

# Tarka® - първият антихипертензивен медикамент доказал възможността за превенция на появата на бъбречна увреда

г-р Борислав Георгиев  
Национална кардиологична болница

г-р Стамен Банковски  
Абот лабораторис

## Забавяне на прогресията на албуминурията

Крайната степен на бъбречните заболявания продължава да бъде основен проблем на общественото здравеопазване. Хипертонията е причина и следствие на хроничната бъбречна недостатъчност. Строгийт контрол на артериалното налягане при хипертоници със захарен диабет тип 2 намалява риска от поява на усложнения и смъртни случаи, свързани с диабета. Той ограничава и прогресията на диабетната нефропатия, и нарушението на зрителната острота.

Метаанализът на изследвания при диабетици с микроалбуминурия или клинично изявена протеинурия предполага, че видът на използваното антихипертензивно средство може да влоши благоприятното въздействие на понижението на системното артериално налягане. АСЕ-инхибиторите, като трандолаприл, и недихидропиридиновите калциеви антагонисти (напр. верапамил) показват еднаква антихипертензивна ефективност с тази на бета-блокери и диуретиците. АСЕ-инхибиторите и калциевите антагонисти от верапамил тип обаче действат по-добре върху бъбречната функция при диабетици. Тази разлика се дължи на лекарствено-специфични действия, независимо от антихипертензивната ефективност.

Установено е, че АСЕ-инхибиторите намаляват около 30% от протеинурията при диабетици, благодарение на фактори, различни от понижението на артериалното налягане. АСЕ-инхибиторите понижават интрагломерулното налягане и запазват бъбречната авторегулация. Резултатите предполагат, че това се дължи на тяхната способност да повлияват с обратен знак еферентната вазоконстрикция. Освен това, действат на различни растежни фактори, отговорни за прогресията на гломерулосклерозата.

Недихидропиридиновите калциеви антагонисти, като верапамил, дилатират еферентните и аферентните артериоли. Тази двупосочна дилатация предотвратява увеличаването на кръвния поток към гломерулите и намалява мезангиалната клетъчна пролиферация. Затова се счита, че калциевите антагонисти от верапамил

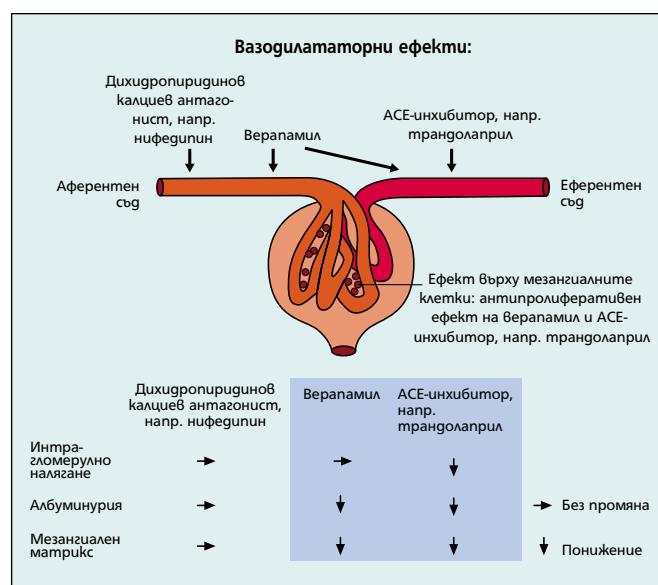
тип имат нефропротективни ефекти, които са в допълнение към предимствата, дължащи се само на редуцията на артериалното налягане.

За разлика от тях, дихидропиридиновите калциеви антагонисти предизвикват вазодилатация само на аферентните артериоли. Това позволява да се осъществи гломерулна хиперперфузия с риск от повишаване на интрагломерулното налягане и скоростта на албуминова екскреция.

На фиг. 1 са показани интратреналните ефекти на АСЕ-инхибитори, дихидропиридинови калциеви антагонисти и недихидропиридинови калциеви антагонисти.

За разлика от калциевите антагонисти от верапамил тип, дихидропиридиновите, като нифедипин, имат потенциално негативни ефекти върху бъбреците. Те могат да неутрализират бъбречните предимства на антихипертензивната си мощност.

Това предположение се потвърждава от директно сравнение. В изследване, включващо 32 хипертоници с диабет тип I, верапамил SR нама-



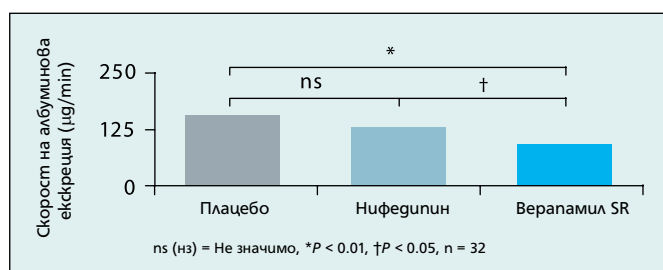
Фиг. 1. Интрагломерулни ефекти на АСЕ-инхибитори и калциеви антагонисти.

Идеалната комбинация: АСЕ-инхибитори и недихидропиридинови калциеви антагонисти, като верапамил, показват благоприятни интратренални ефекти, които липсват при дихидропиридина.

ли скоростта на албуминовата екскреция значително повече от нифедипин (фиг. 2). Това допълнително потвърждава значението на правилния избор на калциев антагонист.

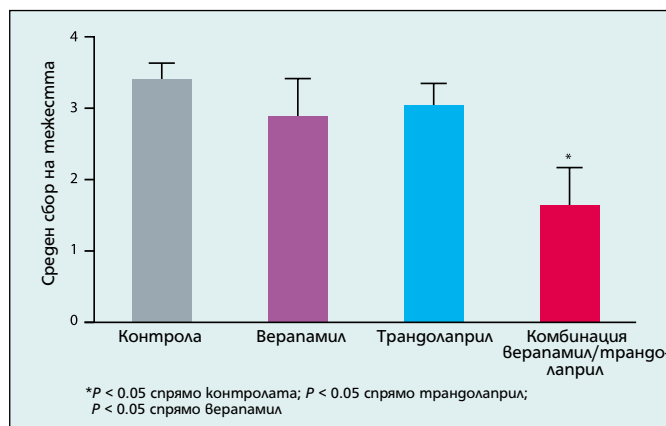
Предклинични и клинични изследвания показва предимствата за бъбреците при добавяне на калциев антагонист към медикамент, повлияващ системата ренин-ангиотензин (напр. АСЕ-инхибитори или ангиотензин II-рецепторни блокери). Например, нехипотензивни дози верапамил плюс трандолаприл намаляват протеинурията и забавят развитието на гломерулосклероза при пълхове, предразположени към инсулт. Тези ефекти са синергични в сравнение с монокомпонентите, както е илюстрирано на фиг. 3.

Изследването NERPHROS, дълготрайно, рандомизирано, отворено проучване, е сравнило комбинацията от АСЕ-инхибитор и калциев антагонист с всяко едно от лекарствата поотделно при бъбречно заболяване, което не е усложнение на диабета. Артериалното налягане е контролирано по-добре при комбинация, отколкото при самостоятелно приложение на всяко едно от лекарствата. Комбинацията също така е намалила прогресията на бъбречното заболяване в по-голяма степен, отколкото самостоятелното при-



Фиг. 2. Ефекти на калциевите антагонисти върху скоростта на албуминова екскреция (µg/min).

Не всички калциеви антагонисти са еднакви: верапамил SR е по-ефективен от нифедипин за намаляване на скоростта на албуминовата екскреция при хипертоници с диабет тип I.



Фиг. 3. Развитие на гломерулни изменения в бъбреците на пълхове със спонтанна хипертония, предразположени към инсулт, след лечение с различни лекарства в нехипотензивни дози. Сбор на тежестта 1=минимална до 5=изразена до тежка.

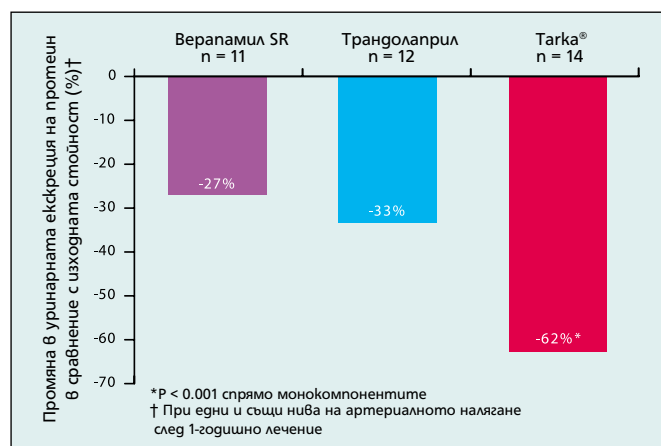
ложение на калциев антагонист.

В едно от последните публикувани съобщения на Американската диабетна асоциация (ADA) се подчертават предимствата, предложени от монокомпонентите в Tarka®: "Много изследвания показват, че при хипертоници с диабет тип I АСЕ-инхибиторите намаляват нивото на албуминурия и скоростта на прогресия на бъбречните заболявания в по-голяма степен в сравнение с други антихипертензивни средства, които понижават артериалното налягане с еднаква стойност." В допълнение, експертите на ADA отбелязват как някои изследвания са показали, че недихидропиридиновите калциеви антагонисти могат да намалят албуминурията, но досега не е показана редуция в спада на скоростта на гломерулната филтрация.

Насоките на JNC VII обръщат голямо внимание на основното качество на комбинацията от медикаменти в Tarka®: "нискодозови комбинации от АСЕ-инхибитор и недихидропиридин калциев антагонист намаляват протеинурията повече от самостоятелното приложение на всяко едно от лекарствата." До този извод се е стигнало чрез изследвания при диабетици и пациенти без диабет. Например, едно рандомизирано, отворено изследване на пациенти със захарен диабет тип 2, нефропатия и протеинурия, демонстрира, че Tarka® намалява протеинурията повече от всеки един от компонентите си, прилагани поотделно.

Тридесет и седем хипертоници с доказателства за нефропатия в резултат на захарен диабет тип 2 са проследени в продължение на една година след рандомизиране на верапамил SR, трандолаприл или тяхната комбинация (Tarka®). Редуцията на артериалното налягане е една и съща, като по този начин се изключва основната дълготрайна причина за някакви различия в нефропротекцията. Скоростта на гломерулна филтрация, артериалното налягане, кръвната захар на гладно и екскрецията на натрий с урината също са били сравними в трите групи.

Както показва фиг. 4 обаче, Tarka® е намалил



Фиг. 4. Антипротеинуричен ефект на Tarka® и нейните монокомпоненти при хипертоници с диабет тип 2

протеинурията значително повече от верапамил SR или трандолаприл. Изследователите отбелязват, че "този допълнителен антипротеинуричен ефект се проявява при по-ниски дози от всяко от лекарствата и не зависи от по-нататъшната редукция на артериалното налягане." Те считат, че тези резултати "биха могли да имат последици за забавяне на прогресията на бъбречните заболявания при пациенти с нефропатия, причинена от захарен диабет тип 2."

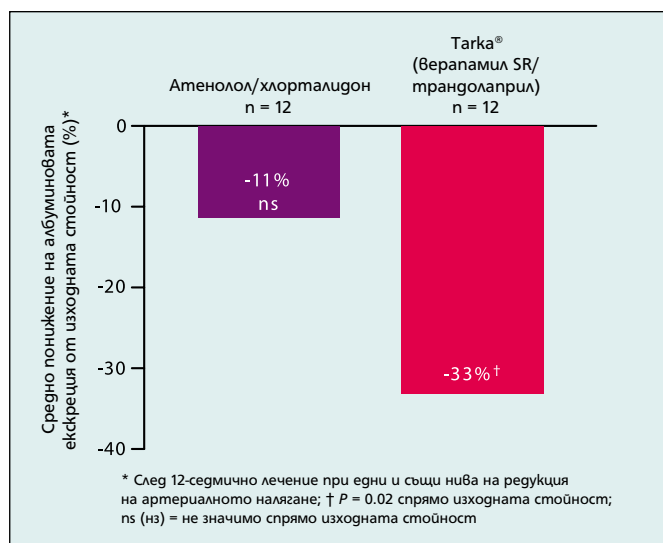
В проспективно, рандомизирано, двойно-сляпо изследване на 24 пациенти с диабет тип 2 без азотемия и хипертония (диапазон артериално налягане 90-115 mmHg), Tarka® (титрирана до 180/2 mg веднъж дневно) и комбинация от атенолол/хлорталидон (титрирана до 100/25 mg веднъж дневно) е понижила средното артериално налягане в легнало положение в една и съща степен.

След 12-седмично лечение, обаче, само Tarka® значително е намалила албуминурията, както е показано на фиг. 5.

Tarka® е показала и по-изразена редукция на протеинурията при хипертоници с недиабетна нефропатия. В едно проспективно, рандомизирано, двойно-сляпо, 6-месечно контролирано проучване на 119 пациенти с хипертония, протеинурия > 1 g дневно и креатининов клирънс 50 ml/min, Tarka® е намалила значително протеинурията в сравнение с бета-блокери, както е показано на фиг. 6.

### Предотвратяване на появата на микроалбуминурия при хипертоници със захарен диабет

Редица клинични проучвания са показали, че прогресията на нефропатията може да се предотврати при пациенти с диабет тип 2 и хипертония, които вече имат микро- или макро-



Фиг. 5. Влияние на две различни антихипертензивни комбинации върху албуминовата екскреция при захарен диабет тип 2

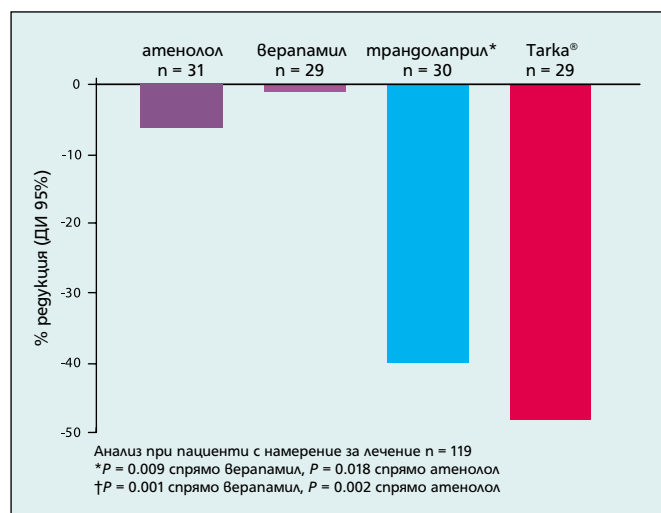
албуминурия (RENAAL, IDNT, IRMA-2). В проучването BENEDICT (BErgamo NEphrologic Diabetes Complications Trial) е изследвано дали може да се предотврати появата на микроалбуминурия при пациенти с диабет тип 2 и хипертония, които имат нормална екскреция на албумин в урината (UAE).

В това рандомизирано, двойно-сляпо, паралелно-групово, мултицентрово проучване са взели участие общо 1204 хипертоници (средно изходно артериално налягане 151/88 mmHg) с анамнеза за захарен диабет тип 2 от 25 години или по-малко и нормална UAE (<20 µg/минута); всички пациенти са били на възраст над 40 години.

Встъпителният период е варирал от 2 до 6 седмици в зависимост от това дали пациентите са лекувани за хипертония преди и дали са получавали ACE-инхибитор. След това пациентите са били рандомизирани в една от четирите групи, верапамил SR 180 mg + трандолаприл 2 mg, трандолаприл 2 mg, верапамил SR 240 mg, плацебо + конвенционална терапия. Ако не се постигне таргетното артериално налягане (<120/80 mmHg), към изследваните лекарства може да се добави конвенционална терапия (диуретици, алфа-блокери, бета-блокери или дихидропиридинови калциеви антагонисти). Пациентите са проследявани в продължение средно на 3.6 години.

Във всяка група е било възможно добавянето на конвенционално антихипертензивно лекарство, ако е необходимо, за достигане на таргетно артериално налягане от 120 mmHg. Последователността на добавяне е била диуретици, следвани от алфа- или бета-блокери и дихидропиридинови калциеви антагонисти.

Основната крайна цел е бил периодът от време до поява на микроалбуминурия с Tarka® в сравнение с плацебо. Второстепенни крайни цели са били периодът от време до поява на микроалбуминурия с трандолаприл или верапамил SR, при-



Фиг. 6. Антипротеинуричен ефект на Tarka®, нейните монокомпоненти и атенолол при 119 хипертоници с недиабетна нефропатия

лагани самостоятелно в сравнение с плацебо.

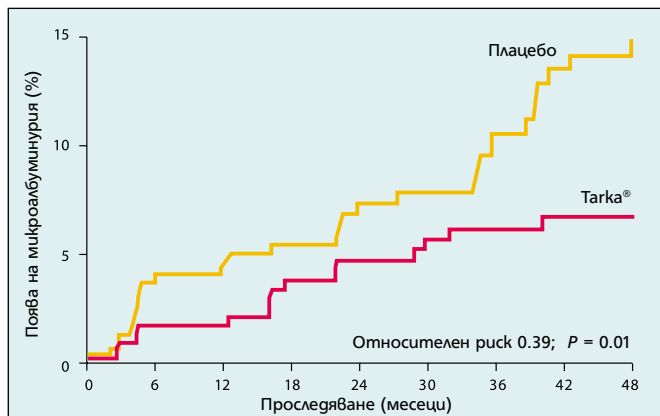
Резултатите от основната крайна цел са показани на фиг. 7. Общо 17/300 пациенти на Tarka® са развили непрекъснатата микроалбуминурия (5.7%) в сравнение с 30/300, получаващи плацебо, в продължение на 4-годишен период на проследяване (10%). Рискът от поява на микроалбуминурията е намален с 61% с Tarka® в сравнение с групата на плацебо ( $P=0.01$ ). Както може да се види, кривите на Kaplan-Meier се разделят на третия месец и продължават да вървят по този начин през останалия период на проследяване.

Tarka® значително отлага началото на микроалбуминурията с фактор от 2.6, което се екстраполира към допълнителни 6.4 години без микроалбуминурия в сравнение с пациентите, които са получавали плацебо плюс конвенционална терапия.

Резултатите от артериалното налягане са показани на фиг. 8. Tarka® е понижил артериалното налягане значително повече от плацебо (плюс конвенционална антихипертензивна терапия) по време на проследяването ( $P\leq 0.002$ ). Когато резултатите от основните крайни цели са адаптирани за систолното и диастолното артериално налягане по време на периода на проследяване, забавянето на появата на микроалбуминурия с Tarka® е останало значимо ( $P\leq 0.04$ ). Следователно, резултатите с Tarka® са били независими от контрола на артериалното налягане.

По-малко пациенти в групата на Tarka® са имали нужда от допълнителни антихипертензивни лекарства в сравнение с групата на плацебо ( $P<0.01$ ), което подчертава антихипертензивната ефективност на Tarka®.

Резултатите от второстепенните крайни цели показват, че трандолаприл, прилаган самостоятелно, е намалил риска от микроалбуминурия с 51% в сравнение с плацебо: 6% (18/301) от пациентите са прогресирали до микроалбуминурия с трандолаприл в сравнение с 11.9% (36/303) на плацебо ( $P=0.01$ ). Трандолаприл е забавил значително началото на микроалбуминурията с фактор от 2.1, което се равнява на допълнителни



Фиг. 7. Tarka® предотвратява прогресията на микроалбуминурията при хипертоници с диабет тип 2 и нормоалбуминурия

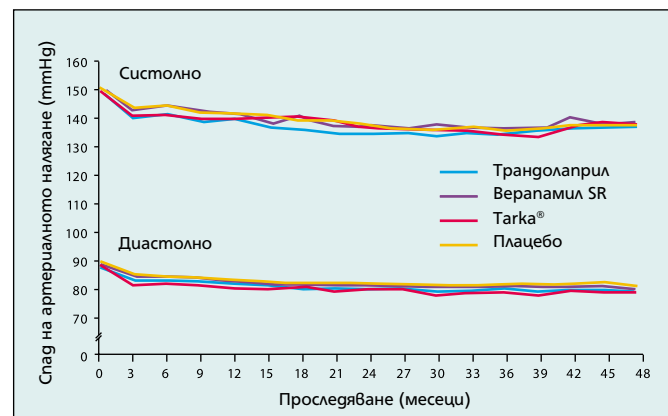
4.4 години без микроалбуминурия спрямо плацебо плюс конвенционална терапия. Верапамил SR е забавил началото на микроалбуминурия с фактор от 1.34, в резултат на което са спечелени 1.4 години ( $P=0.41$ ).

Не са наблюдавани значителни разлики между трандолаприл и плацебо или верапамил SR и плацебо по отношение на необходимостта от допълнителна антихипертензивна терапия.

Резултатите от BENEDICT показват за първи път, че появата на микроалбуминурията може да се предотврати при хипертоници с диабет тип 2 и нормоалбуминурия. Tarka® значително намалява риска от поява до микроалбуминурия при тези пациенти, като същевременно поддържа оптимален контрол на артериалното налягане.

BENEDICT е първото и единственото обширно проучване, което показва, че при пациенти с хипертония и диабет тип 2 може да се предотврати появата на микроалбуминурията. Tarka® е първата и единствена комбинация от фиксирани дози, която показва такъв превантивен ефект.

Съвременните схващания за оптимална антихипертензивна терапия изискват оптимален антихипертензивен контрол на артериалното налягане под прицелни стойности, което обикновено се постига с комбинирана терапия. Освен със сигурност в контрола на налягането, изборът на медикамент се свързва и с неговите допълнителни протективни ефекти. Проучванията, тествали Tarka® в практиката при високо-рискови болни, доказаха, че медикаментът не само забавя прогресията на нефропатията, но и може да отсрочи нейната поява. Изборът на калциев антагонист се основава на качествата на верапамил, който притежава значително по-благоприятни ефекти върху албуминовата екскреция в сравнение с дихидропиридиновите калциеви антагонисти. Както при ACE-инхибиторите, това положително действие в известна степен не зависи от понижаването на артериалното налягане. Tarka® комбинира нефропротективните свойства едновременно на верапамил и трандолаприл.



Фиг. 8. Ефектите на Tarka® за предотвратяване на прогресията на микроалбуминурията са били независими от контрола над артериалното налягане