

## Czy antagoniści wapnia mają działanie nefroprotektoryjne?

Is there a renoprotective effect of calcium channel blockers?

Dorota Śmigiel-Staszak, Beata Sulikowska, Jacek Maniatus

### Summary

Calcium antagonists have their own 30-year history. They are widely used in hypertension and cardiovascular disease therapy. Although renoprotective effect of calcium channel blockers still remains controversial. The object of this study is to describe calcium antagonist groups and their influence on renal function.

**key words:** renoprotection, calcium channel blocker, proteinuria, hypertension, diabetes

*Arterial Hypertension 2006, vol. 10, no 3, pages 222–225.*

---

Nefroprotektoryjne działanie antagonistów wapnia stwierdzono w doświadczalnych modelach nefropatii nadciśnieniowej oraz cukrzycowej i wykazano, że diltiazem oraz inne leki należące do grupy niedihydropirydynowych antagonistów wapnia (CA, *calcium antagonists*) opóźniają proces stwardnienia kłębuszków nerkowych i zmniejszają białkomocz, natomiast dihydropirydynowi CA nie wykazują takiego działania, mimo znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego [1]. We wczesnych badaniach eksperymentalnych wykazano zróżnicowany wpływ CA na hemodynamikę nerek [2, 3]. Aktualnie uważa się, że wpływ na czynność nerki przez podanie leków z tej grupy zależy od stanu napięcia naczyń nerkowych, będącego następstwem działania różnych czynników wazokonstrykcyjnych [4]. Na podstawie wyników wielu badań eksperymentalnych wykazano, że CA znoszą naczynioskurczowe działanie czynników, takich jak norepinefryna, angiotensyna II oraz endotelina [4, 5].

Antagoniści wapnia stanowią niejednorodną pod względem strukturalnym grupę leków. Mimo że wszystkie preparaty z tej grupy działają poprzez blokowanie kanałów wapniowych, każda podklasa wiąże się ze swoistym miejscem [6].

Wszystkie leki z tej grupy obniżają ciśnienie tętnicze poprzez zmniejszenie oporu obwodowego naczyń krwionośnych. Charakteryzują się one skutecznością w obniżaniu zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego [7].

W licznych badaniach eksperymentalnych wykazano, iż antagoniści wapnia działają rozszerzająco na naczynia doprowadzające kłębuszka nerkowego (afferentne), przy ograniczonym wpływie na naczynia odprowadzające (efferentne) [8]. To zróżnicowane zachowanie się tętniczek pod wpływem tych leków dowodzi istnienia odmiennych mechanizmów regulujących napięcie naczyń doprowadzających i odprowadzających kłębuszka nerkowego [4, 5]. W przeciwieństwie do dominującego oddziaływania na tętniczki doprowadzające konwencjonalnych CA (np. nifedipiny, nikardipiny, amlodipiny i diltiazemu), nowsze leki tej grupy (np. manidipina, nilwadipina, benidipina i efonidipina) rozszerzają zarówno tętniczki doprowadzające, jak i odprowadzające. To działanie prawdopodobnie jest częściowo spowodowane blokadą kanałów typu T, a częściowo zahamowaniem wewnątrzkomórkowych mechanizmów uwalniających wapń. Hayashi i wsp. wykazali, że u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek 48-tygodniowa kuracja efonidipiną zmniejszyła białkomocz i efekt ten zauważono nawet wtedy, gdy nie udało się osiągnąć średniego ciśnienia tętniczego poniżej 100 mm Hg [9]. Autorzy podkreślają, że CA powodują rozkurcz tętniczek doprowadzających, natomiast w zależności od zastosowanego typu CA mogą również spowodować rozkurcz tętniczek odprowadzających i to zróżnicowane działanie na tętniczki odprowadzające może mieć wpływ na końcowy efekt nefroprotektoryjny (tab. I)[9].

Mikroalbuminuria i białkomocz są nie tylko wskaźnikami uszkodzenia błony filtracyjnej kłębusz-

**Tabela I.** Prawdopodobne mechanizmy działania nefroprotecyjnego antagonistów wapnia  
**Table I.** Possible mechanisms for renal protective action of calcium antagonists

Mechanizm działania	Antagoniści wapnia		Inhibitory konwertazy angiotensyny
Blokada kanału wapniowego	Kanały wapniowe typu L	Kanały wapniowe typu L+T	
	Nifedipina Amlodipina Nikardipina	Mibefradyl Efonidipina Nilwadipina	
Blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron	—	+	+
Naczyniorozkurczowe oddziaływanie na nerkę	AFF > EFF	AFF ≥ EFF	AFF ≤ EFF
Obniżenie ciśnienia tętniczego ogólnoustrojowego	↓ ~ ↓↓	↓ ~ ↓↓	↓ ~ ↓↓
Ciśnienie wewnątrzkrębuszkowe	↓ lub ↑ (zależnie od ogólnoustrojowego działania hipotensyjnego)	↓	↓
Działanie nefroprotecyjne	— lub +	+	+

AFF, tętniczki doprowadzające, EFF, tętniczki odprowadzające, ↑ spadek, ↓ wzrost, — brak, + obecna

ków nerkowych, ale ważnymi czynnikami progresji chorób nerek i incydentów sercowo-naczyniowych. Obniżenie ciśnienia tętniczego często towarzyszy spadkowi wydalanego białka, a także spowolnieniu progresji chorób nerek u pacjentów z przewlekłymi chorobami nerek. Na podstawie wyników licznych badań sugeruje się, że podklasy dihydropirydynowych i niedihydropirydynowych CA mogą mieć zróżnicowany wpływ na białkomocz i progresję chorób nerek. Kłoke i wsp. we wcześniejszych doniesieniach stwierdzili, że CA są skutecznymi lekami obniżającymi ciśnienie tętnicze, natomiast kwestionują ich korzystny wpływ na nerki u pacjentów z białkomoczem i niewydolnością nerek [10]. Valentino i wsp. [11] sugerują, że poszczególne grupy CA różnie wpływają na wielkość białkomoczu: na przykład diltiazem i werapamil zmniejszają utratę białka z moczem, podczas gdy nifedipina może ją nasilać. Bakris i wsp. [12] na podstawie metaanalizy badań klinicznych oceniali wpływ dihydropirydynowych (DCA) i niedihydropirydynowych (NDCA) antagonistów wapnia na wielkość białkomoczu u dorosłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym współistniejącym z cukrzycą lub bez cukrzycy. Przeanalizowali wyniki działania leków z obu klas na ciśnienie u 1338 pacjentów i białkomocz u 510 pacjentów. Na podstawie tych badań wyciągnięto następujące wnioski:

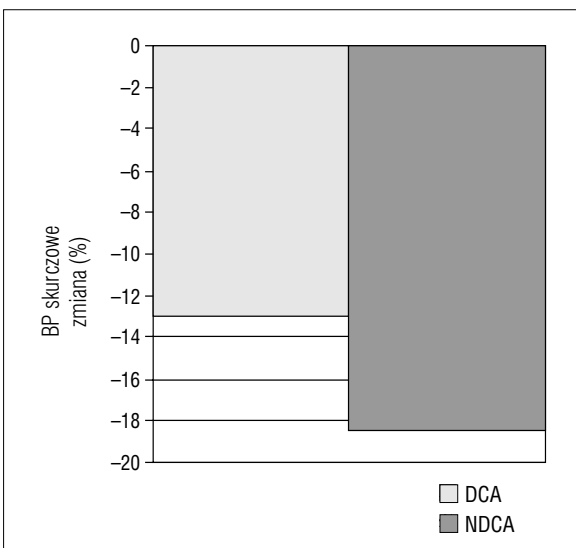
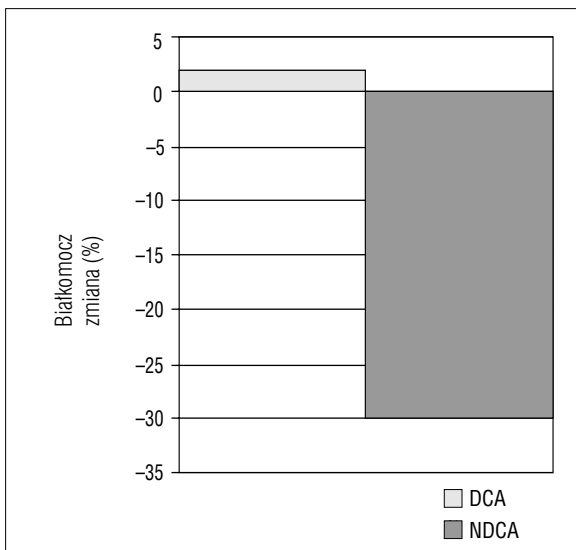
— nie zauważono znaczących różnic w oddziaływaniu leków z każdej z klas na obniżenie ciśnienia tętniczego;

— NDCA obniżyły białkomocz o 30% w badanej

populacji, natomiast podczas stosowania DCA nastąpił wzrost wydalanego białka z moczem o 2%;

— przewaga NDCA w obniżaniu białkomoczu była ewidentna zarówno u chorych z cukrzycą, jak i bez cukrzycy (ryc. 1).

Opierając się na tych doniesieniach oraz biorąc pod uwagę fakt, iż wartość białkomoczu wiąże się z wyższym ryzykiem progresji chorób nerek i incydentów wieńcowych, NDCA samodzielnie lub w połączeniu z inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) lub lekami blokującymi receptor angiotensyny (ARB, *angiotensin receptor blockers*) powinny być preferowane w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i białkomoczem i/lub niewydolnością nerek. Natomiast DCA wywołują wzrost proteinurii i dlatego należy je stosować w tych stanach klinicznych przebiegających z białkomoczem, w których głównym problemem terapeutycznym są trudności w uzyskaniu dobrej kontroli ciśnienia tętniczego. Wiadomo, że dobra kontrola ciśnienia tętniczego pośrednio przyczynia się również do zmniejszenia wydalania białka z moczem. Jednocześnie należy pamiętać, że u chorych z przewlekłą chorobą nerek istnieje duże ryzyko wystąpienia udaru mózgu, a zatem normalizacja ciśnienia tętniczego ma istotne znaczenie terapeutyczne. Stąd u chorych z trudnym do opanowania podwyższonym ciśnieniem tętniczym i niewydolnością nerek, mimo stosowania diuretyków, inhibitorów ACE i ARB, należy włączyć CA. Przemawiają za tym wyniki badania *Nephros* [13], w którym porównywano



**Rycina 1.** Zmiany białkomoczu i skurczowego ciśnienia tętniczego  
**Figure 1.** The change in proteinuria and systolic blood pressure

BP, blood pressure, ciśnienie tętnicze; DCA, dihydropirydynowy antagonistą wapnia; NDCA, niedihydropirydynowy antagonistą wapnia

wpływ ramiprilu i felodipiny na czynność nerek u chorych z przewlekłą chorobą nerek. Najlepsze wyniki otrzymano przy skojarzeniu inhibitorów ACE z antagonistami wapnia.

Smith i wsp. [14] wysunęli hipotezę, że pewne podklasy CA zmniejszają białkomocz poprzez selektywną zmianę wielkości błony półprzepuszczalnej kłębuszków. W celu jej udowodnienia 21 pacjentów z nefropatią cukrzycową przydzielono metodą losową do grupy otrzymującej diltiazem lub grupy otrzymującej nifedipinę. Okres obserwacji wynosił 21 miesięcy. Po zakończeniu obserwacji w obu grupach stwierdzono podobne wartości ciśnienia tętniczego, jednakże tylko w grupie otrzymującej diltiazem występowało zmniejszenie białkomoczu. Wynik tego

badania potwierdził wysuniętą hipotezę, że NDCA zmniejszają przepuszczalność błony podstawnej kłębuszków nerkowych, a w konsekwencji redukują białkomocz, w przeciwieństwie do DCA. Dotychczas nie rozstrzygnięto, czy wpływ na wielkość proteinurii zależy od działania CA na hemodynamikę wewnątrznerkową, przepuszczalność kłębkową czy też od obu tych czynników. W badaniach *in vitro* wykazano, że diltiazem, w przeciwieństwie do nifedipiny, zmniejsza opór naczyń doprowadzających i odprowadzających oraz kłębuszkowe ciśnienie śródkapilarne. Wyniki badań doświadczalnych sugerują, że DCA poprzez swoje działanie na tętniczki doprowadzające osłabiają autoregulacyjną zdolność nerki do zmiany przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*) w szerokim zakresie ciśnienia tętniczego, a to może powodować liniową zależność między ogólnoustrojowym i wewnątrz-kłębuszkowym ciśnieniem tętniczym, chyba że ciśnienie skurczowe uda się zredukować do wartości poniżej 120 mm Hg. Nadciśnienie wewnątrz-kłębuszkowe powoduje wzrost filtrowanego białka, albuminurię oraz uszkadza śród-błonek, prowadząc do uwolnienia mediatorów zapalnych, a w konsekwencji do nieodwracalnych zmian w obrębie nerek. Natomiast NDCA, działając zarówno na tętniczki doprowadzające, jak i odprowadzające, redukują ciśnienie wewnątrz-kłębuszkowe.

Jak już wielokrotnie wcześniej podkreślano, u pacjentów z chorobami nerek postęp ich uszkodzenia jest następstwem wielkości ciśnienia tętniczego i białkomoczu. Potwierdzono to między innymi w dużym prospektywnym badaniu *Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)* [15], w którym tempo spadku GFR było największe u pacjentów z białkomoczem. Ponadto u tych pacjentów do zahamowania spadku GFR najbardziej przyczyniło się leczenie nadciśnienia tętniczego. W badaniu tym to raczej obniżenie ciśnienia skurczowego, a nie rozkurczowego w największym stopniu wpłynęło korzystnie na przebieg choroby nerek. Obniżenie prawidłowego ciśnienia tętniczego (135/85 mm Hg) do wartości niższych (125/75 mm Hg) powodowało zmniejszenie wydalania białka z moczem. Stąd też pacjenci z przewlekłymi chorobami nerek przebiegającymi z białkomoczem wymagają intensywniejszej terapii przeciwnadciśnieniowej.

Na podstawie analizy cytowanych wcześniej badań można wysunąć wniosek, że monoterapia DCA jako lekami pierwszego rzutu u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i białkomoczem nie jest wskazana. Natomiast w przypadku, kiedy w trakcie kuracji innymi lekami hipotensyjnymi u takich pacjentów nie można osiągnąć docelowych wartości ciśnienia tętniczego (125/75 mm Hg), dołączenie DCA pomaga osiągnąć cel. Sugeruje się wtedy ścisłą kontrolę ciśnienia tętni-

czego i białkomoczu. W przypadku każdorazowego podwyższenia białkomoczu należy koniecznie przeprowadzić ponowną ocenę wartości leczenia wyżej wspomnianymi lekami. Podkreśla się natomiast korzystny wpływ NDCA u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

## Podsumowanie

Dihydropirydynowi antagoniści wapnia (DCA), w przeciwieństwie do niedihydropirydynowych (NDCA), nie redukują białkomoczu, a w konsekwencji — nie hamują progresji przewlekłej choroby nerek, mimo korzystnego efektu obniżenia ciśnienia tętniczego. Antagoniści wapnia będący pochodnymi dihydropirydyny zwiększają ciśnienie wewnątrz kłębuszków nerkowych poprzez poszerzenie światła doprowadzających tętniczek nerkowych, co prowadzi do nasilenia białkomoczu. Natomiast, jak już wcześniej wspomniano, NDCA zmniejszają białkomocz i jednocześnie działają nefroprotekcynie. Należy zauważyć, że połączenie inhibitorów ACE i NDCA może zmniejszyć białkomocz skuteczniej niż zastosowanie któregokolwiek z tych leków oddzielnie [16–19].

## Streszczenie

Antagoniści wapnia mają już swoją 30-letnią historię. Znalazły powszechne zastosowanie w terapii nadciśnienia tętniczego i choroby wieńcowej. Jednak działanie nefroprotecyjne antagonistów wapnia nadal jest kwestią kontrowersyjną. Celem niniejszej pracy jest krótka charakterystyka grup antagonistów wapnia i ich wpływu na czynność nerek.

**słowa kluczowe:** nefroprotekcja, antagoniści wapnia, białkomocz, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca  
*Nadciśnienie Tętnicze 2006, tom 10, nr 3, strony 222–225.*

## Piśmiennictwo

- Gaber I., Walton C., Brown S., Bakris G.L. Effects of different antihypertensive treatments of morphologic progression of diabetic nephropathy in uninephrectomized dogs. *Kidney Int.* 1994; 46: 161–169.
- Kvam F.L., Iverson B.M., Ofstad J. Autoregulation of glomerular capillary pressure in SHR during successive reduction of systemic blood pressure with antihypertensive agents. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1996; 7: 1552.
- Griffin K.A., Picken M.M., Bakris G.L., Bidani K.A. Class differences in the effects of calcium channel blockers in the rat remnant kidney model. *Kidney Int.* 1999; 55: 1849–1860.
- Epstein M. Calcium antagonists and renal protection. *Arch. Intern. Med.* 1992; 152: 1573–1576.
- Dworkin L.D., Levin R.I., Benstein J.A. i wsp. Effect of nifedipine and enalapril on glomerular injury in rats with deoxycorticosterone-salt hypertension. *Am. J. Physiol.* 1990; 259: F598–F604.
- Opie L.H. Calcium-channel blockers in hypertension: reappraisal after new trails and major meta-analyses. *Am. J. Hypertens.* 2001; 14: 1074–1081.
- Vetrovec G.W. Hemodynamic and electrophysiologic effects of first- and second generation calcium antagonists. *Am. J. Cardiol.* 1994; 73: 34A–38A.
- Nakamura T., Obata J., Onitsuka M. i wsp. Benidipine, a long-acting calcium-channel blocker, prevents the progression to end-stage renal failure in a rat mesangioproliferative glomerulonephritis. *Nephron* 2000; 86: 315–326.
- Hayashi K., Ozawa Y., Fujiwara K., Wakino S., Kumagai H., Saruta T. Role of action of calcium antagonists on efferent arterioles — with special references to glomerular hypertension. *Am. J. Nephrol.* 2003; 23: 229.
- Kloke H.J., Branten A.J., Huysmans F.T. i wsp. Antihypertensive treatment of patient with proteinuric renal diseases. Risks or benefits of calcium channel blockers? *Kidney Int.* 1998; 53: 1559–1573.
- Valentino V.A., Wilson M.D., Weart W., Bakris G.L. A perspective on converting enzyme inhibitors and calcium channel antagonists in diabetic renal disease. *Arch. Intern. Med.* 1991; 151: 2367–2372.
- Bakris G.L., Weir M.R., Secic M., Campbell B., Weiss-McNulty A. Differential effects of calcium antagonists subclasses on markers of nephropathy progression. *Kidney Int.* 2004; 65: 1991–2002.
- Herlitz H., Harris K., Risler T. i wsp. The effects of ACE inhibitor and calcium antagonist on the progression of renal disease: the Nephros Study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001; 16: 2158–2165.
- Smith A.C., Toto R., Bakris G.L. Differential effects of calcium channel blockers on size selectivity of proteinuria in diabetic glomerulopathy. *Kidney Int.* 1998; 54: 889–896.
- Klair S., Levey A.S., Beck G.J. i wsp. for the Modification of Diet in Renal Disease Study Group. The effect of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 877–884.
- Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. i wsp. for the 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: 851–860.
- Agodoa L.Y., Appel L., Bakris G.L. i wsp. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *J. Am. Med. Assoc.* 2001; 285: 2719–2728.
- Bakris G.L., Weir M.R., DeQuatro V. i wsp. Effects of an ACE inhibitor/calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 1998; 54: 1283–1289.
- Bakris G.L., Copley J.B., Vicknair N. i wsp. Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney Int.* 1996; 50: 1641–1650.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Jacek Maniutis  
Katedra i Klinika Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych  
*Collegium Medicum* im. L. Rydygiera w Bydgoszczy,  
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu  
ul. M. Skłodowskiej Curie 9, 85–094 Bydgoszcz  
tel./faks: (052) 585–40–30  
e-mail: nerka@nerka.cpro.pl