

Превенцията на микроалбуминурията – новата цел в терапията при пациентите с артериална хипертония и диабет

Лечението с Tarka осигурява 61% по-нисък риск от поява на микроалбуминурия при пациенти с АХ и диабет - доказателствата от проучването BENEDICT (BERgamo NEphrologic Diabetes Complications Trial)

Нина Петкова

Продуктов мениджър, Abbott Laboratories

Микроалбуминурията е описана за първи път преди 40 години, когато е изказано предположението, че вероятно албуминурията с по-ниски нива от тези, установяващи се при явната протеинурия, е показател за напредването на бъбречното увреждане при пациенти с артериална хипертония и диабет.

В последствие тази концепция е доказана категорично с резултатите на първите проучвания, публикувани преди почти 20 години, документиращи предиктивната стойност на микроалбуминурията.

От тогава до днес микроалбуминурията е все по-често използван в клиничната практика ранен маркер за тежестта на заболяването и неговата прогресия, особено с натрупването на все повече данни, сочещи, че този параметър е сигнал за необходимостта от по-интензивно и агресивно лечение на пациентите с диабет тип 1 и тип 2.

До сега бе известно, че подходящата антихипертензивна терапия ефективно стабилизира и редуцира наличната микроалбуминурия и забавя появата на макроалбуминурия при пациенти с диабет тип 1 и тип 2. При тези пациенти редуцирането на микроалбуминурията и клиничната протеинурия е от важно значение за съхранението на скоростта на гломерулната филтрация, за понижението на мезангиалната пролиферация, удебеляването на гломерулната базална мембрана и прогресията на диабетната гломерулопатия.

Микроалбуминурията е не само първи белег за бъбречно увреждане, но и индикатор за генерализирана ендотелна дисфункция и повишен сърдечно-съдов риск. При пациентите с есенциална хипертония се установява корелация между

наличната микроалбуминурия, повишеното артериално налягане и белезите на увредата на таргетните органи, каквито са левокамерната хипертрофия или нефропатията. Следователно, скринингът за микроалбуминурия би допринесъл не само за дефиниране на бъбречното увреждане, но и за оценка на сърдечно-съдовия риск (табл. 1).

Нормо-албуминурия	Микро-албуминурия	Макро-албуминурия
Екскреция на албумин в урината (UAE) :		
< 30 mg/24h	30 -300 mg/24h	> 300 mg/24h
< 20 µg/min	20-200 µg/min	> 200 µg/min

Табл. 1

Диабетната нефропатия – синдром, включващ системна хипертония, микроалбуминурия и понижаване на скоростта на гломерулна филтрация, е свързана с 20- до 40-кратно повишение 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. Годишната честота на поява на микроалбуминурия като ранен маркер на диабетната нефропатия 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 са от важно значение за забавянето на процесите на бъбречната увреда.

Контролът на артериалната хипертония и нивата на албумин в урината са сред главните цели в лечението на пациентите с диабет и бъбречно увреждане за понижаване на риска от сърдечно-съдови усложнения като миокарден инфаркт, сърдечна недостатъчност и инсулт, както и за понижаване на риска от терминална

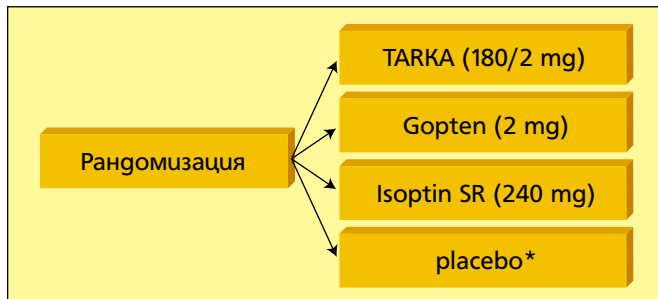
бъбречна недостатъчност. Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим и ангиотензин II-рецепторните антагонисти са с доказана ефективност в това отношение. Калциевите антагонисти от недихидропиридинов тип също редуцират албуминурията и забавят прогресията на бъбречното увреждане. При комбинираното приложение на ACE-инхибитора Gopten (trandolapril) и недихидропиридиновия калциев антагонист Isoptin SR (verapamil SR) се установява тяхното адитивно благоприятно влияние за редукция на албуминурията и забавяне на темпа на понижаване на скоростта на гломерулна филтрация.

Въпросът дали ранното лечение с ACE-инхибитор и недихидропиридинов калциев антагонист би могло ефективно да профилактира появата на микроалбуминурия при нормоалбуминурични пациенти с диабет и хипертония не бе изяснен от проспективно клинично проучване до този момент.

BErgamo NEphrologic DIabetes Complications Trial (BENEDICT) е първото мултицентрово, двойно-сляпо, рандомизирано проучване, чиято цел е да даде решение за ефективната терапия за първична превенция на микроалбуминурията и предотвратяване на диабетната нефропатия.

Цел на BENEDICT

Главната цел на проучването е да докаже, че терапията с TARKA при пациенти с артериална хипертония и диабет тип 2 понижава риска от поява на микроалбуминурия в сравнение със стандартната терапия (placebo) (фиг. 1).



Фиг. 1. Дизайн на проучването BENEDICT.

*placebo – стандартна антихипертензивна терапия (бета-блокери, диуретици, дихидропиридинови калциеви антагонисти, симпатиколитични агенти)

Пациенти:

- 1204 пациенти на възраст ≥ 40 години
- артериална хипертония
- диабет тип 2 с давност не повече от 25 години
- нормоалбуминурия – екскреция на албумин в урината $< 20 \mu\text{g}/\text{min}$, установена в поне 2 от три проби първа сутрешна стерилна урина
- серумен креатинин $\leq 1,5 \text{ mg}/\text{dl}$
- нива на $\text{HbA}_{1c} < 6,5\%$

Артериалната хипертония е дефинирана като САН/ДАН $\geq 130/80 \text{ mmHg}$. Във всяка от сравняваните групи при нужда са включвани допълнителни антихипертензивни медикаменти за постигане на контрол на артериалното налягане с цел изравняване на изходните стойности на АН в сравняваните групи пациенти в проучването.

Диагнозата на диабета е поставена според критериите на СЗО.

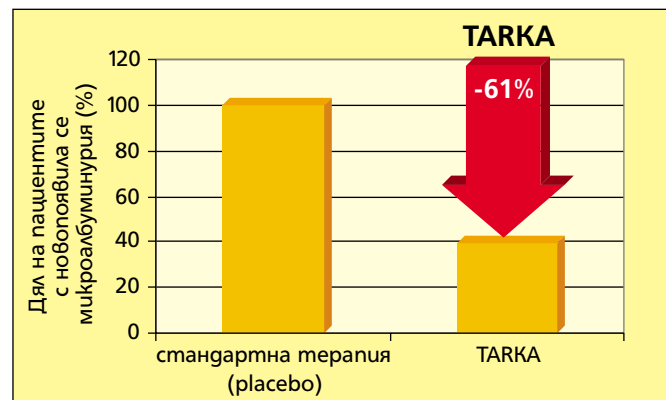
Главната проследена крайна клинична точка в BENEDICT е появата на микроалбуминурия, дефинирана като албуминурия $\geq 20 \mu\text{g}/\text{min}$ в поне две от три последователни проби първа сутрешна стерилна урина, потвърдено след двумесечен период в поне две от три последователни проби първа сутрешна стерилна урина.

Резултатите от BENEDICT

BENEDICT е първото проучване, показващо че за 3,6-годишния период на проследяване появата на микроалбуминурия при пациенти с артериална хипертония и диабет тип 2 може да бъде значимо редуцирана посредством лечение с определена антихипертензивна терапия – терапията с TARKA.

Резултатите от BENEDICT доказват, че при пациенти с хипертония, диабет тип 2 и изходна нормоалбуминурия лечението с TARKA означава по-ефективна първична превенция на микроалбуминурията в сравнение със стандартната терапия (placebo), независимо от понижението на АН и следователно по-висока ефективност в сърдечно-съдовата и бъбречната протекция.

Най-важният резултат от проучването е, че TARKA понижава риска от поява на микроалбуминурия с 61% в сравнение със стандартната терапия (placebo) и следователно забавя напредването на бъбречното увреждане и достигането до терминална бъбречна недостатъчност при пациенти с диабет и хипертония. За периода на проучването персистираща микроалбуминурия



Фиг. 2. TARKA – понижава риска от поява на микроалбуминурия с 61% спрямо стандартната терапия (placebo) при пациенти с АХ и диабет тип 2

се установява при 5,7% от пациентите в групата, лекувана с TARKA, и при 10% в плацебо-групата при изравнени стойности на артериалното налягане (фиг. 2), което показва, че при пациенти с артериална хипертония и нормоалбуминурия благоприятният ефект на TARKA за значимо понижение на риска от микроалбуминурия е независим от ефекта за понижаване на артериалното налягане.

Диабетът засяга повече от 170 милиона пациенти и според данните на СЗО през 2030 г. броят на диабетиците ще се увеличи до 370 милиона. Първи клиничен белег на бъбречната дисфункция при диабет е появата на микроалбуминурия. Смъртността при диабетиците с микроалбуминурия е трикратно по-висока от тази при пациентите с диабет без бъбречно увреждане. Артериалната хипертония и диабетът са двете основни причини за терминалната бъбречна недостатъчност. При пациентите с диабет рискът от ИБС и артериална хипертония е около три пъти по-висок в сравнение с този при недиабетици. При повече от 75% от диабетиците причина за смъртта е сърдечно-съдово заболяване. Смъртността при диабетиците без преживян миокарден инфаркт е еквивалентна на смъртността при недиабетици след миокарден инфаркт. Съдовите промени на микро- и макро-ниво са причина за неадекватна органна перфузия, което води до ИБС и диабетна нефропатия.

За понижаването на сърдечно-съдовия риск при диабетиците от критично значение е стриктният контрол на артериалното налягане.

Резултатите от проучването INVEST доказват, че терапията с TARKA осигурява контрол на артериалното налягане – 71% от пациентите, включени в проучването, са с овладяно артериално налягане – стойности под 140/90 mmHg и 130/85 mmHg при пациентите с диабет и бъбречни заболявания, прицелните стойности, препоръчани от JNC VI.

При повече от 80% от пациентите в INVEST се е наложило прилагане на повече от един антихипертензивен медикамент за постигане на прицелните стойности на налягането, което демонстрира категорично, че монотерапията е недостатъчна за оптимален контрол на налягането при голяма част от пациентите с артериална хипертония.

Проучването INVEST стриктно се придържа в своите цели за контрол на налягането към JNCVI. При високорисковите пациенти с артериална хипертония и исхемична болест на сърцето и придружаващи заболявания - диабет или бъбречни заболявания, е необходимо постигане на още по-ниски стойности на артериалното налягане (130/85 mmHg), като за това е нужен агресивен подход в терапията им.

“Никога досега не сме били свидетели на такава висока степен на контрол на артериалната хипертония, като тази, постигната в проучването INVEST”, каза професор George Bakris, ръководител на Rush Hypertension/Clinical Research Center, Chicago. “Резултатите за контрол на артериалното налягане в INVEST са по-добри от постигнатото във всички проведени до момента клинични проучвания, включително и в проучванията ALLHAT, CONVINCENCE и LIFE, като това важи и за подгрупата пациенти с диабет, където целевите стойности на налягането бяха < 130/85mmHg.”

Резултатите от най-голямото кардиологично проучване при пациенти с артериална хипертония и исхемична болест на сърцето – INVEST, и резултатите от първото проучване за превенция на микроалбуминурията при пациенти с артериална хипертония и диабет – BENEDICT, доказваха, че терапията с TARKA прави контрола на хипертонията постижима цел и паралелно с това – терапията с TARKA осигурява редукция на риска от появата на микроалбуминурия с 61%, а така също и значимо понижение на сърдечно-съдовата смъртност в тази популация пациенти.

