



ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.61-002.27-085

МЕСТО БЛОКАТОРОВ Кальциевых КАНАЛОВ В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК ПРИ СОПУТСТВУЮЩЕЙ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ (НА ПРИМЕРЕ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ)

И.В. ШЛЯХОВА
Ю.М. САЛАМАХИНА
О.А. ЕФРЕМОВА
Л.А. КАМЫШНИКОВА

*Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет*

e-mail: 8sa8@mail.ru

Данный литературный обзор посвящен месту блокаторов кальциевых каналов в лечении и профилактике хронической болезни почек при сопутствующей кардиоваскулярной патологии (на примере эссенциальной артериальной гипертензии). В статье рассмотрены проблемы неадекватного контроля артериальной гипертензии, морфологические изменения в почечной паренхиме при артериальной гипертензии и нефропротективный эффект блокаторов кальциевых каналов. Приведены данные об эффективном применении дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов, в частности лерканидипина.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, блокаторы кальциевых каналов, лерканидипин, хроническая болезнь почек.

На рубеже XX и XXI веков мировое сообщество столкнулось с глобальной проблемой, имеющей не только медицинское, но и огромное социально-экономическое значение, – пандемией хронических неинфекционных болезней, которые ежегодно уносят миллионы человеческих жизней, приводят к тяжелым осложнениям, связанным с потерей трудоспособности и необходимостью высокочрезвычайно затратного лечения [6].

К сожалению, как известно, беда не приходит одна: с появлением одного хронического заболевания на пороге уже стоит следующее и следующее, и так далее. И здесь врачу приходится «хвататься за голову»: как вылечить или приести к состоянию ремиссии одно заболевание, не спровоцировав или не усугубив другое.

Проанализировав статистические данные за последние годы, мы пришли к выводу, что неуклонно увеличивается количество больных с реноваскулярной патологией (хронической болезнью почек), имеющих уже, как основной фон, заболевания сердечно-сосудистой системы. По образному выражению Kaplan N.M., почки являются и жертвой, и виновником артериальной гипертензии [4].

В то же время, развитие медицинской науки и фармакологии заложило основы для разработки новых высокоэффективных и доступных методов лечения и профилактики, позволяющих существенно замедлить, а в некоторых случаях и привести к регрессии патологических изменений в почках как органах-мишенях, снизить риск развития осложнений и затраты на лечение.

Одним из таких «спасительных» методов можно считать применение блокаторов кальциевых каналов в лечении и профилактике хронической болезни почек при сопутствующей эссенциальной артериальной гипертензии.

Артериальная гипертензия – одно из самых распространенных заболеваний. В нашей стране, по результатам эпидемиологических исследований, артериальной гипертензией страдают около 30 миллионов человек [3]. Длительное повышение артериального давления может привести к поражению органов-мишеней и развитию одного из таких осложнений, как хроническая болезнь почек.

Опасность неадекватного контроля артериальной гипертензии обусловлена ее отрицательным влиянием на функции почек. Риск развития хронической болезни почек у больных с



артериальной гипертензией в 3 раза выше по сравнению с пациентами с «оптимальными» уровнями артериального давления. Даже у пациентов с артериальным давлением в пределах 130-139/85-89 мм.рт.ст. вероятность появления микроальбуминурии увеличивается в 2,13 раза относительно пациентов с нормальными значениями артериального давления [2].

При артериальной гипертензии в почках происходят сосудистые изменения: утолщение интимы, фиброз, утолщение стенок луговых и междольковых артерий, гиалиноз артериол. На начальных стадиях заболевания повреждение клубочков носит локальный характер, а на более поздних стадиях сочетается с атрофией и фиброзом канальцев. Гемодинамическими механизмами повреждения почек при артериальной гипертензии можно считать ишемию на фоне ремоделирования сосудов микроциркуляторного русла почки с развитием гломерулярной гипоперфузии, гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза. При повышении артериального давления нарушается ауторегуляция тонуса афферентной артериолы, ее дилатация приводит к повышению внутриклубочкового давления и, следовательно, нарушению внутриклубочковой гемодинамики и повреждению мембраны, что запускает каскад патологических изменений, приводящих к развитию гломерулосклероза [2].

Помимо патологического влияния артериальной гипертензии на сосуды микроциркуляторного русла почек, необходимо изначально учитывать функциональное состояние почечной паренхимы (количество функционирующих нефронов). Еще в 1992 году Brenner В.М. и Anderson S. предложили гипотезу о развитии порочного круга между количеством функционирующих нефронов почки и артериальной гипертензией. Основой гипотезы является врожденное уменьшение количества функционирующих нефронов и/или их фильтрующей поверхности, что приводит к уменьшению способности почек экскретировать натрий и воду, что ведет к повышению объема циркулирующей крови и артериального давления. Задержка натрия почками и повышение артериального давления, в свою очередь, дают толчок к повышению давления в капиллярах клубочках и их склерозированию. Последнее еще больше уменьшает фильтрующую площадь гломерул, замыкая порочный круг.

Учитывая, что на изначально уменьшенное количество функционирующих нефронов повлиять невозможно, соответственно, необходимо при помощи медикаментозной терапии снижать патологическое влияние артериальной гипертензии на сосуды микроциркуляторного русла почек.

Сегодня убедительно доказано первостепенное значение достижения целевого уровня артериального давления с целью замедления развития нарушений функции почек, микроальбуминурии и протеинурии. Для достижения целевого уровня артериального давления могут быть использованы блокаторы кальциевых каналов L-типа, обладающие дополнительными нефропротективными свойствами.

На сегодняшний день существует множество классификаций блокаторов кальциевых каналов (антагонистов кальция), но наиболее предпочтительнее для нас является разделение блокаторов кальциевых каналов по группам и поколениям: дигидропиридиновые (первое поколение – нифедипин, никардипин; второе поколение – пролонгированные формы таких представителей как нифедипин, фелодипин, никардипин, нимодипин, нисолдипин, нитрендипин; третье поколение – амлодипин, лацидипин, лерканидипин) и недигидропиридиновые (бензодиазепины, фенилалкиламины) [1].

Механизм действия блокаторов кальциевых каналов достаточно хорошо изучен и подробно изложен в работах отечественных и зарубежных авторов (Ю.Б. Белоусов, В.С. Моисеев, В.К. Лепахин 1993 г., Н.А. Андреев, В.С. Моисеев, 1995 г.; Neyler W.G., 1993), поэтому в нашей обзорной статье мы позволим себе лишь коротко напомнить, что в основе антигипертензивного действия блокаторов кальциевых каналов лежит механизм неконкурентной блокады медленных кальциевых каналов в кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках сосудистой стенки, в результате чего происходит стойкое снижение тонуса крупных артерий и артериол, уменьшение общего периферического сосудистого сопротивления, системного систолического и диастолического артериального давления. Важным аспектом действия данной группы препаратов является предупреждение или замедление ремоделирования сосудов (снижается жесткость сосудистой стенки, улучшается эндотелийзависимая вазодилатация за счет увеличения продукции оксида азота) [5].

Нефропротективный эффект блокаторов кальциевых каналов осуществляется за счет устранения вазоконстрикции почечных сосудов, повышения почечного кровотока, увеличения скорости клубочковой фильтрации и подавления пролиферации мезангиальных клеток, что осуществляется благодаря гемодинамическим и негемодинамическим механизмам. Механизм изменения клубочковой гемодинамики при приеме блокаторов кальциевых каналов обусловлен балансом между их высокой антигипертензивной активностью и способностью расширять преимущественно афферентные артериолы клубочков почек при небольшом действии на эф-

ферентные артериолы. Диуретический и натрийуретический эффекты блокаторов кальциевых каналов заключается в увеличении почечного кровотока и непосредственном воздействии на канальцевую экскрецию натрия. Негемодинамические нефропротективные механизмы блокаторов кальциевых каналов связаны с улучшением функции эндотелия; ослаблением воспалительных и пролиферативных реакций; противостоянием митогенному действию тромбоцитарного фактора роста и фактора, активирующего тромбоциты; подавлением пролиферации мезангиальных клеток; модуляцией транскрипции гена, участвующего в провоспалительных изменениях; антиоксидантным действием; ингибированием почечных эффектов эндотелина-1, участвующего в развитии артериальной гипертензии и заболевании почек [2].

Механизм нефропротективного действия блокаторов кальциевых каналов гемодинамического характера в пределах класса несколько различается. Нефропротективный эффект «классических» блокаторов кальциевых каналов дигидропиридиновых (нифедипин, никардипин, амлодипин) и недигидропиридиновых (верапамил, дилтиазем) определяется их влиянием на афферентные артериолы клубочков, тогда как эфферентная артериола остается относительно рефрактерной к сосудорасширяющему действию этих препаратов. Такое воздействие может снижать внутриклубочковое давление, но не в полной мере [2].

В соответствии с рекомендациями экспертов Национального фонда почек США (2004), дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов эффективны и безопасны у больных с поражением почек без протеинурии, однако при наличии последних их использование следует ограничить комбинированием с ингибиторами АПФ.

Проанализировав механизмы протективного действия, мы пришли к выводу, что наибольшим нефропротективным эффектом обладают дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, в частности препарат третьего поколения – лерканидипин.

M. Sabbatini с соавторами показали, что лерканидипин расширяет не только афферентные артериолы, обратимо связываясь с кальциевыми каналами L-типа гладкомышечных клеток сосудов, но и эфферентные артериолы, и тем самым предупреждает повреждение клубочков и собирающих трубочек при спонтанной артериальной гипертензии [5].

Hansen соавторы показали, что в регуляции эфферентных артериол ключевая роль принадлежит кальциевым каналам T-типа, которые активно блокирует лерканидипин. В свою очередь, блокада кальциевых каналов T-типа ингибирует выработку ангиотензина II, вызывая вазодилатацию эфферентных артериол. В экспериментальных данных (на животных) показано, что лерканидипин существенно снижает внутриклубочковое давление, замедляя прогрессирование повреждения почек [2].

Лерканидипин обладает уникальной структурой и фармакокинетикой: оказывает медленное и пролонгированное действие на кальциевые каналы за счет высокого мембранного коэффициента распределения и депонирования внутри двойного липидного слоя мембран гладкомышечных клеток сосудов.

Имеются данные, подтверждающие антиатеросклеротическую эффективность лерканидипина как при повышенном, так и при нормальном артериальном давлении. Это свойство объясняется наличием активного R-изомера, который способен потенцировать продукцию оксида азота и оказывать антиоксидантный эффект. Лерканидипин также способен уменьшать явления апоптоза за счет снижения синтеза металлопротеиназы [5].

В ходе нашей работы мы пришли к выводам, что:

артериальная гипертензия – фактор риска, как инициирующий повреждение почечной ткани, так и способствующий прогрессированию почечного повреждения.

1. У пациентов с хронической болезнью почек и артериальной гипертензией, нуждающихся в фармакологической коррекции, для достижения целевых уровней артериального давления можно использовать блокаторы кальциевых каналов.

2. Лерканидипин способствует вазодилатации как афферентной, так и эфферентной артериол, снижению внутриклубочкового давления и замедлению повреждения почек.

3. Рено- и кардиопротекция представляет собой двуединую задачу, требующую комплексного подхода, поскольку прогрессирующее снижение функции почек и развитие других сердечно-сосудистых осложнений на фоне артериальной гипертензии тесно взаимосвязаны, и каждый из этих факторов имеет решающее значение для общего прогноза [6].



Литература

1. Билецкий, С.В. Роль антагонистов кальция в лечении артериальной гипертензии / С.В. Билецкий, О.А. Петрович, Т.В. Казанцева // Внутренняя медицина. – 2008. – № 1 (7). <http://www.mif-ua.com/archive/article/4399/>
2. Бубнова, М.Г. Антагонисты кальция и нефропротекция: современное положение и перспективы препарата нового поколения лерканидипина/ М.Г. Бубнова // CardioСоматика. – 2011. – № 3. – С. 46-50.
3. Лазебник, Л.Б. Артериальная гипертензия и сопутствующие заболевания / Л.Б. Лазебник, И.А. Комисаренко, О.М. Милокова // В мире ЛЕКАРСТВ. – 2000. – № 3. <http://medi.ru/doc/7200306.htm>.
4. Свищенко, Е.П. Артериальная гипертензия и патология почек / Е.П. Свищенко // Здоровье Украины XXI век. – 2006. – № 17. <http://health-ua.com/articles/1371.html/>
5. Сиренко, Ю.Н. Дигидропиридиновые антагонисты кальция – новый резерв снижения риска осложнений при артериальной гипертензии/ Ю.Н. Сиренко // Артериальная гипертензия. – 2010. – № 9. <http://medstrana.com/articles/4010/>
6. Смирнов, А.В. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы, диагностика, профилактики и подходы к лечению/ А.В. Смирнов, Е.М. Шилов, В.А. Добронравов, И.Г. Каюков, И.Н. Бобкова, М.Ю. Швецов, А.Н. Цыгин, А.М. Шутов // Клиническая нефрология. – 2012. – № 4. – С. 2-5, 22.

PLACE OF CALCIUM CHANNEL BLOCKERS IN TREATMENT AND PREVENTION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE WITH CONCOMITANT CARDIOVASCULAR DISEASE (ILLUSTRATED ESSENTIAL HYPERTENSION)

I.V. SHLYAHOVA
Yu.M. SALAMAHYNA
O.A. EFREMOVA
L.A. KAMYSHNIKOVA

*Belgorod National
Research University*

e-mail: 8sa8@mail.ru

This literature review is devoted to the place of calcium channel blockers in the treatment and prevention of chronic kidney disease with concomitant cardiovascular disease (for example, essential arterial hypertension). The article highlights the problem of inadequate control of hypertension, morphological changes in the renal parenchyma with arterial hypertension and renal protection effect of calcium channel blockers. The data on the effective use of dihydropyridine calcium channel blockers, in particular lercanidipine is presented.

Key words: hypertension, calcium channel blockers, lercanidipine, chronic kidney disease.