

ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ МОЧЕВОЙ ЭКСКРЕЦИИ БИОМАРКЕРОВ КАНАЛЬЦЕВОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК ПРИ ЛЕЧЕНИИ БЛОКАТОРАМИ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ 2 И 3 ПОКОЛЕНИЯ

Жежа В.В.*¹, Евсиков Е.М.², Теплова Н.В.², Столбова М.В.¹

DOI: 10.25881/20728255_2026_21_3_98

¹ ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет», Оренбург

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва

Резюме. Обоснование: в настоящее время доказана нефропротективная активность ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), антагонистов рецепторов ангиотензина II (БРА), бета-адреноблокаторов (БАБ) и диуретиков, которые способны предупреждать почечные повреждения у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и хронической болезнью почек (ХБП). Однако защитные эффекты блокаторов кальциевых каналов (БКК) у пациентов с АГ и ХБП четко не определены. Цель: сравнить влияние БКК 3 поколения лерканидипина и БКК 2 поколения амлодипина на динамику уровней мочевых маркеров тубулоинтерстициального повреждения липокалина, ассоциированного с желатинозой нейтрофилов (NGAL) и молекулы повреждения почки-1 (KIM-1) у больных артериальной гипертензией (АГ) с С2 и С3а стадиями ХБП в течение 6 месяцев лечения.

Методы: обследовано 77 больных (21 мужчин и 56 женщин, возраст от 40 до 78, средний возраст 57,0±9,9 года) с эссенциальной и нефрогенной АГ и С2,С3а — стадиями ХБП, которые по степени тяжести АГ были разделены на 2 группы: пациенты с АГ 2 степени (САД — не выше 179 мм рт. ст.) и — с АГ 3 степени, (САД 180 и выше мм рт. ст.). Для сравнения нефропротективного действия БКК двух поколений в каждой из этих категорий выделялись подгруппы больных, которым назначались амлодипин или лерканидипин. Нефропротективное действие препаратов оценивали по изменению содержания в моче биомаркеров NGAL, KIM-1 и альбумина исходно и спустя 6 месяцев гипотензивного лечения по стандартным методикам с использованием коммерческих наборов реагентов для ИФА-диагностики.

Результаты: уменьшение концентрации в моче NGAL и KIM-1 при гипотензивной терапии амлодипином у пациентов с АГ 2 и 3 степени в сочетании с ХБП составило для KIM-1 65,6% (p<0,001) и 54,3% (p<0,001), а для NGAL — 58,5% (p<0,001) и 65,8% (p<0,001) по сравнению с исходным уровнем соответственно. Динамика этих биомаркеров у больных, получавших лерканидипин была аналогичной и характеризовалась значимым снижением KIM-1 на 60,8% (p<0,001) и 67,6% (p<0,001), а NGAL —, 80,5% (p<0,001) и 65,8% (p<0,001), соответственно, от исходных значений. При этом степень снижения мочевой концентрации NGAL была на 17,2% (p = 0,042) выше при терапии лерканидипином. Снижение альбуминурии на 25,7% (p = 0,017) от исходного уровня наблюдалось у пациентов с АГ 2 степени через 6 месяцев лечения лерканидипином.

Заключение: в группах пациентов с АГ и ХБП, принимавших амлодипин и лерканидипин в течение 6 месяцев было отмечено достоверное уменьшение показателей мочевой экскреции KIM-1 и NGAL. Однако снижение мочевой концентрации NGAL было более выражено при терапии лерканидипином. Снижение альбуминурии отмечалось при назначении лерканидипина у пациентов с АГ 2 степени.

Ключевые слова: гипотензивная терапия, хроническая болезнь почек, лерканидипин, амлодипин, биомаркеры поражения канальцев.

Обоснование

Согласно современным представлениям клинических фармакологов и данным ряда завершённых рандомизи-

FEATURES OF THE DYNAMICS OF URINARY EXCRETION OF TUBULAR DAMAGE BIOMARKERS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND CHRONIC KIDNEY DISEASE DURING TREATMENT WITH 2ND AND 3RD GENERATION CALCIUM CHANNEL BLOCKERS

Zhezha V.V.*¹, Evsikov E.M.², Teplova N.V.², Stolbova M.V.¹

¹ Orenburg State Medical University, Orenburg

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Abstract. Background: The renoprotective activity of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors), angiotensin II receptor antagonists (ARBs), beta-blockers (BBs), and diuretics has been proven, preventing kidney damage in patients with hypertension (HTN) and chronic kidney disease (CKD). However, the protective effects of calcium channel blockers (CCBs) in patients with hypertension and CKD have not been clearly defined.

Aims: To compare the effect of the third-generation CCB lercanidipine and the second-generation CCB amlodipine on the dynamics of the levels of urinary markers of tubulointerstitial damage, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and kidney injury molecule-1 (KIM-1), in patients with arterial hypertension (AH) of varying severity and CKD with stage C2 and C3a during 6 months of treatment.

Materials and methods: A total of 77 patients (21 men and 56 women, aged 40 to 78, mean age 57.0±9.9 years) with essential and nephrogenic hypertension and C2,C3a stage CKD were examined. They were divided into 2 groups according to the severity of hypertension: patients with stage 2 hypertension (SBP not higher than 179 mmHg) and with stage 3 hypertension (SBP 180 mmHg and higher). To compare the nephroprotective effect of CCBs of two generations, subgroups of patients prescribed amlodipine or lercanidipine were identified in each of these categories. The nephroprotective effect of the drugs was assessed by changes in the urinary levels of biomarkers NGAL, KIM-1 and albumin initially and after 6 months of antihypertensive treatment using standard methods and commercial reagent kits for ELISA diagnostics.

Results: The decrease in the concentration of NGAL and KIM-1 in urine during antihypertensive therapy with amlodipine in patients with stage 2 and 3 hypertension combined with CKD was 65.6% (p<0.001) and 54.3% (p<0.001) for KIM-1, and 58.5% (p<0.001) and 65.8% (p<0.001) for NGAL compared with baseline, respectively. The dynamics of these biomarkers in patients receiving lercanidipine was similar and was characterized by a significant decrease in KIM-1 by 60.8% (p<0.001) and 67.6% (p<0.001), and NGAL by 80.5% (p<0.001) and 65.8% (p<0.001), respectively, from baseline values. Moreover, the degree of reduction in urinary NGAL concentration was 17.2% (p = 0.042) higher with lercanidipine therapy. A 25.7% (p = 0.017) reduction in albuminuria from baseline was observed in patients with stage 2 hypertension after 6 months of treatment with lercanidipine.

Conclusions: In groups of patients with hypertension and CKD who took amlodipine and lercanidipine for 6 months, a significant decrease in urinary excretion of KIM-1 and NGAL was observed. However, the decrease in urinary NGAL concentration was more pronounced with lercanidipine therapy. A decrease in albuminuria was observed with the administration of lercanidipine in patients with stage 2 hypertension. **Key words:** antihypertensive therapy; chronic kidney disease; lercanidipine; amlodipine; tubular damage biomarkers.

Keywords: antihypertensive therapy, chronic kidney disease, lercanidipine, amlodipine, biomarkers of tubular damage.

рованных исследований несколько классов антигипертензивных средств, таких как диуретики, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), антагонисты

* e-mail: zhezha56@mail.ru

рецепторов ангиотензина II (БРА), бета-адреноблокаторы (БАБ), способны улучшать состояние и предупреждать повреждение органов-мишеней, связанное с ремоделированием сердца или нефропатией у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и хронической болезнью почек (ХБП) [1–3]. Общеизвестными факторами, способствующими развитию почечной недостаточности у больных АГ, являются повышенное систолическое артериальное давление (САД), протеинурия и сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания. Контроль артериального давления (АД) считается основным способом предотвращения прогрессирования хронической болезни почек у пациентов с АГ, а терапия и-АПФ и БРА играет дополнительную органопротекторную роль. Многофакторная стратегия, включающая антигипертензивные и антипротеинурические препараты, а также липидоснижающие и антиагрегантные средства, теоретически способна улучшать сердечно-сосудистые и почечные исходы у пациентов с нефросклерозом [4]. В то же время, защитные эффекты блокаторов кальциевых каналов (БКК) при заболеваниях почек не так четко определены [5]. В последний период времени были получены научные факты, свидетельствующие о том, что новые дигидропиридиновые (ДГП) БКК, такие как лерканидипин или эфонидипин, могут расширять как постгломерулярные, так и прегломерулярные почечные сосуды, что приводит к улучшению внутривисцеральной гемодинамики, снижению фракции фильтрации и достижению нефропротекторного эффекта [6]. Современные научные фундаментальные исследования показали, что новые ДГП БКК могут ингибировать не только потенциалзависимые каналы Ca^{2+} L-типа, но и другие типы каналов Ca^{2+} , в том числе каналы T-типа, нейронные каналы P/Q-типа и каналы Ca^{2+} N-типа [7]. Для объяснения влияния ДГП БКК третьего поколения на функцию клубочков было предположено наличие у них блокирующего действия на Ca^{2+} -каналы T-типа [8–10]. Антигипертензивные препараты этого типа также могут оказывать прямое воздействие и на внутривисцеральные факторы повреждения, такие как повышенное клубочковое давление и протеинурию [11].

При диагностике начальных стадий ХБП, у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) ниже $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$, диагностическое значение может иметь исследование биохимических маркеров почечного повреждения [12; 13]. Они широко применяются для оценки безопасности при исследованиях токсичности лекарственных препаратов. Определение биомаркеров повреждения почек широко используется при проведении клинических испытаний новых лекарственных средств в оценке их безопасности [14]. Однако исследований по продолжительному наблюдению за безопасностью и эффективностью гипотензивных препаратов из класса ДГП БКК 3-го поколения, с использованием мочевых биомаркеров канальцевого повреждения у больных АГ, с начальными стадиями ХБП, в доступной литературе мы не нашли.

Цель – сравнить влияние ДГП БКК 3 поколения лерканидипина обладающего выраженным нефропротективными свойствами и препаратов БКК 2 поколения амлодипина, на динамику уровней мочевых биомаркеров тубулоинтерстициального повреждения липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL) и молекулы повреждения почки-1 (KIM-1) у больных АГ разной степени тяжести с С2 и С3а стадией ХБП за 6 месяцев гипотензивной терапии.

Клинические исследования выполнялись на базах: отделения нефрологии ГАУЗ Оренбургская областная клиническая больница имени В.И. Войнова; отделения нефрологии ГБУЗ «ГКБ №1»; отделения дневного стационара Клиники ФГБОУ ВО «ОрГМУ Минздрава России». Лабораторные исследования выполнены на базе клинико-диагностической лаборатории ФГБОУ ВО «ОрГМУ Минздрава России».

Исследование динамики мочевой экскреции биомаркеров тубулоинтерстициального повреждения почек KIM-1 и NGAL у больных с АГ и С2 стадией ХБП проводилось в течение 6 месяцев. Наш выбор является клинически обоснованным и стандартным для медицинских исследований. При оценке эффективности нефропротективной терапии ее влияние на динамику мочевой экскреции биомаркеров канальцевого повреждения становилось статистически значимым и стабильным только на дистанции в 3–6 месяцев. Для оценки темпов прогрессирования ХБП требовались такие же сроки, что бы отличить случайные колебания значений этих биомаркеров от показателей, характеризующих реальное ухудшение функции почек.

Всем исследуемым пациентам с АГ и ХБП проводилась комбинированная гипотензивная терапия с назначением БКК 3 поколения лерканидипина в дозе в суточной дозе 5–12,5 мг в сочетании с иАПФ эналаприлом в дозе от 5 до 30 мг/сут или БКК 2 поколения амлодипина в суточной дозе 2,5–10 мг сочетали с иАПФ эналаприлом в дозе от 5 до 25 мг/сут. длительностью до 6 месяцев. В начале исследования и через 6 месяцев лечения проводился забор крови и мочи для определения креатинина в сыворотке крови и моче, а также альбумина и биомаркеров повреждения почечных канальцев KIM-1 и NGAL в моче.

В результате проведенного исследования у пациентов с АГ и ранними (С2 и С3а) стадиями ХБП по данным анализа положительной динамики мочевой экскреции биомаркеров канальцевого повреждения KIM-1 и NGAL было установлено, что назначение лерканидипина в течении 6 месяцев сопровождалось более выраженным нефропротективным эффектом, чем применение амлодипина. Эти данные позволяют судить о том, что лерканидипин у данной категории больных может быть препаратом выбора, позволяющим обеспечить эффективное и безопасное лечение.

На данном этапе исследования дополнительных ожидаемых результатов не выявлено.

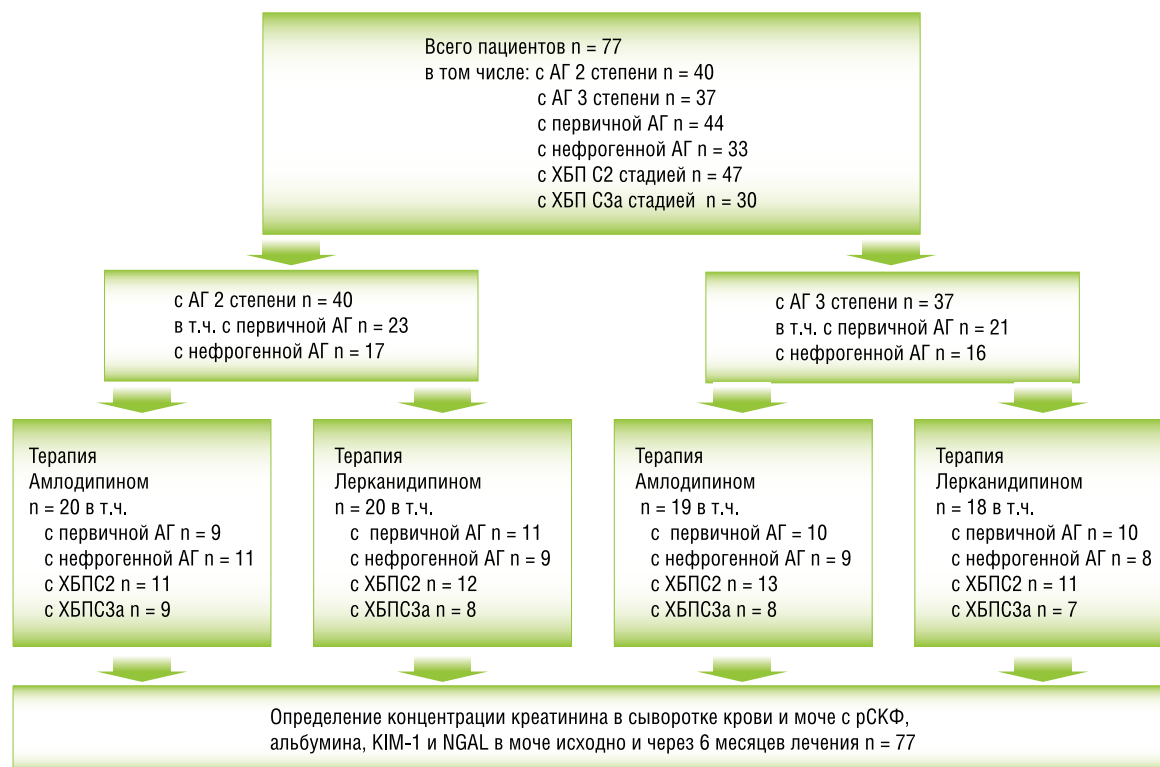


Рис. 1. Схема дизайна исследования.

В обсервационном наблюдении был проведен анализ данных 77 больных (21 мужчины и 56 женщин, в возрасте от 40 до 78, средний возраст $57,0 \pm 9,9$ года) с эссенциальной и нефрогенной АГ и с С2, С3а стадией ХБП (Табл. 1). Данные всех пациентов о динамике показателей азотовыделительной функции и мочевых маркеров повреждения почек разделили по критерию степени тяжести АГ на группы: пациенты с АГ 2 степени, группа 1 (САД – не выше 179 мм рт. ст.) и – с АГ 3 степени, группа 2 (САД – 180 мм рт. ст. и более). Для сравнения нефропротективного действия БКК двух поколений в каждой из этих категорий были выделены подгруппы больных, которым по клиническим показаниям в качестве основной гипотензивной лекарственной терапии назначались амлодипин (подгруппа 1) или лерканидипин (леркамен), (подгруппа 2) (Рис. 1).

Нефропротективное действие препаратов оценивали по изменению содержания в сыворотке крови и моче креатинина, моче альбумина и биомаркеров NGAL, KIM-1 исходно и спустя 6 месяцев гипотензивной терапии. Содержание креатинина в крови и моче определяли кинетическим методом с наборами реагентов фирмы «DiaSys» на автоматическом биохимическом анализаторе «BioSystems A-25» (фирма «BioSystems»). Для определения уровня альбумина в моче использовался иммуноферментный метод и набор реагентов «ИФА-Микроальбумин». Количественное определение в моче NGAL и KIM-1 было проведено по методикам ИФА с помощью наборов реагентов «Human NGAL Elisa kit» (фирма «Nycult biote-

Табл. 1. Клиническая характеристика 77 пациентов с первичной и нефрогенной АГ и ХБП в 2 группах, получавших гипотензивную терапию лерканидипином и амлодипином в комбинациях (число случаев и частота в %)

Показатели	Общая группа больных с АГ и ХБП (n = 77)	Группа 1 Лечение лерканидипином в сочетании (n = 38)	Группа 2 Лечение Амлодипином в сочетании (n = 39)
0	1	2	3
Пол м/ж	31/46 40,3/59,7%	15/23 (39,5/60,5%)	16/23 (41/59%)
Возраст, годы	35–72 53,3±6,3	35–72 ср. 57,7±9,9	40–67 ср. 58,8±4,8
АГ1 стадия	48 из 77(62%)	24 из 38(18,4%)	24 из 39(61,1%)
АГ2 стадия	29 из 77(37,7%)	14 из 38(11,6%)	15 из 39(38,5%)
АГ2 степень	40 из 77(51,9%)	20 из 38(52,6%)	20 из 39(50%)
АГ3 степень	37 из 77(48%)	18 из 38(47,4%)	19 из 39(48,7%)
Пилонефрит	33 из 77(42,9%)	14 из 38(36,8%)	19 из 39(48,7%)
Киста почки	4 из 77(5,2%)	3 из 14(21,4%)	1 из 39(2,6%)
МКБ	4 из 77(5,2%)	1 из 14(7%)	3 из 39(7,7%)
ХБП С2	47 из 77(61%)	23 из 38(60,5%)	24 из 39(61,5%)
ХБП С3а	30 из 77(39%)	15 из 38(39,4%)	15 из 39(38,5%)
СН	55 из 77(71,4%)	29 из 38(76,3%)	26 из 39(66,7%)
1 ст.	26 из 77(34%)	12 из 29(24,1%)	14 из 26(30,8%)
2 А ст	29 из 77(37,7%)	17 из 29(41,4%)	12 из 26(23,1%)
ХСН ФК:	56 из 77(72,7%)	29 из 38(76,3%)	26 из 39(66,7%)
ФК 1	24 из 77(31%)	12 из 29(34,5%)	12 из 26(46,1%)
ФК 2	31 из 77(40%)	17 из 29(51,8%)	14 из 26(53,9%)

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; ХБП – хроническая болезнь почек; МКБ – мочекаменная болезнь; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

ch») и «Human KIM-1 Immunoassay Elisa» (фирма «R&D Systems») с использованием приборов «Wacher Bio-RAD PW 40» и «Microplate reader Bio-RAD 680» (фирма «Bio-Rad Laboratories, Inc.»).

В обсервационном наблюдении было исследовано 77 больных (21 мужчин и 56 женщин, в возрасте от 40 до 78, средний возраст $57,0 \pm 9,9$ года) с эссенциальной и нефрогенной АГ различной степени тяжести и с С2, С3а стадиями ХБП (Табл. 1).

В ходе проведенного исследования было установлено, что, через 6 мес. терапии амлодипином средний уровень альбуминурии возрастал в обеих подгруппах в среднем на 27,6% в 1-й ($p = 0,017$) и на 74,6% во 2-й ($p < 0,001$) от исходного уровня. Наши данные свидетельствуют о том, что при продолжительном лечении амлодипином у больных АГ с ХБП имело место повышение альбуминурии у 33-43% пациентов, что в значительной степени было связано с тяжестью АГ, а выраженное гипотензивное действие амлодипина не сочеталось с антиальбуминурическим эффектом. Следовательно, при анализе полученных данных не было выявлено признаков положительного влияния этого препарата на потерю с мочой мелкодисперсных белков крови в обеих подгруппах исследованных пациентов.

При лечении амлодипином в подгруппе 1 концентрация КИМ-1 снижалась через 6 мес. на 65,6% ($p < 0,001$) от исходного уровня. Во второй подгруппе снижение концентрации биомаркера составляло в среднем 54,3% ($p < 0,001$), что свидетельствует о благоприятном влиянии амлодипина и других компонентов сочетанной гипотензивной терапии на функциональное состояние проксимальных канальцев в нефронах почек этих пациентов независимо от степени тяжести

АГ (Табл. 2).

Под влиянием комбинированной гипотензивной терапии с амлодипином содержание в моче другого биомаркера - NGAL через 6 мес. существенно снижалось в обеих подгруппах на 58,8% ($p < 0,001$) и 65,8% ($p < 0,001$) соответственно по сравнению с исходным уровнем. Эти данные позволяют предполагать, что амлодипин в составе продолжительной комбинированной гипотензивной терапии оказывает положительное нефропротективное влияние не только на функции проксимальных почечных канальцев, но и на дистальные отделы нефрона у пациентов с различной тяжестью АГ и ХБП.

Изучение таких аспектов гипотензивной терапии в двух подгруппах пациентов с различной степенью тяжести АГ и ХБП, у пациентов, получавших лечение лерканидипином позволило установить, что до начала курсовой терапии средние значения СКФ были достоверно ниже, на 18% ($p = 0,032$) в подгруппе 2 с более тяжелым течением АГ (Табл. 3).

Через 6 мес. терапии увеличение показателя в обеих подгруппах было небольшим и незначимым. Эти данные свидетельствуют о положительном влиянии препарата на клубочковую фильтрацию почек у пациентов ХБП. Выраженность альбуминурии до начала курсовой терапии БКК 3 поколения была более значительной у пациентов с АГ 3 степени во 2-й подгруппе, и превышала норму в среднем на 46,2%; ($p < 0,001$). Под влиянием курсовой гипотензивной терапии через 6 мес. отмечалась разнонаправленная динамика альбуминурии. У пациентов с АГ 2 степени тяжести наблюдалось снижение средних значений показателя на 25,7% от исходного ($p < 0,02$), а во 2-й подгруппе, напротив, отмечалось увеличение альбуминурии на 27,8% от исходного значения ($p < 0,02$).

Табл. 2. Динамика показателей СКФ, альбуминурии и экскреции с мочой биомаркеров КИМ-1 и NGAL через 6 месяцев гипотензивной терапии амлодипином у больных с ХБП и АГ разной степени тяжести

Показатели	Терапия амлодипином в комбинации АГ 2 степени Подгруппа 1 (n = 20)	Терапия амлодипином в комбинации АГ 3 степени Подгруппа 2 (n = 11)	Различие в %. p1-2
САД исх.	160,7 $\pm$ 7,6	179,1 $\pm$ 5,7	10,6%; $p > 0,2$
ДАД исх.	94,8 $\pm$ 7,4	108,4 $\pm$ 15,9	12,4%; $p > 0,2$
САД ч/з 6 мес.	124,0 $\pm$ 1,4	134,1 $\pm$ 3,2	7,8% $p > 0,5$
ДАД ч/з 6 мес.	78,1 $\pm$ 2,1	84,3 $\pm$ 2,2	7,4% $p > 0,5$
СКФисх.(мл/мин/м ²)	63,41 (45,12-97,36)	59,75 (16,97-95,23)	-5,8%; $p > 0,3$
СКФ ч/з 6 мес.	65,82 (37,11-86,63)	70,66(24,22-98,16)	7,5%; $p > 0,3$
Разница в %от исх.	+3,6%; $p > 0,5$	+ 15,4%; $p > 0,1$	—
МАУисх.(мг/ г Cr _у)	12,8 (0,92-29,13)	4,35 (1,48-11,16)	65,6% $p < 0,001$
МАУ ч/з 6 мес.	17,78 (0,97-34,52)*	17,32 (0,83-48,24)*	-2,2%; $p > 0,5$
Разница в %от исх.	+ 27,6%; $p < 0,02$	+ 74,6% $p < 0,001$	—
КИМ 1исх. нг/ г Cr _у	4,24 (1,39-9,69)	2,43 (0,78-6,72)	2,7%; $< 0,001$
КИМ 1,ч/з 6 мес.	1,46 (0,13-4,96)*	1,11(0,13-3,1)*	24,0%; $p < 0,03$
Разница в %от исх.	- 65,6%; $p < 0,001$;	- 54,3%; $p < 0,001$	—
NGAL исх.,нг/ г Cr _у	3,23 (1,35-6,68)	3,34 (0,46-6,33)-	3,3%; $p > 0,5$
NGAL ч/з 6 мес.	1,33 (0,20-3,12)*	1,14 (0,12-3,32)*	14,3%; $p > 0,1$
Разница в %от исх.	- 58,8%; $p < 0,001$;	- 65,8%; $p < 0,001$	—

Примечание: САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; СКФ – скорость клубочковой фильтрации
КИМ1 – молекула повреждения почки-1; NGAL – липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов; Cr_у – креатинин мочи.

Табл. 3. Динамика показателей СКФ, микроальбуминурии и экскреции с мочой биомаркеров КИМ-1 и NGAL через 6 месяцев гипотензивной терапии лерканидипином у больных с ХБП и артериальной гипертензией разной степени тяжести

Показатели	Терапия лерканидипином в комбинации АГ – 2 степени Подгруппа 1 (n = 20)	Терапия лерканидипином в комбинации АГ – 3 степени Подгруппа 2 (n = 18)	Различие в % p1-2
САД исх.	165,0±2,3	184,1±1,6	11,5%; p>0,2
ДАД исх.	107,7±8,5	126,2±3,6	17,8%; p>0,5
САД ч/з 6 мес.	122,3±1,4	136,3±2,2	2,3% p>0,5
ДАД ч/з 6 мес.	76,5±2,1	82,1±1,2	2,4% p>0,5
СКФ (мл/мин/м ²) исх.	74,97 (58,23-89,46)	61,4 (43,26-79,34)	18,0%; p = 0,032
СКФ ч/з 6 мес.	76,5 (51,23-114,15)	67,6 (57,12-134,14)	11,5%; p>0,2
Разница в % от исх	+2,1%; p>0,5	+ 9,3%; p>0,3	–
МАУ (мг/г Cr _у) исх.	7,84 (0,61-25,64)	14,58 (1,72-37,42)	46,2%; <0,001
МАУ ч/з 6 мес.	5,82 (0,53-15,62)*	20,1 (0,29-43,53)*	71,1%; p<0,001
Разница в % от исх	- 25,7%; p = 0,018	+ 27,8%; p = 0,016	–
КИМ 1 (нг/г Cr _у) исх.	2,63 (0,29-7,78)	4,57(0,67-12,12)	43,5%; p<0,001
КИМ 1, ч/з 6 мес.	1,03 (0,12-2,67)*	1,48 (0,17-6,4)*	33,3%; p = 0,0086
Разница в % от исх	- 60,8%; p<0,001;	- 67,6%; p<0,001	–
NGAL (нг/гCr _у) исх.	15,53 (0,79-33,49)	9,53 (1,2-16,41)	38,7%; p = 0,0094
NGAL, ч/з 6 мес.	3,02(0,05-7,13)*	1,83 (0,49-9,56)*	40,0%; p = 0,072
Разница в % от исх	- 80,5%; p<0,001	- 65,8%; p<0,001;	–

Примечание: САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; КИМ1 – молекула повреждения почки-1; NGAL – липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов; Cr_у – креатинин мочи.

По данным проведенного анализа можно предполагать, что нефропротективное действие БКК 3 поколения лерканидипина, в том числе антиальбинурическое влияние, было наиболее выраженным при гипотензивной терапии пациентов ХБП с АГ 2 степени.

Сравнение данных в подгруппах пациентов с ХБП и разной тяжестью АГ, получавших сочетанную гипотензивную терапию лерканидипином, позволило установить, что через 6 мес. лечения достижение целевого значения АД сочеталось с существенным нефропротективным эффектом в виде снижения мочевого содержания биомаркера КИМ-1 в обеих подгруппах, которая составляла в среднем от 60 до 67% от исходного уровня. Отмечалась выраженная динамика снижения концентрации биомаркера NGAL в 1-й подгруппе на 80,5% (p<0,001) и во 2-й – на 65,8%, (p<0,001). Следовательно, полученные данные свидетельствуют о выраженном нефропротективном эффекте препаратов БКК 3 поколения на функцию канальцев почек у пациентов с ХБП и различной степенью тяжести артериальной гипертензии.

Дополнительных данных не было получено в ходе нашего исследования.

При наблюдении за пациентами в течение 6 месяцев проведения комбинированной гипотензивной терапии нежелательных эффектов от медикаментозного воздействия не было отмечено ни у одного больного.

В проведенном исследовании мы отметили хорошую переносимость лерканидипина, наличие у него нефропротективных эффектов в виде достоверного снижения мочевого содержания биомаркеров канальцевого повреждения КИМ-1 и NGAL за период 6 мес. комбинированного гипотензивного лечения в сравнении с действием на эти параметры ДГП БКК-2 поколения – амлодипина.

По этим данным влияние терапии ДГП БКК различных поколений на уровни мочевых биомаркеров канальцевого повреждения КИМ-1 и NGAL у пациентов с АГ и ХБП было однонаправленным и характеризовалось снижением уровней биомаркеров через 6 мес. терапии на 65–81% от исходного. Изученные в данном исследовании препараты БКК двух поколений оказывали влияние и на выраженность синдрома альбуминурии, при продолжительной непрерывной терапии пациентов с АГ и ХБП. Увеличение потери альбумина с мочой наблюдалось в обеих подгруппах пациентов с АГ 2 и 3 степенью тяжести получавших терапию амлодипином. При лечении лерканидипином в подгруппе со 2 степенью АГ, напротив, наблюдалось достоверное снижение уровня альбуминурии, которое не наблюдалось у пациентов с 3 степенью АГ. В нашем исследовании положительное влияние терапии амлодипином, лерканидипином и его аналогами было идентифицировано и при оценке исследования СКФ и концентрации креатинина в плазме крови у пациентов с АГ и ХБП. Динамика этих показателей в процессе продолжительного гипотензивного лечения, при достижении целевых значений АД у всех исследованных пациентов, была положительной и однонаправленной.

Выявленное в нашем исследовании выраженное снижение мочевого экскреции биомаркеров канальцевого повреждения почек под влиянием комбинированной терапии с назначением БКК 3 поколения лерканидипина может быть связано с более существенным влиянием БКК 3 поколения на состояние почечного кровотока и вазодилатации почечных сосудов у пациентов с АГ за счет блокады не только кальциевых каналов L-типа, но и T-типа их вариантов [7–10]. Сходных по методологии исследований у больных с компенсированными стадия-

ми ХБП и АГ в доступной литературе мы не встретили. Помимо вазодилатации и гемодинамических эффектов у этих препаратов в литературе обсуждается связь нефропротективных эффектов лерканидипина с его возможными противовоспалительными механизмами, так как по данным иммунологических исследований, биомаркер NGAL секретируется иммунными клетками, такими как нейтрофилы, макрофаги и дендритные клетки в ответ на воспаление [15; 16]. В эксперименте на животных была показана возможность лерканидипина предотвращать повреждение почек за счет наличия у него противовоспалительных, антиоксидантных и антиатерогенных свойств при повышении биодоступности эндотелиального оксида азота [17]. Исследования эффективности применения БКК 3-го поколения препарата лерканидипина (леркамена) у больных с АГ и ХБП недиализных стадий с нефропротективной и органосохраняющей целью, с одновременной оценкой азотовыделения, динамики альбуминурии и уровней мочевой экскреции маркеров канальцевого повреждения до настоящего времени практически не проводились и в специальной литературе представлены единичными работами. Так, по данным Robles NR и соавт. которые в своем исследовании провели сравнительную оценку влияния комбинации препаратов лерканидипина и эналаприла на выраженность альбуминурии при лечении пациентов с АГ и альбуминурией, альбуминурия значительно снижалась при использовании комбинации лерканидипин + эналаприл во всех периодах исследования, через 3, 6- и 12 месяцев лечения. Такое улучшение не наблюдалось при использовании комбинации эналаприла и амлодипина. Другие оцениваемые параметры функции почек, такие как концентрация суточного креатинина, мочевой клиренс креатинина и рСКФ не изменялись в течении этого исследования [18]. В другом исследовании Fici F. et al. анализировали результаты 6 месячного лечения пациентов с альбуминурией и без нее комбинациями препаратами амлодипин и валсартан, амлодипин и периндоприл, лерканидипин и эналаприл, верапамил и трандолаприл, нитрендипин и эналаприл, фелодипин и рамиприл. Ими было отмечено, что частота случаев с нормоальбуминурией была значительно выше среди больных диабетом и АГ, получавших лечение несколькими комбинациями препаратов антагонистов активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с блокаторами кальциевых каналов, что позволило им сделать вывод о высокой нефропротективной активности препаратов в перечисленных сочетаниях [19]. Таким образом, продолжительная гипотензивная терапия препаратами ДГП БКК двух поколений у больных с различной тяжестью АГ и с С2, С3а стадиями ХБП сопровождалась рядом нефропротективных воздействий, которые проявлялись в положительной динамике азотовыведения, альбуминурии и мочевой экскреции биомаркеров канальцевого повреждения.

Представленные в нашем исследовании биохимические тесты по определению в моче концентрации

низкомолекулярных белков биомаркеров тубулоинтерстициального повреждения почек КИМ-1 и NGAL требуют точного соблюдения условий проведения этих лабораторных тестов. На результаты негативно могут повлиять микрогематурия, бактериурия, неглубокая заморозка образцов мочи (требуемое охлаждение -70 °С). Исказить результаты могут некоторые сопутствующие заболевания злокачественные опухоли легких, кишечника, молочной железы, астма, острые воспалительные процессы. Тщательный отбор пациентов для проведения исследований с учетом критериев исключений, в которые в том числе вошли и вышеперечисленные заболевания, а также точное выполнение алгоритма проведения биохимических тестов позволили нам максимально устранить все факторы, влияющие на достоверность полученных результатов.

Общеизвестными факторами, способствующими развитию ХБП у больных АГ являются повышенное систолическое артериальное давление (САД), протеинурия и сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания. Контроль артериального давления (АД) стандартными антигипертензивными препаратами считается основным способом предотвращения прогрессирования хронической болезни почек у пациентов с АГ. В настоящее время доказаны дополнительные нефропротективные свойства у иАПФ и БРА. Однако исследований по продолжительному наблюдению за нефропротективной активностью препаратов из класса новых ДГП БКК 3-го поколения, с применением для диагностики мочевых биомаркеров канальцевого повреждения у больных АГ, с начальными стадиями ХБП не проводилось. Продолжительная терапия БКК 2-го амлодипином и 3-го поколения лерканидипином в комбинациях с другими классами антигипертензивных препаратов у больных с АГ различной степени и ХБП 2 и 3а стадией сопровождалась значимым уменьшением мочевой концентрации биомаркеров канальцевого повреждения КИМ-1 и NGAL. При этом более выраженное снижение мочевой экскреции NGAL отмечалось при терапии лерканидипином. Эти данные свидетельствуют о высокой нефропротективной активности в отношении почечных канальцев у обоих препаратов, которая была более выражена у лерканидипина. Уменьшение уровня альбуминурии за период курсовой гипотензивной терапии было выявлено в случаях применения лерканидипина у пациентов с АГ 2 степени тяжести, но не отмечалось у больных с 3 степенью АГ. При лечении БКК 2-го поколения амлодипином в обеих группах исследованных больных наблюдалось значимое увеличение альбуминурии в наблюдаемые сроки. Знание этих особенностей и оценка действия гипотензивных препаратов из группы БКК может помочь оптимизировать нефропротективную терапию и делать ее более безопасной в случаях осложненного течения АГ у больных с ХБП.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта инте-

ресов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Roberts MA, Pilmore HL, Ierino FL, et al. The β -Blocker to Lower Cardiovascular Dialysis Events (BLOCADE) Feasibility Study: A Randomized Controlled Trial. BLOCADE Study Collaborative Group. *Am J Kidney Dis.* 2016; 67(6): 902-11. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.10.029.
2. Hayashi M, Uchida S, Kawamura T. PROTECT-CKD Study Group. Prospective randomized study of the tolerability and efficacy of combination therapy for hypertensive chronic kidney disease: results of the PROTECT-CKD study. *Clin Exp Nephrol.* 2015; 19(5): 925-32. doi: 10.1007/s10157-015-1091-5.
3. Raikou VD. Renoprotective strategies. *orld J Nephrol.* 2024; 13(1): 89637. doi: 10.5527/wjn.v13.i1.89637.
4. Marín R, Gorostidi M, Fernández-Vega F, et al. Systemic and Glomerular Hypertension and Progression of Chronic Renal Disease: The Dilemma of Nephrosclerosis, *Kidney International Supplements.* 2005; 99(99): S52-S56. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.09910.
5. Robles NR, Fici F, Grassi G. Dihydropyridine calcium channel blockers and renal disease. *Hypertens Res.* 2017; 40(1): 21-28. doi: 10.1038/hr.2016.85.
6. Hayashi K, Wakino S, Homma K, et al. Pathophysiological significance of T-type Ca^{2+} channels: role of T-type Ca^{2+} channels in renal microcirculation. *J Pharmacol Sci.* 2005; 99: 221. doi: 10.1254/jphs.fmj05002x6.
7. Salomonsson M, Sorensen CM, Arendshorst WJ, et al. Calcium handling in afferent arterioles. *Acta Physiol Scan.* 2004; 181: 421-429. doi: 10.1111/j.1365-201X.2004.01314.x.
8. Hayashi K, Ozawa Y, Fujiwara K. Role of actions of calcium antagonists on efferent arterioles—with special references to glomerular hypertension. *Am J Nephrol.* 2003; 23: 229. doi: 10.1159/000072054.
9. Honda M, Hayashi K, Matsuda H, et al. Divergent renal vasodilator action of L- and T-type calcium antagonists in vivo. *J Hypertens.* 2001; 19: 2031. doi: 10.1097/00004872-200111000-00014.
10. Furukawa T, Nukada T, Miura R, et al. Differential blocking action of dihydropyridine Ca^{2+} antagonists on a T-type Ca^{2+} channel ($\alpha 1\text{G}$) expressed in *Xenopus* oocytes. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005; 45: 241. doi: 10.1097/01.fjc.0000154374.88283.15.
11. Sabbatini M, Vitaoli L, Baldoni E, et al. Nephroprotective effect of treatment with calcium channel blockers in spontaneously hypertensive rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000; 294: 948-954.
12. Stopic B, Medic-Brkic B, Savic-Vujovic K, et al. Biomarkers and Predictors of Adverse Cardiovascular Events in Different Stages of Chronic Kidney Disease. Dose Response. 2022; 20(3): 15593258221127568. doi: 10.1177/15593258221127568.
13. Park M, Hsu CY, Go AS, et al. Urine Kidney Injury Biomarkers and Risks of Cardiovascular Disease Events and All-Cause Death: The CRIC Study. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators; CKD Biomarkers Consortium. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017; 12(5): 761-771. doi: 10.2215/CJN.08560816.
14. Dieterle F, Sistare F, Goodsaid F, et al. Renal biomarker qualification submission: a dialog between the FDA-EMA and Predictive Safety Testing Consortium. *Nat. Biotechnol.* 2010; 28: 455-62. doi: 10.1038/nbt.1625.
15. Romejko K, Markowska M, Niemczyk S. The Review of Current Knowledge on Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL). *Int J Mol Sci.* 2023; 24(13): 10470. doi: 10.3390/ijms241310470.
16. Flo TH, Smith KD, Sato S, et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature.* 2004; 432: 917-921. doi: 10.1038/nature03104.
17. Grassi G, Robles NR, Seravalle G, et al. Lercanidipine in the Management of Hypertension: An Update. *Pharmacol Pharmacother.* 2017; 8(4): 155-165. doi: 10.4103/jpp.JPP_34_17.
18. Robles NR, Calvo C, Sobrino J, et al. Lercanidipine valuable effect on urine protein losses: the RED LEVEL study. *Curr Med Res Opin.* 2016; 32(s2): 29-34. doi: 10.1080/03007995.2016.1218838.
19. Fici F, Ari Bakir E, Ilkay Yüce E, et al. PAIT-Survey Follow-Up: Changes in Albuminuria in Hypertensive Diabetic Patients with Mild-Moderate Chronic Kidney Disease. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2020; 27(1): 43-49. doi: 10.1007/s40292-020-00358-1.