

Ренопротективно дејство антагониста калцијума

Нада Димковић¹, Сениша Димковић²

¹Клиничко одељење за бубрежне болести и метаболичке поремећаје са центром за дијализе, Клиничко-болнички центар „Звездара“, Београд, Србија;

²Клиничко одељење за кардиоваскуларне болести, Клиничко-болнички центар „Звездара“, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Напредовање хроничне слабости бубрега је у највећој мери последица секундарних хемодинамских и метаболичких фактора, као што су интрагломерулска хипертензија и гломерулска хипертрофија. Иако је контрола крвног притиска основни механизам превенције развоја слабости бубрега, инхибитори ангиотензин-конвертујућег ензима (ACE-инхибитори) и блокатори AT1 рецептора за ангиотензин II имају додатне механизме којима остварују превентивно дејство. Стога ови лекови традиционално имају предност у лечењу свих особа с обољењима бубрега, поготову болесника с протеинуријом између 400 и 1000 mg. Иако су раније експерименталне студије указале на ренопротективно дејство антагониста калцијума (блокатора калцијумових канала, калцијумских антагониста), клиничке студије нису потврдиле њихову предност у односу на инхибиторе система ренин-ангиотензин, било да се примењују у виду монотерапије или комбиноване терапије с ACE-инхибиторима. То је објашњено дејством антагониста калцијума преважно на аферентну, али не и на еферентну артериолу, што је имало за последицу интрагломерулску хипертензију. Новије генерације дихидропиридинских антагониста калцијума имају својства дилатирања и еферентне артериоле, те стога немају неповољан утицај на хемодинамику бубрега. Ово је потврђено и клиничким радовима којима је показана ренопротективна улога дихидропиридинских антагониста калцијума који нису били инфериорни у односу на ACE-инхибиторе и који су имали додатно повољно дејство на ренопротекцију када се с њима комбинују. Дејством и на аферентну и на еферентну артериолу, као и другим плеотропним ефектима, дихидропиридински антагонисти калцијума новије генерације изгледа да нуде нове терапијске могућности у заштити бубрега.

Кључне речи: дихидропиридински антагонисти калцијума; ренопротекција; експерименталне студије; клиничке студије

УВОД

Многе експерименталне и клиничке студије су показале да је напредовање хроничне слабости бубрега, независно од њеног узрока, у највећој мери последица секундарних хемодинамских и метаболичких фактора, као што су интрагломерулска хипертензија и гломерулска хипертрофија. Такође, системска хипертензија је независни фактор ризика напредовања хроничне слабости бубрега без обзира на њено порекло. Ризик од отказа рада бубрега троструко је већи код болесника са дијастолним притиском изнад 90 mm Hg у односу на оне код којих је притисак оптимално регулисан [1].

Превенција пропадања бубрега захтева познавање свих фактора ризика и избор одговарајуће терапије, чији се успех најчешће мери смањењем протеинурије и одлагањем отказа рада бубрега. Иако је оптимална контрола крвног притиска основни механизам превенције развоја слабости бубрега [2, 3], инхибитори ангиотензин-конвертујућег ензима (ACEi) и блокатори AT1 рецептора за ангиотензин II (ARBs) имају додатне механизме којима остварују ово дејство [4]. Улога антагониста калцијума (блокатора калцијумових канала, калцијумских антагониста) није јасно дефинисана.

ТРАДИЦИОНАЛНО ЛЕЧЕЊЕ ХРОНИЧНЕ СЛАБОСТИ БУБРЕГА

Од тренутка публикавања студије о улози каптоприла код болесника са дијабетичком нефропа-

тијом 1993. године [5] уврежило се мишљење да блокада система ренин-ангиотензин било с ACEi или ARBs смањује протеинурију, те се саветовала као основна стратегија успоравања напредовања хроничних болести бубрега [6, 7]. У експерименталном моделу каптоприл је нормализовао системску хипертензију и успорио напредовање хроничне слабости бубрега још у раном стадијуму [8]. Према водичима K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative), водич за хипертензију и антихипертензивну терапију код особа с хроничним болестима бубрега саветује примену ACEi, односно ARBs [9]. ACEi су ефикаснији од многих других антихипертензивних лекова по питању успоравања напредовања дијабетичког и недијабетичког оштећења бубрега [10]. Овај ефекат ACEi се уочава и код болесника који немају хипертензију. Показало се да је примена новије генерације ACEi код болесника на хемодијализи праћена ређим компликацијама лечења (хиперкалемије) у односу на традиционалне (еналаприл) [11].

Антипротеинурични ефекат ACEi и ARBs је сличан. Метаанализа рандомизираних студија из 2008. године показала је слично смањење протеинурије у периоду 5-12 месеци примене ARBs и ACEi (1,08; 95% CI 0,96-1,22) [12]. Подаци показују да су ови лекови делотворни у лечењу болесника с одмаклом слабошћу бубрега, на шта указује и студија REIN [13]. Наиме, болесници из групе с најнижом гломерулском филтрацијом (11-33 ml/min/1,73 m²) имали су спорије смањење гломерулске филтрације за 20% и смањење инциденције отказа рада бубрега за 33% [13]. Примена ACEi

се показала делотворном и у педијатријској пракси: примена рамиприла током 18 месеци довела је до значајног смањења крвног притиска, постепеног смањења протеинурије и значајног успоравања пада нивоа гломерулске филтрације код деце [14]. ACEi су се показали корисним у очувању резидуалне функције бубрега чак и код болесника лечених перитонеумском дијализом [15].

Додатна сазнања о улози ACEi потиче из метаанализа [16-19]. Оне су откриле да примена ACEi води од значајног успоравања напредовања слабости бубрега ка отказу рада бубрега, поготово код болесника са систолним крвним притиском већим од 120 mm Hg и повећањем протеинурије изнад 500 mg на дан [17]. Сличне резултате је показала и метаанализа из 2007. године, где су ACEi били ефикасни код болесника с излучивањем протеина већим од 500 mg дневно, али не и код испитаника с мањим степеном протеинурије [19].

Питање комбиноване примене ACEi и ARBs захтева даља разматрања. Неки аутори тврде да комбинација ове две групе лекова изазива већи антипротеинуријски ефекат него монотерапија [12, 20]. Према резултатима метаанализе 14 студија, комбинована терапија је довела до значајно већег смањења протеинурије (18-25%) од монотерапије [12]. Такође, неки болесници слабо подносе максималне дозе ACEi и ARBs услед хипотензије, хиперкалемије или других нежељених ефеката. Код њих примена малих доза ACEi и ARBs може довести до већег антипротеинуријског ефекта него при примени већих доза појединачних лекова. Међутим, резултати студије ONTARGET [21] бацили су ново светло на примену комбиноване блокаде система ренин-ангиотензин код болесника с обољењем бубрега. Ово истраживање је укључило 25.620 испитаника с васкуларним обољењем или дијабетесом и оштећењем органа који су примали један од три терапијска режима: рамиприл, телмисартан или комбинацију ова два лека. Болесници нису имали изражену хипертензију, нити протеинурију. После просечног времена испитивања од 56 месеци показало се да је комбинована терапија дала најнеповољније резултате: испитаници ове групе су имали већи број нежељених догађаја (удвостручење вредности нивоа креатинина у серуму или смртни исход) од болесника друге две групе, а забележено је и веће снижење нивоа гломерулске филтрације него код испитаника на монотерапији. Остаје да се види какав је ефекат примене комбинације ова два лека код особа с хроничним болестима бубрега и хипертензијом, односно протеинуријом.

На основу претходно наведеног може се закључити следеће: стриктна контрола крвног притиска је веома значајна у смањењу напредовања болести бубрега. ACEi и ARBs дају додатно заштитно дејство (независно од антихипертензивног дејства) у односу на друге антихипертензивне лекове код болесника који излучују више од 500-1000 mg беланчевина дневно [19, 22]. ACEi и ARBs не морају бити ефикаснији од других антихипертензивних лекова код болесника без протеинурије и с почетним оштећењем функције бубрега као што је то показано *post hoc* анализом сту-

дије ALLHAT и резултатима две метаанализе [23, 24]. Иако се и ACEi и ARBs могу користити у лечењу особа с хроничним болестима бубрега, више аргумената иде у прилог ACEi [9].

Још једно уврежено мишљење односи се на примену антагониста калцијума код болесника с хроничним обољењима бубрега. Изостанак нефропротективног дејства током примене дихидропиридинских антагониста калцијума (чак и када се додају ACEi ради агресивније контроле крвног притиска) потврђен је студијом REIN-2, која је укључила болеснике без дијабетеса и са средњом протеинуријом од 2,9 g на дан и гломерулском филтрацијом од 35 ml/min [25]. У овој студији испитаницима (укупно 335) који су примали рамиприл (2,5-5 mg дневно) додаван је фелодипин ради достизања нижег циљног крвног притиска (мање од 130/80 mm Hg) у односу на уобичајени (дијастолни притисак нижи од 90 mm Hg). Додавањем фелодипина је постигнут нижи средњи крвни притисак (96,2 према 99,5 mm Hg), али није запажена разлика између група у броју болесника код којих се могло догодити отказивање рада бубрега, нити је било разлике у нивоу гломерулске филтрације и степену протеинурије. Новија метаанализа је показала да је примена ARBs делотворнија од примене амлодипина [12]. То је потврдило претходне ставове о томе да дихидропиридински антагонисти калцијума немају нефропротективно дејство чак и када додатно сниже крвни притисак, што се објашњавало њиховим превасходним дејством на хемодинамику бубрега. Утицањем на аферентну, али не и на еферентну артериолу, они изазивају интрагломерулску хипертензију и напредовање слабости бубрега [26-30].

ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ ПОДАЦИ О РЕНОПРОТЕКТИВНОМ ДЕЈСТВУ АНТАГОНИСТА КАЛЦИЈУМА

И поред контроверзних клиничких налаза, у експерименталном моделу је показано да антагонисти калцијума имају плеотропна дејства којима доприносе заштити бубрега од оштећења услед хипертензије. Показано је да делују на пренос макромолекула кроз мезангијум, умањујући увећање мезангијума услед задржавања макромолекула и смањујући последични одговор на запаљење [31, 32]. Описује се и њихово дејство на митогена својства фактора раста који потичу од тромбоцита и фактора активације тромбоцита који имају своју улогу у оштећењу бубрега услед хипертензије [2]. Антагонисти калцијума смањују мезангијску пролиферацију инхибицијом активирајућег протеина 1 (AP-1) [33] и хелијске трансформације из фазе G1 у фазу C [34]. Они такође модулирају генску транскрипцију која води проинфламаторним променама (синтези интерлеукина 1 β и фактора стимулације колонија гранулоцита и моноцита) [35]. На тај начин супримирају PMA-посредовану активацију нуклеарног фактора капа Б (κ B) у култури хуманих мезангијских хелија [36]. Описано је да антагонисти калцијума могу да

послуже и као „чистачи” слободних радикала кисеоника [37] и да могу успорити унутарћелијске процесе који доводе до њиховог повећаног стварања [38]. Исто тако могу имати директна антиоксидациона својства [39]. Један од важних ефеката антагониста калцијума у експерименталном моделу је дејство на ендотелин 1, снажан вазоконстриктор који учествује у патогенези болести бубрега [40].

Експериментална искуства с новијим антагонистима калцијума пружају додатне информације. Значај различитих дихидропиридинских антагониста калцијума испитиван је у лабораторијским условима код пацова са спонтаном хипертензијом [38]. Експерименталним животињама је даван један од антагониста калцијума у еквивалентној дози (лерканидипин 2,5 mg/kg, манидипин 5 mg/kg или никардипин 3 mg/kg), док су животиње контролне групе примале хидралазин. Ефекат терапије је испитиван преко степена гломерулског оштећења и оштећења еферентне и аферентне артериоле. Микроанатомске технике су показале да антагонисти калцијума смањују излучивање албумина, поправљају гломерулску морфологију и смањују број мезангијских ћелија. Уз то, лерканидипин и манидипин су имали вазодилаторно дејство и на аферентну и на еферентну артериолу. Иста група аутора је показала да нехипертензивне дозе лерканидипина дилатирају еферентну артериолу, смањују број мезангијских ћелија и степен дегенерације тубула [42]. Ово указује на нефропротективни ефекат лека увек када снижење крвног притиска није потребно, нити пожељно.

У наредном раду су приказани детаљнији подаци о дејству антагониста калцијума на микроваскулатуру бубрега. У експерименталним условима запажено је да, за разлику од хидралазина, лерканидипин, манидипин и никардипин смањују дебљину тунике медије. При том је лерканидипин био ефикаснији од манидипина и никардипина по питању деловања на артериоле пречника 50–25 μm , а био је једино ефикасно средство на артериоле пречника мањег од 25 μm . Сличан ефекат је запажен и на адвентицију крвних судова. За разлику од друга два лека, лерканидипин је имао најизраженије дејство на ремоделовање крвних судова пречника 15–50 μm [43].

УТИЦАЈ АНТАГОНИСТА КАЛЦИЈУМА НА ХЕМОДИНАМИКУ БУБРЕГА

Показано је да прва и друга генерација антагониста калцијума делују превасходно на аферентну артериолу, а у значајно мањем степену на еферентну артериолу [26, 27]. На овај начин доводе до интрагломерулске хипертензије, односно напредовања слабости бубрега [28, 29, 30]. Међутим, све је више података да неки антагонисти калцијума делују и на еферентну артериолу. Тако је интравенска примена манидипина код пацова са спонтаном хипертензијом довела до већег пораста протока плазме кроз бубреге него што је био пораст гломерулске филтрације, што је имало за после-

дицу смањење филтрационе фракције [44]. Нилвадипин и ефонидипин могу довести до сличних промена у јачину гломерулске филтрације код људи. Манидипин код људи изазива дилатацију како аферентне, тако и еферентне артериоле.

Механизам дилатације еферентне артериоле путем антагониста калцијума није разјашњен. Помиње се улога азот-оксида и вазодилаторних простагландина, али њихови инхибитори немају утицаја на вазодилатацију еферентне артериоле посредовану ефонидипином [45]. Изгледа да је улога Т-калцијумових канала значајна за овај процес. Показано је да антагонисти калцијумових канала који имају способност блокирања Т-канала, као што су мибефрадил, ефлонидипин, нилвадипин и аранидипин, могу да врше и дилатацију еферентне артериоле [46]. Верује се да блокатори Т-калцијумових канала инхибирају стварање ангиотензина II, што представља механизам који доприноси дилатацији еферентне артериоле [47].

НЕФРОПРОТЕКТИВНО ДЕЈСТВО АНТАГОНИСТА КАЛЦИЈУМА У БОЛЕСТИМА БУБРЕГА

Дејство антагониста калцијума на бубреге се мерило углавном преко утицаја на ниво излучивања албумина (AER) и јачину гломерулске филтрације. Тако је студија која је поредила дуготрајну примену нифедипина код болесника нормалног притиска са дијабетесом тип 1 и микроалбуминуријом показала значајно смањење AER после шест и дванаест месеци, при чему се јачина гломерулске филтрације значајно смањила, док је проток плазме кроз бубрег остао очуван [48]. Резултати студије SYST-EUR су показали ренопротективно дејство антагониста калцијума у односу на плацебо код болесника с хипертензијом. Код групе испитаника лечених нитрендипином (уз додатак еналаприла и хидрохлортијазида по потреби) запажено је смањење инциденције благе слабости бубрега за 64%, односно протеинурије за 33% [49]. Код болесника који су наставили да примају нитрендипин као монотерапију није забележено повећање концентрације креатинина у серуму, док је ниво овог параметра порастао код испитаника лечених хидрохлортијазидом. Подаци из студије INSIGHT су показали да антихипертензивна терапија нифедипином пружа већу нефропротективну заштиту од тијазида [50]. У студији ALLHAT нефропротективно дејство амлодипина било је веће од дејства диуретика или ACEi и онда када је системски крвни притисак био оптимално регулисан [51]. Једина студија која се бавила поређењем верапамила с атенололом код болести бубрега услед дијабетеса показала је спорије опадање клиренса креатинина и веће смањење протеинурије код испитаника који су примали верапамил током 54±6 месеци [52]. Ова разлика се није могла објаснити разликом вредности крвног притиска између посматраних група испитаника.

АНТАГОНИСТИ КАЛЦИЈУМА У ПОРЕЂЕЊУ С ИНХИБИТОРИМА РЕНИН–АНГИОТЕНЗИН КОНВЕРТУЈУЋЕГ ЕНЗИМА

Дихидропиридински антагонисти калцијума

Многе студије су показале да су дихидропиридински антагонисти калцијума инфериорни у односу на ACEi када је у питању нефропротективно дејство мерено микроалбуминуријом, односно протеинуријом. Дуготрајна студија AASK [53], која је укључила Афроамериканце, показала је неповољно дејство антагониста калцијума. Студија ESPERAL је поредила ефекат нифедипина и фозиноприла на болеснике с хипертензијом, примарним обољењем бубрега и узнапредујућим повећањем нивоа креатинина у серуму током претходна 24 месеца [54]. На крају студије протеинурија је смањена код испитаника који су примали фозиноприл, а повећала се код болесника лечених нифедипином. Ово је могућа последица боље контроле систолног крвног притиска, који је био нижи у групи леченој фозиноприлом. Студија J-MIND није потврдила разлику у деловању еналаприла и нифедипина мерено преко напредовања нормоалбуминурије у микроалбуминурију или из микроалбуминурије у протеинурију код особа с хипертензијом оболелих од дијабетеса тип 2 [55].

Недихидропиридински и нови антагонисти калцијума

Показано је да комбинација трандолаприла с верапамилом доводи до већег смањења протеинурије услед нефропатије изазване дијабетесом тип 2 у периоду од 12 месеци него у случају примене само једног од та два лека [56]. Рувико-Гуера (*Rubio-Guerra*) и сарадници [57] су поредили утицај фиксних доза трандолаприла и верапамила с ефектом трандолаприла на протеинурију код болесника нормалног крвног притиска са дијабетес мелитусом тип 2 и протеинуријом већом од 300 mg на дан. Оба терапијска режима су смањила протеинурију, али значајно више код испитаника на комбинованом режиму лечења [57]. С друге стране, студија BENEDICT није показала значајно дејство верапамила у превенцији микроалбуминурије [58]. Студија PROCOPA је поредила смањење протеинурије током примене антагониста калцијума и ACEi у условима једнаког смањења крвног притиска. Значајно смањење протеинурије запажено је код болесника лечених трандолаприлом, односно комбинацијом верапамила и трандолаприла, у односу на групу која је примала само атенолол или само верапамил [59]. Студија TRAVEND је такође у условима једнаког смањења крвног притиска поредила ефекат комбинације два лека на метаболичку контролу и микроалбуминурију код болесника с хипертензијом, дијабетес мелитусом тип 2 и микроалбуминуријом [60]. Резултати су показали да верапамил није појачао антипротеинуријско дејство ACEi. Такође је испитиван утицај примене комбина-

ције верапамила или амлодипина с трандолаприлом у односу на монотерапију трандолаприлом на протеинурију особа с обољењима бубрега без дијабетеса. Није запажена значајна разлика у дејству између наведених терапија [61]. Постоје и подаци о томе да верапамил може да поправи функцију бубрега код болесника с хипертензијом чија је функција била погоршана претходном применом ACEi [62, 63].

Клиничка искуства с применом нових антагониста калцијума дају охрабрујуће податке. Студија DIAL је испитивала делотворност лерканидипина у односу на рамиприл код болесника са благом до умереном хипертензијом, дијабетесом тип 2 и перзистентном микроалбуминуријом [64]. Она је укључила 277 болесника од којих је 91 насумично изабран испитаник одређен да прима лерканидипин (74 болесника завршило студију), а 89 рамиприл (73 болесника завршило студију). У обе групе болесника дошло је до сличног и статистички значајног снижења крвног притиска после 39-52 недеље лечења. Смањење излучивања албумина било је једнако у обе групе, што показује да лерканидипин није био инфериоран у односу на рамиприл (-7,4±65 према -19,7±52,5 µg/min). Процент испитаника код којих је стање микроалбуминурије прерасло у стање протеинурије био је једнак у обе посматране групе. Није се разликовао ни проценат болесника код којих је стање микроалбуминурије прешло у стање нормоалбуминурије (32,8% према 42,4%), као ни проценат испитаника код којих се смањило излучивање албумина за више од 50% (34,2% према 22,2%). Ова студија је показала да се дејство новог антагониста калцијума лерканидипина не разликује значајно од рамиприла када су у питању многи важни параметри оштећења бубрега услед дијабетеса.

Студија ZAFRA је показала позитиван учинак примене дугоделујућег антагонисте калцијума лерканидипина и блокатора система ренин–ангиотензин на протеинурију [65]. Она је обухватила 203 болесника с хроничном слабошћу бубрега (клиренс креатинина мањи од 70 ml/min) који, иако претходно лечени с ACEi (63,4%) или ARBs (36,6%), нису имали циљне вредности крвног притиска препоручене за хроничну слабост бубрега (мање од 130/85 mm Hg). Стога им је у терапију додат лерканидипин у дози од 10 mg. По потреби у лечење је укључиван и трећи антихипертензивни лек, сем диуретика. Након шест месеци испитивања код скоро половине испитаника постигнуте су циљне вредности крвног притиска, а истовремено клиренс креатинина је значајно порастао ($p=0,019$), док се ниво протеинурије значајно смањило ($p=0,015$).

Нефропротективни утицај новијих антагониста калцијума може се објаснити не само дејством на еферентну артериолу и хемодинамику бубрега, већ и другим механизмима. Смањењем интрагломерулског притиска они могу ублажити митогено дејство фактора раста [40] и утицати на пролаз и задржавање макромолекула у мезангијуму бубрега, на инхибицију реналног ефекта ендотелина и смањено стварање слободних радикала кисеоника [66].

ЗАКЉУЧАК

Примена антагониста калцијума код особа с обољењама бубрега и хипертензијом сигурна је терапија без неповољних ефеката на функцију ових органа. Ова група лекова се показала повољнијом од диуретика и бета-блокатора у заштити бубрега од хипертензије, мада су блокатори система ренин–ангиотензин делотворнији када је реч о смањењу протеинурије и превенцији на-

предовања слабости бубрега. Комбинација антагониста калцијума са блокаторима система ренин–ангиотензин може бити додатно корисна по питању нефропротекције него примена монотерапије са *ACEi* или *ARBs*. Новија генерација антагониста калцијума, који имају вазодилаторна својства и на еферентну и на аферентну артериолу гломерула, као и додатна плеотропна својства, изгледа да нуде нове терапијске могућности у заштити бубрега.

ЛИТЕРАТУРА

- Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med.* 1996; 334:13-8.
- Ruilope LM, Campo C, Rodriguez-Artalejo F, Lahera V, Garcia-Robles R, Rodicio JL. Blood pressure and renal function: therapeutic implications. *J Hypertens.* 1996; 14:1259-63.
- Mandhavan S, Stockwell D, Cohen H, Alderman MH. Renal function during antihypertensive treatment. *Lancet.* 1995; 345:749-51.
- Herbette LG, Gaviaraghi G, Tulenko T, Mason RP. Molecular interaction between lacidipine and biological membranes. *J Hypertens Suppl.* 1993; 11:S13-9.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy: the Collaborative Study Group. *N Engl J Med.* 1993; 329:1456-62.
- De Jong PE, Navis G, de Zeeuw D. Renoprotective therapy: titration against urinary protein excretion. *Lancet.* 1999; 345:352-3.
- De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patient with nephropathy. *Circulation.* 2004; 110:921-7.
- Jovanović DB, Jovanović Dj, Varagić J, Dimitrijević J, Dragojlović Z, Djukanović L. Slowing the progression of chronic renal insufficiency with captopril in rats with spontaneous arterial hypertension and adriamycin nephropathy. *Srp Arh Celok Lek.* 2002; 130(3-4):73-80.
- K/DOQI Clinical Practice Guidelines on Hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2004; 43(5 Suppl 1):S1.
- Sarafidis PA, Khosla N, Bakris GL. Antihypertensive therapy in the presence of proteinuria. *Am J Kidney Dis.* 2007; 49:12-26.
- Dimković N, Djordjević T, Popović J, Dimković S, Tirmenštajn-Janković B, Živanović M, et al. Hyperkalemia in hypertensive patients undergoing regular hemodialysis during enalapril and fosinopril therapy. *Srp Arh Celok Lek.* 2006; 134(1-2):44-8.
- Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med.* 2008; 148:30-48.
- Ruggenti P, Perna A, Remuzzi G. ACE inhibitors to prevent end-stage renal disease: When to start and why possibly never to stop: A post hoc analysis of the REIN trial results. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12:2832-7.
- Peco-Antić A, Virijević V, Paripović D, Babić D. Renoprotective effect of ramipril in children with chronic renal failure—the experience of one centre. *Srp Arh Celok Lek.* 2004; 132(Suppl 1):34-8.
- Li PK, Chow KM, Wong TY, Leung CB, Szeto CC. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor on residual renal function in patients receiving peritoneal dialysis. A randomized, controlled study. *Ann Intern Med.* 2003; 139:105.
- Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med.* 2001; 135:73-87.
- Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2003; 139:244-52.
- Mulrow CD, Townsend RR. Guiding lights for antihypertensive treatment in patients with nondiabetic chronic renal disease: proteinuria and blood pressure levels? *Ann Intern Med.* 2003; 139:296-8.
- Kent DM, Jafar TH, Hayward RA, Tighiouart H, Landa M, de Jong P, et al. Progression risk, urinary protein excretion, and treatment effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in nondiabetic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18:1959-65.
- Wolf G, Ritz E. Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease: pathophysiology and indications. *Kidney Int.* 2005; 67:799-812.
- Mann JFE, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people with high vascular risk (ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind controlled trial. *Lancet.* 2008; 371:547-53.
- Maschio G, Alverti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med.* 1996; 334:939-45.
- Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2005; 366:2026-33.
- Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT Jr, Whelton PK, et al. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med.* 2005; 165:936-46.
- Ruggenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, Ene-Iordache B, Turturro M, et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; 365:939-46.
- Carmine PK, Navar LG. Disparate effects of Ca channel blockers on afferent and efferent arteriolar responses to ANG II. *Am J Physiol.* 1989; 256:F1015-20.
- Loutzenhiser R, Epstein M. Renal hemodynamic effect of calcium antagonists. In: Epstein M, Loutzenhiser R, editors. *Calcium Antagonists and the Kidney.* Philadelphia: Hanley & Belfus; 1990. p.33-74.
- Griffin KA, Picken M, Bidani AK. Method of renal mass reduction is a critical determinant of subsequent hypertension and glomerular injury. *J Am Soc Nephrol.* 1994; 4:2023-31.
- Griffin KA, Picken MM, Bidani AK. Deleterious effects of calcium channel blockers on pressures transmission and glomerular injury in rat remnant kidney. *J Clin Invest.* 1995; 96:793-800.
- Griffin KA, Picken MM, Bakris GL, Bidani AK. Class differences in the effects of calcium channel blockers in the rat remnant kidney model. *Kidney Int.* 1999; 55:1849-60.
- Sweeny C, Shultz P, Raj L. Interaction of the endothelium and mesangium in glomerular injury. *J Am Soc Nephrol.* 1990; 1:S13-S20.
- Raj L, Keane W. Glomerular mesangium: Its function and relationship to angiotensin II. *Am J Med.* 1985; 79(Suppl 36):24-30.
- Siguirra T, Imai E, Moriyama T, Horio M, Hori M. Calcium channel blockers inhibit proliferation and matrix production in rat mesangial cells: Possible mechanism of suppression of AP-1 and CREB activities. *Nephron.* 2000; 85:71-80.
- Ono T, Liu N, Kusano H, Nogaki F, Makino T, Muso E, et al. Broad antiproliferative effects of benidipine on cultured human mesangial cells in cell cycle phases. *Am J Nephrol.* 2002; 22:581-6.
- Roth M, Keul R, Emmons LR, Horl WH, Block LH. Manidipine regulates the transcription of cytokine genes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992; 89:4071-5.

36. Hayashi M, Yamaji Y, Nakazato Y, Saruta T. The effects of calcium channel blockers on nuclear factor kappa B activation in the mesangial cells. *Hypertens Res.* 2000; 23:521-5.
37. Fukuo K, Yang J, Yasuda O, Mogi M, Suhara T, Sato N, et al. Nifedipine indirectly upregulates superoxide dismutase expression in endothelial cells via vascular smooth muscle cell-dependent pathways. *Circulation.* 2002; 106:356-61.
38. Lander HR. An essential role for free radicals and derived species in signal transduction. *FASEB J.* 1997; 11:118-24.
39. Van Amsterdam FTM, Roveri A, Maiorino M, Ratti E, Ursini F. Lacidipine: a dihydropyridine calcium antagonist with antioxidant activity. *Free Rad Biol Med.* 1992; 12:183-7.
40. Epstein M. Calcium antagonists and renal protection: emerging perspectives. *J Hypertens.* 1998; 18(Suppl 4):S17-25.
41. Sabbatini M, Leonardi A, Testa R, Vitaioli L, Amenta F. Effect of calcium antagonists on glomerular arterioles in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 2000; 35:775-9.
42. Sabbatini M, Vitaioli L, Boldoni E, Amenta F. Nephroprotective effect of treatment with calcium channel blockers in spontaneously hypertensive rats. *J Pharm Exp Ther.* 2000; 294:948-54.
43. Sabbatini M, Leonardi A, Testa R, Tomassoni D, Vitaioli L, Amenta F. Effect of dihydropyridine-type Ca²⁺ antagonists on the renal arterial tree in spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2002; 39:39-48.
44. Takabatake T, Ohta H, Sasaki T, Satoh S, Ohta K, Ise T, et al. Renal effects of manidipine hydrochloride: A new calcium antagonist in hypertensive patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 1993; 45:321-5.
45. Yokoyama T, Masuda Y, Sakai T, Tanaka S, Tomita K. Effects of NZ-105, a new calcium antagonist, on renal function in anesthetized spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1992; 19:851-6.
46. Masumiya H, Tanaka Y, Tanaka H, Shigenobu K. Inhibition of T-type and L-type Ca²⁺ currents arandipine, a novel dihydropyridine ca²⁺ antagonist. *Pharmacology.* 2000; 61:57-61.
47. Wagner C, Kramer KB, Hinder M, Kieninger M, Kurtz A. T-type and L-type calcium channel blockers exert opposite effects on rennin secretion and renin gene expression in conscious rats. *Br J Pharmacol.* 1998; 124:579-85.
48. Schnack C, Capek M, Banyai M, Kautzky-Willer A, Prager R, Schernthaner G. Long-term treatment with nifedipine reduces urinary albumin excretion and glomerular filtration rate in normotensive type 1 diabetic patients with microalbuminuria. *Acta Diabetol.* 1994; 31:14-8.
49. Voyaki SM, Staessen JA, Thijs L, Wang JG, Efstratopoulos AD, Birkenhager WH, et al. Follow-up of renal function in treated and untreated older patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens.* 2001; 19:511-9.
50. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet.* 2000; 356:366-72.
51. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: The Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002; 288:2981-97.
52. Bakris GL, Mangrum A, Copley JB, Vicknair N, Sadler R. Effect of calcium channel or β -blockade on the progression of diabetic nephropathy in African Americans. *Hypertension.* 1997; 29:744-50.
53. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, Beck G, Bourgoignie J, Briggs JP, et al. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001; 285(21):2774-6.
54. Marin R, Ruilope LM, Aljama P, Aranda P, Segura J, Diez J, on behalf of the investigators of the ESPIRAL Study. A random comparison of fosinopril and nifedipin GITS in patients with primary renal disease. *J Hypertens.* 2001; 19:1871-6.
55. Baba S, J-Mind Study Group. Nifedipine and enalapril equally reduce the progression of nephropathy in hypertensive type 2 diabetics. *Diabetes Res Clin Pract.* 2001; 54(3):191-201.
56. Bakris GL, Weir RM, DeQuattro V, McMahon FG. Effects of an ACE inhibitor/calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 1998; 54:1283-9.
57. Rubio-Guerra AF, Arceo-Navarro A, Vargas-Ayala G, Rodriguez-Lopez L, Lozano-Nuevo JJ, Gomez-Harper CT. The effect of trandolapril and its fixed-dose combination with verapamil on proteinuria in normotensive adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27:1688-91.
58. Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2004; 351:1941-51.
59. The PROCOPA Study Group. Dissociation between blood pressure reduction and fall in proteinuria in primary renal disease: A randomized doubleblind trial. *J Hypertens.* 2002; 20:729-37.
60. Fernandez R, Garcia Puig J, Rodriguez Perez JC, Garrido J, Redon J, on behalf of the TRAVEND Study Group. Effect of two antihypertensive combination on metabolic control in type-2 diabetic hypertensive patients with albuminuria. A randomized, double-blind study. *J Human Hypertens.* 2001; 15:849-56.
61. Boero R, Rollino C, Massara C, Berto IM, Perosa P, Vagelli G, et al. The verapamil versus amlodipine in non-diabetic nephropathies treated with trandolapril (VVANNTT) study. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42:67-75.
62. Bitar R, Flores O, Reverte M, Lopez-Novoa JM, Macias JF. Beneficial effect of verapamil added to chronic ACE inhibitor treatment on renal function in hypertensive elderly patients. *Int Urol Nephrol.* 2000; 32(1):165-9.
63. Macias JF, Fernandez R, Calvo C, Grande J, Herrera J, Bustamante J, et al. Verapamil reverts acute renal impairment induced by angiotensin II converting enzyme inhibitor. *Ren Fail.* 2003; 25:727-37.
64. Dalla Vestra M, Pozza G, Mosca A, Grazioli V, Lapolla A, Fioretto P, et al. Effect of lecanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive type II diabetic patients with microalbuminuria: DIAL Study (diabete, hypertension, albuminuria, lecanidipine). *Diab Nutr Metab.* 2004; 17:259-66.
65. Robles NR, Ocon J, Gomez Campdera F, Manjon M, Pastor L, Herrera J, et al. Lecanidipine in chronic renal failure patients: The ZAFRA Study. *Ren Fail.* 2005; 27:73-80.
66. Schultz P, Raji L. Inhibition of human mesangial cell proliferation by calcium channel blockers. *Hypertension.* 1990; 15(Suppl 1):76-80.

Renoprotective Effect of Calcium Channel Blockers

Nada Dimković¹, Siniša Dimković²

¹Department of Nephrology and Metabolic Disorders with Dialysis Centre, Clinical Medical Centre "Zvezdara", Belgrade, Serbia;

²Department of Cardiovascular Diseases, Clinical Medical Centre "Zvezdara", Belgrade, Serbia

SUMMARY

The advancing chronic renal failure is at most the consequence of secondary haemodynamic and metabolic factors as intraglomerular hypertension and glomerular hypertrophy. Although tight blood pressure control is the major preventive mechanism for progressive renal failure, ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers have some other renoprotective mechanisms beyond the blood pressure control. That is why these two groups of antihypertensive drugs traditionally have advantages in treating renal patients especially those with proteinuria over 400-1000 mg/day. Even if earlier experimental studies have shown renoprotective effect of calcium channel blockers, later clinical studies did not prove that calcium channel blockers have any advantages in renal protection over ACE inhibitors given as monotherapy or in combination with ACE inhibitors. It was explained by action of calcium channel blockers on

afferent but not on efferent glomerular arterioles; a well known mechanism that leads to intraglomerular hypertension. New generations of dihydropyridine calcium channel blockers can dilate even efferent arterioles not causing unfavorable haemodynamic disturbances. This finding was confirmed in clinical studies which showed that renoprotection established by calcium channel blockers was not inferior to that of ACE inhibitors and that calcium channel blockers and ACE inhibitors have additive effect on renoprotection. Newer generation of dihydropyridine calcium channel blockers seem to offer more therapeutic possibilities in renoprotection by their dual action on afferent and efferent glomerular arterioles and, possibly by other effects beyond the blood pressure control.

Keywords: dihydropyridine calcium channel blockers; nephroprotection; experimental studies; clinical studies