

## Możliwość zmniejszania białkomoczu u chorych z nadciśnieniem tętniczym w świetle dużych badań klinicznych

The possibilities of proteinuria reduction in hypertensive patients in light of large clinical trials

Michał Myśliwiec, Alicja Rydzewska-Rosołowska

### Summary

Proteinuria may be of glomerular or tubular origin but may be also caused by endothelial damage. Hypertension is a known cause of proteinuria, especially microalbuminuria. This is associated with a greater cardiovascular mortality. This review is dedicated to the possibilities of reducing proteinuria in hypertensive patients. It concisely states the results of large up to date clinical trials. A proteinuric hypertensive patient should have the best possible blood pressure control. The drugs of choice are ACE-inhibitors and AT1-blockers, especially in combination.

**key words:** proteinuria, microalbuminuria, hypertension  
*Arterial Hypertension 2007, vol. 11, no 2, pages 164–167.*

głównie przez przerost sąsiednich komórek. Uszkodzenie podocytów osłabia więc barierę filtracyjną kłębuszka nerkowego i powoduje białkomocz. Podwyższone ciśnienie w kłębuszku nerkowym wywołuje hiperfiltrację, która również może być przyczyną białkomoczu.

### Rola cewek nerkowych

Obecność białka w cewkach nerkowych stymuluje je do wchłaniania zwrotnego. Cewka nerkowa uszkodzona anatomicznie lub czynnościowo ma upośledzoną zdolność do wchłaniania zwrotnego, między innymi białek. Powoduje to utratę z moczem, przesączonych w kłębuszku, głównie drobnocząsteczkowych białek (tzw. białkomocz cewkowy). W prawidłowej cewce albuminy związane są przez receptory komórek nabłonka cewek nerkowych, głównie megalinę i kubulinę, które ułatwiają połączenie albumin z trawiącymi je lizosomami. Produktami trawienia są wchłaniane do krwi aminokwasy i peptydy, których większość wydalana jest z moczem. Wchłanianie zwrotne białka w cewce stymuluje jej komórki do produkcji cytokin i chemokin oraz czynników wzrostowych. Wchłanianie dużej ilości białek może powodować transdiferencjację, czyli zamianę komórek cewek w fibroblasty. Zapoczątkowuje to włóknienie tkanki śródmiąższowej, prowadzące do niewydolności nerek.

### Patogeneza białkomoczu — rola kłębuszka nerkowego

Białkomocz powstaje w wyniku zwiększonej przepuszczalności kłębuszka nerkowego lub zmniejszonego wchłaniania zwrotnego w cewkach nerkowych. Barierę filtracyjną kłębuszka stanowią: błona podstawna i filtracyjna błona szczelinowa, która jest najważniejszą przeszkodą dla przesączania białek. Jest ona rozpięta między wypustkami stopowatymi podocytów. Jej strukturę stabilizują różne białka, związane z cytoplazmatycznym szkieletem podocytów, z których najważniejsze to: nefryna, podocyna i białko CD2AP. Podocyty tylko w niewielkim stopniu są zdolne do replikacji, a ich miejsce wypełniane jest

## Białkomocz jako wyraz uogólnionego uszkodzenia śródbłonka naczyń

Białkomocz może być skutkiem czynnościowego lub anatomicznego uszkodzeniu kłębuszka i/lub cewek nerkowych. Może też być wyrazem dysfunkcji komórek śródbłonka naczyń całego ustroju, najczęściej w następstwie uogólnionego stanu zapalnego niewielkiego stopnia [1]. Uszkodzenie śródbłonka powoduje zmniejszenie tworzenia tlenku azotu (NO) i zwiększenie produkcji endoteliny 1. Wywołuje to skurcz komórek mięśniówki gładkiej naczyń, którego efektem jest poszerzenie szczelin międzykomórkowych i zwiększenie przepuszczalności naczynia. Uszkodzenie śródbłonka powoduje też zwiększenie adhezji płytek i leukocytów oraz wytwarzanie mediatorów zapalenia, a w rezultacie — dalsze zwiększenie przepuszczalności naczynia. Ułatwia to wnikanie lipoprotein w głąb ściany naczynia, co sprzyja rozwojowi miażdżycy [2]. Wiadomo, że ze zwiększoną albuminurią wiąże się upośledzenie rozszerzenia naczyń, zależne od funkcji śródbłonka [3]. W badaniach własnych udowodniono, że u pacjentów z przewlekłymi chorobami nerek aktywność prokoagulacyjnego czynnika tkankowego w osoczu krwi oraz stężenie czynnika von Willebranda korelowały z obecnością białkomoczu [4].

## Mikroalbuminuria

Mikroalbuminuria polega na wydalaniu albuminy w ilości 20–200  $\mu\text{g}/\text{min}$  w 24-godzinnej zbiorce, 15–150  $\mu\text{g}/\text{min}$  w nocnej zbiorce, 30–300  $\text{mg}/\text{dobę}$ , powyżej 25  $\text{mg}/\text{l}$  g kreatyniny lub  $\geq 20 \text{ mg}/\text{l}$  w przypadkowej próbce moczu. Tak niewielkie stężenie białka uniemożliwia jego wykrycie w badaniu ogólnym moczu [5]. Mikroalbuminuria jest nie tylko wskaźnikiem uszkodzenia nerek, ale niezależnym predyktorem występowania incydentów sercowo-naczyniowych i śmiertelności, zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym [6]. Stanowi ona bardzo czuły wskaźnik śmiertelności, zwłaszcza z powodu chorób sercowo-naczyniowych, także w ogólnej populacji [7]. Ponieważ ryzyko sercowo-naczyniowe jest większe u chorych z nadciśnieniem tętniczym i prawidłową, ale wysoką mikroalbuminurią (5–20  $\mu\text{g}/\text{min}$ ), postuluje się obniżenie granicy mikroalbuminurii do poniżej 5  $\mu\text{g}/\text{min}$  [8].

U wszystkich pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, według zaleceń zarówno *European Society of Hypertension* (ESH), jak i raportu JNC 7, należy kontrolować przynajmniej raz w roku stężenie kreatyniny we krwi (z obliczeniem wartości filtracji kłębuszkowej ze wzoru MDRD) i badać mocz na obecność mikroalbuminurii [9].

Powazny problem stanowi dobór metody badania albuminurii. Metodą referencyjną jest jej oznaczenie w dobowej zbiorce moczu, co może być uciążliwe dla pacjenta, w związku z tym *American Diabetes Association* (ADA) postuluje oznaczenie UAC (*urinary albumin concentration*), czyli stężenia albumin w dowolnej próbce moczu (najczęściej w pierwszej porannej próbce moczu) metodą immunoturbidymetryczną [10]. Paski Micral-test, stosowane również do oceny nasilenia mikroalbuminurii, mają wyższą cenę i gorszą specyficzność niż UAC. Wylizanie UACR (*urinary albumin-to-creatinine ratio*), czyli stosunku stężenia albumin w moczu do stężenia kreatyniny w surowicy, również jest droższe, wymaga różnych norm u obu płci, a wszystkie te metody okazują się porównywalne w czułości i specyficzności do oznaczania ilościowego albumin w dobowej zbiorce moczu.

## Częstość występowania białkomoczu

W badaniu *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) wykazano, że wśród reprezentatywnej populacji Stanów Zjednoczonych, liczącej 15 625 osób dorosłych, 11% cierpi na przewlekłą chorobę nerek, z czego większość — na albuminurię [11]. Dokładna analiza badania klinicznego *Systolic Hypertension in Europe* (Syst-Eur) dowiodła, że wielkość białkomoczu przed rozpoczęciem leczenia miała istotny wpływ na śmiertelność i wszystkie sercowo-naczyniowe punkty końcowe [12]. Volpe i wsp. udowodnili, że mikroalbuminuria występuje aż u 40% pacjentów z utrwalonym nadciśnieniem tętniczym, zwłaszcza leczonych mało skutecznie [13].

Ostatnio, w badaniu *Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial* (PREVEND), przedstawiono, iż istotny, negatywny, wpływ na wielkość białkomoczu ma palenie tytoniu. Stosowanie statyny przez 4 lata (prawastatyna) nie zmieniło nasilenia białkomoczu, w przeciwieństwie do inhibitora konwertazy angiotensyny (fosinopril) [14].

W badaniach populacyjnych potwierdzono zmniejszenie stężenia antyoksydantów u osób z mikroalbuminurią [15]. Dotychczas nie przeprowadzono jednak odpowiednich badań interwencyjnych.

## Kliniczne badania interwencyjne

W badaniu *Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan* (RENAAL), przeprowadzonym z udziałem 1513 chorych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2, obser-

wowanych przez 3 lata, losartan — lek blokujący receptor AT1, zmniejszał proteinurię o 35% [16]. W analizie *post hoc* wykazano nie tylko zmniejszenie białkomoczu, ale też obniżenie częstości występowania schyłkowej niewydolności nerek i liczby hospitalizacji [17]. W podobnej grupie chorych, obserwowanych prospektywnie przez 5 lat telmisartan miał porównywalne z enalapilem działanie ochronne na nerki, zmniejszał albuminurię i spadek filtracji kłębuszkowej [18]. W badaniu *The Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial* (BENEDICT) Ruggerenti i wsp. [19] stwierdzili, że wystąpieniu mikroalbuminurii u chorych z cukrzycą typu 2 i nadciśnieniem tętniczym można zapobiegać stosując trandolapril. W tym trwającym 3 lata prospektywnym i randomizowanym badaniu objęto 1204 osoby i dowiedziono przewagi stosowania trandolaprilu nad werapamilem. Jak wiadomo, w wielu badaniach doświadczalnych i obserwacjach klinicznych lek redukował białkomoczu znacznie efektywniej niż dihydropirydynowi antagoniści wapnia.

Ostatnio coraz więcej badań interwencyjnych dotyczy zastosowania sartanów, które są lekami blokującymi receptor AT1 angiotensyny II. W opublikowanych prospektywnych badaniach hiszpańskich de Alvaro i wsp., opatrzonych akronimem KORAL HT, wykazano bardzo dużą częstość występowania mikroalbuminurii u chorych z nadciśnieniem i cukrzycą (> 62%) [20]. Dodanie irbesartanu nie tylko ułatwiało kontrolę nadciśnienia, ale też zmniejszało mikroalbuminurię, także u chorych bez cukrzycy. Efektem było zmniejszenie liczby chorych, u których obserwowano postęp przewlekłej choroby nerek [21]. W badaniach *Irbesartan Microalbuminuria Type 2 Diabetes in Hypertensive Patients* (IRMA II) antyproteinuryczne działanie irbesartanu zależało od wielkości dawki [22]. Przy dawce 150 mg/dobę ryzyko wystąpienia albuminurii powyżej 200 µg/min zmniejszało się o 44%, podczas gdy po zwiększeniu wielkości dawki leku do 300 mg/dobę — wynosiło tylko 0,32%.

Berger i wsp. [23] dowiedli, że u chorych z przewlekłym kłębuszkowym zapaleniem nerek kandesartan potencjalizował antyproteinuryczne działanie inhibitora konwertazy angiotensyny. Podobne wyniki uzyskano podczas badania *Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease* (COOPERATE) [24]. Z badania *Candesartan And Lisinopril Microalbuminuria* (CALM) wynika, że u chorych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 skuteczność kandesartanu w zmniejszaniu białkomoczu była podobna do lisinoprilu (odpowiednio o 24 i 39%). Skojarzone leczenie obydwoma powodowało zmniejszenie białkomoczu o 50% [25].

Niedawno opublikowane badanie *Natrilix SR versus Enalapril Study in Type 2 diabetic hypertensives with microalbuminuria* (NESTOR) wykazało zmniejszenie białkomoczu u chorych leczonych indapamidem o przedłużonym działaniu [26]. Także spironolakton w badaniu Bianchi i wsp. powodował zmniejszenie proteinurii, gdy był dołączony do inhibitora konwertazy angiotensyny lub leku blokującego receptor AT1. Efekt ten nie zależał od wartości ciśnienia tętniczego [27]. Podobnie działał eplerenon [28].

## Wnioski

Białkomoczu, a zwłaszcza mikroalbuminuria, wskazują na wczesne uszkodzenie nerek i zwiększają ryzyko chorób sercowo-naczyniowych u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Badania mikroalbuminurii i stężenia kreatyniny we krwi powinny być wykonywane co najmniej raz w roku u każdego chorego z nadciśnieniem tętniczym. Skuteczna kontrola ciśnienia zmniejsza białkomoczu, niezależnie od rodzaju zastosowanych leków hipotensyjnych, ale inhibitory konwertazy angiotensyny i sartany są lekami z wyboru u pacjentów ze znacznie nasilonym białkomoczem, zwłaszcza u chorych z cukrzycą lub z zespołem metabolicznym. Redukcja białkomoczu może wymagać większych dawek tych leków, niż jest to konieczne do normalizacji ciśnienia tętniczego. Stopniowe zwiększanie ich dawki najczęściej nie ma wpływu na dalsze zmniejszanie ciśnienia tętniczego. U chorych z dużym białkomoczem można zastosować skojarzone leczenie inhibitorem konwertazy angiotensyny i sartanem.

## Streszczenie

Białkomoczu może być spowodowany uszkodzeniem kłębuszka lub cewek nerkowych, ale może też wynikać z uogólnionego uszkodzenia śródłonka. Nadciśnienie tętnicze zwiększa częstość występowania białkomoczu, a zwłaszcza mikroalbuminurii. Jej występowanie wiąże się ze wzrostem śmiertelności sercowo-naczyniowej. W pracy przedstawiono możliwości zmniejszania białkomoczu u chorych z nadciśnieniem tętniczym na podstawie najnowszych badań klinicznych. U chorego z białkomoczem należy dążyć do osiągnięcia jak najlepszej kontroli ciśnienia tętniczego. Najczęściej stosuje się leczenie skojarzone, ale preferować należy inhibitory konwertazy angiotensyny i leki blokujące jej receptor AT1.

**słowa kluczowe:** proteinuria, mikroalbuminuria, nadciśnienie tętnicze

*Nadciśnienie Tętnicze 2007, tom 11, nr 2, strony 164–167.*

## Piśmiennictwo

1. Paisley K.E., Beaman M., Tooke J.E., Mohamed-Ali V., Lowe G.D., Shore A.C. Endothelial dysfunction and inflammation in asymptomatic proteinuria. *Kidney Int.* 2003; 63: 624–633.
2. Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 115–126.
3. Clausen P., Jensen J.S., Jensen G., Borch-Johnsen K., Feldt-Rasmussen B. Elevated urinary albumin excretion is associated with impaired arterial dilatory capacity in clinically healthy subjects. *Circulation* 2001; 103: 1869–1874.
4. Naumnik B., Borawski J., Pawlak K., Mysliwiec M. Renal function, proteinuria and ACE-inhibitor therapy as determinants of plasma levels of endothelial markers. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17: 526–528.
5. Jones C.A., Francis M.E., Eberhardt M.S. i wsp. Microalbuminuria in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 39: 445–459.
6. Pellicano R., Kerr P.G., Atkins R.C. What have we learned from clinical trials on prevention? *Kidney Int. Suppl.* 2005; S101–106.
7. Yuyun M.F., Khaw K.T., Luben R. i wsp. Microalbuminuria independently predicts all-cause and cardiovascular mortality in a British population: The European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) population study. *Int. J. Epidemiol.* 2004; 33: 189–198.
8. Dell’Omo G., Penno G., Giorgi D., Di Bello V., Mariani M., Pedrinelli R. Association between high-normal albuminuria and risk factors for cardiovascular and renal disease in essential hypertensive men. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 40: 1–8.
9. de Jong P.E., Hillege H.L., Pinto-Sietsma S.J., de Zeeuw D. Screening for microalbuminuria in the general population: a tool to detect subjects at risk for progressive renal failure in an early phase? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18: 10–13.
10. Eddy A.A. Proteinuria and interstitial injury. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19: 277–281.
11. Coresh J., Astor B.C., Greene T., Eknoyan G., Levey A.S. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 41: 1–12.
12. De Leeuw P.W., Thijs L., Birkenhager W.H. i wsp. Prognostic significance of renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension: results from the Syst-Eur trial. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 2213–2222.
13. Volpe M., Cosentino F., Ruilope L.M. Is it time to measure microalbuminuria in hypertension? *J. Hypertens.* 2003; 21: 1213–1220.
14. Asselbergs F.W., Diercks G.F., Hillege H.L. i wsp. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation* 2004; 110: 2809–2816.
15. Ford E.S., Giles W.H., Mokdad A.H., Ajani U.A. Microalbuminuria and concentrations of antioxidants among US adults. *Am. J. Kidney Dis.* 2005; 45: 248–255.
16. Keane W.F., Brenner B.M., de Zeeuw D. i wsp. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. *Kidney Int.* 2003; 63: 1499–1507.
17. Remuzzi G., Ruggenti P., Perna A. i wsp. Continuum of renoprotection with losartan at all stages of type 2 diabetic nephropathy: a post hoc analysis of the RENAAL trial results. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15: 3117–3125.
18. Barnett A.H., Bain S.C., Bouter P. i wsp. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1952–1961.
19. Ruggenti P., Fassi A., Ilieva A.P. i wsp. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1941–1951.
20. de Alvaro F., Velasco O., Honorato J., Calvo C., Parrondo I. Microalbuminuria in hypertensive patients: evaluation of one-year treatment with irbesartan. *Kidney Int. Suppl.* 2005; S29–34.
21. Palmer A.J., Annemans L., Roze S. i wsp. Irbesartan is projected to be cost and life saving in a Spanish setting for treatment of patients with type 2 diabetes, hypertension, and microalbuminuria. *Kidney Int. Suppl.* 2005; S52–54.
22. Parving H.H., Lehnert H., Brochner-Mortensen J., Gomis R., Andersen S., Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 870–878.
23. Berger E.D., Bader B.D., Ebert C., Risler T., Erley C.M. Reduction of proteinuria; combined effects of receptor blockade and low dose angiotensin-converting enzyme inhibition. *J. Hypertens.* 2002; 20: 739–743.
24. Nakao N., Yoshimura A., Morita H., Takada M., Kayano T., Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117–124.
25. Mogensen C.E., Neldam S., Tikkanen I. i wsp. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *Bmj.* 2000; 321: 1440–1444.
26. Marre M., Puig J.G., Kokot F. i wsp. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J. Hypertens.* 2004; 22: 1613–1622.
27. Bianchi S., Bigazzi R., Campese V.M. Antagonists of aldosterone and proteinuria in patients with CKD: an uncontrolled pilot study. *Am. J. Kidney Dis.* 2005; 46: 45–51.
28. Pitt B., Reichek N., Willenbrock R., i wsp. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation* 2003; 108: 1831–1838.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Michał Myśliwiec  
Katedra Nefrologii i Transplantologii z Ośrodkiem Dializ  
Akademii Medycznej w Białymstoku  
ul. Żurawia 14, 15–540 Białystok  
e-mail: mysnich@poczta.onet.pl

## KOMENTARZ

### Danuta Czarnecka

Przewlekła choroba nerek jest niezależnym czynnikiem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Nawet łagodne upośledzenie funkcji nerek wiąże się z większym ryzykiem zgonu oraz wystąpienia pierwszych i kolejnych incydentów sercowo-naczyniowych. Występowanie białkomoczu, nawet bardzo niewielkiego (7 mg/d.), ma również niekorzystne znaczenie rokownicze, także u chorych z prawidłową filtracją kłębuszkową (GFR, *glomerular filtration rate*). Należy przy tym pamiętać, że zaledwie 25% chorych z proteinurią ma obniżoną GFR i na odwrót — tylko 25% chorych z niską GFR ma proteinurię.

W niewielu pracach oceniano jednocześnie wpływ obu czynników ryzyka na rokowanie. Wykorzystując dane z badania *Cholesterol and Recurrent Events* (CARE), dotyczące chorych po zawale serca, retrospektywnie wykazano słuszność hipotezy zakładającej, że chorzy z proteinurią i niską wartością GFR cechują się wyższą śmiertelnością od chorych tylko z proteinurią lub tylko z niską GFR. Wskaźniki ryzyka zgonu z wszystkich przyczyn w porównaniu z grupą kontrolną w grupie z proteinurią i jednocześnie niską GFR wyniosły: 2,39 (1,72–3,30), a w grupach z jednym czynnikiem ryzyka: proteinuria — 1,69 (1,32–2,16), niska GFR — 1,41 (1,12–1,79). Podobne rezultaty uzyskano dla sercowo-naczyniowych punktów końcowych, takich jak udary, niewydolność serca i zgony wieńcowe. A zatem, stwierdzenie proteinurii w teście paskowym moczu pozwala dokładniej oszacować ryzyko powikłań, określane wcześniej wyłącznie na podstawie wskaźników sprawności nerek.

Istnieje kilka możliwych mechanizmów tego powiązania: po pierwsze, zarówno obniżona GFR, jak i mikroalbuminuria mogą stanowić wskaźnik dysfunkcji śródbłonna, po drugie, wiążą się z częstszym występowaniem innych czynników ryzyka choroby wieńcowej, po trzecie, oba markery często współistnieją z podwyższonymi wskaźnikami stanu zapalnego, zaburzeniami krzepnięcia i fibrynolizy, jak również mogą być wskaźnikami większego zaawansowania choroby narządowej.

Wyniki badań epidemiologicznych nie dają jednoznacznych odpowiedzi, jaki jest mechanizm przyspieszenia procesów miażdżycowych u chorych

z przewlekłą niewydolnością nerek. Skoro już niewielkiego stopnia niewydolność nerek istotnie zwiększa zagrożenie powikłaniami sercowo-naczyniowymi, powstaje pytanie, czy wzrost umieralności z powodu chorób układu krążenia, szczególnie z powodu choroby wieńcowej, u osób z przewlekłą niewydolnością nerek wiąże się swoiście z samą chorobą nerek, czy wynika z nagromadzenia klasycznych czynników ryzyka choroby wieńcowej? Część badaczy podkreśla znaczenie oddziaływania klasycznych czynników ryzyka, inni wskazują na udział tak zwanych nowych czynników ryzyka, szczególnie tych związanych z przewlekłym procesem zapalnym (interleukina 1, interleukina 6, czynnik martwicy nowotworów). Podkreśla się także znaczenie czynników związanych z przewlekłą niewydolnością nerek, takich jak zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej czy hiperurykemia.

Obniżenie ciśnienia tętniczego, niezależnie od rodzaju stosowanego leku hipotensyjnego, może w istotny sposób przyczynić się do zwolnienia tempa progresji przewlekłej nefropatii.

Analizując połączenia lekowe o potencjalnie korzystnym działaniu w przewlekłych nefropatiach, w tym również o pochodzeniu innym niż wynikające z rozwoju cukrzycy, autorzy artykułu nie wspominają jednak o badaniu *African American Study of Kidney Disease and Hypertension* (AASK). W przeciwieństwie do inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), leki z grupy dihydropirydynowych antagonistów wapnia powodują rozkurcz naczyń doprowadzających krew do kłębuszka nerkowego i na tej drodze mogą zwiększać ciśnienie śródkłębuszkowe oraz białkomocz.

W badaniu AASK w 3-letniej obserwacji wykazano, że u chorych z nefropatią naciśnieniową i z niewielkim białkomoczem (> 0,3 g/d.) obniżenie ciśnienia tętniczego przy zastosowaniu amlodipiny zapobiega dalszemu pogarszaniu się czynności wydalniczej nerek. Nie potwierdzono tak korzystnego działania amlodipiny u chorych ze znacznym białkomoczem. W tym okresie u chorych stosujących ramipril obserwowano obniżenie GFR, co może budzić wątpliwości dotyczące korzyści stosowania inhi-

bitorów ACE u chorych z zaawansowaną niewydolnością nerek bez znacznego białkomoczu i na pewno wymaga dalszych badań.

Gruntownie zrewidowano również pogląd o nefroprotekcynym, wykraczającym poza obniżenie ciśnienia tętniczego działaniu niedihydropirydynowych antagonistów wapnia, czyli werapamilu i diltiazemu. Dotychczas uważano, że leki z tej grupy, w odróżnieniu od pochodnych dihydropirydynowych, na przykład amlodipiny, nie powodują rozkurczu naczyń doprowadzających krew do kłębuszka nerkowego, nie zwiększają więc ciśnienia śródkłębuszkowego i filtracji nerkowej oraz nie nasilają białkomoczu.

Nefroprotekcynne działanie werapamilu u chorych z cukrzycą podważają jednak wyniki badania *The Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial* (BENEDICT), w którym skuteczność werapamilu w zapobieganiu albuminurii okazała się porównywalna z placebo, a dołączenie tego leku do inhibitora ACE (trandolaprilu) nie przyniosło większych korzyści niż stosowanie inhibitora ACE w monoterapii.

Od kilku lat toczy się dyskusja, czy leczenie skojarzone inhibitorami ACE i sartanami może przynieść dodatkowe korzyści u chorych z nefropatiami przebiegającymi z białkomoczem.

W przytoczonych w artykule badaniach — *Candesartan And Lisinopril Microalbuminuria* (CALM), u chorych z nefropatią cukrzycową i *Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease* (COOPERATE) u chorych z nefropatiami niecukrzycowymi — większe zmniejszenie białkomoczu uzyskano przy łącznym stosowaniu leków z obu tych grup. Jednak opublikowane później wyniki badania CALM II nie potwierdziły przewagi kojarzenia lisinoprilu z kandesartanem nad stosowaniem każdego z tych leków z osobna w nefropatii cukrzycowej, przy uzyskaniu niemal identycznych wartości ciśnienia tętniczego.

Z kolei w badaniu japońskim wykazano, że skojarzenie sartanu i dihydropirydynowego antagonisty wapnia — amlodipiny — cechuje się podobną skutecznością w zmniejszaniu białkomoczu u chorych z przewlekłymi neuropatiami niecukrzycowymi, jak skojarzenie inhibitora ACE z sartanem.

Pamiętając o korzystnym, wykraczającym poza redukcję ciśnienia tętniczego działaniu nefroprotekcynnym inhibitorów ACE lub sartanów, należy zacho-

wać rozwagę przy stosowaniu tych grup leków u chorych z zaawansowaną niewydolnością nerek, zwłaszcza u osób starszych z uogólnioną miażdżycą, cukrzycą lub niewydolnością krążenia, głównie z powodu możliwości pogorszenia czynności wydalniczej nerek i hiperkaliemii. Na podstawie wyników dotychczasowych badań wydaje się, że stosowanie leków blokujących układ renina-angiotensyna-aldosteron, czyli inhibitorów ACE lub sartanów, jest szczególnie korzystne u chorych z GFR powyżej 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, najczęściej w połączeniu z lekiem moczopędnym tiazydowym lub tiazydopodobnym, a w przypadku utrzymywania się hiperwolemii — pętlowym. U chorych z GFR poniżej 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ale powyżej 15 ml/min/m<sup>2</sup> i ze znacznym białkomoczem nie ma przeciwwskazań do kontynuowania powyższej terapii, jednak konieczne jest dostosowanie dawek leków do stopnia niewydolności nerek. Natomiast u chorych z GFR poniżej 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bez dużego białkomoczu zalecane są leki z grupy antagonistów wapnia (amlodipina, werapamil) w połączeniu z diuretykiem pętlowym.

## Piśmiennictwo

1. Ruggenti P., Fassi A., Ilieva A.P. i wsp. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1941–1951.
2. Nakao N., Yoshimura A., Morita H., Takada M., Kayano T., Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117–124.
3. Mogensen C.E., Neldam S., Tikkanen I. i wsp. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000; 321: 1440–1444.
4. Wright J.T., Bakris G., Greene T. i wsp. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease. Results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288: 2421–2431.

Adres do korespondencji: dr hab. med. Danuta Czarnańska  
I Klinika Kardiologii CM UJ  
ul. Kopernika 17  
31-501 Kraków  
tel.: (012) 424-73-00  
faks: (012) 421-37-32  
e-mail: dczarna@interia.pl