

Влияние на Verapamil SR/Trandolapril (Tarka, Abbott) върху протеинурията

Доц. Боряна Делийска

Ръководител на Първа нефрологична клиника, Клиничен център по нефрология, МУ - София

Артериалната хипертония е един от ключовите фактори за прогресивното влошаване на бъбречната функция. Резултатите от проведените многобройни епидемиологични проучвания потвърждават концепцията за напредването на бъбречното увреждане вследствие на артериалната хипертония, както и за ролята на рисковите фактори като възраст, атеросклероза, диабет в този процес. Диабетът е главната причина за достигане до етапа на терминална бъбречна недостатъчност. Артериалната хипертония е втората по важност причина. При около 50% от пациентите на хемодиализа първичната диагноза е диабет, а при почти 30% от хемодиализираните пациенти – артериална хипертония. Въпреки това обаче значителен остава дялът на пациентите с диабет, чиито стойности на артериалното налягане са по-високи от прицелните (130/80 mmHg) – факт, който дава своето отрицателно отражение върху темпа на отпадане на бъбречната функция при тези пациенти.

Диабетната нефропатия – синдром, включващ системна хипертония, микроалбуминурия и понижаване на скоростта на гломерулната филтрация, е свързана с 20- до 40-кратно повишаване на риска от сърдечно-съдова смърт, като засяга до 30% от пациентите с диабет тип 1 и до 60% от пациентите с диабет тип 2. Микроалбуминурията се счита за един от ранните маркери на диабетната нефропатия – годишната честота на появата ѝ е 4,4–6,8% при пациенти с диабет тип 1 и 4,6% при пациенти с диабет тип 2. Така микроалбуминурията е един от показателите за въвличане на бъбрека в диабета и нейната превенция и лечение е от важно значение за забавянето на процесите на бъбречната увреда.

АСЕ-инхибиторите и блокерите на калциевите канали от не-дихидропиридинов тип демонстрират в редица проучвания своите ренопротективни ефекти. При комбинираното им приложение се установява тяхното адитивно благоприятно влияние за редукция на албуминурията и забавяне на темпа на понижаване на скоростта на гломерулната филтрация.

Verapamil Sustained Release (SR)/trandolapril (TARKA) е комбинация от фенилалкиламиново (принадлежащ към групата на не-дихидропири-

дините) калциев антагонист – верапамил (180 мг) и инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим - трандолаприл (2 мг). Медикаментът успешно се прилага за лечение на артериалната хипертония. Според много проучвания той подобрява възлехигратния метаболизъм и мастната обмяна при пациенти с лека до умерена хипертония и тип 2 (инсулин-независим) диабет. Инсулин-чувствителният ефект от прилагане на монотерапия с АСЕ-инхибитор с теоретичния риск от възникване на хипогликемия е преодолян в комбинацията с верапамил SR. Той е особено подходящ за овладяване на ранното сутрешно повишаване на артериалното налягане. Според проучвания TARKA е ефективна и безопасна за приложение при възрастни пациенти. Karlberg и сътр. (2000) в мултицентрово проспективно рандомизирано проучване при 226 болни установяват, че ефектът на комбинирания медикамент върху артериалното налягане е по-добър, отколкото при отделното прилагане на двата му компонента. Според Widimsky и сътр. (1998) комбинацията от двата медикамента в състава на TARKA е високо ефективна и с по-малко странични ефекти, отколкото самостоятелното приложение на двата компонента. Тя е както с кардио-, така и с ренопротективен ефект.

Правилата за добра клинична практика препоръчват намаляване на стойностите на артериалното налягане, особено при пациенти с протеинурия. Общоприето е, че спадането на АН причинява намаляване на протеинурията, което зависи и от вида на прилаганите медикаменти.

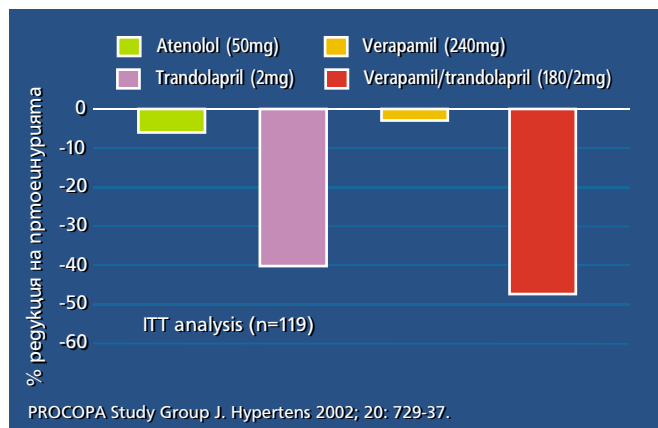
Тежестта на протеинурията е основна причина, оказваща влияние върху прогресирането на хроничното бъбречно заболяване, и има неблагоприятен ефект върху прогресирането му. Не напразно протеинурията се определя като “нефротоксичен” фактор. По тази причина, независимо от основното бъбречно заболяване, намаляването на протеинурията е от съществено значение за по-добрата прогноза на нефропатията. Много антихипертензивни медикаменти, особено инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ) имат изразен антипроте-

инуричен ефект. Все още не е напълно изяснено дали това може да се обясни само с намаляването на артериалното налягане (АН) или и с други механизми, свързани с блокирането на ренин-ангиотензиновата система. Недихидропиридиновите калциеви антагонисти, какъвто е верапамил, намаляват протеинурията, като ефектът им е сходен на този на АСЕ-инхибиторите, особено при пациенти с диабет. Едва през последните години се уточни ефектът на първите върху протеинурията, причинена от други бъбречни заболявания. Значителен брой проучвания потвърждават, че намаляването на артериалното налягане и протеинурията корелира със забавяне на прогресията на нефропатията.

В проучването си Widimsky (2000) установява, че комбинацията на АСЕ-инхибитори с недихидропиридиновите калциеви блокери причинява по-значимо намаляване на протеинурията, отколкото самостоятелното приложение на отделните медикаменти.

При 60 нормотензивни болни с диабет втори тип и с протеинурия над 300 мг/дн е съпоставен ефектът на комбинацията трандолаприл/верапамил с този на трандолаприл върху протеинурията. Медикацията е прилагана за 6-месечен период. Отчетено е значително спадане на протеинурията и при двата типа лечение, но по-изразено при болните, приемали TARKA. Артериалното налягане е повлияно в сходна степен, докато креатининовият клирънс е намалял по-съществено при пациентите с трандолаприл.

Goicolea и сътр. (2002) при 77 болни с втори тип диабет и албуминурия от 30-1000 мг/дн съпоставят ефекта на TARKA с лозартан/хидрохлортиазид. Периодът на наблюдение е бил 1 година. Установено е, че и двете комбинации в еднаква степен намаляват протеинурията и стойностите на артериалното налягане. Втората комбинация обаче повишава в по-голяма степен уреята, докато първата има по-добър ефект върху възлехидратния метаболизъм.



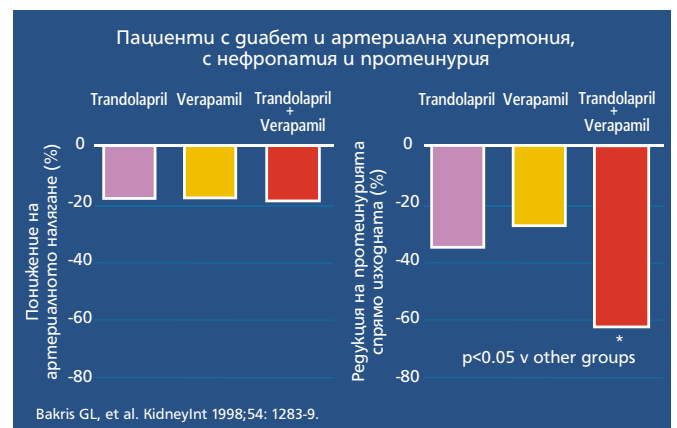
Фиг. 1. Редуция на протеинурията при пациенти с недиабетна нефропатия

В проучването PROCOPA (2002), проведено в 12 центъра на Испания, което е проспективно, рандомизирано, двойно-сляпо контролирано, включващо 119 болни с първични бъбречни заболявания, артериално налягане над 130/85, протеинурия над 1 г/дн и креатининов клирънс над или равен на 50ml/min, се съпоставя ефектът на различни антихипертензивни медикаменти върху протеинурията. Целта на проучването е да се сравни редуцията в протеинурията при прилагане на различни терапевтични режими на фона на изравнени стойности на артериалното налягане в сравняваните групи пациенти. Прилагани са трандолаприл 2 мг/дн, верапамил 240 мг/дн и TARKA. Според данните от него адекватната титрирана доза от антихипертензивни медикаменти оптимизира артериалното налягане. Само лечението с трандолаприл или комбинацията му с верапамил намалява значимо протеинурията и повишава серумния албумин (фиг. 1).

Garcia и сътр. (2001) проследяват 22 пациенти с първични бъбречни заболявания в продължение на 2 години. Те прилагат лечение с ателолол, верапамил, трандолаприл или TARKA. Авторите стигат до заключение, че при стриктен контрол на артериалното налягане прилагането на трандолаприл или TARKA има най-изразен антипротеинуричен ефект, който обаче намалява при влошаване на стойностите на артериалното налягане.

Според Nakatiga и сътр. (2000) недихидропиридиновите калциеви антагонисти, включително верапамил, подобно на АСЕ-инхибиторите, намаляват протеинурията.

При сравняване на ефекта на самостоятелно приложени верапамил, трандолаприл и TARKA в проучването на Hemmeler (1999) се доказва, че антипротеинуричният и антихипертензивният ефект на верапамил е по-слаб, отколкото този на трандолаприл при болни с не-диабетни бъбречни заболявания. Антипротеинуричният ефект при верапамил, за разлика от този при

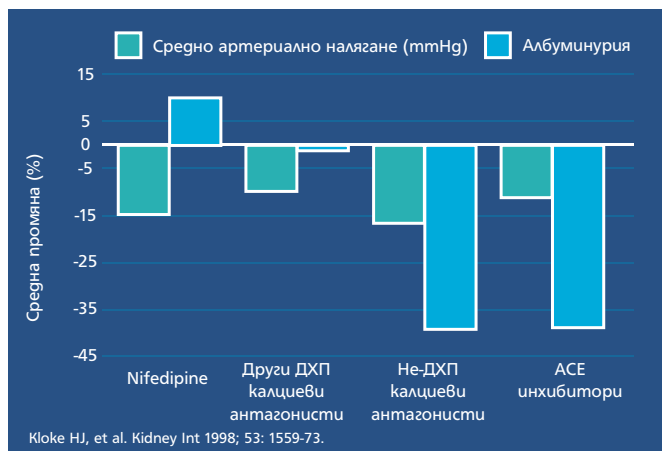


Фиг. 2. И двата монокомпонента на TARKA имат доказан ефект за понижаване на протеинурията

трандолаприл, зависи от ефективния контрол на хипертонията. При използването на половин доза TARKA се достига същият ефект, както при прилагането на трандолаприл в пълна доза.

Bakris и сътр. (1998) отчитат, че комбинацията от АСЕ-инхибитора trandolapril и недихидропиридиновия калциев антагонист Verapamil SR намалява протеинурията в по-значима степен, отколкото прилагането на отделните медикаменти самостоятелно. Това се наблюдава даже и при прилагането на по-ниски дози и е независимо от последващото намаляване на артериалното налягане при болни с втори тип диабет. Това дава основание да се предположи забавяне на прогресирането на диабетната нефропатия при такива болни (фиг. 2).

Резултатите от мета-анализа на 69 клинични проучвания, проведени при пациенти с артериална хипертония и протеинурия, категорично сочат, че при постигнато еквивалентно понижение на артериалното налягане посредством различните класове калциеви антагонисти, ефектът им по отношение на протеинурията не е еднопосочен. Проследените показатели в мета-анализа са промяната на артериалното налягане и промяната на албуминурията при терапия с нифедипин или друг дихидропиридинов

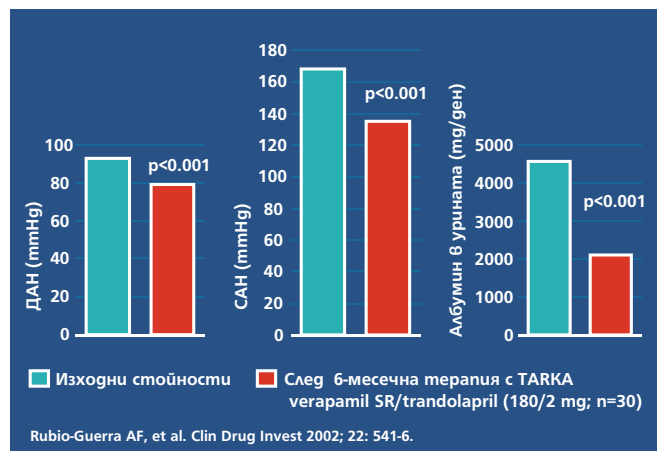


Фиг. 3. Повлияване на артериалното налягане и албуминурията при терапия с различни антихипертензивни режими

калциев антагонист, не-дихидропиридинов калциев антагонист или АСЕ-инхибитор. Дихидропиридиновите калциеви антагонисти в най-добрия случай не повлияват протеинурията, докато недихидропиридиновите и АСЕ-инхибиторите я редуцират в значителна степен. Не-дихидропиридиновите калциеви антагонисти са по-ефикасни по отношение на намаляване на протеинурията при пациенти с диабет (фиг. 3).

Rubio-Guerra и сътр. (2002) проучват влиянието върху хипертонията и бъбречните ефекти на TARKA при 30 болни с диабет и хипертония. За период от 6 месеца е установено значимо намаляване на систолното и диастолното АН при всички болни и сигнификантно намаляване на протеинурията (фиг. 4).

В заключение може да се обобщи, че прилагането на комбинацията от не-дихидропиридиновия калциев антагонист Isoptin SR и АСЕ-инхибитора Gopten намалява протеинурията както при пациенти с диабетна нефропатия, така и при недиабетици с хронични бъбречни заболявания. Тази редукция на протеинурията, както и ефективният контрол на артериалното налягане от комбинацията на двата медикамента в препарата TARKA, дава възможност за забавяне на прогресията на бъбречното страдание.



Фиг. 4. Антихипертензивен и подобряващ албуминурията ефект на комбинацията TARKA (verapamilSR/trandolapril) при пациенти с артериална хипертония и диабет тип 2