

Бета-адреноблокаторы и ренопротекция: возможности карведилола

Илхом Торобекович Муркамилов^{1,2*}, Ибрагим Самижонович Сабилов³, Виктор Викторович Фомин⁴, Фурхат Абдулахатович Юсупов⁵

¹ Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева
Кыргызстан, 720020, Бишкек, ул. Ахунбаева 92

² Национальный центр кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова
Кыргызстан, 720040, Бишкек, ул. Т. Молдо 3

³ Кыргызско-Российский Славянский Университет имени Б.Н. Ельцина
Кыргызстан, 720022, Бишкек, ул. Киевская 44

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

⁵ Ошский государственный университет
Кыргызстан, 723500, Ош, ул. Ленина 331

Представлена важность использования карведилола с точки зрения ренопротекции при дисфункции почек на додиализной стадии заболевания с целью сокращения риска прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) и развития сердечно-сосудистых осложнений. Описаны иммунные и неиммунные механизмы (протеинурия, дислипидемия, анемия, артериальная гипертензия) прогрессирования почечной дисфункции у пациентов с ХБП воспалительного и невоспалительного происхождения. Причем, с замедлением скорости клубочковой фильтрации при ХБП весьма важной становится роль неиммунных факторов в развитии сердечно-сосудистых осложнений. В отличие от неселективных и некоторых β_1 -селективных бета-адреноблокаторов применение бета-адреноблокатора с вазодилатирующей активностью, в частности карведилола, дает возможность предупредить наступление терминальной стадии ХБП. Карведилол, являясь липофильным бета-адреноблокатором III поколения с альфа-блокирующими свойствами, воздействует на возможные механизмы ренопротекции: гипотензивный (в том числе при комбинированной гипотензивной терапии), противовоспалительный, антипролиферативный, противоапоптотический, антиоксидантный, антитромбоцитарный и другие. Карведилол благодаря вазодилатирующему эффекту смягчает напряжение пристеночно-го сдвига, оказывая тормозящее влияние на прогрессирование ХБП. Карведилол с выраженным вазодилатирующим эффектом и большим периодом полувыведения достоверно снижает центральное артериальное давление, что также является важным ренопротективным механизмом при лечении больных с признаками почечной дисфункции. Карведилол обладает важным ренопротективным механизмом при ХБП – торможение секреции мощного вазоконстриктора эндотелина. При метаболическом синдроме, где имеется значимый риск развития почечной дисфункции, карведилол нивелирует дисбаланс секреции адипокинов, инсулинорезистентность, задержку в организме натрия и воды, а также активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем. Карведилол на начальных этапах развития ХБП проявляет преимущественно антигипертензивное действие за счет угнетения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы непосредственно в почках. На отдаленной стадии заболевания препарат способен удержать остаточную почечную функцию. То есть, карведилол может быть использован на всех этапах развития ХБП независимо от этиологии поражения почек.

Ключевые слова: бета-адреноблокаторы, карведилол, хроническая болезнь почек, сердечно-сосудистые заболевания.

Для цитирования: Муркамилов И.Т., Сабилов И.С., Фомин В.В., Юсупов Ф.А. Бета-адреноблокаторы и ренопротекция: возможности карведилола. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(3):422-426. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-3-422-426>

Beta-Blockers and Renoprotection: the Potential of Carvedilol

Ilhom T. Murkamilov^{1,2*}, Ibragim S. Sabirov³, Victor V. Fomin⁴, Furhat A. Yusupov⁵

¹ Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Ahunbaev. Ahunbaeva ul. 92, Bishkek, 720020 Kyrgyzstan

² National Center for Cardiology and Therapy named after Academician Mirsaid Mirrahimov. T. Moldo ul. 3, Bishkek, 720040 Kyrgyzstan

³ Kyrgyz-Russian Slavic University named after B.N. Yeltsin. Kievskaya ul. 44, Bishkek, 720022 Kyrgyzstan

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

⁵ Osh State University. Lenina ul. 331, Osh, 723500 Kyrgyzstan

The review presented the importance of carvedilol using in terms of renoprotection in renal dysfunction at the pre-dialysis stage of the disease in order to reduce the risk of progression of chronic kidney diseases (CKD) and the development of cardiovascular complications. Immune and non-immune mechanisms (proteinuria, dyslipidemia, anemia, arterial hypertension) of renal dysfunction progression in patients with CKD of inflammatory and non-inflammatory origin are described. Moreover, with the slowing down of the glomerular filtration rate in CKD, the role of non-immune factors in the development of cardiovascular complications becomes very important. In contrast to non-selective and some β_1 -selective beta-blockers, the use of beta-adrenoblocker with vasodilating activity, in particular carvedilol, makes it possible to prevent the onset of the terminal stage of CKD. Carvedilol, being a lipophilic beta-adrenoblocker of the third generation with alpha-blocking properties, influences the possible mechanisms of renoprotection: antihypertensive (including in combined antihypertensive therapy), anti-inflammatory, antiproliferative, anti-apoptotic, antioxidant, antiplatelet and others. Carvedilol due to the vasodilating effect softens the stress of the parietal shear, exerting a retarding action on the progression of CKD. Carvedilol with a pronounced vasodilating effect and a long half-life significantly reduces central arterial pressure that is also an

important renoprotective mechanism in the treatment of patients with renal dysfunction. Carvedilol has an important renoprotective mechanism in CKD – inhibition of the secretion of the potent vasoconstrictor endothelin. In the metabolic syndrome, in which there is a significant risk of developing renal dysfunction, carvedilol levels the imbalance of adipokine secretion, insulin resistance, sodium and water retention, and the activation of renin-angiotensin-aldosterone and sympathoadrenal systems. Carvedilol at the early stages of CKD development shows predominantly antihypertensive action due to inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system activity directly in the kidneys. At the late stage of the disease, the drug is able to retain residual kidney function. That is, carvedilol can be used at all stages of CKD development, regardless of the etiology of kidney damage.

Keywords: beta-adrenoblockers, carvedilol, chronic kidney disease, cardiovascular diseases.

For citation: Murkamilov I.T., Sabirov I.S., Fomin V.V., Yusupov F.A. Beta-Blockers and Renoprotection: the Potential of Carvedilol. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(3):422-426. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-3-422-426

Received / Поступила: 27.01.2017

Accepted / Принята в печать: 07.04.2017

Введение

Несмотря на то, что к настоящему времени опубликовано большое число научных трудов, имеющих непосредственное отношение к воздействию бета-адреноблокаторов (БАБ) на уровень системного артериального давления (АД), многие аспекты этой проблемы при хронической болезни почек (ХБП) по-прежнему освещены недостаточно. Известно, что в прогрессировании почечной дисфункции участвуют не только иммунные механизмы повреждения клубочкового аппарата и связанные с ними процессы воспаления и коагуляции, но также и неиммунные факторы внеклубочкового повреждения [1-2]. Так, прогрессирование ХБП может быть связано с повреждающим действием на канальцевый аппарат и интерстиций протеинурии, дислипидемии, анемии, артериальной гипертензии (АГ) и т. д. [1]. С замедлением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) весьма важной становится роль неиммунных факторов в развитии сердечно-сосудистых осложнений. Вместе с тем, более эффективное внедрение ренопротекции при дисфункции почек на диализной стадии заболевания достоверно сокращает риск прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых осложнений [1, 3-4]. Это, в основном, касается ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) [5], блокаторов рецепторов ангиотензина II [6], кардиоселективных блокаторов кальциевых каналов [7], статинов [8] и др. При иницировании нефропротективной терапии у большинства пациентов уже имеются признаки выраженной дисфункции почек и серьезные сердечно-сосудистые нарушения, которые могут служить причиной ограничения применения вышеназванных фармакологических средств [1].

Карведилол и нефропротекция

Для сокращения сердечно-сосудистого риска и более эффективного торможения прогрессирования renal dysfunction используются и БАБ, особенно,

последней генерации. Особое место занимает БАБ третьего поколения с липофильными свойствами и без внутренней симпатомиметической активности – карведилол, обладающий пролонгированным антигипертензивным, антиангинальным эффектами [9], ингибирующий через специфические митогенные рецепторы пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток [10]. Препарат на 95% связывается с белком и экскретируется через печень. Карведилол также блокирует альфа-адренергические рецепторы, что может положительно повлиять и на почечную функцию, улучшив перфузию паренхимы почек [11]. Данный эффект объясняется двумя положительными клиническими факторами: во-первых, тотальная альфа-адренергическая блокада улучшает перфузию скелетных мышц с одновременным увеличением утилизации глюкозы и чувствительности тканей к инсулину [12]. Названный эффект может быть важным моментом ренопротекции у лиц с ХБП невоспалительной природы, в частности, при метаболическом синдроме, ожирении, АГ и сахарном диабете (СД). Во-вторых, присутствующая в молекуле карведилола карбазольная группа отвечает за связывание образующихся свободных радикалов в организме, избыточный рост которых наблюдается у лиц с ХБП воспалительной этиологии, осложненных анемией [9]. Весьма важным является тот факт, что карведилолу свойственно торможение секреции мощного вазоконстриктора – эндотелина [13]. Примечательно, что антиоксидантным действием обладает не только сам препарат, но и его метаболиты, при этом значительно угнетается процесс липопероксидации [9]. Благодаря противоксидантным действиям и улавливанию свободных радикалов, препарат оказывает выраженное протективное действие по отношению к органам-мишеням (в том числе, и почкам) в патофизиологических ситуациях, где свободные радикалы выступают в качестве повреждающего фактора [14]. Карведилол оказывает тормозящее влияние и на продукцию анионов

активированными нейтрофилами [15]. Подавляя экспрессию молекул адгезии, карведилол уменьшает локальную миграцию нейтрофилов, оказывая противовоспалительный эффект [16]. При длительном применении карведилола наблюдается антиапоптотический эффект благодаря угнетению секреции фактора некроза опухоли-альфа [17-19]. Вместе с тем, в ряде исследований отмечено, что применение карведилола оказывает угнетающее действие на экспрессию sVCAM, IL-6 и другие цитокины [20]. Добавление к стандартной терапии карведилола при лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН) сопровождалось значимым подавлением продукции таких цитокинов, как интерлейкин 1 β и 6 (IL-1 β , IL-6) [21-22]. Закирова А.Н. и соавт. (2006) установили, что 24-недельный прием карведилола сопровождался замедлением темпа перекисного окисления липидов у лиц, страдающих ХСН [20].

Карведилол положительно влияет на состояние тромбоцитарного гомеостаза, чрезмерная активация которого приводит к прогрессированию повреждения почек. В частности, показано, что карведилол более выражено, чем метопролола тартрат снижает средний объем тромбоцитов, выступающий независимым предиктором нежелательных исходов острых коронарных событий [22].

Негативное влияние дислипидемии на течение ХБП бесспорно [23-24], поэтому важным является тот факт, что в отличие от неселективных и некоторых β 1-селективных БАБ, применение β -блокаторов с вазодилатирующей активностью при длительном применении сопровождается улучшением параметров липидного профиля [25]. При нарушении азотовыделительной функции почек имеет место чрезмерная активация локальной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) со стимуляцией β 1-адренорецепторов гломерулярного аппарата почек, что неизбежно ускоряет процессы нефросклероза и тубулярной дисфункции [25].

Карведилол может использоваться для комбинированной антигипертензивной терапии [26], эффективной комбинацией является сочетанное применение БАБ и диуретика [27]. Мочегонный и вазодилатирующий эффект диуретика ограничивает свойственные для БАБ задержку натрия и повышение тонуса периферических сосудов. БАБ, в свою очередь, подавляют характерную для диуретика повышенную активность симпатoadреналовой и ренин-ангиотензиновой систем [27]. Кроме того, карведилол нивелирует развитие диуретической гипокалиемии и негативные сдвиги со стороны липидного профиля [27,28]. Гиперренинемия, вследствие торможения ингибиторов АПФ, может быть снижена с помощью прямого подавляющего действия карведилола на секрецию ренина юктагло-

мерулярным аппаратом почек [28]. Торможение секреции ренина заметно уменьшает продукцию ангиотензина I и, опосредованно, ангиотензина II. Таким образом, подавляя активность локальной РААС в почках, карведилол благоприятно влияет на структурную перестройку паренхимы почек.

Другим, не менее важным, аргументом для использования карведилола при почечной дисфункции является изменение центрального АД [29]. В исследовании COMET [30], в котором карведилол с выраженным вазодилатирующим эффектом и большим периодом полувыведения достоверно снижал ЦАД, в то время как короткодействующий метопролола тартрат повышал величину центрального систолического АД на 15,37 мм рт.ст. Уместно будет отметить, что в данном исследовании принимали участие пациенты с ХСН с разной степенью ренальной дисфункции, т.к. ХБП является одной из наиболее значимых причин смертности среди таких больных. Наличие признаков дисфункции почек были выявлены у 63% больных с ХСН [31].

Изменение уровня пристеночного сдвига способствует развитию атеросклероза, увеличивая зоны некроза и отложения кальция в атеросклеротической бляшке [32]. Указанные сдвиги со стороны сосудистой стенки играют ведущую роль в прогрессировании почечной дисфункции у лиц ХБП невоспалительной этиологии, когда нарушается выработка оксида азота и дилатации сосуда. Снижение напряжения пристеночного сдвига вызывает обратную реакцию и запускает процесс задержки кальция внутри сосудистой стенки, что приводит к ремоделированию сосудистой стенки, в том числе, и в интратренальных артериях [32]. Повышение тонуса сосуда сопровождается ускорением кровотока, а следовательно, снижением пристеночного сдвига, что требует использования вазодилаторов [33]. БАБ с вазодилатирующим эффектом смягчают напряжение сдвига, оказывают тормозящее влияние на прогрессирование ХБП. Карведилол также улучшает и физическое взаимодействие пристеночного слоя с клетками эндотелия. Максимова Т.А. с соавт. (2001) установили, что добавление к традиционной терапии карведилола при ХСН среди лиц мужского пола приводит к заметному улучшению функции эндотелия и показателей экскреции мочевой кислоты [34].

Встречаемость ХБП среди пациентов с метаболическим синдромом в 1,6 раза выше, чем среди пациентов без такового [35]. Метаболический синдром является значимым фактором риска развития нарушения функции почек в возрасте до 60 лет [36]. Прирост нагрузки давлением на клубочковый аппарат почек, гиперфункция и нарушение ауторегуляции тонуса клубочковых артериол при метаболическом синдроме приводит к гиперфильтрации и развитию альбумину-

рии [36,37]. Очевидно, что пациентам с метаболическим синдромом предпочтительнее назначить липофильные БАБ, поскольку они дополнительно воздействуют на активность бета-3-адренорецепторов локализованные в адипоцитах. К функциям этих рецепторов в жировой ткани относят регуляцию липолиза и углеводного обмена. Абдоминальное ожирение сопровождается дисфункцией адипоцитов, что проявляется нарушением продукции многих адипокинов, в частности, повышением выработки лептина и снижением образования адипонектина. При взаимодействии лептина с рецепторами в гипоталамусе активируется симпатическая нервная система. Повышенная активность симпатoadренальной системы, наряду с дефицитом адипонектина, вызывает инсулинорезистентность и развитие сахарного диабета 2 типа, а также дисфункцию эндотелия с повышенной продукцией вазоконстрикторов и недостаточным образованием вазодилататоров, что ведет к развитию стойкой АГ [38]. Снижение частоты развития новых случаев сахарного диабета при терапии карведилолом больных ХСН зарегистрировано в исследовании COMET [30]. АГ выявляется у 80% больных с ожирением. В условиях инсулинорезистентности усиливается синтез ангиотензина, повышается реабсорбция натрия в почках, что вызывает задержку жидкости и развитие гиперволемии, повышение содержания натрия и кальция в стенке сосудов, предрасполагает их к спазму [39]. Таким образом, патогенетические меха-

низмы развития АГ при метаболическом синдроме включают дисбаланс секреции адипокинов, инсулинорезистентность, задержку в организме натрия и воды, а также активацию РААС и симпатoadренальной систем [39-40].

Заключение

Принимая во внимание тот факт, что в большинстве случаев сердечно-сосудистые патологии ассоциируются с гипердинамическим кровообращением и угрозой развития почечной дисфункции, необходимость назначения карведилола с дополнительными вазодилатирующими свойствами для предупреждения наступления терминальной стадии ХБП в будущем не вызывает сомнения. Поэтому карведилол показан на всех этапах развития ХБП, независимо от этиологии. Если на начальных этапах развития ХБП карведилол проявляет преимущественно антигипертензивное действие за счет угнетения активности РААС непосредственно в почках, то на отдаленной стадии заболевания препарат способен удержать остаточную почечную функцию.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Mukhin N.A. Nefrologiya. National leadership. Quick Edition. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. (In Russ.) [Мухин Н.А. Нephрология. Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2016].
2. Mukhin N.A., Glybochko P.V., Svistunov A.A. et al. Acute glomerulonephritis in the XXI century. Ter Arkhiv. 2015;6:4-9. (In Russ.) [Мухин Н.А., Глыбочко П.В., Свистунов А.А. и др. Острый гломерулонефрит в XXI веке. Терапевтический Архив. 2015;6:4-9].
3. Mukhin N.A., Kozlovskaya L.V., Bobkova I.N. et al. Inducible proteinuria mechanisms and the possibility of remodeling tubulointerstitium neprotektcii in glomerulonephritis. Vestnik Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk. 2005;1:3-8. (In Russ.) [Мухин Н.А., Козловская Л.В., Бобкова И.Н. и др. Индуцируемые протеинурией механизмы ремоделирования тубулоинтерстиция и возможности нефропротекции при гломерулонефрите. Вестник Российской Академии Медицинских Наук. 2005;1:3-8].
4. Moiseev V.S., Mukhin N.A., Kobalava G.D., et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: Kardioneфoprotektsii strategy. Klinicheskaya Nefrologiya. 2014;2:4-29. (In Russ.) [Моисеев В.С., Мухин Н.А., Кобалава Ж.Д. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции. Клиническая Nephрология. 2014;2:4-29].
5. Hou F.F., Zhang X., Zhang G.H., et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. N Engl J Med. 2006;354:131-40.
6. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R., et al. Collaborative Study Group: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med. 2001;345:851-60.
7. Flynn E.R., Marbury D.C., Sawyer R.T., et al. Amlodipine reduces inflammation despite promoting albuminuria in the streptozotocin-induced diabetic Rat. Nephron Extra. 2012;6(2):205-18.
8. Wiecek-Surdacka E., Świercz J., Surdacki A. Effects of atorvastatin dose and concomitant use of angiotensin-converting enzyme inhibitors on renal function changes over time in patients with stable coronary artery disease: A prospective observational study. International Journal of Molecular Sciences. 2016;17(2):106.
9. Bakris G.L., Hart P., Ritz E. Beta blockers in the management of chronic kidney disease. Kidney International. 2006;70(11):1905-13.
10. Hahn L., Hahn M. Carvedilol-Induced Hyperkalemia in a Patient With Chronic Kidney Disease. Journal of Pharmacy Practice. 2015;28(1):107-11.
11. Hiremath S.B., Lokikere S.D. Carvedilol as nephroprotective agent: a meta-analysis of randomized controlled trials. International Journal of Basic & Clinical Pharmacology. 2016;5:3:769-74.
12. Bakris G.L., Fonseca V., Katholi R.E., et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. Jama. 2004;10:292(18):2227-36.
13. Brehm B.R., Bertsch D., Von Fallois J., Wolf S.C. Beta-blockers of the third-generation inhibit endothelin-1 liberation, mRNA production and proliferation of human coronary smooth muscle and endothelial cells. J. Cardiovasc. Pharmacol. 2000;36(5):S401.
14. Devereaux P.J., Scott Beattie W., Choi P.T.L., et al. How strong is the evidence for the use of perioperative b-blockers in non-cardiac surgery? Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2005;331-3.
15. Feuerstein R., Yue T.L. A potent antioxidant, SB209995, inhibits oxy gen-radical-mediated lipid peroxidation and cytotoxicity. Pharmacology. 1994;48:385-91.
16. Dandona P., Ghanim H., Brooks D.P. Antioxidant activity of carvedilol in cardiovascular disease. Journal of Hypertension. 2007;25(4):731-41.
17. Yue T.L., McKenna P.J., Lysko P.G., et al. SB 211475, a metabolite of carvedilol, a novel antihypertensive agent, is a potent antioxidant. Eur J Pharmacol. 1994;251:237-43.
18. Ohlsten E.H., Douglas S.A., Sung C.P. et al. Carvedilol, a cardiovascular drug, prevents vascular smooth muscle cell proliferation, migration and neointimal formation following vascular injury. Proc Natl Acad Sci USA. 1993;90: 6189-93.
19. Packer M., Bristow M.R., Cohn J.N. et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. New England Journal of Medicine. 1996; 334(21):1349-55.
20. Zakirova A.N., Gabidullin P.P., Zakirov N.E. Clinical and hemodynamic effects of carvedilol, the effect on lipid peroxidation and inflammatory markers in patients with IHD with CHF. Serdechnaya Nedostatochnost'. 2006;7(1):14-6. (In Russ.) [Закирова А.Н., Габидуллин П.П., Закиров Н.Э. Клинико-гемодинамические эффекты карведилола, влияние на перекисное окисление липидов и маркеры воспаления у больных ИБС с ХСН. Сердечная Недостаточность. 2006;7(1):14-6].
21. Kelly R.A., Smith T.W. Cytokines and cardiac contractile function. Circulation. 1997;95(4):778-781.
22. Zakirova A.N., Zarudiy F.S., Garifullin B.N. Beta-blockers and platelet aggregation. Carvedilol. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2008;4:2:81-4. (In Russ.) [Закирова А.Н., Зарудий Ф.С., Гарифуллин Б.Н. Бета-адреноблокаторы и агрегация тромбоцитов. Карведилол. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2008;4:2:81-4].
23. Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Kayukov I.G. The problem of chronic kidney disease in modern medicine. Arterial'naya Gipertenziya. 2006;12(3):185-93. (In Russ.) [Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Проблема хронической болезни почек в современной медицине. Артериальная Гипертензия. 2006;12(3):185-93].

24. Sigitova O.N., Bogdanov A.R., Arkhipov E.V., et al. Evaluation of the impact of hypertension, hyperlipidemia on the formation of kidney disease in patients with coronary heart disease. *Prakticheskaya Meditsina*. 2012;64:157-60. (In Russ.) [Сигитова О.Н., Богданова А.Р., Архипов Е.В. и др. Оценка влияния артериальной гипертензии, гиперлипидемии на формирование нефропатии при ишемической болезни сердца. *Практическая Медицина*. 2012;64:157-60].
25. Shalnova S.A., Martsevich S.Yu., Deev A.D. et al. The first results of a multicenter randomized clinical trial on the drug Akridilol in combination therapy in patients with hypertension and obesity or type 2 diabetes [ACCORD]. *Kardiologiya*. 2008;48(8):28-33. (In Russ.) [Шальнова С.А., Марцевич С.Ю., Деев А.Д., и др. Первые результаты многоцентрового рандомизированного клинического исследования по применению препарата Акридиллол в комбинированной терапии у больных артериальной гипертензией и ожирением или сахарным диабетом 2 типа [АККОРД]. *Кардиология*. 2008;48(8):28-33].
26. Fomin V.V., Svistunov A.A. Beta-blockers and hypertension: Do insurmountable limitations exist? *Farmateka*. 2013;9:8-12. (In Russ.) [Фомин В.В., Свистунов А.А. Бета-блокаторы и артериальная гипертензия: существуют ли непреодолимые ограничения? *Фарматека*. 2013;9:8-12].
27. Chazova I.E., Boytsov S.A., Ostroumova O.D. Combination therapy of patients with arterial hypertension. Methodical letter to the Ministry of Health of the (In Russ.) Federation. Moscow: MZ RF; 2004. (In Russ.) [Чазова И.Е., Бойцов С.А., Остроумова О.Д. Комбинированная терапия больных артериальной гипертензией. Методическое письмо Министерства Здравоохранения Российской Федерации. Москва: МЗ РФ; 2004].
28. Solal A.C., Jondeau G., Beauvais F., Berdeaux A. Beneficial effects of carvedilol on angiotensin-converting enzyme activity and renin plasma levels in patients with chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2004;1(6):463-6.
29. Kolloch R., Legler U.F., Champion A. et al. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the International VErapamil-SR/trandolapril Study [INVEST]. *Eur Heart J*. 2008;29(10):1327-34.
30. Poole-Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J.G. For the COMET investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial [COMET]: randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362:7-13.
31. Smith G.L., Lichtman J.H., Bracken M.B. et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and metaanalysis. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1987-96.
32. Arutyunov G.P. Recent widely discussed clinically relevant aspects of the impact of β -blockers. *Sistemnye Gipertenzii*. 2013;1:80-7. (In Russ.) [Арутюнов Г.П. Новые широко обсуждаемые клинически значимые аспекты влияния β -блокаторов. *Системные Гипертензии*. 2013;1:80-7].
33. Markova L.I., Radzevich A.I. Hemodynamic effects of carvedilol in patients with arterial hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2006;2(3):12-8. (In Russ.) [Маркова Л.И., Радзевич А.И. Гемодинамические эффекты карведилола у больных артериальной гипертензией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2006;2(3):12-8].
34. Maksimov T.A., Panov A.V., Ivanov S.G., et al. Status of lipid peroxidation and endothelial dysfunction in patients with coronary heart disease complicated by chronic heart failure the influence of long-term treatment with carvedilol. *Uchenye Zapiski Sankt-Petersburgskogo Meditsinskogo Universiteta*. 2001;2:33-8. (In Russ.) [Максимова Т.А., Панов А.В., Иванов С.Г., и др. Состояние перекисного окисления липидов и эндотелиальная дисфункция у больных ИБС, осложнённой хронической сердечной недостаточностью влияние длительной терапии карведилолом. *Ученые Записки Санкт-Петербургского Медицинского Университета*. 2001;2:33-8].
35. Chen J., Gu D., Chen C.S., Wu X. Association between the metabolic syndrome and chronic kidney disease in Chinese adults. *NDT*. 2007;22(4):1100-106.
36. Arutyunov G.P., Oganezova L.G. Hyperfiltration and metabolic syndrome. *Sistemnye Gipertenzii*. 2009;1:67-71. (In Russ.) [Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г. Гиперфильтрация и метаболический синдром. *Системные Гипертензии*. 2009;1:67-71].
37. Tomaszewski M., Charchar F.J., Maric C. et al. Glomerular hyperfiltration: a new marker of metabolic risk. *Kidney Int*. 2007;71(8):816-21.
38. Krasil'nikova E.I., Blagosklonnaya Ya.V., Bystrov A.A. et al. Adiposopathy - a key element of the state of development of insulin resistance. *Arterial'naya Gipertenziya*. 2012;18(2):164-76. (In Russ.) [Красильникова Е.И., Благодосклонная Я.В., Быстрова А.А. и др. Адипозопатия - ключевое звено развития состояния инсулинорезистентности. *Артериальная гипертензия*. 2012;18(2):164-76].
39. Pham H., Utzschneider K.M., De Boer I.H. Measurement of insulin resistance in chronic kidney disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2011;20(6):640-60.
40. Spoto B., Pisano A., Zoccali C. Insulin resistance in chronic kidney disease: a systematic review. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016;1;311(6):F1087-F1108.

About the Authors:

Ilhom T. Murkamilov - MD, PhD, Assistant, Chair of Faculty Therapy, Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Ahunbaev; Nephrologist, National Center for Cardiology and Therapy named after Academician Mirsaid Mirrahimov

Ibragim S. Sabirov - MD, PhD, Professor, Head of Chair of Therapy №2 on the Specialty "General Medicine", Kyrgyz-Russian Slavic University named after B.N. Yeltsin

Victor V. Fomin - MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Vice-Rector for Clinical Work, Head of Chair of Faculty Therapy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Furhat A. Yusupov - MD, PhD, Professor, Head of Chair of Neurology, Psychiatry and Medical Genetics, Osh State University

Сведения об авторах:

Муркамилов Илхом Торобекович – к.м.н., ассистент, кафедра факультетской терапии, КГМА имени И.К. Ахунбаева; нефролог, НЦКТ

Сабиров Ибрагим Самижонович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии №2 по специальности «Лечебное дело», КРСУ имени Б.Н. Ельцина

Фомин Виктор Викторович – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, проректор по лечебной работе, зав. кафедрой факультетской терапии, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Юсупов Фурхат Абдулахатович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии, психиатрии и медицинской генетики, ОШГУ