

.....  
**Διαβητική νεφροπάθεια 2002**  
**Ποια είναι η καταλληλότερη**  
**αντιυπερτασική αγωγή;**  
.....

Λόγω των προφανών κοινωνικών και οικονομικών επιπτώσεών της, η νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου αποτελεί ένα από τα σοβαρότερα προβλήματα δημόσιας υγείας που αντιμετωπίζουν οι αναπτυγμένες χώρες. Στις ΗΠΑ, ο αριθμός των ασθενών που υποβάλλονται σε χρόνια εξωνεφρική κάθαρση έχει σχεδόν διπλασιαστεί μέσα στα τελευταία δέκα χρόνια. Η αύξηση αυτή αποδίδεται σχεδόν εξ ολοκλήρου στην αύξηση του αριθμού των περιπτώσεων διαβήτη τύπου 2.<sup>1</sup> Πράγματι, στη χώρα αυτή ο διαβήτης αποτελεί την πρώτη σε σειρά συχνότητας αιτία ένταξης σε πρόγραμμα εξωνεφρικής κάθαρσης και οι διαβητικοί ασθενείς, η μεγάλη πλειονότητα των οποίων πάσχουν από διαβήτη τύπου 2, αποτελούν το ένα τρίτο περίπου του συνόλου των ασθενών που υποβάλλονται σε χρόνια εξωνεφρική κάθαρση. Στην Ευρώπη, σύμφωνα με το μητρώο της Ευρωπαϊκής Νεφρολογικής Εταιρείας (EDTA-ERA Registry), τα αντίστοιχα ποσοστά είναι μικρότερα (10–20%, ανάλογα με τη χώρα).<sup>2</sup> Στη χώρα μας, η τελευταία δημοσιευμένη στατιστική υπολόγιζε το ποσοστό των διαβητικών ασθενών σε 10,2% του συνόλου των υποβαλλομένων σε χρόνια εξωνεφρική κάθαρση νεφροπαθών.<sup>3</sup> Ας σημειωθεί ότι, σε μερικές ευρωπαϊκές χώρες, οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 εξακολουθούν να αποτελούν την πλειονότητα των υποβαλλομένων σε εξωνεφρική κάθαρση διαβητικών. Ωστόσο, ακόμα και στις ευρωπαϊκές χώρες, με την πάροδο του χρόνου παρατηρείται αύξηση του αριθμού των υποβαλλομένων σε εξωνεφρική κάθαρση διαβητικών και η αύξηση αυτή οφείλεται σχεδόν εξ ολοκλήρου στην αύξηση των περιπτώσεων διαβήτη τύπου 2. Τα πιο πάνω δεδομένα, σε συνδυασμό με το γεγονός ότι ο αριθμός των μεταμοσχεύσεων νεφρού παρουσιάζει στασιμότητα, κάνουν προφανή τη ση-

μασία της πρόληψης της νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου, γενικότερα, και του τελικού σταδίου της διαβητικής νεφροπάθειας, ειδικότερα. Αυτό ισχύει κατά μείζονα λόγο για τη χώρα μας, που, όσον αφορά τον ετήσιο αριθμό μεταμοσχεύσεων νεφρού, βρίσκεται στην τελευταία θέση μεταξύ των χωρών της Ευρωπαϊκής Ένωσης (15,4 ανά εκατομμύριο πληθυσμού το 1999, έναντι, π.χ., αντίστοιχου ποσοστού 52,5 για την Αυστρία).<sup>4</sup>

Η σημασία της αντιυπερτασικής αγωγής στην προστασία του νεφρού από τις συνέπειες του διαβήτη έχει αναγνωριστεί εδώ και 20 περίπου χρόνια, δηλαδή, πολύ πριν τεκμηριωθεί η αντίστοιχη σημασία της γλυκαιμικής ρύθμισης.<sup>5</sup> Οι πρώτες διαπιστώσεις αφορούσαν το διαβήτη τύπου 1, επειδή, σε αντίθεση με ό,τι συμβαίνει στο διαβήτη τύπου 2, σ' αυτόν η επίδραση του διαβήτη στο νεφρό είναι αμιγής (δεν συνδυάζεται, δηλαδή, με την επίδραση άλλων παραγόντων, όπως είναι η υπέρταση και η ηλικία), η δε φυσική πορεία της διαβητικής νεφροπάθειας είναι προβλέψιμη. Τα τελευταία, όμως, χρόνια συνέβησαν οι εξής αξιοσημείωτες εξελίξεις: (α) Κλινικές μελέτες με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ΑΜΕΑ) προσέφεραν ενδείξεις για το ότι η κατηγορία αυτή των αντιυπερτασικών φαρμάκων είναι ενδεχόμενο να εξασφαλίζει νεφροπροστασία πέραν αυτής που θα μπορούσε να αποδοθεί στην ελάττωση της αρτηριακής πίεσης. (β) Η αναγνώριση του μεγέθους του προβλήματος δημόσιας υγείας, που συνιστά ο διαβήτης τύπου 2, οδήγησε στην επικέντρωση κλινικών μελετών στη νεφροπάθεια του διαβήτη τύπου 2. (γ) Τα εντυπωσιακά αποτελέσματα της μελέτης HOT έκαναν πρόδηλη την ανάγκη επίτευξης χαμηλών στόχων πίεσης στους διαβητικούς ασθενείς. (δ) Η ανακάλυψη των ανταγωνιστών των υποδοχέων ΑΤ<sub>1</sub> της αγγειοτασίνης (ΑΥΑ) μετέστρεψε το ενδιαφέρον των φαρμακευτικών εταιρειών-χορηγών πολυκεντρικών κλινικών μελετών από τους ΑΜΕΑ στη νέα αυτή κατηγορία φαρμακευτικών μέσων αποκλεισμού του άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΑ). Αυτός ο καταγισμός νέων πληρο-

φοριών ήταν αναπόφευκτο να δημιουργήσει σύγχυση στους μη ειδικούς, δηλαδή στους πολυάσχολους γενικούς γιατρούς ή παθολόγους, που αντιμετωπίζουν στην καθημερινή πράξη το μεγαλύτερο μέρος των διαβητικών ή και υπερτασικών ασθενών της κοινότητας. Το πρόβλημα γίνεται, άλλωστε, μεγαλύτερο από το γεγονός ότι τα πολύ αξιολογικά αποτελέσματα πρόσφατων μεγάλων κλινικών μελετών δεν έχουν ακόμα διαμορφωθεί σε κατευθυντήριες οδηγίες (guidelines). Στόχος των συγγραφέων του παρόντος άρθρου είναι να προσφέρουν στο μέσο κλινικό γιατρό σαφείς συστάσεις, βασισμένες στην κωδικοποίηση των πιο αξιόπιστων τρεχουσών ενδείξεων.

### Οι ΑΜΕΑ στη διαβητική νεφροπάθεια

Ο αποκλεισμός του άξονα ΡΑΑ με τους ΑΜΕΑ έχει αναγνωριστεί ως πρώτης γραμμής αντιυπερτασική θεραπεία στη διαβητική νεφροπάθεια και ως τέτοια περιλαμβάνεται στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες για την υπέρταση.<sup>6</sup> Τα κυριότερα δεδομένα που υποστηρίζουν τη σχετική ένδειξη προέρχονται από μελέτες σε ασθενείς με νεφροπάθεια διαβήτη τύπου 1<sup>7,8</sup> ή σε μη διαβητικούς νεφροπαθείς<sup>9-11</sup> ή σε μικτές σειρές, δηλαδή ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, μέρος των οποίων ήταν διαβητικοί.<sup>12</sup> Οι τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, που αφορούν αποκλειστικά ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, είναι σχετικά περιορισμένες σε αριθμό και σε μέγεθος.<sup>13-17</sup> Επομένως, η ευρεία αποδοχή των ΑΜΕΑ, ως προτιμητέων αντιυπερτασικών φαρμάκων στη νεφροπάθεια του διαβήτη τύπου 2, υπήρξε σε μεγάλο βαθμό αποτέλεσμα προέκτασης των αποτελεσμάτων που έχουν προκύψει από την εφαρμογή τους σε ασθενείς με νεφρική νόσο ποικίλης αιτιολο-

γίας, με άλλα λόγια αποτέλεσμα της επαγωγικής λογικής (inferential reasoning),<sup>18</sup> σύμφωνα με την οποία γίνεται αποδεκτή ως αξίωμα η άποψη ότι η νεφροπροστατευτική αποτελεσματικότητα αυτής της κατηγορίας των αντιυπερτασικών παραγόντων είναι η ίδια, ανεξάρτητα από τον τύπο της νεφροπάθειας.

Νεότερα δεδομένα:

Οι ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτασίνης στη διαβητική νεφροπάθεια

Το 2001 ήταν μια σημαντική χρονιά για τη νεφροπάθεια του διαβήτη τύπου 2. Μέσα σ' αυτόν το χρόνο, δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα δύο μελετών έκβασης από την εφαρμογή ΑΥΑ σε ασθενείς με νεφροπάθεια διαβήτη τύπου 2 (RENAAL<sup>19</sup> και IDNT<sup>20</sup>) και μιας μελέτης από την εφαρμογή ΑΥΑ σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, που ως μόνη εκδήλωση από τους νεφρούς είχαν τη μικρολευκωματινουρία (IRMA II).<sup>21</sup> Τα βασικά στοιχεία των μελετών αυτών παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Στον ίδιο πίνακα παρατίθενται και τα στοιχεία μιας ακόμα μικρότερης μελέτης, που διεξήχθη σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και μικρολευκωματινουρία (MARVAL).<sup>22</sup> Η μελέτη αυτή συμπληρώνει τα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα των προηγούμενων, αφού, σε αντίθεση με την IRMA II, περιλαμβάνει και νορμοτασικούς αρρώστους και ομάδα ελέγχου υπό δραστική θεραπεία. Όπως φαίνεται από τον πίνακα, τα χαρακτηριστικά των αρρώστων που μελετήθηκαν ήταν αντιστοίχως συγκρίσιμα. Μελετήθηκαν υπερτασικά άτομα με αρρυθμία στη πίεση, κυρίως συστολική, αλλά και νορμοτασικά άτομα. Χρησιμοποιήθηκαν τρεις διαφορετικοί ΑΥΑ σε σύγκριση είτε με εικονικό φάρμακο, ώστε να αναδειχθεί η «καθαρή» επίδρασή τους, είτε με τον ανταγωνιστή ασβεστίου αμλοδιπίνη.

**Πίνακας 1.** Συγκριτικά χαρακτηριστικά μελετών με ανταγωνιστές των υποδοχέων ΑΤ<sub>1</sub> της αγγειοτασίνης στο διαβήτη τύπου 2 με νεφροπάθεια<sup>19,20</sup> ή μικρολευκωματινουρία.<sup>21,22</sup>

	RENAAL <sup>19</sup>	IDNT <sup>20</sup>	IRMA II <sup>21</sup>	MARVAL <sup>22</sup>
Ανταγωνιστές υποδοχέων ΑΤ <sub>1</sub> αγγειοτασίνης (mg/ημέρα)	Λοσαρτάνη (50–100)	Ιρβεσαρτάνη (300)	Ιρβεσαρτάνη (150, 300)	Βαλοσαρτάνη (80)
Ομάδα ελέγχου (mg/ημέρα)	Εικονικό φάρμακο	Εικονικό φάρμακο, αμλοδιπίνη (10)	Εικονικό φάρμακο	Αμλοδιπίνη (5)
Αριθμός αρρώστων	1510	1550	600	332
Παρακολούθηση	3,4 έτη	4,5 έτη	24 μήνες	6 μήνες
Ηλικία (έτη)	60	60	58	59
Νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη ορού)	κ.φ. ή ↓ (1,9 mg/dL)	κ.φ. ή ↓ (1,7 mg/dL)	κ.φ.	κ.φ.
Πρωτεϊνουρία	>300 mg/24ωρο	>900 mg/24ωρο	20–200 μg/min	20–200 μg/min
Υπέρταση	±	+	+	±
Αρτηριακή πίεση (mmHg)	153/82	156/85	153/91	148/86

Στις μελέτες που αφορούσαν ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και νεφροπάθεια, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση (α) της λευκωματουρίας (περίπου κατά 35%), (β) του ρυθμού έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας και της πιθανότητας ένταξης σε πρόγραμμα εξωνεφρικής κάθαρσης (περίπου κατά 30–35%), αλλά και (γ) της πιθανότητας πρωτογενούς εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας (περίπου κατά 30%).<sup>19,20</sup> Στις μελέτες που αφορούσαν διαβητικούς τύπου 2 με μικρολευκωματινουρία, παρατηρήθηκαν (α) μεγάλη μείωση της μικρολευκωματινουρίας (περίπου κατά 50%), (β) μεγάλη μείωση της πιθανότητας εξέλιξης σε νεφροπάθεια (περίπου κατά 70%) και (γ) εξαφάνιση της μικρολευκωματινουρίας στο 1/3 περίπου των αρρώστων.<sup>21,22</sup> Η ευεργετική δράση των ΑΥΑ ήταν δοσοεξαρτώμενη, αλλά και σημαντικά μεγαλύτερη από την αντίστοιχη της αμλοδιπίνης, ώστε να μην μπορεί να αποδοθεί εξ ολοκλήρου στην επίδραση των φαρμάκων στην αρτηριακή πίεση.

#### Ανταγωνιστές ασβεστίου έναντι ΑΜΕΑ στη διαβητική νεφροπάθεια

Πολλές μελέτες έχουν προσπαθήσει να συγκρίνουν τη νεφροπροστατευτική δράση των ανταγωνιστών ασβεστίου με την αντίστοιχη των ΑΜΕΑ, τόσο σε διαβητικούς, όσο και σε μη διαβητικούς ασθενείς.<sup>23</sup> Οι περισσότερες από αυτές χαρακτηρίζονται από μικρό μέγεθος δείγματος και για το λόγο αυτό δεν είναι πειστικό το ότι τα αποτελέσματά τους είναι αντιφατικά. Αρκετές μετα-αναλύσεις έχουν προσπαθήσει να εξουδετερώσουν το ανωτέρω μειονέκτημα. Σε μια από αυτές, αναλύθηκαν τα αποτελέσματα 41 μελετών, στις οποίες η αντιλευκωματουρική δράση ενός ΑΜΕΑ είχε συγκριθεί με την αντίστοιχη κάποιου άλλου αντιυπερτασικού φαρμάκου.<sup>24</sup> Οι μισοί περίπου από το σύνολο των 1.124 ασθενών, που είχαν περιληφθεί στις μελέτες, έπασχαν από διαβητική νεφροπάθεια. Η ανάλυση έδειξε ότι, παρά το ισότιμο αντιυπερτασικό αποτέλεσμα, η μέση αντιλευκωματουρική δράση των ΑΜΕΑ ήταν σημαντικά μεγαλύτερη από την αντίστοιχη των φαρμάκων σύγκρισης, στα οποία περιλαμβάνονταν ανταγωνιστές ασβεστίου (διυδροπυριδίνες και μη διυδροπυριδίνες), β-αποκλειστές και θειαζιδικά διουρητικά. Σε άλλη μετα-ανάλυση 14 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, από τις οποίες οι 12 περιελάμβαναν διαβητικούς ασθενείς, ελάττωση της λευκωματουρίας και βελτίωση της σπειραματικής διήθησης διαπιστώθηκε στους ασθενείς που έπαιρναν ΑΜΕΑ ή μη διυδροπυριδινικούς ανταγωνιστές ασβεστίου, αλλά όχι σε όσους έπαιρναν διυδροπυριδίνες ή άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα.<sup>25</sup> Τέλος, αξίζει να ση-

μειωθεί ότι μια πρόσφατη μελέτη (AASK), που συνέκρινε τη νεφροπροστατευτική δράση ενός ΑΜΕΑ (ραμιπρίλης) με την αντίστοιχη μιας διυδροπυριδίνης (αμλοδιπίνης), σε μαύρους Αμερικανούς με υπέρταση και νεφροσκλήρυνση, διακόπηκε πρόωρα, επειδή σε προγραμματισμένη ενδιάμεση ανάλυση διαπιστώθηκε σημαντικά μεγαλύτερη νεφροπροστασία από τη ραμιπρίλη συγκριτικά με την αμλοδιπίνη.<sup>11</sup>

#### ΑΜΕΑ ή ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτασίνης στη διαβητική νεφροπάθεια;

Προς το παρόν δεν υπάρχουν μελέτες έκβασης που να συγκρίνουν ΑΜΕΑ με ΑΥΑ σε αρρώστους με διαβητική νεφροπάθεια. Όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, τα δεδομένα από την εφαρμογή των ΑΥΑ στη νεφροπάθεια που προκαλεί ο διαβήτης τύπου 2 είναι κατά πολύ ισχυρότερα από τα αντίστοιχα που αναφέρονται στους ΑΜΕΑ. Απ' την άλλη μεριά, οι ΑΥΑ δεν έχουν ακόμα μελετηθεί –και ενδεχομένως δεν θα μελετηθούν ποτέ– στη νεφροπάθεια του διαβήτη τύπου 1. Μήπως, λοιπόν, σύμφωνα με τις επιταγές της «βασισμένης σε ενδείξεις Ιατρικής» (evidence-based medicine), θα έπρεπε να χορηγούνται ΑΜΕΑ στη νεφροπάθεια του διαβήτη τύπου 1 και ΑΥΑ στη νεφροπάθεια του διαβήτη τύπου 2; Φυσικά, το ερώτημα αυτό θα ήταν απλώς ρητορικό, αν οι δύο αυτές κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων δεν διέφεραν αξιολογικά μεταξύ τους ως προς την κλινική τους αποτελεσματικότητα. Πρόσφατα, όμως, δεδομένα υποδηλώνουν ότι ο συνδυασμός ΑΜΕΑ και ΑΥΑ προσφέρει επιπρόσθετη αντιυπερτασική δράση σε υπερτασικά άτομα,<sup>26</sup> επιπρόσθετη καρδιαγγειακή προστασία σε αρρώστους με καρδιακή ανεπάρκεια<sup>27</sup> και επιπρόσθετη αντιυπερτασική, αλλά και αντιλευκωματουρική δράση σε υπερτασικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.<sup>28</sup> Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι ορισμένοι άρρωστοι ανταποκρίνονται σε αντιυπερτασική θεραπεία με ΑΜΕΑ, αλλά όχι σε ΑΥΑ και αντιστρόφως.<sup>29</sup> Τα δεδομένα αυτά οδηγούν στο συμπέρασμα ότι, αν και μεταξύ ΑΜΕΑ και ΑΥΑ υπάρχουν σημαντικές ομοιότητες, αφού και οι δύο δρουν στο ίδιο σύστημα (ΡΑΑ), αξιολογικές διαφορές που αφορούν το μηχανισμό δράσης τους αποκτούν, πέραν της θεωρητικής, και πρακτική κλινική σημασία.

#### Αποκλεισμός του άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης και νεφρική ανεπάρκεια

Συχνά, η χορήγηση τόσο ΑΜΕΑ, όσο και ΑΥΑ σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια έχει ως αποτέλεσμα

μικρή αύξηση της κρεατινίνης του ορού, σε σύγκριση με τις τιμές πριν από την έναρξη της θεραπείας. Η αύξηση αυτή δεν υπερβαίνει συνήθως το 20%. Σε περιπτώσεις μεγαλύτερης αύξησης της κρεατινίνης του ορού, πρέπει να διερευνάται το ενδεχόμενο της αμφοτερόπλευρης στένωσης της νεφρικής αρτηρίας ή της σημαντικής μείωσης του ενδαγγειακού όγκου (συνήθως λόγω της χορήγησης διουρητικών). Η μη χορήγηση των φαρμάκων που αποκλείουν τον άξονα ΡΑΑ με τη δικαιολογία ότι η κρεατινίνη του ορού είναι αυξημένη ή η διακοπή της χορήγησής τους, επειδή η κρεατινίνη του ορού παρουσιάζει μικρή αύξηση, είναι λανθασμένες ενέργειες και, κατά συνέπεια, πρέπει να αποφεύγονται. Η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας αποτελεί ένδειξη και όχι αντένδειξη για τη χορήγηση ΑΜΕΑ ή ΑΥΑ.

### Η σημασία της επιθετικής μείωσης της αρτηριακής πίεσης

Όλες οι μείζονες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων των θειαζιδικών διουρητικών,<sup>30</sup> των β-αποκλειστών,<sup>31</sup> των ΑΜΕΑ<sup>31</sup> και των ανταγωνιστών ασβεστίου,<sup>32</sup> έχουν αποδειχθεί εξαιρετικά αποτελεσματικές στην καρδιαγγειακή προστασία σε υπερτασικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Στη μελέτη SHEP,<sup>30</sup> τα θειαζιδικά διουρητικά υπήρξαν ιδιαίτερα επιτυχή στην πρόληψη των καρδιαγγειακών επιπλοκών στους μη διαβητικούς υπερτασικούς με μεμονωμένη συστολική υπέρταση, ενώ στους διαβητικούς η καρδιαγγειακή προστασία από τα διουρητικά ήταν ακόμα μεγαλύτερη. Στη μελέτη UKPDS,<sup>31</sup> 758 άρρωστοι που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα με χαμηλότερο στόχο-πίεση υποβλήθηκαν σε αντιυπερτασική αγωγή με ΑΜΕΑ (καπτοπριλη) ή β<sub>1</sub>-αποκλειστή (ατενολόλη). Αν και η καπτοπριλη ήταν καλύτερα ανεκτή, δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των δύο φαρμάκων ως προς την πρόληψη των καρδιαγγειακών επιπλοκών. Εντυπωσιακά ήταν και τα αποτελέσματα της μελέτης HOT στην υποομάδα των 1.500 διαβητικών υπερτασικών,<sup>32</sup> που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με βάση έναν ανταγωνιστή ασβεστίου (φελοδιπίνη). Στην ομάδα με στόχο διαστολικής πίεσης  $\leq 80$  mmHg παρατηρήθηκε μείωση του κινδύνου για έμφραγμα μυοκαρδίου κατά 50% και για εγκεφαλικό επεισόδιο κατά 30% μεγαλύτερη σε σύγκριση με την ομάδα, στην οποία ο στόχος ήταν  $\leq 90$  mmHg. Αν και οι διαφορές αυτές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές, προφανώς λόγω του σχετικά μικρού αριθμού επεισοδίων στις υποομάδες αυτές, ο κίνδυνος για μείζον ή θανατηφόρο καρδιαγγειακό επεισόδιο ήταν μικρότερος κατά 50% και 65%, αντιστοίχως,

στην ομάδα με στόχο  $\leq 80$  mmHg, αυτές δε οι διαφορές ήταν στατιστικά σημαντικές.

Μελέτες σε διαβητικούς<sup>7,19-22,25</sup> ή μη διαβητικούς νεφροπαθείς<sup>9-11</sup> έχουν καταδείξει τη νεφροπροστατευτική επίδραση της επιθετικής μείωσης της αρτηριακής πίεσης. Στη μελέτη MDRD, 840 ασθενείς με υπέρταση και νεφρική βλάβη ποικίλης αιτιολογίας (μόνο 3% με διαβητική νεφροπάθεια) τυχαιοποιήθηκαν, ώστε να έχουν μέση πίεση-στόχο 92 mmHg (αντιστοιχεί σε 125/75 mmHg συστολική/διαστολική) ή 107 mmHg (αντιστοιχεί σε 140/90 mmHg). Στην ομάδα με στόχο 92 mmHg παρατηρήθηκε σημαντικά μικρότερη επιδείνωση της νεφρικής βλάβης συγκριτικά με ομάδα ελέγχου και, επιπλέον, η προστατευτική αυτή δράση ήταν μεγαλύτερη όσο μεγαλύτερος ήταν και ο βαθμός της λευκωματουρίας. Ανάλυση πολλαπλής εξάρτησης έδειξε ότι, κατά σειρά στατιστικής ισχύος, η αρτηριακή πίεση αποτελούσε το δεύτερο (μετά τη λευκωματουρία) προγνωστικό δείκτη επιδείνωσης της νεφρικής βλάβης.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες της κοινής επιτροπής της Διεθνούς Εταιρείας Υπέρτασης και του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας προτείνουν πρώιμη έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής στους αρρώστους με νεφρική βλάβη, δηλαδή όταν τα επίπεδα της αρτηριακής τους πίεσης στο ιατρείο είναι  $> 135/85$  mmHg.<sup>6</sup> Η επιθετική μείωση της αρτηριακής πίεσης ( $< 130/80$  mmHg) έχει ως αποτέλεσμα την επιβράδυνση της εξέλιξης της νεφρικής βλάβης σε αρρώστους με διαβητική και μη διαβητική νεφροπάθεια.<sup>6,16,33</sup> Όπως, μάλιστα, έδειξε η μελέτη MDRD, ειδικά σε αρρώστους με λευκωματουρία πάνω από 1 g/24ωρο, η μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ακόμα χαμηλότερα επίπεδα ( $< 125/75$  mmHg) επιτυγχάνει ακόμα μεγαλύτερη μείωση της λευκωματουρίας και επιβράδυνση της επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας.<sup>33</sup> Η επίτευξη αυτού του στόχου είναι συχνά δύσκολη (κυρίως για τη συστολική πίεση) και, κατά κανόνα, απαιτεί τη συνδυασμένη χορήγηση τριών ή και περισσότερων κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων.

### Πρακτικά συμπεράσματα

Ο αποκλεισμός του άξονα ΡΑΑ έχει αποδειχθεί πολύτιμο μέσο για την αντιμετώπιση της διαβητικής νεφροπάθειας. Τα δεδομένα που αφορούν το διαβήτη τύπου 1 προέρχονται αποκλειστικά από μελέτες, στις οποίες έχουν χορηγηθεί ΑΜΕΑ, ενώ, αντίθετα, για το διαβήτη τύπου 2 τα περισσότερα δεδομένα προέρχονται από πρόσφατες μελέτες, στις οποίες χορηγήθηκαν ΑΥΑ. Δεν υπάρχει αμφιβολία για το ότι και οι δύο αυτές κατηγορίες φαρμάκων είναι χρήσι-

## ΚΥΡΙΑ ΜΗΝΥΜΑΤΑ

- Σε υπερτασικά άτομα με νεφρική νόσο απαιτείται επιθετική μείωση της αρτηριακής πίεσης (<130/80 mmHg ή και <125/75 mmHg, αν η λευκωματουρία είναι >1 g/24ωρο).
- Η επίτευξη τέτοιων πιέσεων-στόχου είναι δύσκολη και συχνά απαιτεί τη συνδυασμένη χορήγηση τριών ή περισσότερων κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων.
- Σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια, η αντιυπερτασική αγωγή πρέπει να περιλαμβάνει οπωσδήποτε φάρμακα που αποκλείουν τον άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, δηλαδή αναστολή της μεταρρεπτικού ενζύμου ή και ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης.
- Τα διουρητικά, οι ανταγωνιστές ασβεστίου και οι β-αποκλειστές είναι χρήσιμα ως συμπληρωματική θεραπεία για την επαρκή ρύθμιση της πίεσης σε ασθενείς με νεφρική βλάβη.

μες στη διαβητική νεφροπάθεια, πιθανότατα και σε συνδυασμό μεταξύ τους, αν και το τελευταίο αυτό ενδεχόμενο χρειάζεται καλύτερη τεκμηρίωση.

Η έμφαση, όμως, που δίνεται στη σημασία του αποκλεισμού του άξονα ΡΑΑ στη διαβητική νεφροπάθεια δεν μειώνει καθόλου την ανάγκη επίτευξης χαμηλών στόχων πίεσης στους διαβητικούς ασθενείς, επίτευξης που προϋποθέτει, κατά κανόνα, συνδυασμένη φαρμακοθεραπεία. Κατά συνέπεια, αν και οι ανταγωνιστές ασβεστίου (και συγκεκριμένα οι διδρονιπιδίνες) δεν φαίνεται να διαθέτουν ειδικές, ανεξάρτητες από τη μείωση της πίεσης, νεφροπροστατευτικές ιδιότητες, είναι χρήσιμοι ως συμπληρωματική θεραπεία για την καλή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, που αποτελεί και τον πρωταρχικό θεραπευτικό στόχο. Το ίδιο ισχύει και για τις άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων, όπως π.χ. τους β-αποκλειστές και κατεχοχίνη τα διουρητικά, χωρίς την προσθήκη των οποίων η επίτευξη των ενδεδειγμένων πιέσεων είναι συχνά ανέφικτη στους αρρώστους με νεφρική βλάβη.

Με δυο λόγια, στη διαβητική νεφροπάθεια απαιτείται επιθετική αντιυπερτασική αγωγή με συνδυασμένη χορήγηση αντιυπερτασικών παραγόντων, στους οποίους πρέπει οπωσδήποτε να περιλαμβάνονται φάρμακα που αποκλείουν τον άξονα ΡΑΑ.

**Γ.Σ. Στεργίου, Θ.Δ. Μουντοκαθάκης**

*Γ' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών  
Νοσοκομείο «Σωτηρία»*

1. US RENAL DATA SYSTEM. USRDS 2001 Annual Data Report: atlas of end-stage renal disease in the United States. Bethesda, Md: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2001
2. BRUNNER FP, SELWOOD NH, ON BEHALF OF THE EDTA REGISTRATION COMMITTEE. Profile of patients on RRT in Europe and death rates due to major causes of death groups. *Kidney Int* 1992, 42(Suppl 38):S4-S15
3. ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ ΠΡΟΝΟΙΑΣ, ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ. Καταγραφή της εξωνεφρικής κάθαρσης στην Ελλάδα κατά το 1992. Θεσσαλονίκη, 1994
4. COUNCIL OF EUROPE. International figures on organ donation and transplantation, 1999. *Transplant Newsletter* 2000, 5:1-20
5. PARVING HH, SMIDT UM, ANDERSEN AR, SVENDSEN PA. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet* 1983, i:1175-1178
6. 1999 WORLD HEALTH ORGANISATION. International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999, 17:151-183
7. 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, 329:1456-1462
8. THE EUCLID STUDY GROUP. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet* 1997, 349:1787-1792
9. 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
10. THE GISEN GROUP (GRUPPO ITALIANO DI STUDI EPIDEMIOLOGICI IN NEPHROLOGIA). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non diabetic nephropathy. *Lancet* 1997, 349:1857-1863
11. AGODOA LY, APPEL L, BAKRIS GL, BECK G, BOURGOIGNE J, BRIGGS JP ET AL. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001, 285:2719-1728
12. MASCHIO G, ALBERTI D, JANIN G, LOCATELLI F, MANN JFE, MOTOLOSE M ET AL AND THE ANGIOTENSIN-CONVERTING-ENZYME INHIBITION IN PROGRESSIVE RENAL INSUFFICIENCY STUDY GROUP. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996, 334:939-945
13. LEBOWITZ HE, WIEGMAN TB, CNAAN A, SHAHINFAR S, SICA DA, BROADSTONE V ET AL. Renal protective effects of enalapril in hypertensive NIDDM: role of baseline albuminuria. *Kidney Int* 1994, 45(Suppl 45):S150-S155
14. RAVID M, SAVIN H, JUTRIN I, BENTAL T, KATZ B, LISHNER M. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med* 1993, 118:577-581
15. STORNELLO M, VALVO EV, SCAPELLATO L. Angiotensin converting enzyme inhibition in normotensive type II diabetics with persistent proteinuria. *J Hypertens* 1989, 7(Suppl 6):S314-S315
16. RAVID M, BROSH D, LEVI Z, BAR-DAYAN Y, RAVID D, RACHMANI R. Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normoten-

- sive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998, 128:982-988
17. HEART OUTCOMES PREVENTION EVALUATION STUDY INVESTIGATORS. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000, 355:253-259
  18. MOUNTOKALAKIS TD. Evidence-based medicine vs inferential reasoning: the case of hypertension associated with renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001, 16(Suppl 6):4-6
  19. BRENNER BM, COOPER ME, DE ZEEUW D, KEANE WF, MITCH WE, PARVING HH ET AL. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001, 345:861-869
  20. LEWIS EJ, HUNSICKER LG, CLARKE WR, BERL T, POHL MA, LEWIS JB ET AL. 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
  21. PARVING HH, LEHNERT H, BROCHNER-MORTENSEN J, GOMIS R, ANDERSEN S, ARNER P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001, 345:870-878
  22. WHEELDON NM, VIBERTI G, FOR THE MARVAL TRIAL. Microalbuminuria reduction with valsartan. *Am J Hypertens* 2001, 14:2A
  23. MOUNTOKALAKIS T. The renal consequences of arterial hypertension. *Kidney Int* 1997, 51:1639-1653
  24. GANSEVOORT RT, SLUTTER WJ, HEMMELDER MH, DE ZEEUW D, DE JONG PE. Antiproteinuric effect of blood-pressure-lowering agents: a meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant* 1995, 10:1963-1974
  25. MAKI DD, MA JZ, LOUIS TA, KASISKE BL. Long term effects of antihypertensive agents on proteinuria and renal function. *Arch Intern Med* 1995, 155:1073-1080
  26. STERGIUO GS, SKEVA II, BAIBAS NM, ROUSSIAS LG, KALKANA CB, ACHIMASTOS AD ET AL. Additive hypotensive effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin-receptor antagonism in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000, 35:937-941
  27. GOHN JN, TOGNONI G, FOR THE VALSARTAN HEART FAILURE TRIAL INVESTIGATORS. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure (ValHeft trial). *N Engl J Med* 2001, 345:1667-1675
  28. MOGENSEN CE, NELDAM S, TIKKANEN I, OREN S, VISKOPER R, WATTS RW ET AL. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *Br Med J* 2000, 321:1440-1444
  29. STERGIUO GS, SKEVA II, BAIBAS NM, KALKANA CB, ROUSSIAS LG, MOUNTOKALAKIS TD. Does the antihypertensive response to ACE inhibition predict the antihypertensive response to angiotensin receptor antagonism? *Am J Hypertens* 2001, 14:688-693
  30. SYSTOLIC HYPERTENSION IN THE ELDERLY PROGRAM COOPERATIVE RESEARCH GROUP. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the systolic hypertension in the elderly program (SHEP). *JAMA* 1991, 265:3255-3264
  31. UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *Br Med J* 1998, 317:713-720
  32. HANSSON L, ZANCHETTI A, CARRUTHERS SG ET AL, FOR THE HOT STUDY GROUP. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998, 351:1755-1782
  33. PETERSON JC, ADLER S, BURKART JM, GREENE T, HEBERT LA, HUNSICKER LG ET AL. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995, 123:754-762