

Nefroprotekcjne działanie antagonistów wapnia

Danuta Czarnecka

Ostatnie dekady charakteryzuje obniżenie śmiertelności sercowo-naczyniowej spowodowanej nadciśnieniem tętniczym, natomiast zapadalność na schyłkową niewydolność nerek stale wzrasta [1]. Niewydolność nerek jest jednym z głównych niezależnych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Zahamowanie jej rozwoju wiąże się ze znacznym zmniejszeniem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych zarówno u chorych z nefropatią cukrzycową, jak i niezwiązaną z cukrzycą.

W badaniach klinicznych wykazano, że nadciśnienie i białkomocz są najważniejszymi czynnikami ryzyka nasilenia niewydolności nerek. Działania mające na celu hamowanie rozwoju niewydolności nerek dotyczące leczenia hipotensyjnego obejmują przede wszystkim obniżenie ciśnienia skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*). Udowodniono, że stanowi ono silniejszy czynnik prognostyczny niż ciśnienie rozkurczowe (DBP, *diastolic blood pressure*) lub ciśnienie tętna. Zgodnie z wynikami badania *The Modification of Diet in Renal Disease Study* (MDRD), u osób z nadciśnieniem i niewydolnością nerek ciśnienie skurczowe nie powinno przekraczać 125 mm Hg, a jego obniżanie poniżej tej wartości nie prowadzi do zwiększania częstości niekorzystnych zdarzeń, czyli nie obserwuje się zależności zgodnej z krzywą J [2].

Kolejnymi istotnymi etapami postępowania są: farmakologiczne zahamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA, *renin-angiotensin-aldosterone*), wykazujące działanie nefroprotekcjne niezależnie od obniżenia ciśnienia [3] oraz redukcja białkomoczu do wartości poniżej 1 g/dobę [4].

W dotychczas przeprowadzonych badaniach wykazano, że stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) lub antagonistów receptora angiotensynowego spowalnia progresję nefropatii poprzez wszystkie 3 wymienione wyżej mechanizmy [5]. Wciąż jednak pozostaje niejasne, czy tak często stosowana klasa leków hipotensyjnych, wymieniana w zaleceniach europejskich

jako jedna z 5 klas leków pierwszego rzutu — antagoniści wapnia — wywiera podobne działanie ochronne na nerki.

W swoim artykule Śmigiel-Staszak i wsp. podejmuje tę aktualną problematykę dotyczącą wpływu stosowania antagonistów wapnia na czynność nerek. Ponieważ antagoniści wapnia nie stanowią jednorodnej grupy leków, w artykule odrębnie omówiono pochodne dihydropirydynowe (nifedypina) i niedihydropirydynowe (werapamil, diltiazem). Mimo że skuteczność hipotensyjna obu klas wydaje się podobna, różnią się one pod względem selektywności działania na naczynia, ujemnym działaniem inotropowym, wpływem na powstawanie i przewodzenie pobudzeń w sercu oraz wpływem na rozwój nefropatii.

Wpływ leków z tej grupy na białkomocz badano na wielu modelach zwierzęcych. Wykazano, że pochodne dihydropirydynowe rozszerzały tętniczkę doprowadzającą do kłębuszka nerkowego, powodując zwiększenie ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego. Skutkiem tego było postępujące uszkodzenie kłębuszków nerkowych i rozwój nefropatii. W badaniu *African-American Study of Kidney Disease* (AASK) [6] i badaniu *Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial* (IDNT) [7] pochodna dihydropirydyny — amlodipina, w porównaniu z inhibitorem ACE i antagonistą receptora angiotensynowego, nie hamowała progresji niewydolności nerek oraz nie chroniła przed postępowaniem białkomoczu u pacjentów z nefropatią nadciśnieniową.

W przypadku pochodnych niedihydropirydynowych obserwowano istotne obniżenia ciśnienia tętniczego i białkomoczu, bez zmniejszenia przesączania kłębuszkowego. Dzieje się tak na skutek jednoczesnego rozszerzenia tętniczki doprowadzającej i odprowadzającej, co nie powoduje wzrostu ciśnienia śród-kłębuszkowego i nie zaburza autoregulacji kłębuszków. Wykazano, że leki z grupy niedihydropirydynowych antagonistów wapnia zmniejszały przepuszczalność kłębuszków oraz białkomocz w większym stopniu niż pochodne dihydropirydynowe.

Obecnie nie ulega wątpliwości, że spośród leków hipotensyjnych zdecydowanie najkorzystniej pod względem nefroprotekcji działają inhibitory ACE, ponieważ poza działaniem hipotensyjnym wykazują one największe zmniejszenie białkomoczu przy zachowanej funkcji przesączania kłębuszkowego. W wytycznych *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (K/DOQI) zaleca się, by rozpocząć leczenie od inhibitora ACE lub antagonisty receptora angiotensyny, pamiętając jednak o ich działaniach niepożądanych — przede wszystkim o pogorszeniu funkcji nerek i hiperkaliemii [8].

Autorzy komentowanego artykułu podkreślają, że leki z grupy antagonistów wapnia mogą być stosowane jako drugi lek, uzupełniający leczenie inhibitorem ACE. Potwierdzają to wyniki licznych badań, wskazujące, iż leczenie skojarzone inhibitorami ACE i niedihydropirydynowymi antagonistami wapnia może działać korzystniej na nerki niż stosowanie każdego z tych leków w monoterapii [9]. Antagonistów wapnia (szczególnie pochodnych dihydropirydynowych) nie należy stosować w monoterapii, zwłaszcza że, jak pokazują wyniki badania UKPDS i praktyka kliniczna, osiągnięcie docelowych wartości ciśnienia tętniczego u większości chorych wymaga stosowania leczenia skojarzonego. Oczywiście nie należy nigdy zapominać o postępowaniu nefarmakologicznym — wdrożeniu diety z ograniczeniem podaży białka, soli oraz fosforanów, bez której leczenie farmakologiczne jest z pewnością o wiele mniej skuteczne.

Piśmiennictwo

1. Go A.S., Chertow G.M., Fan D., McCulloch C.E., Hsu C.Y. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351 (13): 1296–1305.
2. Peterson J.C., Adler S., Burkart J.M. i wsp. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann. Intern. Med.* 1995; 123 (10): 754–762.
3. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. i wsp., RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345 (12): 861–869.
4. Wilmer W.A., Rovin B.H., Hebert C.J., Rao S.V., Kumor K., Hebert L.A. Management of glomerular proteinuria: a commentary. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14 (12): 3217–3232.
5. Chua D.Y., Bakris G.L. Clinical implications of blockade of the renin-angiotensin system in management of hypertension. *Contrib. Nephrol.* 2004; 143: 105–116.
6. Wright J.T. Jr, Bakris G., Greene T. i wsp., African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288 (19): 2421–2431.
7. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. i wsp., 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 (12): 851–860.
8. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 43 (5 supl. 1): S1–S290.
9. Lash J.P., Bakris G.L. Effects of ACE inhibitors and calcium antagonists alone or combined on progression of diabetic nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1995; 10 (supl. 9): 56–62.

Adres do korespondencji: dr hab. med. Danuta Czarnecka
I Klinika Kardiologii *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego
ul. Kopernika 17, 31–501 Kraków
tel.: (012) 424–73–00, faks: (012) 421–37–32
e-mail: dczarnecka@interia.pl