

DETAIL: Telmisartan u Enalapril за нефропротекция

Проучването Diabetics Exposed to Telmisartan And Enalapril (DETAIL) е първата дългосрочна студия, сравняваща ефектите на ангиотензин-рецепторните блокери (АРБ) и АСЕ-инхибиторите при пациенти с хипертония и нефропатия при диабет тип 2 в ранен стадий, която доказва, че ангиотензин-рецепторният блокер telmisartan и АСЕ-инхибиторът enalapril имат съпоставими ренопротективни ефекти в дългосрочен план. То е първото проучване, доказващо, че един ангиотензин-рецепторен блокер предлага ренопротекция, клинически еквивалентна на тази на АСЕ-инхибитор и че добре познатият enalapril не само контролира артериалното налягане, но и гарантира нефропротекция, еквивалентна на тази на АРБ.

Съвременните насоки за лечение на хипертонията в Съединените щати и Европа препоръчват употребата на АСЕ-инхибитори и ангиотензин-рецепторни блокери при пациенти със захарен диабет тип 2 с хипертония и нефропатия. По данни на различни проучвания блокирането на ренин-ангиотензиновата система има не само хипотензивен, но и ренопротективен ефект. Данните за тези независими от понижението на кръвното налягане ефекти при АСЕ-инхибиторите се базират основно на наблюденията при пациенти с диабет тип 1. Няколко проучвания потвърдиха ефикасността на АРБ по отношение на забавянето на прогресията на бъбречното заболяване при пациенти с микроалбуминурия или изразена протеинурия. Резултатите на проучването DETAIL допълват данните за ефикасността на АРБ и обръщат погледа отново към добре проучения enalapril (Renitec).

Дизайн на проучването

Проучването DETAIL сравнява дългосрочните ефекти на telmisartan (Micardis) и enalapril (Renitec) върху бъбречната функция. Забележителното в проучването DETAIL е, че за оценка на общата бъбречна функция се използва нивото на гломерулна филтрация (ГФ). Широко възприето е схващането, че нивото на ГФ е най-добрият критерий за оценка на общата бъбречна функция и основно определя терминалния стадий на бъбречното заболяване. При липса на интервенции нивото на гломерулна филтрация при пациентите с протеинурия е около 10-12 mL/min/1.73 m². Цел на терапията с АСЕ-инхибитор или АРБ е да редуцира нивото на ГФ до по-ниско от 2 mL/min/1.73 m², а така също и да редуцира протеинурията до ниво, по-ниско от 0.5 g/ден.

Включени са общо 250 пациенти, предимно мъже от кавказката раса, със среден индекс на телесната маса 30 kg/m² и средно ниво на ГФ 92 mL/min, с честота на микроалбуминурия 82% и макроалбуминурия – 18%. Болните са били рандомизирани към терапия с enalapril, 10 mg еднократно дневно с титриране до 20 mg след 1 месец, или telmisartan, 40 mg еднократно дневно с титриране до 80 mg след 1 месец. Възможност за редукция на дозата до съответно 10 mg и 40 mg от медикаментите бе приета след 2 месеца. Пациентите на проучването DETAIL са набрани в 39 центъра в 6 европейски страни от 1997 г., като 5-годишното проследяване на последните пациенти приключи в началото на 2004 г.

Резултати

От 250 пациенти, участващи в проучването, 168 го завършват (82 от 120 приемащи telmisartan и 86 от 130 приемащи enalapril). В края на 5-годишния период на проследяване промяната на нивото на ГФ, основен критерий на проучването, е подобна по стойност за всяка от групите: -17.9 mL/min/1.73 m² за групата на telmisartan спрямо -14.8 mL/min/1.73 m² за групата на enalapril (P = NS).

Първоначалната рязка промяна в нивото на гломерулната филтрация, наблюдавана през първата година, се стабилизира в периода между първата и втората година и в двете групи и след 3 година достигна окончателна стойност от около 2 mL/min/1.73 m² за двете групи. Средногодишното понижение на нивото на ГФ бе 3.7 mL/min/1.73 m² за telmisartan и 3.2 mL/min/1.73 m² за enalapril.

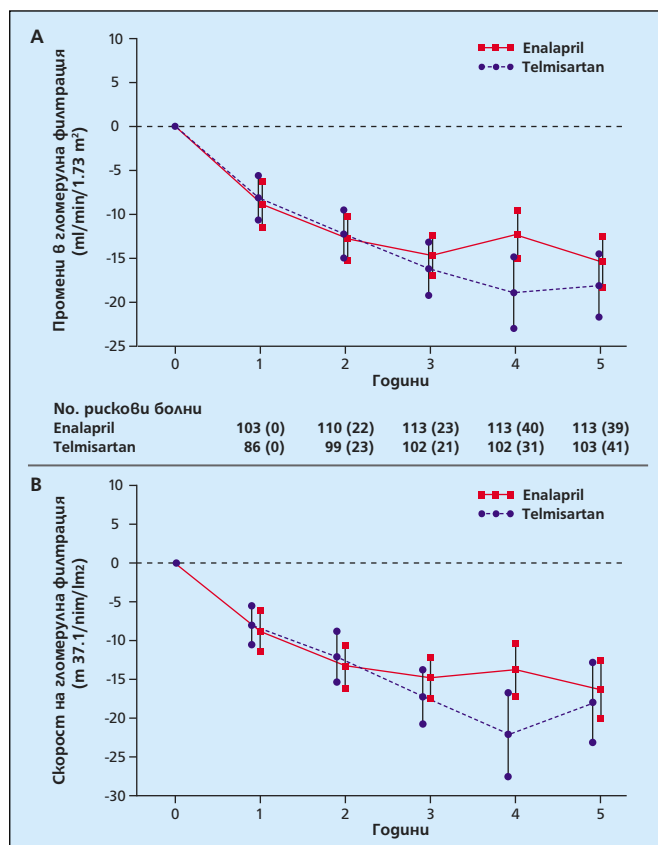
Не са наблюдавани разлики между двете лечебни групи към 5 година по отношение на промените в нивата на серумния креатинин и уринната екскреция на албумин. Не бяха прогнозираны и установени големи различия относно страничните ефекти между групите на enalapril и telmisartan. Нито един пациент не премина в терминален стадий на бъбречна недостатъчност и не се е нуждал от диализа; при нито един пациент серумното ниво на креатинина не е надвишило стойността 200 micromol/L.

Смъртността, отчетена към 5 година, е ниска – по 6 смъртни случая във всяка от групите. 3 от смъртните случаи в групата на telmisartan и 2 в групата на enalapril се дължат на сърдечно-съдови инциденти, като честотата им е по-ниска от очакваната.

Установена е съпоставима антихипертензивна ефикасност на telmisartan и enalapril (фиг. 1) и сходна ефективност на двата медикамента по отношение на редуцията на протеинурията (фиг. 2) при пациенти със средностепенна бъбречна недостатъчност. Приемът на Telmisartan е свързан с по-малко странични ефекти, като особено намалява четотата на кашлицата.

Обсъждане

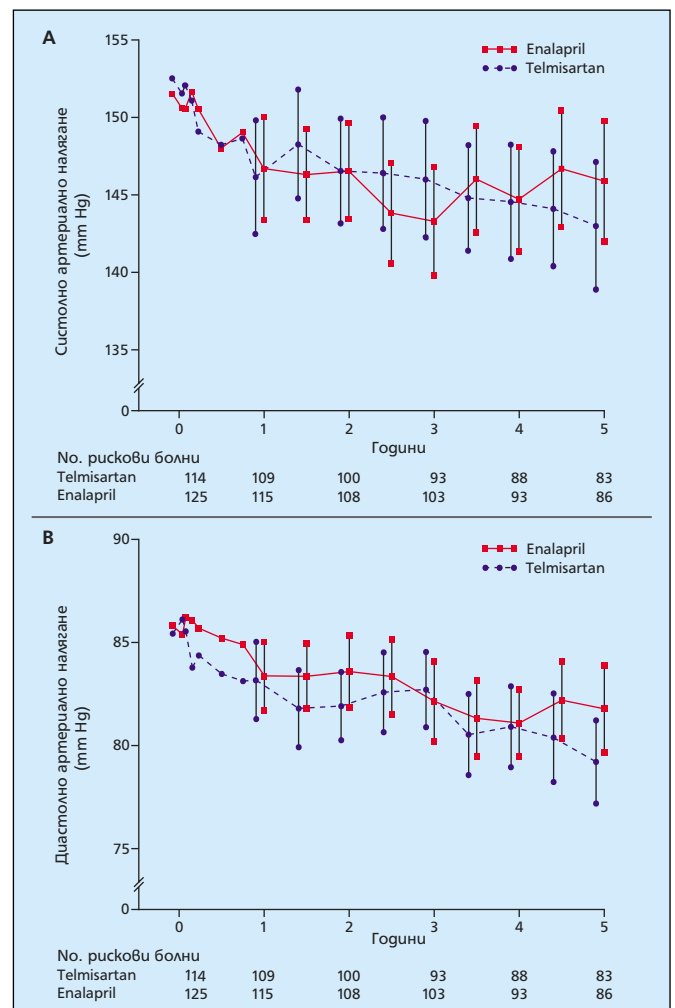
Представителят на Европейското кардиологично дружество проф. **Eberhard Ritz, MD, Университетска болница и Университет на Heidelberg, Германия**, анализира резултатите на проучването DETAIL, което според него попълва празната в знанията ни за терапията на диабета. „Установихме голям напредък в схващанията си за повлияването на диабетната нефропатия“, заяви той. Най-впечатляващият резултат от проучването DETAIL, според проф. Ritz, е незначителната редукция на нивото на ГФ след 4-5-годишна терапия в сравнение с очакваната при пациенти с хипертония. „Независимо че ние не знаем дали ефектът ще бъде дългосрочен, това е най-окуражителният факт“, каза той. Проф. Ritz допълни, че тъй като прицелното кръвно налягане при пациенти с диабетна нефропатия е било понижено (до стойност на систолното кръвно налягане 125 mm Hg) в хода на проучването, биха могли да се очакват и още по-добри резултати.



Фиг. 1. Промени спрямо изходните стойности на скоростта на гломерулна филтрация. Вертикалните линии отразяват стандартното отклонение.

Въпреки че проучването DETAIL потвърди, че употребата на АРБ е сигурна и не по-малко ефективна отколкото на ACE-инхибиторите при тези пациенти, това не се отнася до различията между класовете медикаменти по отношение на нивата на брадикинин, ангиотензин II (особено в тъканите) и АТ₂-рецепторната стимулация, отбелязва проф. Ritz. От особен интерес е дали съществуват различия в ренопротективния потенциал на АРБ и ACE-инхибиторите, особено при високи дози. На дискусия подлежи и въпросът, базиран на проучванията при животни, дали оптималната ренопротективна доза би трябвало да бъде по-висока от дозата, необходима за понижаване на кръвното налягане до прицелните нива. Бе допуснато, че комбинираната терапия с АРБ и ACE-инхибитори би могла да предложи по-добър ренопротективен ефект, особено в късните стадии на заболяването. „Очаква ни още много работа“, заключи проф. Ritz.

По материали
на The New England Journal Of Medicine
Реферирал г-р Б. Георгиев



Фиг. 2. Промени спрямо изходните стойности на систолното и диастолното артериално налягане. Вертикалните линии отразяват стандартното отклонение.