

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### НЕФРОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ

О. Б. Кузьмин, В. В. Белянин, В. В. Жежа<sup>1</sup>

В обзоре представлены экспериментальные и клинические данные о нефропротекторных свойствах  $\beta$ -адреноблокаторов третьего поколения небиволола и карведилола, которые обусловлены их антигипертензивным действием и способностью подавлять процессы оксидативного стресса в клубочках, проксимальных канальцах и окружающей их интерстициальной ткани.

**Ключевые слова:** почка; нефропротекция; небиволол; карведилол

В последнее время ведется поиск новых подходов к повышению эффективности лекарственной терапии хронической болезни почек (ХБП), которая формируется у больных первичной и вторичной артериальной гипертензией (АГ), хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и другими заболеваниями, связанными с повреждением и нарушением функции почек. Новые перспективы в этом плане открываются после внедрения в клиническую практику липофильных  $\beta$ -адреноблокаторов 3 поколения небиволола и карведилола, которые применяются для лекарственной терапии больных АГ и ХСН, включая лиц с нарушенной функцией почек. Эти препараты отличаются от предшественников дополнительными благоприятными фармакологическими свойствами. Небиволол и карведилол не только улучшают микроциркуляцию почек [4], но и препятствуют развитию в клубочках, проксимальных канальцах (ПК) и других структурах почечной ткани окислительного стресса и связанного с ним фибротического процесса, ведущего к потере почечной функции [20, 22].

В обзоре представлены данные, полученные при экспериментальной и клинической оценке нефропротекторных свойств  $\beta$ -адреноблокаторов 3 поколения небиволола и карведилола.

#### Гиперактивность симпатических почечных нервов при хронической болезни почек

Развитие и прогрессирование нарушения функции почек при АГ и ХСН, ведущее к формированию ХБП, сопровождается патологической гиперактивацией симпатической нервной (СНС) и других нейрогуморальных систем организма. Почки являются не только мишенью для действия СНС, но и ее сенсорным орга-

ном, который с помощью афферентной импульсации способен существенно изменять активность симпатических структур заднего гипоталамуса. Благодаря этому по мере прогрессирования нефропатии, повреждения и нарушения чувствительности хемо- и барорецепторов ткани почки, нарастает рефлекторное возбуждение симпатических ядер гипоталамуса, которое ведет к усилению симпатических влияний на почки и сердечно-сосудистую систему [10, 21]. В результате в почках, получающих богатую адренергическую иннервацию, развиваются многочисленные симпатические эффекты, которые оказывают существенное влияние на функциональное, а затем и морфологическое состояние структур почечной ткани.

Самым характерным из них является увеличение реабсорбции натрия в ПК, повышения АД и формирования гипертензивного синдрома при гипертонической нефропатии. Этот функциональный почечный сдвиг играет ключевую роль в механизме задержки жидкости и прогрессировании отечного синдрома у пациентов с ХСН. Симпатическая стимуляция реабсорбции натрия в почках связана в основном с возбуждением постсинаптических  $\alpha_1$ -адренорецепторов, которые включают внутриклеточные сигнальные пути, вызывающие гиперэкспрессию и повышение активности белков  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -ионообменника 3 типа, осуществляющего транспорт натрия в клетках ПК [7]. Аналогичный, хотя и менее выраженный эффект, развивается и при возбуждении  $\beta_1$ -адренорецепторов клеток толстой части восходящего колена петли Генле, которые реализуют свое стимулирующее влияние на реабсорбцию натрия в этом сегменте нефрона через активацию  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $2\text{Cl}^-$  – переносчика, локализованного в апикальных мембранах эпителиальных клеток канальцев [17, 18].

Важное значение в формировании и прогрессировании нефропатии при АГ и ХСН имеет также симпатическая стимуляция  $\beta_1$ -адренорецепторов клеток ЮГА почек, которая способствует гиперактивации почечной

<sup>1</sup> Кафедра фармакологии (зав. — проф. О. Б. Кузьмин) ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, 460000, Оренбург, Парковый пр., 7.

тканевой ренин-ангиотензиновой системы (РАС), играющей ключевую роль в процессах склеротического повреждения клубочков и трансформации клеток ПК в клетки профибротического типа, что вызывает тубулоинтерстициальный фиброз почечной ткани [11, 12].

В связи с этим ослабление действия СНС на почки рассматривается в качестве одного из подходов к лекарственной терапии гипертонической и других видов нефропатий, в патогенезе которых участвует избыточная активность СНС, циркулирующей РААС и почечной тканевой РАС.

### Нефропротекторные свойства $\beta$ -адреноблокаторов третьего поколения

Антигипертензивный, антиангинальный и другие клинические эффекты  $\beta$ -адреноблокаторов 1 и 2 поколений, связаны в основном с блокадой  $\beta_1$ -адренорецепторов сердца. Препараты 3 поколения небиволол и карведилол отличаются от этих лекарственных средств дополнительными сосудорасширяющими, антиоксидантными и антипролиферативными свойствами, благодаря которым они обладают более широким спектром фармакологической активности.

#### *Небиволол*

Небиволол является селективным  $\beta_1$ -адреноблокатором с выраженным вазодилатирующим действием, обусловленным стимуляцией эндотелиальных  $\beta_3$ -адренорецепторов, повышением активности NO-синтазы и увеличением выделения NO из эндотелиальных клеток сосудов [13]. На фоне повышенной активности СНС небиволол вызывает в почках характерный функциональный сдвиг, который проявляется в увеличении клубочковой фильтрации, почечного кровотока, диуреза и выделения с мочой натрия и других электролитов [1, 5]. В формировании почечных эффектов этого препарата, помимо сосудорасширяющего действия, существенное значение имеет блокада  $\beta_1$ -адренорецепторов различных структур почечной ткани, ослабляющая избыточное влияние СНС на клетки-мишени.

В последнее время опубликованы результаты экспериментальных исследований, в которых изучали нефропротекторные свойства небиволола на животных с различными моделями протеинурической нефропатии. Большинство этих работ посвящены оценке эффективности нефропротекторной терапии небивололом трансгенных Ren 2-крыс с тяжелой ренинзависимой формой АГ с высоким уровнем ангиотензина II в крови и быстро развивающейся гипертонической нефропатией, связанной с оксидативным повреждением почечной ткани.

В ряде таких исследований изучали действие этого препарата на процессы повреждения клеток ПК, лежащие в основе тубулоинтерстициального фиброза почечной ткани. Назначение небиволола Ren 2-крысам в течение 3 недель в дозе, снижающей АД, подавляло в

коре почек активность НАДФ(Н)-оксидазы и связанную с ней продукцию  $O_2^-$  и  $H_2O_2$ , восстанавливало содержание в почечной ткани белков-маркеров нефрина и мегалина, отражающих соответственно повреждение гломерулярных подоцитов и ПК, и препятствовало появлению ультраструктурных признаков ремоделирования самих клеток канальцев. Одновременно у животных было отмечено существенное снижение альбуминурии и выделения с мочой NAG (N-ацетил-бета-(D)-глюкозаминидазы) — наиболее активного лизосомального фермента клеток ПК, который используется в качестве специфического маркера воспалительного тубулоинтерстициального повреждения почек [3, 9].

Небиволол оказывал также выраженный нефропротекторный эффект при экспериментальной терапии NO-дефицитной гипертонической нефропатии, возникающей у крыс при длительном применении L-NAME, одного из ингибиторов NO-синтазы. Данные, полученные в экспериментах на таких крысах, показывают, что этот  $\beta_1$ -адреноблокатор по своей нефропротекторной активности практически не уступает при назначении в эквивалентных антигипертензивных дозах в течение 6 недель антагонисту  $AT_1$ -ангиотензиновых рецепторов олмесартану. Небиволол, подобно этому ингибитору РАС, препятствует активации НАДФ(Н)-оксидазы, повышает активность супероксиддисмутазы и нормализует содержание  $H_2O_2$  в почечной ткани. Одновременно оба препарата эффективно снижали концентрацию креатинина в сыворотке крови, отражающую степень нарушения функции почек, хотя относительно слабо влияли на уровень потери белка с мочой [14].

Похожие данные были получены и при оценке нефропротекторного действия небиволола у трансгенных Zucker-крыс с моделью врожденного СД 2 типа, у которых возникает тяжелая диабетическая нефропатия с повышенным выделением альбуминов с мочой. Назначение таким животным небиволола в течение 3 недель также вызывало существенное ослабление в коре почек повышенной активности НАДФ(Н)-оксидазы, генерации продуктов свободнорадикального окисления кислорода и других признаков окислительного повреждения клеток клубочков и ПК, включая снижение содержания нефрина и мегалина. Сравнительная оценка нефропротекторных свойств небиволола и  $\beta_1$ -адреноблокатора 2 поколения ателолола подтвердила, что небиволол значительно превосходит этот препарат по способности устранять альбуминурию, снижать выделение с мочой маркеров окислительного стресса и подавлять экспрессию в почечной ткани профибротических цитокинов TGF- $\beta_1$ , MCP-1 и PAI-1, вызывающих склеротическое повреждение клубочков и ПК [6, 19].

Недавно опубликованы результаты сравнительного экспериментального анализа нефропротекторных свойств небиволола и антагониста  $AT_1$ -ангиотензиновых рецепторов олмесартана у крыс с субтотальной

нефрэктомией, которая сопровождается формированием тяжелой гипертонической нефропатии, напоминающей конечную стадию ХБП. Проведенные исследования показали, что у таких животных небиволол спустя 6 недель экспериментальной терапии не снижает АД и, в отличие от олмесартана, не нормализует в коре почек активность супероксиддисмутазы и выделение с мочой маркеров окислительного стресса. В этих условиях небиволол терял также способность ослаблять альбуминурию и препятствовать появлению в ткани почек крыс морфологических изменений, характерных для гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза [16].

Таким образом,  $\beta_1$ -адреноблокатор небиволол, способный дополнительно генерировать NO за счет активации NO-синтазы, снижает АД и оказывает выраженный нефропротекторный эффект у трансгенных Ren 2-крыс с ренинзависимой формой АГ, животных с экспериментальной гипертонической нефропатией, вызванной введением ингибитора NO-синтазы L-NAME, и Zucker-крыс с моделью диабетической нефропатии СД 2 типа. В формировании нефропротекторного действия небиволола, помимо антигипертензивного эффекта, участвует подавление в ткани почек процессов оксидативного стресса, которое обусловлено угнетением активности НАДФ(Н)-оксидазы и генерации продуктов свободнорадикального окисления кислорода. Одновременно этот препарат, в отличие от антагониста  $AT_1$ -ангиотензиновых рецепторов олмесартана, не препятствует развитию и прогрессированию тяжелой нефропатии у крыс с моделью конечной стадии ХБП, вызванной субтотальной нефрэктомией.

#### *Карведилол*

Карведилол — гибридный антагонист  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ - и  $\alpha_1$ -адренорецепторов с выраженными сосудорасширяющими, антиоксидантными и антипролиферативными свойствами. В почках карведилол обладает более широким, чем небиволол, спектром фармакологической активности, обусловленным одновременной блокадой  $\alpha_1$ - и  $\beta_1$ -адренорецепторов клеток гладкой мускулатуры сосудов, канальцев и других структур почечной ткани.

В экспериментальных условиях установлено, что карведилол оказывает в почках выраженный защитный эффект, препятствуя окислительному повреждению клеток ПК и связанному с ним повышению активности каспазы-3 и каспазы-9, которые включаются в механизм, ускоряющий процессы апоптоза канальцевых клеток. Благодаря этому предварительное назначение карведилола крысам с моделью острой почечной недостаточности, вызванной ишемией-реперфузией почек, не только повышает активность супероксиддисмутазы в клетках ПК, препятствует развитию морфологических признаков повреждения и апоптоза канальцевых клеток, но и существенно повышает ди-

намику выживаемости животных в течение 168 часов наблюдения [3, 8, 15].

Недавно проведено сравнительное изучение влияния небиволола и карведилола на основные параметры эндотелиальной функции и показатели окислительного стресса в плазме и эритроцитах крови пациентов с эссенциальной АГ. В результате установлено, что оба препарата эффективно снижают АД и примерно одинаково улучшают зависимую от эндотелия дилатацию сосудов, хотя содержание NO в плазме крови возрастает на 62,1 % под влиянием небиволола и практически не изменяется при назначении карведилола. Выяснилось также, что антиоксидантное действие небиволола обусловлено преимущественно подавлением активности ферментов, продуцирующих  $O_2^-$  и другие продукты свободнорадикального окисления кислорода, в то время как антиоксидантный эффект карведилола связан, прежде всего, с повышением активности глутатиона и других факторов антиоксидантной защиты организма [22].

К настоящему времени выполнено одно крупномасштабное клиническое исследование GEMINI, посвященное сравнительной оценке действия  $\beta$ -адреноблокаторов карведилола и метопролола на динамику микроальбуминурии (МАУ) у гипертензивных больных с СД 2 типа, получающих терапию ингибиторами АПФ или антагонистами  $AT_1$ -ангиотензиновых рецепторов. В исследовании участвовали 1235 пациентов, которые были рандомизированы на две группы, одной из которых в дополнение к препаратам, подавляющим активность РААС, назначали карведилол в дозе 6,25–25 мг/сут, а другой — метопролол в дозе 50–200 мг/сут. К концу лечения, продолжавшегося 5 мес, нефропротекторный эффект на фоне примерно одинакового снижения АД был отмечен в группе пациентов, получавших карведилол. Величина МАУ у них снизилась на 16,2 %, по сравнению с контрольным уровнем, в то время как прогрессирование исходной нормаальбуминурии в МАУ наблюдали у 6,6 % пациентов, леченых карведилолом, и у 11,1 % больных, получавших метопролол [2].

В связи с этим можно полагать, карведилол по своей нефропротекторной активности у гипертензивных больных с МАУ превосходит  $\beta_1$ -адреноблокатор 2 поколения метопролол.

Карведилол потенцирует нефропротекторный эффект ингибиторов АПФ и антагонистов  $AT_1$ -ангиотензиновых рецепторов у пациентов с СД 2 типа, усиливая их антипротеинурическое действие. Способен ли карведилол оказывать аналогичное действие у больных с явной протеинурией и другими более тяжелыми клиническими проявлениями ХБП, остается неясным, хотя фармакокинетические свойства препарата позволяют применять его при ХПН с объемом клубочковой фильтрации до 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> без существенной коррекции суточной дозы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Небиволол и карведилол, отличающиеся от  $\beta$ -адреноблокаторов 1 и 2 поколений выраженными сосудорасширяющими свойствами, обладают также нефропротекторным действием, которое отчетливо проявляется при гипертонической нефропатии и обусловлено не только их антигипертензивным эффектом, но и способностью прямо подавлять процессы оксидативного повреждения клубочков, проксимальных канальцев и окружающей их интерстициальной ткани.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Н. В. Бучнева, О. Б. Кузьмин, *Экспер. клин. фармакол.*, **75**(11), 7 – 9 (2012).
2. G. L. Bakris, V. Fonseca, R. E. Katoli, et al., *Hypertension*, **46**(6), 1309 – 1315 (2005).
3. M. A. Carvalho-Rodrigues, G. Gobe, N. A. Santos, A. C. Santos, *J. Toxicol. Environ. Health*, **75**(16 – 17), 981 – 990 (2012).
4. M. G. Feng, M. C. Prieto, L. G. Navar, *Am. J. Physiol. Renal.*, **303**(5), F775 – F782 (2012).
5. J. Greeven, G. Gabriels, *Arzneimittelforschung*, **50**(11), 973 – 979 (2000).
6. J. Habibi, M. R. Hayden, J. R. Sowers, et al., *Endocrinology*, **152**(2), 659 – 668 (2011).
7. M. Z. Hague, P. S. Caceres, P. A. Ortiz, *Am. J. Physiol. Renal.*, **303**(9), F1307 – F1314 (2012).
8. T. Hayashi, M. A. De Velasco, Y. Saitov, et al., *Int. J. Urol.*, **17**(12), 989 – 995 (2010).
9. M. R. Hayden, J. Habibi, A. Whaley-Connell, et al., *Am. J. Nephrol.*, **31**(3), 261 – 272 (2010).
10. I. H. Klein, G. Ligtenberg, J. Neumann, et al., *J. Am. Soc. Nephrol.*, **14**(12), 3229 – 3244 (2003).
11. H. Kobori, M. Kamiyama, L. M. Harrison-Bernard, L. G. Navar, *J. Investig. Med.*, **61**(2), 256 – 264 (2013).
12. H. Kobori, M. Urushihara, *Pflugers Arch.*, **465**(1), 3 – 12, (2013).
13. A. Maffei, G. Lembo, *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.*, **3**(4), 317 – 327 (2009).
14. N. C. Moninga, T. Tsarova, J. M. Sasser, C. Baylis, *Nephrol. Dial Transplant.*, **27**(3), 913 – 920 (2012).
15. M. A. Rodrigues, J. L. Rodrigues, N. M. Martins, et al., *Chem. Biol. Interact.*, **189**(1 – 2), 45 – 51 (2011).
16. J. M. Sasser, N. C. Moninga, T. Tsarova, C. Baylis, *Life Sci.*, **31**(1 – 2), 54 – 63 (2012).
17. P. A. Sonalker, E. K. Jackson, *Hypertension*, **49**(6), 351 – 357 (2007).
18. P. A. Sonalker, S. P. Tofovic, S. I. Bastacky, E. K. Jackson, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, **35**(5 – 6), 594 – 600 (2008).
19. J. E. Tobelli, G. Gao, J. F. Giani, et al., *J. Hypertens.*, **29**(8), 1613 – 1623 (2011).
20. A. Whaley-Connell, I. Habibi, M. Johnson, et al., *Am. J. Nephrol.*, **30**(3), 354 – 360 (2009).
21. E. E. Vink, R. L. de Jager, P. Blankestijn, *Curr Hypertens. Res.*, **15**(2), 95 – 101 (2013).
22. K. J. Zepeda, R. Castillo, R. Rodrigo, et al., *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, **111**(5), 309 – 316 (2012).

Поступила 27.10.13

## NEPHROPROTECTIVE PROPERTIES OF THIRD-GENERATION $\beta$ -ADRENOBLOCKERS

O. B. Kuz'min, V. V. Belyanin, and V. V. Zhezha

Orenburg State Medical University, Parkovy pr. 7, Orenburg, 460000, Russia

Experimental and clinical data on the nephroprotector properties of third-generation  $\beta$ -adrenoblockers nebivolol and carvedilol are reviewed. These properties are related to the antihypertensive effect and ability of drugs to suppress oxidative stress in glomerules, proximal renal tubules, and surrounding interstitial tissue.

**Keywords:** kidneys; nephroprotection; nebivolol; carvedilol