижаются вследствие релаксации преимущественно афферентной артериолы (при небольшом изменении сопротивления на уровне эфферентной артериолы) [26, 27]. В результате происходит увеличение притока крови к клубочку и повышение ультрафильтрации.

По степени влияния на механизм ауторегуляции почечного кровотока были продемонстрированы некоторые различия субклассов БКК L-типа, что немаловажно для понимания клинических эффектов обсуждаемой группы препаратов. Так, дигидропиридиновые БКК нарушают естественную способность почек поддерживать этот механизм, приводя к выраженной дилатации афферентной артериолы и таким образом – к линейной трансмиссии системного АД на капилляры клубочка [28–30]. Эти нарушения могут существенно усугубляться при одновременном действии АПІ, в условиях активации системной или почечной ренин-ангиотензиновой системы (РАС), приводя к усугублению гломерулярной гипертензии – важного механизма прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) [31]. С другой стороны, недигидропиридиновые БКК, так же как и ингибиторы (ИАПФ), в сравнении с дигидропиридиновыми БКК в меньшей степени нарушают ауторегуляцию клубочкового кровотока, поскольку слабее влияют на тонус приносящей артериолы [29].

Неравнозначное влияние БКК L-типа на приносящие и выносящие сосуды клубочка может быть связано с наличием других механизмов повышения цитоплазматической концентрации Ca^{2+} в гладких мышцах артериол клубочка (кроме Ca^{2+} -каналов), на которые не влияют БКК L-типа [32]. В одном из экспериментальных исследований было

показано, что только 50% почечной вазоконстрикции, вызванной АПІ, может быть заблокировано нифедипином [16]. Вторая половина эффекта, вероятно, опосредована реализацией Ca^{2+} из внутриклеточных депо. С другой стороны, нифедипин более чем на 90% блокировал развитие вазоконстрикции потенциал-зависимых Ca^{2+} -каналов [33]. Таким образом, на сокращение гладкой мускулатуры артериол может оказывать влияние как приток Ca^{2+} извне, так и другие токи Ca^{2+} , которые могут быть вызваны мобилизацией внутриклеточных депо [2, 34]. Подобного рода данные позволяют сделать важный вывод о том, что такие вазоконстрикторы, как АПІ, вызывают функциональный ответ, который лишь частично опосредован потенциал-зависимыми Ca^{2+} -каналами – мишенью действия БКК L-типа. Таким образом, следует ожидать, что не все клеточные эффекты, опосредованные Ca^{2+} , включая и вазоконстрикцию, могут быть заблокированы при применении данного класса лекарств.

Другим объяснением описанных особенностей действия БКК на гломерулярную гемодинамику является отсутствие равномерного распределения функциональных Ca^{2+} -каналов в почечной микроциркуляции. Поскольку БКК L-типа преимущественно влияют именно на афферентные артериолы [27], то возникло предположение, что Ca^{2+} -каналы L-типа функционально доминируют именно в этих сосудах [35, 36]. Эта гипотеза в дальнейшем была подтверждена функциональными и структурными данными на животных, основанными на определении экспрессии м-РНК для субъединиц каналов T-типа ($\text{Ca}_v3.1$, $\text{Ca}_v3.2$) и для каналов L-типа ($\text{Ca}_v1.2$) в почечных сосудах различного типа и локализации. Потенциал-зависимые Ca^{2+} -каналы L- и T-типа обнаружены в кортикальных прегломерулярных сосудах, в юкстамедуллярных эфферентных артериолах и в vasa recta наружного медуллярного слоя. Кортикальные эфферентные артериолы не проявляли никаких структурных или функциональных свойств, указывающих на наличие Ca^{2+} -каналов [37]. Небезынтересно и то, что мибепрадил (БКК с высоким и почти избирательным сродством к Ca^{2+} -каналам T-типа) не привносил дополнительного эффекта в дилатацию афферентной артериолы после применения нифедипина или дилтиазема (БКК L-типа). Однако мибепрадил, так же, как и NiCl_2 , существенно уменьшал вызванную АПІ [38] и эндотелином [39] констрикцию афферентных и эфферентных артериол. В функциональном отношении блокада Ca^{2+} -каналов T-типа мибепрадилом или пимозидом приводила к дилатации и афферентной и эфферентной артери-

ол в юкстамедуллярных нефронах, которая не усиливалась при введении дилтиазема. Однако, если последний блокировал индуцированную KCl потенциал-зависимую вазоконстрикцию, то применение БКК Т-типа к подобному эффекту не приводило [40]. В то же время БКК, одновременно влияющие на Ca^{2+} -каналы как L-типа, так и Т-типа, вызывают дилатацию и афферентных и эфферентных артериол клубочков. Это позволяет предотвратить повышение давления крови и ультрафильтрации в гломерулярных капиллярах и таким образом получить нефропротективный эффект [16, 18, 41, 42].

Таким образом, представленные особенности распределения Ca^{2+} -каналов в пределах почечной микроциркуляции и связанное с этим преимущественное действие БКК L-типа в отношении прегломерулярного сосудистого сопротивления позволит представить далее, почему ряд представителей этого класса препаратов не вполне подходит в качестве монотерапии для решения задач нефропротекции.

БКК, проницаемость гломерулярной базальной мембраны и протеинурия. К настоящему времени определенно показано, что редукция протеинурии отчетливо связана со снижением темпов прогрессирования гломерулосклероза и дисфункции почек [43–45]. Очевидно, что протеинурия является отражением увеличения проницаемости гломерулярной базальной мембраны (ГБМ), что, в свою очередь, ведет к увеличению пассажа макромолекул в мезангий и развитию тубуло-интерстициальных изменений (ТИИ) [46]. В большинстве экспериментальных работ продемонстрировано, что снижение АД без сопутствующего снижения протеинурии не приводит к замедлению прогрессирования почечной патологии [44,45]. Значительный ряд клинических исследований показал отсутствие нефропротективного эффекта препаратов, снижающих АД, но при этом не влияющих на протеинурию [44, 45,47–50]. В ряде проведенных метаанализов исследований, касающихся прогрессирования ХБП в эксперименте и клинических условиях, было продемонстрировано, что недигидропиридиновые БКК, так же как и ИАПФ (пока являющиеся «золотым стандартом» нефропротекции), обладали заметным антипротеинурическим эффектом. В то же время дигидропиридиновые БКК этими свойствами не обладали [43–45].

Клинические исследования с применением исследования клиренса нейтральных декстранов и IgG показали, что недигидропиридиновые БКК, в отличие от дигидропиридиновых БКК, наряду со снижением экскреции белка приводили к существенному снижению проницаемости ГБМ, особен-

но к макромолекулам [51]. Небезынтересно, что подобные эффекты не зависели от снижения АД, которое было одинаково в сравниваемых группах больных. В связи с этим можно предположить, что «классовые» различия в действии БКК связаны с обсужденными выше влияниями на клубочковую гемодинамику и ограниченной способностью дигидропиридиновых БКК к блокаде эфферентных сосудов [28]. В этом случае увеличение внутриклубочкового ультрафильтрационного давления нивелирует возможное положительное влияние дигидропиридиновых БКК на состояние ГБМ. Впрочем, есть и другие вероятные объяснения неспособности дигидропиридиновых БКК снижать клубочковую проницаемость. Среди них – различия в распределении Ca^{2+} -каналов, чувствительных к разным классам БКК на ГБМ и их активностью [52] и различными эффектами БКК на структурные компоненты ГБМ, такие как гепаран-сульфат [53]. В подтверждение последней версии опубликованы экспериментальные данные, полученные на модели СД у крыс и подтверждающие торможение снижения содержания гликозаминогликанов в ГБМ и торможение продукции мезангиального матрикса на фоне применения недигидропиридиновых БКК [54, 55].

Антипролиферативный эффект БКК. Пролиферативные и гиперпластические процессы в ткани почек с последующим развитием гломерулосклероза, протекающие в почечной ткани, являются морфологической основой прогрессирования ХБП. Внутриклеточный Ca^{2+} играет существенную роль в патофизиологии ХБП, поскольку пролиферативные эффекты многих цитокинов, включая АТII, PDGF, TGF- β , опосредованы увеличением содержания внутриклеточного Ca^{2+} [21, 56]. Пролиферация мезангиальных клеток человека, зависящая от цитокинов, сопровождается увеличением содержания Ca^{2+} в цитозоле, которое, в свою очередь, определяют как процессы мобилизации внутриклеточного Ca^{2+} , так и увеличение входа этого иона в клетку [57].

С одной стороны, БКК могут оказывать антипролиферативный эффект в отношении клубочков за счет снижения системного АД и уменьшения механического стресса в отношении гломерулярных капилляров в условиях гломерулярной гипертензии. Однако в работах L.D.Dworkin и соавт., L.Gaber и соавт. было продемонстрировано, что БКК, как и ИАПФ, способны снижать степень клубочковой гипертрофии независимо от их системного антигипертензивного эффекта и влияния на внутриклубочковое давление [58–62]. Известно, что агонисты Ca^{2+} -каналов стимулируют инкорпо-

рацию ^3H -тимидина в мезангиоциты, а БКК способны подавлять ее при стимуляции тромбином и PDGF, а также замедляют их митотическую активность [57]. Бенидипин (дигидропиридиновый БКК длительного действия) в значительной степени блокировал пролиферацию мезангиальных клеток *in vitro* и в G0/G1, и в G1/S фазах митотического цикла [63]. Также показано, что БКК различных классов (нифедипин, исрадиапин, верапамил, дилтиазем) могут снижать пролиферативную активность эндотелиоцитов, индуцированную β -FGF *in vitro* [64]. Фенилалкиламиновые и бензотиазепиновые БКК в культуре полностью блокировали пролиферацию крысиных мезангиальных клеток, индуцированную пероксидом водорода [65].

Не все клеточные эффекты БКК, однако, могут быть объяснены только предупреждением повышения Ca^{2+} в цитозоле. Вероятно, что «цитостатическое» действие этой группы препаратов опосредуется и другими, пока неизвестными, механизмами [66,67]. В частности, ингибированная нифедипином и клиндамином стимулированная пролиферация мезангия и продукция матрикса (по включению меченых тимидина и пролина и снижению экспрессии м-РНК для TGF- β и фибронектина) сопровождалась супрессией связывания активирующего TGF- β белка (AP-1) с клеточным ядром [68]. В другом исследовании было показано, что БКК обладают ингибирующим эффектом в отношении NF- κB , играющего ключевую роль в передаче внутриклеточного сигнала при действии цитокинов и гормонов [69]. Внутриклеточный транспорт липидов через регуляцию LDL-рецептора может быть значимым механизмом прогрессирования ХБП. БКК могут влиять на этот процесс. Так, показано, что добавление дилтиазема и верапамила к культуре мезангиоцитов, в отличие от нифедипина, вызывало увеличение промотерной активности LDL-рецептора, опосредованной кальмодулином, тирозинкиназой и протеинкиназой C [70].

Антипролиферативным эффектом в отношении мезангия *in vitro* обладают различные БКК, вне зависимости от длительности действия или субкласса [66, 68, 71]. Возможно, что негидропиридиновые препараты – верапамил и дилтиазем – более активны в отношении пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, чем дигидропиридиновые производные [67]. Мибефрадил при быстро прогрессирующем повреждении почек, вызванном деоксикортикостероном и NaCl у крыс, приводил к достоверному снижению протеинурии и выраженности клубочковых изменений в сравнении с амлодипином и контролем. При этом степень снижения как системного, так и гломерулярного давления была одинакова [72].

Клинические аспекты применения блокаторов кальциевых каналов в нефрологии

По современным представлениям связь между почками и АГ представляется в виде порочного круга, в котором почки являются одновременно причиной развития АГ и органом-мишенью ее воздействия. Краеугольное место системной АГ в развитии склеротических и сосудистых изменений в почечной паренхиме признается практически всеми исследователями [73–75], поэтому достижению целевого уровня АД принадлежит одно из главных мест в стратегии нефропротекции [76]. Данная тактика рассчитана на устранение системной АГ, как одного из факторов внутригломерулярной гипертензии/гиперфилтрации и замедления прогрессирования почечной дисфункции [31,77].

Механизмы влияния системной артериальной гипертензии на почки достаточно хорошо изучены и связаны с активацией внутривисцеральной РАС, нарушениями внутриклубочковой гемодинамики, состоящей в дилатации афферентной артериолы из-за нарушения ауторегуляции и спазма эфферентной артериолы на фоне повышения ее чувствительности к прессорным агентам –АТII, норадреналину, вазопрессину [78,79]. Это, в свою очередь, приводит к повышению интрагломерулярного давления, гиперфилтрации [23]. Кроме того, увеличение механического давления на стенку капилляра клубочка вызывает увеличение синтеза просклеротических факторов коллагена I и IV типов, ламинина, фибронектина, TGF- β , увеличение внеклеточного матрикса и развитие гломерулосклероза [80,81].

Основной механизм системного антигипертензивного действия БКК связан с расслаблением гладкомышечных клеток артериол вследствие торможения входа ионов Ca^{2+} в клетку и снижением повышенного общего периферического сопротивления. БКК L-типа не без оснований являются одним из основных классов препаратов для лечения эссенциальной АГ. По своему антигипертензивному эффекту БКК не уступают другим классам антигипертензивных средств, в частности β -блокаторам, диуретикам, ИАПФ [82–84], или даже их превосходят [85]. Кроме того, БКК имеют некоторые преимущества по сравнению с другими вазодилатирующими препаратами, они не вызывают задержки натрия и воды, и в отличие от ИАПФ не вызывают гиперкалиемию, а также таких осложнений, как кашель и ангионевротический отек [86]. В отличие от диуретиков БКК не вызывают неблагоприятных метаболических сдвигов (не влияют на уровень электролитов, липидов, мочевой кислоты, не вызывают нарушений метабо-

лизма глюкозы) [82, 87]. Помимо сосудистой активности БКК способны тормозить адгезию и агрегацию тромбоцитов, подавлять процессы атероматоза, снижать образование тромбосана и простагландина $F_{2\alpha'}$, повышать продукцию эндогенных депрессорных простагландинов и эндотелиального релаксирующего фактора, а также в некоторой степени потенцировать фибринолиз [88 – 98]. Доказана также способность этих препаратов блокировать вазоконстрикторный эффект гормона эндотелия – эндотелина [31]. В ряде метаанализов показано, что БКК в сравнении с диуретиками и β -блокаторами снижают риск развития мозгового инсульта [82, 99, 100].

Одной из основных проблем при применении БКК является стимуляция симпатической активности [101–103]. Это касается, в первую очередь, короткодействующих дигидропиридиновых БКК, что ограничивает их применение при ИБС и СН в сравнении с ИАПФ и β -блокаторами [104]. Недигидропиридиновые БКК способствуют меньшему, по сравнению с дигидропиридиновыми производными, повышению уровня норадреналина в плазме крови [102]. Этот эффект также значительно менее выражен у препаратов длительного действия [105, 106]. Следует также отметить, что длительный антигипертензивный эффект дигидропиридиновых и недигидропиридиновых БКК тесно связан с потреблением NaCl. Высокое потребление соли уменьшает эффективность всех классов БКК [107]. В одном из исследований описан эффект на протеинурию при применении нифедипина и дилтиазема в зависимости от потребления соли. При лечении нифедипином и дилтиаземом отмечено снижение уровня экскреции белка почками, только при низком потреблении соли [108, 109].

БКК имеют и достаточную антигипертензивную активность при нефрогенной АГ, остро не угнетают почечные функции [110], а также эффективны у пациентов с почечной недостаточностью, которые зачастую являются резистентными к антигипертензивной терапии. Как правило, БКК дают сравнимое с ИАПФ (и другими препаратами) снижение АД при АГ на фоне ХБП.

Однако в случае сочетания АГ и ХБП важен не только антигипертензивный эффект этих препаратов, но и дополнительные нефропротективные свойства – торможение развития нефросклероза. Клинически эффективность применения антигипертензивных препаратов заключается в способности снижать протеинурию и замедлять прогрессирование почечной дисфункции, поскольку экскреция белка, СКФ и системное АД у пациентов с ХБП весьма тесно связаны через формирование гломерулярной

гипертензии [73]. Выделение белка с мочой, с одной стороны, отражает тяжесть морфологических и гемодинамических изменений в клубочках. С другой стороны, протеинурия не только «невинный свидетель» поражения почек, но и один из механизмов прогрессирования ХБП. Определенно показано, что повышенное поступление белка в просвет канальца приводит к нарушениям систем внутриклеточного канальцевого катаболизма протеинов и развитию тубуло-интерстициальных изменений – важного предиктора прогноза ХБП [31, 46, 74, 75].

Взаимосвязи между гипертензией, протеинурией и прогрессированием почечной недостаточности клинически подтверждены целым рядом исследований, в том числе The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD). Скорость снижения клубочковой фильтрации тем выше, чем больше протеинурия и выраженность АГ. С другой стороны, целевое АД должно быть тем ниже, чем выше уровень экскреции белка с мочой. Так, для достижения максимального замедления прогрессирования ХБП при протеинурии, превышающей 1 г/сутки, целевой уровень АД должен составлять 125/75 мм Нг [108, 111, 112].

Таким образом, достижение антипротеинурического эффекта, наряду с эффективным контролем АД, при лечении ХБП является важнейшей целью в стратегии нефропротекции [111, 113, 114]. В настоящее время общепризнана роль ИАПФ как антигипертензивных препаратов, обладающих антипротеинурическим действием и способных замедлять прогрессирование как диабетической нефропатии, так и недиабетических поражений почек [115–118]. В этом аспекте представления об эффективности БКК далеко не однозначны, и здесь в первую очередь следует остановиться на применении различных классов антигипертензивных препаратов при диабетической нефропатии (ДН). Именно для этой почечной патологии характерны нарушения ауторегуляции гломерулярного кровотока, опосредованные Ca^{2+} -каналами L-типа, которые занимают одно из центральных мест в ее развитии и прогрессировании [119]. Группой J. Bakris и соавт. было показано, что недигидропиридиновые БКК (верапамил и дилтиазем) близки к ИАПФ (лизиноприлу) и значительно более эффективны, чем β -блокаторы по антипротеинурическому действию и замедлению темпов снижения СКФ при среднем периоде наблюдения 63 ± 7 месяцев [120–122]. В то же время исрадипин приводил к 50% росту протеинурии при ДН на фоне СД 2 типа [123]. Крупный метаанализ исследований, касающийся антипротеинурической эффективности антигипер-

тензивной терапии у пациентов с ДН, проведенный P.Weidmann, M.Schneider и L.Bohlen, выявил аналогичные закономерности: несмотря на одинаковую степень снижения АД, снижение протеинурии было более выраженным при применении ИАПФ (в среднем 45%) и БКК (за исключением нифедипина, в среднем 35%) [124]. Наконец, исследование The Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT) отчетливо продемонстрировало, что амлодипин в сравнении с плацебо не дает никаких преимуществ (но и не обладает отрицательными эффектами) в снижении риска прогрессирования ДН у инсулин-независимых больных. В то же время применение блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) приводило к 20%-му снижению риска наступления суммарных конечных пунктов прогноза (общей смертности, удвоения креатинина и развития терминальной стадии ХБП) [125].

Что касается применения БКК при недиабетических поражениях почек, то и в этом случае достаточно отчетливо прослеживаются аналогичные тенденции. Так, открытое рандомизированное исследование в группе пациентов с первичными гломерулонефритами, нефросклерозом и поликистозом почек показало, что терапия нифедипином GITS (n=127) была связана с достоверно более низкой «почечной» выживаемостью по сравнению с применением фосиноприла (n=112) за 3-летний период проспективного наблюдения [126]. Небезынтересно, что в этом же исследовании уровень протеинурии увеличился на 7% в группе нифедипина и снизился на 57% в группе фосиноприла. В исследовании A.Remuzzi и соавт. было показано, что, несмотря на одинаковое снижение АД, нефропротективный эффект (уменьшение протеинурии и торможение темпа снижения СКФ) нитрендипина был менее выражен, чем у лизиноприла [127]. Аналогичные данные были получены у больных с первичным нефросклерозом при сравнении амлодипина и рамиприла [128]. A.Blau и соавт. оценивали эффект нисолдипина на АД и прогрессирование почечной недостаточности у пациентов с поликистозом почек и интерстициальным нефритом, у которых протеинурия не достигала высокого уровня. Было достигнуто снижение уровня креатинина сыворотки, однако дальнейший анализ показал, что этот эффект был опосредован снижением системного АД [129].

Метаанализ ряда значительного количества как контролируемых, так и неконтролируемых исследований эффективности антигипертензивной терапии при ХБП длительностью не менее 6 месяцев с применением множественной регрессии показал, что 10%-ное снижение АД от исходного приводит,

в среднем, к 14%-му снижению протеинурии. При этом применение ИАПФ и недигидропиридиновых БКК было ассоциировано с более выраженной редукцией протеинурии в сравнении с другими препаратами [43]. Степень снижения протеинурии была значительно больше при применении недигидропиридиновых БКК в сравнении с нифедипином (-21% и -8%), даже несмотря на меньшую выраженность антигипертензивного эффекта (-10% и -14%) [116]. Таким образом, антипротеинурический эффект недигидропиридиновых БКК по крайней мере отчасти независим от снижения АД. Результаты другого метаанализа применения БКК при диабетическом поражении почек и недиабетических нефропатиях свидетельствуют о том, что эффекты этого класса препаратов относительно протеинурии/альбуминурии зависят от исходного уровня экскреции белка, степени снижения АД и типа БКК [108]. При исходно низкой альбуминурии (< 500 мг/сутки) дигидропиридиновые БКК обладали некоторым антипротеинурическим эффектом (в среднем около -15%) без существенных различий между группами пациентов с диабетическими и недиабетическими нефропатиями. Аналогичный, но несколько более выраженный эффект был отмечен при применении верапамила (в среднем снижение протеинурии составило около 30%). С другой стороны, в исследованиях лиц с ХБП и высокой исходной альбуминурией (> 500 мг/сутки) дигидропиридиновые БКК не приводили к снижению протеинурии, а нифедипин даже несколько увеличивал экскрецию белка [108]. В то же время применение верапамила или дилтиазема приводило к значительному уменьшению протеинурии, вполне сравнимому с эффектом ИАПФ – «золотого стандарта» антипротеинурической терапии (около 40%). Вторичный анализ исследования The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) также продемонстрировал отсутствие различий частоты «почечных смертей» среди пациентов, получавших недигидропиридиновый БКК – дилтиазем, в сравнении с группой на терапии ИАПФ [111].

Помимо уже упомянутого выраженного влияния дигидропиридиновых БКК на ауторегуляцию внутриклубочковой гемодинамики, отсутствие явного антипротеинурического эффекта этих препаратов, несмотря на снижение системного АД, может быть связано и с другими механизмами. Среди них вероятное торможение канальцевой реабсорбции белка вместе с уменьшением проксимальной канальцевой реабсорбции натрия [130], поскольку в ряде исследований показано некоторое увеличение экскреции β_2 -микроглобулина после приема нифедипина [131]. Кроме того,

нифедипин, в отличие от недигидропиридиновых БКК, способен усиливать протеинурию в вертикальном положении тела и при ходьбе, вероятно, за счет повышения синтеза катехоламинов [132].

Следует также упомянуть, что при длительном наблюдении снижение АД у больных ХБП, как правило, сопровождается стабилизацией СКФ. Применение дигидропиридиновых БКК у больных ДН может иметь обратный эффект [131]. Дело в том, что БКК вызывают дилатацию афферентной артериолы, поэтому даже при снижении системного АД гломерулярная гипертензия-гиперфилтрация может сохраняться. В результате СКФ в начале терапии БКК остается на достаточном уровне или даже увеличивается, но в дальнейшем снижение функции почек прогрессирует более быстрыми темпами и в экспериментальных, и в клинических условиях [28, 29, 43, 126, 128]. С позиций почечной гемодинамики более отчетливый нефропротективный эффект недигидропиридиновых БКК частично можно объяснить меньшей степенью нарушения ауторегуляции кровотока в клубочке на фоне применения этого класса БКК [133].

Перспективы комбинированной терапии БКК и средств, блокирующих РАС. Обладая значительными потенциальными нефропротективными свойствами, БКК пока могут иметь лишь ограниченное применение в нефрологии в качестве монотерапии из-за специфических эффектов в отношении почечной гемодинамики, сопряженной с риском усугубления внутриклубочковой гипертензии и неблагоприятным влиянием на темпы прогрессирования ХБП [128, 134–137]. С другой стороны, отрицательные гемодинамические эффекты БКК можно компенсировать одновременным снижением постгломерулярного сосудистого сопротивления. В этом аспекте перспективным представляется применение БКК L- и T-типа, которые пока находятся в стадии экспериментальных исследований [16, 18, 41, 42].

Есть и другой путь для компенсации отрицательных гемодинамических эффектов БКК в отношении почечной микроциркуляции. Он заключается в сочетанном применении БКК L-типа с ИАПФ или БРА. Веским основанием для применения данной комбинации препаратов является центральная роль активации почечной РАС в прогрессировании ХБП [138]. В то же время основные биологические эффекты АПГ на клетки нефрона и гладкие мышцы опосредованы изменением концентрации внутриклеточного Ca^{2+} [139]. Поэтому обсуждаемое сочетание лекарств теоретически позволяет одновременно снизить локальную продукцию АПГ (за счет действия ИАПФ/

БРА) и уменьшить эффекты этой молекулы на пострецепторном уровне за счет действия БКК. В результате подобного сочетания могут быть нивелированы отрицательные эффекты БКК в отношении увеличения внутриклубочкового давления крови, поскольку ИАПФ/БРА обладают более выраженным эффектом в отношении эфферентной артериолы, приводя к снижению постгломерулярного сопротивления и ультрафильтрационного давления. Кроме того, комбинированная терапия ИАПФ и БКК имеет хорошие перспективы и может привести к усилению нефропротективного эффекта за счет потенцирования антипролиферативного эффекта, блокады действия эндотелина, снижения проницаемости ГБМ и протеинурии, торможению ТИИ. Немаловажное значение имеет и усиление системного антигипертензивного эффекта, который часто необходим при нефрогенной АГ [136, 137, 140].

В подтверждение этой гипотезы получен ряд экспериментальных данных, указывающих на эффективность комбинации ИАПФ и БКК, включая даже короткодействующий нифедипин, в отношении развития структурных и функциональных изменений почек [141–143]. Немаловажно, что сочетание лизиноприла и бензотиазепинового БКК приводило к более выраженному снижению протеинурии в сравнении с монотерапией этими препаратами, несмотря на отсутствие дополнительного эффекта в отношении системного АД [144]. По крайней мере, нефропротективный эффект комбинации ИАПФ/БКК (трандалаприл и верапамил) отчасти был независим от снижения системного АД. Редукция протеинурии и торможение развития гломерулосклероза происходит даже при использовании неантигипертензивных доз этих препаратов в условиях эксперимента [145].

В настоящее время мы располагаем результатами только небольшого количества работ по сравнительному анализу эффекта комбинированной терапии БКК/ИАПФ и монотерапии этими препаратами у больных с ХБП. Тем не менее эти исследования позволяют сделать предварительный вывод о потенцировании эффектов и усилении нефропротективного действия сочетания препаратов, блокирующих вход Ca в клетку и снижающих активность РАС. Так, сочетание ИАПФ/БКК эффективно для контроля АД при использовании более низких доз препаратов [146, 147]. Последнее обстоятельство немаловажно, поскольку это снижает риск побочных эффектов от высоких доз препаратов при монотерапии и уменьшает стоимость лечения наряду с потенцированием желательных эффектов [148]. Есть сведения и о снижении риска острого развития дисфункции почек на фоне тера-

пии ИАПФ у пожилых людей при одновременном применении БКК [149].

Предварительные, но достаточно определенные результаты комбинированной терапии ИАПФ/БКК получены при ДН. Сочетание лизиноприла и верапамила было более эффективно в редукции протеинурии и темпов снижения СКФ, чем монотерапия каждым препаратом, при одинаковой степени снижения системного АД [150]. Открытое проспективное исследование, проведенное в группе больных ДН при СД 2-го типа, показало, что антипротеинурический эффект сочетания трандалаприла и верапамила в уменьшенных наполовину дозах достоверно больше в сравнении с монотерапией этими препаратами [133]. Полученные одним из авторов статьи данные также свидетельствуют о достоверно более выраженном снижении протеинурии при совместной терапии верапамилем и периндоприлом в сравнении с монотерапией ИАПФ у больных с тяжелой ДН на фоне СД 1-го типа. Комбинированная терапия также приводила к более быстрому и достоверному увеличению линейной и объемной скорости кровотока во внутривисцеральных сосудах при снижении системного АД, что свидетельствует о более значительном снижении постгломерулярного сопротивления [151]. В открытом рандомизированном проспективном исследовании нами также было показано, что совместное применение ИАПФ и верапамила приводит к достоверному улучшению 3-летней «почечной» выживаемости в этой категории больных в сравнении с монотерапией ИАПФ [152].

Пока представлено ограниченное число клинических исследований, касающихся сравнительной эффективности комбинации ИАПФ и БКК и монотерапии при недиабетических нефропатиях. В двух работах были использованы дигидропиридиновые производные БКК. При среднем сроке проспективного наблюдения около 2 лет комбинация фелодипина и рамиприла привела к достоверно более выраженному снижению протеинурии и замедлению темпов снижения СКФ в сравнении с монотерапией фелодипином. Различий между монотерапией ИАПФ и комбинированной терапией не обнаружено [153]. Двойное слепое рандомизированное сравнение спираприла и исрадипина по отдельности и в сочетании показало замедление темпов прогрессирования в группе комбинированной терапии. Однако различия не достигали уровня достоверности из-за больших вариаций СКФ и малого количества наблюдений [154]. В исследовании PROCOPA также была выявлена тенденция к усилению антипротеинурического эффекта комбинации верапамила и трандалаприла при первич-

ных нефропатиях. Через 6 месяцев терапии в группе больных, получавших верапамил и трандалаприл, снижение экскреции белка с мочой составило 48,5% (95% CI, 31,7-64,3%), а при монотерапии трандалаприлом – 40,2% (24,3-56,2%) [155].

Ряд обсуждаемых вопросов, вероятно, позволяет разрешить результаты крупных многоцентровых сравнительных исследований эффективности комбинированной терапии ИАПФ и БКК. Исследование BENEDICT посвящено применению верапамила-SR и трандалаприла при ДН в отношении предотвращения развития микроальбуминурии у больных с исходной нормальной мочевиной экскрецией альбумина [156]. Исследование VVANNTT преследует цель сравнения эффективности сочетания ИАПФ с дигидропиридиновыми и недигидропиридиновыми БКК при недиабетических нефропатиях [157].

БКК и сердечно-сосудистые риски у пациентов с ХБП. Кратко следует остановиться на другом весьма важном аспекте применения БКК, в том числе и в комбинации с ИАПФ/БРА, при ХБП. Речь идет о внепочечных эффектах этих препаратов. Больные ХБП, как известно, относятся к группе высокого риска сердечно-сосудистой смерти [139,158], поэтому профилактика и коррекция изменений сердечно-сосудистой системы занимает существенное место в стратегии нефропротекции [139]. Пролонгированные формы дигидропиридиновых БКК (амлодипина) уменьшают степень гипертрофии левого желудочка [159]. БКК обладают выраженной антиатеросклеротической активностью, независимой от их гипотензивного эффекта [160,161], а комбинация БКК со статинами и ИАПФ приводит к улучшению функции эндотелия [162]. В ряде проведенных метаанализов показано, что БКК в сравнении с диуретиками и β -блокаторами снижают риск развития мозгового инсульта [82, 99].

Есть и данные, что применение дигидропиридиновых БКК в популяции может ухудшать прогноз у лиц с инфарктом миокарда и нестабильным коронарным кровообращением [163–165], а у пожилых пациентов с АГ увеличить риск желудочковых аритмий [166]. Однако данные крупного исследования United States Renal Database System Dialysis Morbidity and Mortality Study Wave II (USRDS DMMS II), включавшего 3716 больных с терминальной стадией ХБП на диализе показали отчетливый благоприятный эффект от применения БКК. Среди пациентов на терапии БКК уровень смертности был 169,8 на 1000 человек в год, по сравнению с 225,6 на 1000 человек в год среди не использовавших БКК. Использование ИАПФ, бета-

блокаторов, аспирина существенно не влияло на уменьшение риска смертности, в то время как, БКК отчетливо снижали риск в этой категории больных. Использование любого вида БКК связано со снижением риска смерти на 26%, при использовании дилтиазема – на 38%, в то время как при применении нифедипина короткого действия снижения риска смертности не отмечено [167].

В аспекте кардиопротекции у почечных больных сочетание ИАПФ/БРА и БКК также может давать дополнительные преимущества в виде усиления гемодинамического, антипролиферативного, антиатеросклеротического действия на компоненты сердечно-сосудистой системы [167].

В заключение следует отметить, что БКК представляют собой группу препаратов с широким потенциальным спектром биологических эффектов, которые могут быть использованы в целях нефро- и кардиопротекции у больных с ХБП. Экспериментальные и клинические исследования позволили установить некоторые различия в выраженности действия различных классов БКК на почечную патологию. Недигидропиридиновые представители БКК в большей степени проявляют нефропротективный эффект, по крайней мере в отношении больных с ДН. При этом существует ряд ограничений для применения БКК в качестве монотерапии, в первую очередь связанных с особым действием этой группы препаратов на почечную микроциркуляцию и возможностью усугубления интрагломерулярной гипертензии. Данные ограничения касаются в основном дигидропиридиновых БКК, особенно короткого действия.

Значительно более перспективным аспектом применения БКК с целью нефропротекции является их комбинация с лекарственными средствами, блокирующими РАС (ИАПФ/БРА). Подобное сочетание, с одной стороны, дает возможность уменьшить или избежать неблагоприятного влияния БКК на клубочковый кровоток. С другой стороны, существующие экспериментальные и клинические данные позволяют ожидать, что в условиях длительной комбинированной терапии ИАПФ/БРА и БКК будет происходить усиление нефропротективного действия за счет синергизма гемодинамических и клеточных эффектов [168].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Berridge MJ. Inositol trisphosphate and calcium signaling. *Nature* 1993; 361: 315-325
2. Clapham DE. Calcium signaling. *Cell* 1995; 80: 259-268
3. Brady HR, Brenner BM, Lieberthal W. Acute Renal Failure. In: Brenner BM (ed.) *The kidney*. Vol. 2, 5th ed. Saunders WB, Philadelphia e.a.; 1996:1213-1214
4. Tsien RW, Hess P, McCleskey EW et al. Calcium channels: Mechanisms of selectivity, permeation and block. *Ann Rev*

Biophys Biophys Chem 1987; 16: 265-290

5. Nayler WG. Calcium channels and their involvement in cardiovascular disease. *Biochem Pharmacol* 1992; 43(1) : 39-46
6. Schwartz A. Molecular and cellular aspect of calcium channel antagonism. *Am J Cardiol* 1992; 70: 6f-8f
7. Walsh KB, Bryant RE, Schwartz A. Effect of calcium antagonist drugs on calcium currents in mammalian skeletal muscle fibers. *J Pharmacol Exp Ther* 1986; 236(2): 403-407
8. Finkel MS, Patterson RE, Roberts WC et al. Calcium channels binding characteristics in the human heart. *Am J Cardiol* 1988; 62(17): 1281-1284
9. Walker B. Evidence for uneven distribution of L-type calcium channels in rat pulmonary circulation. *Am J Physiol* 1995; 269: H2051-H2056
10. Katz AM. Molecular biology of calcium channels in the cardiovascular system. *Am J Cardiol* 1997; 80(9A): 17I-22I
11. Lijnen P, Petrov V. Proliferation of human peripheral blood mononuclear cells during calcium entry blockade. Role of protein kinase C. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1999; 21(4): 253-259
12. Triggle DJ. Pharmacologic and therapeutic difference among calcium channel antagonists: Profile of mibefradil, a new calcium antagonist. *Am J Cardiol* 1996;78 [Suppl 9A]: 7-12
13. Riley J, Wilton LV, Shakir SA. A post-marketing observational study to assess the safety of mibefradil in the community in England. *Int J Clin Pharm & Ther* 2002; 40(6): 241-248
14. Siepmann M, Kirch W. Drug-drug interactions of new active substances: mibefradil example. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56(3): 273
15. Levine TB, Bernink PJ, Caspi A et al. Effect of mibefradil, a T-type calcium channel blocker, on morbidity and mortality in moderate to severe congestive heart failure: the MACH-1 study. Mortality assessment in congestive heart failure trial. *Circulation* 2000; 101(7): 758-764
16. Arima S, Ito S, Omata K et al. Diverse effects of calcium antagonists on glomerular hemodynamics. *Kidney Int* 1996; 49 [Suppl 55]: S132-S134
17. 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
18. Nakamura A, Hayashi K, Fujiwara K et al. Distinct action of aranidipine and its metabolite on renal microvessels with special reference to renal protection. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35: 942-948
19. Pitt B. Diversity of calcium antagonists. *Clinical Therapeutics* 1997; 19 [Suppl A]: 3-17
20. Kleinbloesem CH, Van Brummelen P, Danhof M et al. Rate of increase in the plasma concentration of nifedipine as a major determinant of its hemodynamic effects in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 41: 26-30
21. Kramer HJ, Meyer-Lehnert H, Mohaupt M. Role of calcium in the progression of renal disease: experimental evidence. *Kidney Int* 1992; 36[Suppl]:S2-S7
22. McNally P G, Feehally J. Pathophysiology of cyclosporin A nephrotoxicity: Experimental and clinical observations. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 791- 804
23. Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Nifedipine versus foscipril in uninephrectomized diabetic rats. *Kidney Int* 1992; 41(4): 891-897
24. Shike T, Tashiro K, Gohda T et al. Effect of calcium channel blockers, nifedipine and benidipine, on death of cultured mouse mesangial cells. *Kidney Blood Press Res* 2000; 23(2): 126-132
25. Navar LG. Integrating multiple paracrine regulators of renal microvascular dynamics. *Am J Physiol Renal Physiol* 1998; 274(3): F433 – 444
26. Zanchi A, Brunner HR, Waeber B et al. Renal hemodynamic and protective effects of calcium antagonists in hypertension. *Hypertens* 1995; 13: 1363-1375
27. Fleming JT, Parekh N, Steinhilber M. Calcium antagonists preferentially dilate preglomerular vessels of hydronephrotic kidney. *Am J Physiol*. 1987; 253: F1157-F1163

28. Griffin KA, Picken MM, Bidani AK. Deleterious effects of calcium channel blockade on pressure transmission and glomerular injury in rat remnant kidneys. *J Clin Invest* 1995; 96: 793-800
29. Kvam FI, Ofstad J, Iverson BM. Effects of antihypertensive drugs on autoregulation of RBF and glomerular capillary pressure in SHR. *Am J Physiol* 1998; 275: F576-F584
30. Griffin KA, Picken MM, Bakris GL et al. Class differences in the effects of calcium channel blockers in the rat remnant kidney model. *Kidney Int* 1999; 55: 1849-1860
31. Brenner B, Mackenzie H. Nephron mass as a risk factor for progression of renal disease. *Kidney Int* 1997; 52 [Suppl 63]: 124-127
32. Fellner SK, Arendshorst WJ. Capacitative calcium entry in smooth muscle cells from preglomerular vessels. *Am J Physiol Renal Physiol* 1999; 277(4): F533 – 542
33. Ruan X, Arendshorst WJ. Calcium entry and mobilisation signaling pathway in ANG II- induced renal vasoconstriction in vivo. *Am J Physiol* 1996; 270: f398-f405
34. Berridge MJ. Capacitative calcium entry. *Biochem J* 1995; 312: 1-11
35. Loutzenhiser R, Hayashi K, Epstein M. Divergent effects of KCl-induced depolarization on afferent and efferent arterioles. *Am J Physiol* 1989; 257: F561-F564
36. Carmines PK, Fowler BC, Bell PD. Segmentally distinct effects of depolarization on intracellular $[Ca^{2+}]$ in renal arterioles. *Am J Physiol* 1993; 265: F677-F685
37. Hansen PB, Jensen BL, Andreassen D et al. Differential expression of T- and L-type voltage-dependent calcium channels in renal resistance vessels. *Circ Res* 2001; 89(7): 630 – 638
38. 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
39. Hermsmeyer K, Miyagawa K. Protein kinase C mechanism enhances vascular muscle relaxation by the Ca^{2+} antagonist, Ro 40-5967. *J Vasc Res* 1996; 33: 71-77
40. Feng M-G, Li M, Gabriel L. T-type calcium channels in the regulation of afferent and efferent arterioles in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286: F331-F337
41. 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
42. Fujiwara K, Hayashi K, Kanno Y et al. Renal protective effects of efonidipine hydrochloride in subtotaly nephrectomized spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens* 1998; 23: 295-312
43. Maki DD, Ma JZ, Louis TA et al. Long-term effects of antihypertensive agents on proteinuria and renal function. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1073-1080
44. Remuzzi A, Ruggenenti P, Benigni A. Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney Int* 1997; 51: 2-15
45. 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): 34-4124
46. Giuseppe D'Amico, Claudio Bazzi. Pathophysiology of proteinuria. *Kidney Int* 1996; 63(3): 809-825
47. Bakris GL, Mehler P, Schrier R. Hypertension and diabetes. In: Schrier RW, Gottschalk CW (eds.) Disease of the Kidney. 6th ed. Little Brown and Company; 1996: 1455-1464
48. Bakris GL. Hypertension in diabetic patients: An overview of interventional studies to preserve renal function. *Am J Hypertens* 1993; 6(4): 104s-147s
49. Baleris GL. Calcium channel blockers: are they all created equally with regard to slowing progression of diabetic nephropathy? In: Epstein M (ed.) Calcium Antagonists in Clinical Medicine. 2nd ed. Hanley & Belfus, Philadelphia; 1996
50. Hebert LA, Bain RP, Verme D et al. For the Collaborative Study Group. Remission of nephrotic range proteinuria in type I diabetes. *Kidney Int* 1994; 46: 1688-1693
51. 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
52. Tarif N, Bakris GL. Preservation of renal function: the spectrum of effects by calcium channel blockers. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12(11): 2244-2250
53. Perez-Reyes E, Schneider T. Molecular biology of calcium channels. *Kidney Int* 1995; 48: 1111-1124
54. Jyothirmayi GN, Reddi AS. Effect of diltiazem on glomerular heparan sulfate and albuminuria in diabetic rats. *Hypertension* 1993; 21(6 pt 1): 795-802
55. Gaber L, Walton C, Brown S et al. Effects of different antihypertensive treatments on morphologic progression of diabetic nephropathy in uni-nephrectomized dogs. *Kidney Int* 1994; 46: 161-169
56. Sweeney C, Shultz P, Raji L. Interactions of the endothelium and mesangium in glomerular injury. *J Am Soc Nephrol* 1990; 1[Suppl]:S13-S20
57. Schultz P, Raji L. Inhibition of human mesangial cell proliferation by calcium channel blockers. *Hypertension* 1990; 15 [Suppl 2]: 176-180
58. Dworkin LD, Levin RI, Benstein JA et al. Effects of nifedipine and enalapril on glomerular injury in rat with deoxycorticosterone-salt hypertension. *Am J Physiol* 1990; 259: 598-604
59. Dworkin LD, Benstein JA, Parker M et al. Calcium antagonists and converting enzyme inhibitors reduce renal injury by different mechanisms. *Kidn Int* 1993; 43: 808-814
60. Gaber L, Walton C, Brown S et al. Effects of different antihypertensive treatments on morphologic progression of diabetic nephropathy in uninephrectomized dogs. *Kidn Int* 1994; 46:161-169
61. Dworkin LD, Feiner HD, Parker M et al. Effects of nifedipine and enalapril on glomerular structure and function in uninephrectomized SHR. *Kidney Int* 1991; 39: 1112-1117
62. Dworkin LD. Effects of calcium antagonists on glomerular hemodynamics and structure in experimental hypertension. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 89-93
63. Ono T, Liu N, Kusano H et al. Broad antiproliferative effects of benidipine on cultured human mesangial cells in cell cycle phases. *Am J Nephrol* 2002; 22(5-6): 581-586
64. Zeitler H, Ko Y, Glodny B et al. Cell-cycle arrest in G0/G1 phase of growth factor-induced endothelial cell proliferation by various calcium channel blockers. *Cancer Detect Prev* 1997; 21(4): 332-339
65. Duque I, Rodriguez PM, Ruiz P et al. Calcium channel blockers inhibit hydrogen peroxide-induced proliferation of cultured rat mesangial cells. *Pharmacol Exp Ther* 1993; 267(2): 612-616
66. Orth SR, Nobiling R, Bonisch S et al. Inhibitory effect of calcium channel blockers on human mesangial cell growth: evidence for actions independent of L-type Ca^{2+} channels. *Kidney Int* 1996; 49(3): 868-879
67. Ahmed A, Kobayashi S, Shikasho T et al. Differential effects of Ca^{2+} channel blockers on Ca^{2+} transients and cell cycle progression in vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 1998; 344(2-3): 323-331
68. Sugiura T, Imai E, Moriyama T et al. Calcium channel blockers inhibit proliferation and matrix production in rat mesangial cells: possible mechanism of suppression of AP-1 and CREB activities. *Nephron* 2000; 85(1): 71-80
69. Hayashi M, Yamaji Y, Nakazato Y et al. The effects of calcium channel blockers on nuclear factor kappa B activation in the mesangium cells. *Hypertens Res* 2000; 23(5): 521-525
70. Ruan XZ, Varghese Z, Fernando R et al. LDL receptor gene expression in human mesangial cells under the influence of calcium channel blockers. *Clin Nephrol* 1999; 51(5): 263-271
71. Baylis C, Qiu C, Engels K. Comparison of L-type and mixed L- and T-type calcium channel blockers on kidney injury caused by deoxycorticosterone-salt hypertension in rats. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(6): 1292-1297
72. Agrotis A, Little PJ, Saltis J et al. Dihydropyridine Ca^{2+} channel antagonists inhibit the salvage pathway for DNA synthesis in human vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 1993; 244(3): 269-27

73. Brazy PC, Stead WW, Fitzwilliam JF. Progression of renal insufficiency: Role of blood pressure. *Kidn Int* 1989;35(2):670-674
74. Klahr S. Prevention of progression of nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12 [Suppl 2]:63-66
75. Klahr S. Role of dietary protein and blood pressure in the progression of renal disease. *Kidney Int* 1996;49(6):1783-1786
76. Brenner BM. The history and future of renoprotection. *Kidney Int* 2003; 64(4): 1163
77. Locatelli F, Carbarns I, Maschio G et al. Long-term progression of chronic renal insufficiency in the AIPRI Extension Study. *Kidney Int* 1997; 52 [Suppl 63]: 63-66
78. Anderson S, Rennke HG, Garcia DL et al. Short and long-term effects of antihypertensive therapy in the diabetic rat. *Kidney Int* 1989; 36: 526-536
79. Bakris GL. Abnormalities of calcium and the diabetic hypertensive patients: Implications for renal preservation. Calcium antagonists in clinical medicine. Ed . M. Epstein. Philadelphia: Hanley & Belfus; 1992: 367-389
80. Cortes P, Riser BL, Zhao X et al. Glomerular volume expansion and mesangial cell mechanical strain mediators of glomerular pressure injury. *Kidney Int* 1994; 45[Suppl]: 811-816
81. Malec AM, Gibbons GH, Dzau VJ et al. Fluid shear stress differentially modulates expression of genes encoding basic fibroblast growth factor and platelet derived growth factor B chain in vascular endothelium. *J Clin Invest* 1993; 92: 2013-2021
82. Blood pressure lowering treatment trialists 'Collaboration: Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure-lowering drugs; result of prospectively designed overviews of randomized trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists 'Collaboration *Lancet* 2000; 356: 1955-1964
83. Zannad F, Boivin JM, Lorraine. General Physician Investigators Group. Ambulatory 24-h blood pressure assessment of the felodipine-metoprolol combination versus amlodipine in mild to moderate hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 1023-1032
84. Jick H, Derby LE, Gurewich V et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug treatment in persons with uncomplicated essential hypertension. *Pharmacotherapy* 1996; 16: 321-326
85. Singh V, Christiana J, Frishman WH. How to use calcium antagonists in hypertension: putting the JNC-VI guidelines into practice. Joint National Committee for the Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Drugs* 1999; 58(4): 579-587
86. Haisa S, Norii T, Takatori E et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor (alacepril) and calcium antagonist (nicardipine) in hypertensive non-insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *J Diabet Compl* 1991; 5:162-164
87. Rosenthal T. Role of calcium channel blocker in the future, in view of the INSIGHT Study. *Kidney Int* 2002; 62 [Suppl 82]: 32-37
88. Stassen JA, Fagard R, Thijs L et al. Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 754-764
89. Tan LB, Murray RG, Littler WA. Felodipine in patients with chronic congestive heart failure. Discrepant haemodynamic and clinical effects. *Br Heart J* 1987;58:122-128
90. Packer M. Calcium antagonists in chronic heart failure. *Circulation* 1990;82:2254-2257
91. Han P, Boatwright C, Ardlie N. Effect of the calcium-entry blocking agent nifedipine on activation of human platelets and comparison with verapamil. *Thromb Haemost* 1983; 50: 513-517
92. Bernini F, Fantoni M, Corsini A et al. «In vitro» inhibition of arterial myocyte growth and stimulation of low density lipoprotein metabolism by SIM 6080, a new calcium antagonist. *Pharmacol Res* 1990; 22: 27-35
93. Pauletto P, Scannapiesco G, Vescovo G et al. Atherosclerosis in cholesterol-fed, nifedipine-treated rabbits: «in vivo» and «in vitro» studies. In: *Hypertension and Atherosclerosis*. Rome: CIC Edizioni Internazionali;1988: 29-36
94. Rostagno C, Prisco D, Paniccia R et al. Effects of calcium channel blockers on platelet aggregation and thromboxane A2 formation: an in vivo double blind randomized study. *Thromb Res* 1990; 59: 531-539
95. Nakashima Y, Kawashima T, Nandate H et al. Sustained release nifedipine (nifedipine - L) suppresses plasma thromboxane B2 and 6-keto-prostaglandin F1± both young male smokers and non smokers. *Am Heart J* 1990; 119: 1267-1273
96. Weiss K, Fitscha P, O'Grady J et al. Isradipine: a potent calcium blocker with beneficial effects on platelet function and vascular prostacyclin production. *Thromb Res* 1989; 54:311-317
97. Busse R, Mulsch A, Fleming I et al. Mechanisms of nitric oxide release from the vascular endothelium. *Circulation* 1993; 87 [Suppl V]: V18-V25
98. Sengelov H, Winther K. Effects of felodipine, a new calcium antagonists, on platelet function and fibrinolytic activity at rest and after exercise. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 37: 453-457
99. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH et al. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: meta-analysis of randomized control trials. *Lancet* 2000; 356: 1949-1954
100. Grossman E, Golbourt U. Meta-analyses of antihypertensive therapy: are some of them misleading. *Curr Hypert Rep* 2001; 3: 381-386
101. Magometschnigg D, Hortnagel H, Rameis H Diltiazem and verapamil: functional antagonism of exogenous noradrenaline and angiotensin II in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1984; 26: 303-307
102. Hjemdahl P, Wallen N. Calcium antagonist treatment, sympathetic activity and platelet function. *Eur Heart J* 1997; 18 [Suppl A]: A36-A50
103. Leenen F, Holliwell D. Antihypertensive effect of felodipine associated with persistent sympathetic activation and minimal regression of left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1992; 69: 639-645
104. Sabbah HN, Kono T, Stein PD et al. Left ventricular shape changes during the course of evolving heart failure. *Am J Physiol* 1992; 263:H266-H270
105. Wallen N, Held C, Rehnqvist N et al. Platelet aggregability in vivo is attenuated by verapamil but not by metoprolol in patients with stable angine pectoris. *Am J Cardiol* 1995; 75: 1-6
106. Katzman P, Henningsen N, Fagher B et al. Renal and endocrine effects of long-term converting enzyme inhibition as compared to calcium antagonism in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15: 360-364
107. Heintzsch JK, Amanda JB, Frans TH et al. Antihypertensive treatment of patients with proteinuric renal diseases: Risks or benefits of calcium channel blockers? *Kidney Int* 1998; 53(6): 1559-1570
108. Cappuccio FP, Markandu ND, MacGregor GA. Calcium antagonists and sodium balance: Effect of changes in sodium intake and the addition of a thiazide diuretic on the blood pressure lowering effect of nifedipine. *J Cardiovasc Pharm* 1987; 10 [Suppl 10]: 57-60
109. Redon-Mas J, Abellan-Aleman J, Arandra-Lara P et al. Antihypertensive activity of verapamil: Impact of dietary sodium. *J Hypertens* 1993; 11: 665-671
110. Tobe S, Epstein M. The use of calcium antagonists in the treatment of hypertensive persons with kidney disease. *Curr Hyper Rep* 2002; 4(3): 191-194
111. Peterson JC, Sharon A, Burkart JM et al. For the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Group: Blood pressure control, proteinuria and the progression of renal disease. The modification of diet in renal disease study. *Ann Int Med* 1995; 123:754-762
112. Klahr S, Levey AS, Beck GJ et al. For the modification of diet in renal disease study (MDRD) group: The effects of

- dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Eng J Med* 1994; 330: 877-884
113. Gansevoort RT, Dezeew D, Dejong PE. Long-term benefits of antiproteinuric effect of angiotensin converting enzyme inhibition in nondiabetic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 202-206
114. Rossing P, Hommel E, Smidt UM et al. Reduction in albuminuria predicts a beneficial effect on diminishing the progression of human diabetic nephropathy during antihypertensive treatment. *Diabetologia* 1994; 37: 511-516
115. Lewis EJ, Hunsicker LG, Raymond PB et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-1462
116. Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE. Long-term benefits of the antiproteinuric effect of ACE inhibition in non-diabetic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1993; 2: 202-206
117. Maschio G, Alberti D, Janin G et al. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group: Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996; 334: 939-945
118. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia): Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997; 349: 1857-1863
119. Carmines PK, Ohishi K, Ikenaga H. Functional impairment of renal afferent arteriolar voltage-gated calcium channels in rats with diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1996; 98(11): 2564 - 2571
120. Bakris G, Copley J, Vicknair N et al. Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney Int* 1996; 50(5): 1641-1650
121. Bakris G, Mangrum A, Copley J et al. Effect of calcium channel or beta-blockade on the progression of diabetic nephropathy in African Americans. *Hypertension* 1997; 29(3): 744-750
122. Slataper R, Vicknair N, Sadler R et al. Comparative effects of different antihypertensive treatments on progression of diabetic renal disease. *Arch Intern Med* 1993; 153: 973-980
123. Guash A, Parham M, Zayas CF et al. Contrasting effects of calcium channel blockade versus converting enzyme inhibition on proteinuria in African Americans with non-insulin-dependent diabetes mellitus and nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 793-798
124. Weidmann P, Schneider M, Bohlen L. Therapeutic efficacy of different antihypertensive drugs in human diabetic nephropathy: An updated metanalysis. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 [Suppl 9]: 39-45
125. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-860
126. Marin R, Ruilope L M, Alijama P et al. A random comparison of fosinopril and nifedipine GITS in patients with primary renal disease. *J Hypertens* 2001; 19: 1871-1876
127. Remuzzi A, Imberti O, Pontorieri S et al. Dissociation between antiproteinuric and anti-hypertensive effect of angiotensin converting enzyme inhibitors in rats. *Am J Physiol* 1994; 267: F1034-F1044
128. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL et al. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2719-2728
129. Blau A, Herzog D, Shechter P et al. Calcium channel blocker nisoldipine in chronic renal failure. *Ren Fail* 1990; 12: 113-119
130. Wetzels JF, Wiltink PG, Hoitsma AJ et al. Diuretic and natriuretic effects of nifedipine in healthy persons. *Br J Clin Pharm* 1988; 25: 547-553
131. Hartmann A, Luno K, Holdaas H et al. Contrasting short-term effects of nifedipine on glomerular and tubular functions in glomerulonephritic patients. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 1385-1390
132. Klope HJ, Wetzels JF, Koene RA et al. Effects of low dose nifedipine on urinary protein excretion rate in patients with renal disease. *J Hypert* 1997; 15 [Suppl 4]: 75-78
133. Bakris GL, Weir MR, DeQuattro V et al. Effects of an ACE inhibitor/calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1998; 54(4): 1283-1289
134. Benstein JA, Feiner HD, Ohsumi F et al. Impact of salt restriction and calcium antagonists on renal hypertrophy, function and sclerosis in rats with remnant kidneys (RK) and established injury. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 734
135. Velussi M, Brocco E, Frigato F et al. Effects of cilazapril and amlodipine on kidney function in hypertensive NIDDM patients. *Diabetes* 1996; 45(2): 216-222
136. Ruggenenti P, Perna A, Benini R et al. Effects of dihydropyridine calcium channel blockers, angiotensin-converting enzyme inhibition, and blood pressure control on chronic, nondiabetic nephropathies. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2096-2101
137. Bakris GL, Williams M, Dworkin L et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 646-661
138. Hernan R, Balakuntalam S, Kasinath et al. About Angiotensin II and growth factors in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2002; 62(82): 8-15
139. Kim S, Iwao H. Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases. *Pharmacol Rev* 2000; 52(3): 11-34
140. Locatelli F, Vecchio DL, Andrucci S et al. Role of combination therapy with ACE inhibitors and calcium channel blockers in renal protection. *Kidney Int* 2002; 62 (82): 53-58
141. Ritz E, Orth SR, Strzelczyk P. Angiotensin converting enzyme inhibitors, calcium channel blockers, and their combination in the treatment of glomerular disease. *J Hypertens Suppl* 1997; 15(2): 21-26
142. Wenzel UO, Helmchen U, Schoeppe W et al. Combination treatment of enalapril with nitrendipine in rats with renovascular hypertension. *Hypertension* 1994; 1: 114-122
143. Amann K, Turnig J, Nichols C et al. Effect of ACE inhibitors, calcium channel blockers and their combination on renal and extrarenal structures in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 [Suppl 9]: 33-38
144. Brown S, Walton C, Crawford P et al. Long term effects of different antihypertensive regimens on renal hemodynamics and proteinuria. *Kidney Int* 1993; 43: 1210-1218
145. Menter K, Hergenruder S, Jochims K et al. Individual and combined effects of verapamil or trandolapril on attenuating hypertensive glomerulopathic changes in the stroke-prone rat. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 681-686
146. De Leeuw PW, Kroon AA. Fixed low-dose combination of an angiotensin converting enzyme inhibitor and a calcium channel blocker drug in the treatment of essential hypertension. *J Hypertens* 1997; 15 [Suppl 2]: S39-S42
147. Hemmelder MH, de Zeeuw D, de Jong PE. Antiproteinuric efficacy of verapamil in comparison to trandolapril in non-diabetic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(1): 98-104
148. Messerli FH. Complementary actions and risk reduction: the rationale for combination of an angiotensin converting enzyme inhibitor with a non-dihydropyridine calcium antagonist. *J Hypertens* 1997; 15 [Suppl 2]: S35-S38
149. Zuccala G, Onder G, Pedone C et al. Use of calcium antagonists and worsening renal function in patients receiving angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 58(10): 695-669
150. Bakris GL, Barnhill BW, Sadler R. Treatment of arterial hypertension in diabetic man: Importance of therapeutic selection. *Kidney Int* 1992; 41: 898-906
151. Dobronravov V, Karpov A. Effect of perindopril and its combination with verapamil on arterial renal blood flow velocity and proteinuria in type I diabetic patients with overt nephropathy. XVII Int Congress of Nephrology, Berlin, 2003
152. Добронравов ВА. Современные подходы к диаг-

ностике и лечению диабетической нефропатии (пособие для врачей). Нефрология 2003; (2): 93-100

153. Boner G, Bernheim J, Chanard J 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

154. Petersen LJ, Petersen JR, Talleruphuus U et al. A randomised and double-blind comparison of isradipin and spirapril as monotherapy and in combination on the decline in renal function in patients with chronic renal failure and hypertension. *Clin Nephrol* 2001; 55: 375-383

155. PROCOPA Study Group. Dissociation between blood pressure reduction and fall in proteinuria in primary renal disease: a randomized double-blind trial. *J Hypertens* 2002; 20(4): 729-737

156. The BErgamo NEphrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT): design and baseline characteristics. *Control Clin Trials*. 2003; 24(4): 442-461

157. Boero R, Rollino C, Massara C et al. Verapamil versus amlodipine in proteinuric non-diabetic nephropathies treated with trandolapril (VVANNTT study): design of a prospective randomized multicenter trial. *J Nephrol* 2001; 14(1): 15-18

158. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32[Suppl]: 112-119

159. Islim IF, Watson RD, Ihenacho HN C et al. Amlodipine: effective for treatment of mild to moderate essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *Cardiology* 2001; 96: 1018-1025

160. Mancini GB. Antiatherosclerotic effects of calcium channel blockers. *Prog in Cardiovasc Dis* 2002; 45(1): 1-20

161. Simon A, Levenson J. Effects of calcium channel blockers on atherosclerosis: new insights. *Acta Cardiologica* 2002; 57(4): 249-255

162. The ENCORE Investigators. Effect of nifedipine and cerivastatin on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease: the ENCORE I Study (Evaluation of Nifedipine and Cerivastatin On Recovery of coronary endothelial function). *Circulation* 2003; 107(3): 422-428

163. Opie LH, Yusuf S, Kubler W. Current status of safety and efficacy of calcium channel blockers in cardiovascular diseases: a critical analysis based on 100 studies. *Prog Cardiovasc Dis* 2000; 43: 171-196

164. Pepine CJ, Faich G, Makuch R. Verapamil use in patients with cardiovascular disease: an overview of randomized trials. *Clin Cardiol* 1998; 21: 633-641

165. Steffen HM. Amlodipine in heart failure: first results from the PRAISE Study. *Herz* 1996; 20 [Suppl 2]: 3-4

166. Eguchi K, Kario K, Shimada K. Differential effects of a long-acting angiotensin converting enzyme inhibitor (temocapril) and a long-acting calcium antagonist (amlodipine) on ventricular ectopic beats in older hypertensive patients. *Hyper Research – Clin & Exper* 2002; 25(3): 329-333

167. Kestenbaum B, Gillen DL, Sherrard DJ et al. Calcium channel blocker use and mortality among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2002; 61(6):2157-2164

168. Ruschitzka FT, Noll G, Luscher TF. Combination of ACE inhibitors and calcium antagonists: a logical approach. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 31 [Suppl 2]: S5-S16

Поступила в редакцию 17.10.2003 г.