

Η επίδραση της αναστολής του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης στη νεφρική λειτουργία, διαβητικών και μη, υπέρτασικών ασθενών.

Ανασκόπηση των πρόσφατων μεγάλων κλινικών μελετών*

Κ. Μαρμανίδου
Π. Ζεμπεκάκης
Α. Λαζαρίδης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή. Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους ρυθμιστές της αρτηριακής πίεσης. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η αναστολή του παρέχει προστασία στα τελικά όργανα-στόχους, ανεξάρτητα από την πτώση της αρτηριακής πίεσης. Δύο κατηγορίες φαρμάκων στοχεύουν τον άξονα αυτό, με συμπληρωματικούς μηχανισμούς δράσης, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (α-MEA) κι οι αποκλειστές του υποδοχέα I της αγγειοτενσίνης II (AT1 αποκλειστές). *Σκοπός και μέθοδοι.* Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η μελέτη της επίδρασης του άξονα ρενίνης αγγειοτενσίνης στην αρτηριακή υπέρταση και στην εξέλιξη της νεφρικής λειτουργίας, διαβητικών και μη υπέρτασικών ασθενών. Πειραματικές και κλινικές μελέτες της επίδρασης της αναστολής του άξονα ρενίνης αγγειοτενσίνης στην προστασία των νεφρών αναζητήθηκαν στο διαδίκτυο, με τη βοήθεια του PUBMED αλλά και άλλων μηχανών αναζήτησης όπως το MEDLINE και το SCHOLAR GOOGLE, από το 1990 έως τον Απρίλιο του 2008. Για την αναζήτηση χρησιμοποιήθηκαν οι όροι rennin-angiotensin system, angiotensin converting enzyme inhibitor, angiotensin II receptor blocker, dual RAS blockade, diabetic nephropathy, non-diabetic nephropathy καθώς και συνδυασμοί τους. Τα άρθρα που περιλήφθηκαν τελικά στη συστηματική αυτή βιβλιογραφική ανασκόπηση εκτιμούν την επίδραση της αναστολής του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης στην εξέλιξη της νεφροπάθειας, διαβητικής και μη αιτιολογίας, σε υπέρτασικούς ασθενείς. *Αποτελέσματα.* Οκτώ μελέτες, που αφορούσαν την επίδραση των α-MEA, και τέσσερις, που αναφέρονταν στα αποτελέσματα της θεραπείας με AT1 αποκλειστές, εκτιμήθηκαν και περιλήφθηκαν στη μελέτη. Επιπλέον, τέσσερις μελέτες συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη που αφορούσαν τα αποτελέσματα του συνδυασμού των δύο φαρμάκων αλλά και τη σύγκριση μεταξύ τους. Ακόμα, μελέτες που βρίσκονται σε εξέλιξη, αναζητήθηκαν και αναφέρθηκαν. *Συμπεράσματα.* Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η αναστολή του άξονα ρενίνης αγγειοτενσίνης παρέχει προστασία στα τελικά όργανα-στόχους, σε υπέρτασικούς νεφροπαθείς ασθενείς, διαβητικής και μη αιτιολογίας. Ο συνδυασμός των α-MEA και AT1 αποκλειστών παρέχει καλύτερο έλεγχο της αρτηριακής πίεσης, όμως, τελευταίες μελέτες θέτουν υπό αμφισβήτηση το απο-

Α' Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ.
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ,
Θεσσαλονίκη

* Η ανασκόπηση αυτή αποτελεί μέρος της διπλωματικής εργασίας της μεταπτυχιακής φοιτήτριας Κυριακής Μαρμανίδου, που υποβλήθηκε στην Ιατρική Σχολή του Α.Π.Θ. κατά το ακαδημαϊκό έτος 2007-08.

τέλεσμά του στην επιβράδυνση της εξελισσόμενης νεφροπάθειας. Υπάρχουν μελέτες, των οποίων τα αποτελέσματα αναμένεται να ανακοινωθούν σύντομα. Παράλληλα, όμως, είναι επιτακτική η ανάγκη οργάνωσης αρτιότερων, μεγαλύτερων και πιο στοχευμένων κλινικών μελετών, προκειμένου να τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητα της χρήσης των α-ΜΕΑ, των ΑΤ1 αποκλειστών και πιθανόν του συνδυασμού τους, στην καθημερινή κλινική πράξη.

Η αρτηριακή υπέρταση είναι μια νοσολογική οντότητα με παγκόσμια πληθυσμιακή κατανομή. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες που εξέδωσαν η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία και η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης το 2007, η ιδανική αρτηριακή πίεση είναι μικρότερη από 120 mmHg και 80 mmHg, συστολική και διαστολική αντίστοιχα. Φυσιολογική θεωρείται η αρτηριακή πίεση έως 129 mmHg και 84 mmHg, ενώ η ανώτερη φυσιολογική ορίστηκε έως 139 mmHg η συστολική και 89 mmHg η διαστολική. Επίπεδα αρτηριακής πίεσης ανώτερα των παραπάνω θεωρούνται παθολογικά και οριοθετούν την αρτηριακή υπέρταση (Πίν. 1).¹

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί έναν από τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα αλλά και για νεφρική βλάβη. Η διάγνωση της νεφρικής βλάβης που προκαλείται από την αρτηριακή πίεση βασίζεται στα ευρήματα της μειωμένης νεφρικής λειτουργίας και/ή την ανίχνευση αυξημένων επιπέδων απέκκρισης της αλβουμίνης στα ούρα.² Η νεφρική βλάβη ταξινομείται ανάλογα με το ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR), που υπολογίζεται από τον τύπο MDRD, για τον οποίο είναι απαραίτητη η ηλικία, το φύλο, η φυλή και το επίπεδο της κρεατινίνης ορού [GFR (ml/min/1,73 m²)=186 × (κρεατινίνη ορού σε mg/dl)^{-1,154} × (ηλικία σε έτη)^{-0,203} × (0,742

σε θήλεα) × (1,210 σε μαύρη φυλή)].³ Τιμές GFR κάτω από 60 ml/min/1,73 m² υποδεικνύουν χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 3, ενώ τιμές μικρότερες από 30 και 15 ml/min/1,73 m² αποτελούν ένδειξη νεφρικής νόσου σταδίου 4 και 5 αντίστοιχα⁴ (Πίν. 2). Ανάλογα χρησιμοποιείται κι ο τύπος της κάθαρσης της ενδογενούς κρεατινίνης, δηλαδή ο τύπος των Cockcroft-Gault, ο οποίος υπολογίζει την κάθαρση της κρεατινίνης βασιζόμενος στην ηλικία, το φύλο, σωματικό βάρος και την κρεατινίνη ορού [κάθαρση ενδογενούς κρεατινίνης (ml/min)= [(140-ηλικία σε έτη) × (βάρος σε kg) / 72 × (κρεατινίνη ορού σε mg/dl)] × (0,85 σε θήλεα)]⁵. Ο τελευταίος τύπος είναι έγκυρος σε τιμές μεγαλύτερες από 60 ml/min αλλά υπερεκτιμά την κάθαρση της κρεατινίνης στη χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 3 έως 5⁴

Έτσι η αυξημένη συγκέντρωση κρεατινίνης ορού ή η εύρεση χαμηλού GFR ή κάθαρσης κρεατινίνης υποδεικνύουν μειωμένο ρυθμό σπειραματικής διήθησης, ενώ αυξημένος ρυθμός αποβολής αλβουμίνης με τα ούρα ή και άλλων πρωτεϊνών, αποτελεί δείκτη αποδιοργάνωσης του φραγμού της σπειραματικής διήθησης. Η μικροαλβουμινουρία μπορεί να προβλέψει την εξέλιξη της κλινικά εμφανούς διαβητικής νεφροπάθειας, τόσο στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 όσο και στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.⁷ Παράλληλα, η παρουσία κλινικά εμφανούς πρωτεϊνουρίας γενικά αποτελεί δείκτη εγκατεστημένης παρεγχυματικής βλάβης.⁸ Τόσο στους διαβητικούς όσο και στους μη διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς, η αλβουμινουρία, έστω και μικρή, θεωρείται ότι αποτελεί προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου⁹, ενώ σε πολλές μελέτες έχει αποδειχθεί μία συνεχής σχέση μεταξύ καρδιαγγειακής και μη θνητότητας με την αύξηση του λόγου πρωτεϊνών/κρεατινίνη ούρων περισσότερο από το επίπεδο των 3,9 mg/g στους άντρες και 7,5 mg/g στις γυναίκες.¹⁰⁻¹²

Ο σακχαρώδης διαβήτης εκδηλώνεται με δύο διαφορετικές μορφές, τον τύπο 1, ο οποίος συνήθως παρατηρείται σε νεότερης ηλικίας άτομα και χαρακτηρίζεται από καταστροφή των β κυττάρων και πλήρη έλλειψη ινσουλίνης, και τον τύπο 2, ο οποίος είναι και πιο συνηθισμένος στους ενήλικες και τα γηραιότερα άτομα και χαρακτηρίζεται από μείωση της έκκρισης και της επίδρασης της ινσουλίνης στους ιστούς (αντίσταση στην ινσουλίνη).¹³ Ο πιο κοινός τύπος είναι ο ΣΔ τύπου 2, που είναι 10-20 φορές πιο συχνός από τον ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη τύπου 1 και έχει επιπολασμό αρτηριακής υπέρτασης πάνω από 70-80%.¹⁴ Είναι επιβεβαιωμέ-

Πίνακας 1. Ορισμός και ταξινόμηση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης (BP) (mmHg)

	Συστολική		Διαστολική
Ιδανική	<120	και	<80
Φυσιολογική	120-129	και/ή	80-84
Υψηλή φυσιολογική	130-139	και/ή	85-89
Υπέρταση 1ου βαθμού	140-159	και/ή	90-99
Υπέρταση 2ου βαθμού	160-179	και/ή	100-109
Υπέρταση 3ου βαθμού	>180	και/ή	>110
Μεμονωμένη συστολική υπέρταση	>140	και	<90

Οι βαθμοί (grades) 1 έως 3 της αρτηριακής υπέρτασης αντιστοιχούν στη ελαφρά, μέτρια και βαριά υπέρταση. Οι όροι αυτοί όμως έχουν εγκαταληφθεί¹.

Πίνακας 2. Τα στάδια της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου σύμφωνα με τον ορισμό του National Kidney Foundation των ΗΠΑ που προέρχονται από την NHANES III (1988-1994) βασισμένη σε πληθυσμό ηλικίας ≥ 20 ετών⁶

Στάδιο XNN	Περιγραφή	GFR (ml/min/1,73 m ²)	Επιπολασμός στις ΗΠΑ (%)
1	Νεφρική βλάβη με φυσιολογική ή αυξημένη GFR	≥ 90	3,3
2	Νεφρική βλάβη με ελαφρά μείωση της GFR	60-89	3,0
3	Μέτρια μείωση της GFR	30-59	4,3
4	Σοβαρού βαθμού μείωση της GFR	15-29	0,2
5	Τελικό στάδιο XNA	<15 ή αιμοκάθαρση	0,1

Πίνακας 3. Ορισμός της Μικρολευκωματινουρίας και Λευκωματινουρίας σύμφωνα με το National Kidney Foundation⁶.

Μέθοδος συλλογής ούρων	Φυσιολογικά επίπεδα	Μικρολευκωματινουρία	Μακρολευκωματινουρία ή Λευκωματινουρία
Ολικό ποσό πρωτεΐνης			
24ωρη συλλογή	<300 mg/d	ΔΑ	≥ 300 mg/d
Πρωινό δείγμα (spot) με dipstick	<30 mg/dl	ΔΑ	≥ 30 mg/dl
Πρωινό δείγμα (spot) πρωτεΐνη/κρεατινίνη	<200 mg/g	ΔΑ	≥ 200 mg/g
Λευκωματινή			
24ωρη συλλογή	<30 mg/d	30-300 mg/d	> 300 mg/d
Πρωινό δείγμα (spot) με dipstick	<3 mg/dl	> 3 mg/dl	ΔΑ
Πρωινό δείγμα (spot) λευκωματινή /κρεατινίνη	<17 mg/g A. <20 mg/g Θ	17-250 mg/g A 17-355 mg/g Θ	>250 mg/g A >355 mg/g Θ

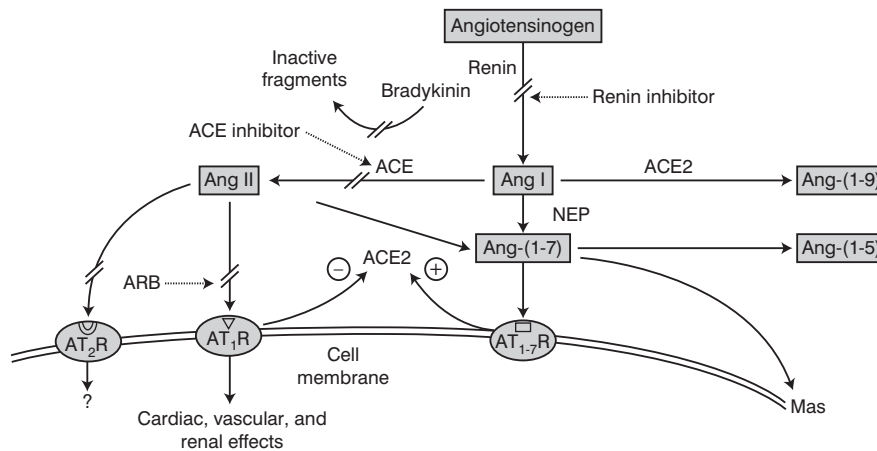
ΔΑ= δεν αναφέρεται, Α= άνδρες, Θ= Θήλεα

νο, πλέον, πως η συνύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη οποιουδήποτε τύπου και αρτηριακής υπέρτασης αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης βλάβης τόσο στους νεφρούς όσο και σε άλλα όργανα-στόχους.¹⁵ Όπως έχει ήδη προαναφερθεί, η εμφάνιση μικροαλβουμινουρίας αποτελεί πρώιμο δείκτη νεφρικής νόσου⁶ και δείκτη αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου¹¹. Η αρτηριακή υπέρταση επηρεάζει περίπου το ένα τέταρτο του πληθυσμού της γης¹⁶, συμβάλλοντας με τον τρόπο αυτό στην αύξηση της καρδιαγγειακής νόσου αλλά και της καταστροφής των τελικών οργάνων-στόχων (καρδιά, εγκέφαλος, νεφροί και περιφερικά αγγεία). Από την άλλη πλευρά, ο σακχαρώδης διαβήτης τείνει να αποκτήσει διαστάσεις παγκόσμιας επιδημίας. Εκτιμάται ότι το 2010 θα υπάρχουν 221 εκατομμύρια διαβητικοί παγκοσμίως¹⁷, εκ των οποίων το 97% θα ανήκει στον τύπο 2. Οι ασθενείς αυτοί θα εμφανίσουν πολλαπλές μικρο και μακροαγγειακές διαπαραχές. Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί σήμερα την κύρια αιτία νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου στις ανεπτυγμένες χώρες, με αποτέλεσμα μεγάλες κοινωνικές και οικο-

νομικές επιπτώσεις. Για το λόγο αυτό, ένας μεγάλος αριθμός μελετών έχουν ερευνήσει την επίδραση της αντιυπερτασικής αγωγής στην αναστρεψιμότητα της νεφρικής βλάβης έχοντας ως τελικά νεφρικά σημεία τη μικροαλβουμινουρία ή την πρωτεϊνουρία, τον GFR και τη νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, σε μια ποικιλία καταστάσεων όπως το σακχαρώδη διαβήτη (διαβητική νεφροπάθεια), η μη διαβητική νεφροπάθεια ή ακόμα και σε μη επιπλεγμένη αρτηριακή υπέρταση.

Σχέση του συστήματος ρενίνης αγγειοτενσίνης με τη φυσιολογία και παθολογία της νεφρικής λειτουργίας

Η σύνθεση της αγγειοτενσίνης II εξαρτάται σε ένα μεγάλο μέρος από τη δραστηριότητα της ρενίνης πλάσματος. Η ρενίνη απελευθερώνεται από το νεφρό στην κυκλοφορία σε απάντηση της μειωμένης νεφρικής αιμάτωσης (Εικ. 1).¹⁸ Η ρενίνη που έχει απελευθερωθεί στην κυκλοφορία, στη συνέχεια, μετατρέπεται το αγγειοτενσινογόνο σε ένα



Εικ. 1. Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης με τους υποδοχείς του σε κυτταρικό επίπεδο. ACE: μεταρρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης, Ang: αγγειοτενσίνη, ARB: ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης, AT2R: υπότυπος 2 του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης, AT1R: υπότυπος 1 του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης.¹⁸

μη ενεργό δεκαπεπτίδιο, την αγγειοτενσίνη I.¹⁹ Η αγγειοτενσίνη I στη συνέχεια, μετατρέπεται σε ένα ενεργό οκταπεπτίδιο, την αγγειοτενσίνη II. Το μεταρρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης (MEA) ευθύνεται για τη μετατροπή περίπου του 60% της αγγειοτενσίνης I. Το υπόλοιπο, 40% της αγγειοτενσίνης I, μετατρέπεται με τη βοήθεια της χυμάσης, καθεψίνης G και πιθανόν κι άλλων πρωτεασών της σερίνης.²⁰

Εκτός από τα ενδοκρινικά αποτελέσματα της αγγειοτενσίνης II που βρίσκεται στην κυκλοφορία, παρακρινικές και αυτοκρινικές δράσεις έχουν περιγραφεί, επίσης, να προκαλούνται τοπικά από ιστική δραστηριότητα και με άλλες ενζυμικές οδούς.²¹ Περισσότερο από το 90% της δράσης του MEA στο σώμα είναι από το MEA των ιστών. Ωστόσο, όλα τα εναλλακτικά μονοπάτια στην τοπική παραγωγή αγγειοτενσίνης II δεν είναι ακόμα καλά διευκρινισμένα.^{19,21}

Η αγγειοτενσίνη II αλληλεπιδρά με τουλάχιστον 2 υποτύπους υποδοχέων, τους AT1 και AT2 αλλά οι περισσότερες από τις παθολογικές δράσεις της αγγειοτενσίνης πραγματοποιούνται μέσω της επίδρασης στον AT1 υποδοχέα.¹⁸ Η σύνδεση με τον AT1 υποδοχέα, του οποίου η κατανομή είναι ευρεία στο σώμα, έχει σαν αποτέλεσμα την αγγειοσύσπαση, την απελευθέρωση αλδοστερόνης από επινεφρίδια και την κατακράτηση νατρίου και νερού. Αγγειακή αναδιαμόρφωση (remodeling) επίσης παρατηρείται από την ενεργοποίηση των AT1 υποδοχέων. Τα γενομικά αποτελέσματα της ενεργοποίησης των AT1 υποδοχέων φαίνεται να

λαμβάνουν χώρα μέσω της ενεργοποίησης μεταγραφικών παραγόντων όπως ο πυρηνικός παράγοντας κB (nuclear factor κB) και η ενεργοποίησης πρωτεΐνη 1 (activator protein 1). Ενεργοποίηση των AT1 υποδοχέων αυξάνει επίσης το οξειδωτικό στρες και τα επίπεδα του αυξητικού παράγοντα μετατροπής β (Transforming Growth Factor β). Όλα τα παραπάνω συνεισφέρουν στη δημιουργία προφλεγμονώδους, αθηροσκληρυντικού και προθρομβωτικού περιβάλλοντος.^{18,22}

Η λειτουργία των AT2 υποδοχέων είναι λιγότερο κατανοητή.^{18,23,24} Ο υπότυπος αυτός του υποδοχέα αυξάνει την ενεργότητά του σε ανταπόκριση προς το ιστικό τραύμα και φαίνεται να ασκεί δράση στον καρδιαγγειακό ιστό αντίθετη από αυτήν του AT1 υποδοχέα.^{25,26} Με εξαίρεση την ίδια επίδρασή τους στο NO/cGMP σύστημα, οι δύο υπότυποι του υποδοχέα, όταν ενεργοποιηθούν μεταδίδουν το σήμα με διαφορετικό τρόπο ο κάθε ένας.²⁷

Η ενεργοποίηση των AT2 υποδοχέων ίσως κρύβει κάποια ωφέλιμα αποτελέσματα. Οι υποδοχείς αυτοί εκφράζονται στις αθηροσκληρυντικές πλάκες. Μελέτες σε πειραματόζωα με έλλειψη των AT2 υποδοχέων έδειξαν ότι είναι υπεύθυνοι για τη ρύθμιση της κυτταροβιθιότητας στην αθηροσκληρυντική περιοχή, καθώς η έλλειψη των υποδοχέων συνδέεται με παρατεταμένη παρουσία των φλεγμονωδών και λείων μυϊκών κυττάρων.²⁸ Έκθεση στην αγγειοτενσίνη μείωσε την περιαγγειακή και καρδιακή ίνωση σε ζώα που υπερεξέφραζαν τους AT2 υποδοχείς.²⁹ Επιπλέον, πρόσφατες μελέτες σε ποντίκια έδειξαν ότι οι AT1 αποκλειστές μειώνουν

την αναδιαμόρφωση (remodeling) των αγγείων λόγω αύξησης της έκφρασης των AT_2 υποδοχέων, ενώ οι α -MEA μέσω ενός ανεξάρτητου από τους AT_2 υποδοχείς μηχανισμό.²⁵ Αυτές οι παρατηρήσεις συνηγορούν υπέρ της πιθανότητας καλύτερων αποτελεσμάτων με την ταυτόχρονη αναστολή του άξονα ρενίνης αγγειοτενσίνης.

Τα ευεργετικά αποτελέσματα της ενεργοποίησης των AT_2 υποδοχέων ίσως έχουν ως αποτέλεσμα τη διέγερση του συστήματος καλδικρεΐνης-κινίνης, το οποίο και δρα στη ρύθμιση του συστήματος ρενίνης αγγειοτενσίνης. Η βραδυκινίνη, ένα σημαντικό αγγειοδιασταλτικό πεπτίδιο, παράγεται από τη μετατροπή του κινινογόνου με την επίδραση της πολυκαρβοξυπεπτιδάσης, το ίδιο ένζυμο που μετατρέπει την αγγειοτενσίνη II σε αγγειοτενσίνη $-(1-7)$. Το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης είναι υπεύθυνο για την αποδόμηση της βραδυκινίνης.²² Η ενεργοποίηση του AT_2 φαίνεται να καταλήγει σε αγγειοδιαστολή εξαρτώμενη από τη βραδυκινίνη.³⁰⁻³² Σε υπερτασικούς ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, η έκφραση του AT_2 υποδοχέα ήταν τέσσερις φορές μεγαλύτερη σε αυτούς που λάμβαναν AT_1 αποκλειστές, σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν β -αποκλειστή για ένα χρόνο.³³ Αυτό το αποτέλεσμα ήταν ανεξάρτητο από την αρτηριακή πίεση και σχετιζόταν με την αυξημένη αγγειοδιαστολή των περιφερικών αγγείων σε απάντηση της δράσης της αγγειοτενσίνης.

Πειραματικές μελέτες υποθέτουν ότι η διέγερση των AT_2 υποδοχέων ίσως έχει κάποιες αθηρογενετικές δράσεις, όπως η απόπτωση των λείων μυϊκών κυττάρων^{28,30,34}, η ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα κB μετάδοσης σημάτων³⁴ και η αύξηση των χημειοκινών^{35,36}. Συμπερασματικά, η σύνδεση της αγγειοτενσίνης στους υποδοχείς της προκαλεί αντίθετα αποτελέσματα. Η αύξηση της αλληλεπίδρασης της αγγειοτενσίνης με τους AT_2 υποδοχείς τίθεται ως θέμα αν συμβάλλει στην αποτελεσματικότητα της αγωγής με AT_1 αποκλειστές.²⁹

Αν και η σύνδεση της αγγειοτενσίνης με τους AT_1 υποδοχείς θεωρείται η σημαντικότερη πηγή των επιβλαβών αποτελεσμάτων της ενεργοποίησης του άξονα ρενίνης αγγειοτενσίνης, άλλα πεπτίδια αγγειοτενσίνης, συμπεριλαμβανομένων της αγγειοτενσίνης 1-7 και 3-8, φαίνεται να διαδραματίζουν σημαντικό βιολογικό ρόλο.^{18,37} Η αυξημένη δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος αποτελεί προγνωστικό παράγοντα εμφράγματος του μυοκαρδίου^{18,38} και η περίσσεια αλδοστερόνης αποτελεί αρνητικό παράγοντα στα καρδιαγγειακά αποτελέσματα.³⁹

Φαρμακολογικές παρεμβάσεις στον άξονα ρενίνης αγγειοτενσίνης

Ο αποκλεισμός του άξονα ρενίνης αγγειοτενσίνης, εκτός από έναν αποτελεσματικό τρόπο μείωσης της αρτηριακής πίεσης, αποτελεί μια πετυχημένη στρατηγική αποτροπής ή και καθυστέρησης της βλάβης των τελικών οργάνων-στόχων, μεταξύ των οποίων και των νεφρών.⁴⁰ Δύο κατηγορίες φαρμάκων στοχεύουν κατευθείαν την αγγειοτενσίνη II μέσω συμπληρωματικών μηχανισμών (Σχ. 1). Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (α -MEA) σταματούν τη μετατροπή της αγγειοτενσίνης I στο ενεργό της πεπτίδιο (αγγειοτενσίνη II) και αυξάνουν τη διαθεσιμότητα της βραδυκινίνης. Οι ανταγωνιστές του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης (AT_1 αποκλειστές) εκλεκτικά ανταγωνίζονται την αγγειοτενσίνη στους AT_1 υποδοχείς. Τα ευεργετικά αποτελέσματα των AT_1 αποκλειστών ίσως περιλαμβάνουν την αυξημένη διέγερση των AT_2 υποδοχέων και τη διαμόρφωση των δράσεων των παραγόντων διάσπασης της αγγειοτενσίνης.⁴¹

Οι συνηθισμένες αντιυπερτασικές θεραπείες, όπως οι β -αποκλειστές, ίσως εκδηλώνουν δευτερογενή δράση στον άξονα ρενίνης αγγειοτενσίνης μέσω αναστολής της έκκρισης της ρενίνης. Αν και η ρύθμιση του καρδιακού ρυθμού είναι ο κύριος μηχανισμός δράσης των β -αποκλειστών, αυτοί οι παράγοντες φαίνεται να μειώνουν τη δραστηριότητα της ρενίνης πλάσματος σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπέρταση.⁴² Αυτή η δράση τους βρέθηκε ότι μειώνει τα επίπεδα της αγγειοτενσίνης του πλάσματος και της αλδοστερόνης στα ούρα νορμοτασικών και υπερτασικών ατόμων.⁴³ Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων ασβεστίου, δευτερογενώς στη δράση τους με μείωση των επιπέδων ελεύθερου ασβεστίου ενδοκυττάρια, ίσως μειώνουν τη δραστηριότητα του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης και αυξάνουν τη σύνθεση της βραδυκινίνης, με αποτέλεσμα τη χάλαση των λείων μυϊκών ινών των αρτηριών και τη μείωση των αγγειακών αντιστάσεων.⁴⁴

Όπως έχει ήδη προαναφερθεί, η δραστηριότητα του μετατρεπτικού ενζύμου είναι ο ένας μηχανισμός για τη σύνθεση της αγγειοτενσίνης II. Σε ποσοστό περίπου 15% των ασθενών με μακροχρόνια χορήγηση α -MEA, τα επίπεδα της αγγειοτενσίνης πλάσματος βρέθηκαν αυξημένα.⁴⁵ Το φαινόμενο αυτό, που είναι γνωστό ως «διαφυγή της αγγειοτενσίνης», είναι ιδιαίτερα σημαντικό σε άτομα

διαβητικά και με υπερτασική νεφροπάθεια γιατί βρέθηκε ότι τα επίπεδα της χυμάσης είναι αυξημένα κάτω από αυτές τις συνθήκες.^{46,47} Η «διαφυγή της αγγειοτενσίνης» σχετίζεται και με υψηλά επίπεδα αλδοστερόνης.⁴⁵ Η καταπίεση της έκκρισης αλδοστερόνης που προκαλείται από τους α-MEA μπορεί να αναστραφεί με την πάροδο του χρόνου, λόγω διέγερσης της έκκρισης αλδοστερόνης από άλλους ρυθμιστές της όπως τα επίπεδα καλίου ορού.⁴⁸

Η λογική του συνδυασμού των α-MEA και AT₁ αποκλειστών φαίνεται και στο σχήμα 1. Η προσθήκη AT₁ αποκλειστών αναμένεται να σταματήσει την ενεργοποίηση των AT₁ υποδοχέων από την αγγειοτενσίνη που παράγεται από εναλλακτικούς δρόμους. Παράλληλα, τα επίπεδα της αγγειοτενσίνης βρέθηκε να αυξάνουν με τη χρήση AT₁ αποκλειστών.⁴⁹ Οι αυξημένες ποσότητες όμως θα είναι ελεύθερες να αλληλεπιδράσουν με τους AT₂ υποδοχείς. Η ενεργοποίησή τους τελικά θα καταλήξει να διεγείρει τη σύνθεση της βραδυκινίνης, ενώ ταυτόχρονα, η αναστολή του μετατρεπτικού ενζύμου μειώνει την αποδόμησή της.

ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η μελέτη της επίδρασης της αναστολής του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης στην αρτηριακή υπέρταση και στην εξέλιξη της νεφρικής λειτουργίας, διαβητικών και μη υπερτασικών ασθενών. Πειραματικές και κλινικές μελέτες της επίδρασης της αναστολής του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης στην προστασία των νεφρών αναζητήθηκαν στο διαδίκτυο. Η έρευνα έγινε στην αγγλική κυρίως γλώσσα, αλλά και στη γαλλική και ιταλική, με τη βοήθεια του PUBMED αλλά και άλλων μηχανών αναζήτησης όπως το MEDLINE και το SCHOLAR GOOGLE και αναζητήθηκαν άρθρα από το 1990 έως τον Απρίλιο του 2008. Για την αναζήτηση χρησιμοποιήθηκαν οι όροι renin angiotensin system, angiotensin converting enzyme inhibitor, angiotensin II receptor blocker, dual RAS blockade, diabetic nephropathy, non diabetic nephropathy καθώς και συνδυασμοί τους. Επιπλέον σχετικά άρθρα βρέθηκαν ακολουθώντας τις παραπομπές από τα αποτελέσματα της κάθε αναζήτησης αλλά και από τη βιβλιογραφία των άρθρων.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΑΝΑΣΤΟΛΗΣ ΤΟΥ ΑΞΟΝΑ ΡΕΝΙΝΗΣ ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ

Πολλές κλινικές μελέτες ασχολήθηκαν με τη δράση των αντιυπερτασικών φαρμάκων, και ειδικότερα των α-MEA και των AT₁ αποκλειστών, σε σχέση με τη διαβητική και μη νεφροπάθεια. Οι πρώτες δημοσιεύσεις πραγματοποιήθηκαν στις αρχές της δεκαετίας του 1990. Με το πέρασμα του χρόνου, οι μελέτες έγιναν πιο σύνθετες και με ολόένα και μεγαλύτερο αριθμό ασθενών. Σε ότι αφορά τους διαβητικούς ασθενείς, οι μελέτες περιλαμβάνουν άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και 2 αλλά τις περισσότερες φορές, στο δείγμα των μελετών, περιλαμβάνονται αμφότεροι. Οι αλλαγές στην αλβουμινουρία και τη νεφρική βλάβη κυμαίνονται από ασήμαντες έως και ιδιαίτερα εντυπωσιακές.

Για την ανάλυση των μελετών θα ακολουθηθεί χρονολογική σειρά. Με τον τρόπο αυτό απεικονίζεται με τον καλύτερο δυνατό τρόπο η πρόοδος της ανάπτυξης στο συγκεκριμένο θέμα και αναζητούνται απαντήσεις σε προοδευτικά αναδυόμενα κλινικά ερωτήματα. Παρακάτω ακολουθεί μια προσπάθεια κριτικής ανάλυσης των μελετών, έτσι ώστε να ληφθούν απαντήσεις σε ότι ερωτήματα μπορεί να προκύπτουν.

Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης

Την πιο γνωστή, και μία από τις αρχικές μελέτες πάνω στη δράση των φαρμάκων, διεξήγαγε η Collaborative Study Group (CSG) και δημοσιεύτηκε το 1993⁵⁰. Ο ανταγωνιστής που χρησιμοποιήθηκε ήταν η καπτοπρίλη. Η ουσία αυτή φάνηκε να προστατεύει από την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) τύπου 1 και νεφροπάθεια. Χορηγήθηκε καπτοπρίλη και placebo επιπλέον στην οποιονδήποτε άλλη θεραπεία λάμβαναν οι ασθενείς. Ο στόχος ήταν η μείωση της αρτηριακής πίεσης κάτω από το επίπεδο των 140/90 mmHg. Τόσο η συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) όσο και η διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) βρέθηκαν ελαφρώς υψηλότερες στην ομάδα placebo. Η αλβουμινουρία, επίσης, ήταν υψηλότερη από ότι στην ομάδα της καπτοπρίλης ($p < 0,02$). Η αλβουμινουρία ήταν γενικά χαμηλότερη στην ομάδα του φαρμάκου κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης ($p < 0,001$). Κατά τη διάρκεια της τριχρονής αυτής παρακολούθησης, οι ασθενείς που έπαιρναν καπτοπρίλη είχαν 48% μείωση του σχετικού κινδύνου (relative risk

reduction: RRR) να διπλασιάσουν την κρεατινίνη του ορού ($p=0,007$). Σε σύγκριση, ακόμα, με την ομάδα placebo, η θεραπεία με καπτοπρίλη μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο θανάτου, αιμοκάθαρσης και μεταμόσχευσης κατά 50% στα 3 χρόνια ($p=0,02$). Η ομάδα των ερευνητών υποστήριξε την υπόθεση ότι η καπτοπρίλη μεταβάλλει με ευεργετικό τρόπο τα αιμοδυναμικά του σπειράματος στους ασθενείς με ΣΔ με ένα μηχανισμό που είναι ανεξάρτητος από την αντιυπερτασική της δράση. Η ευεργετική αυτή δράση της καπτοπρίλης προτάθηκε, επίσης, ως εξήγηση και της μείωσης της πρωτεϊνουρίας.

Το 1996, η AIPRI Study Group⁵¹ δημοσίευσε μία μελέτη όπου συμμετείχαν 583 νεφροπαθείς ασθενείς, τόσο με ΣΔ όσο και μη διαβητικοί. Το πλήθος των ασθενών χωρίστηκε τυχαία σε 2 ομάδες, η μία λάμβανε μπεναζεπρίλη και η άλλη placebo. Περίπου το 40% των ασθενών σε κάθε ομάδα παρουσίαζε καθαρή κρεατινίνη από 46 έως 60 ml/min και το υπόλοιπο 60% είχε καθαρή 30-45 ml/min. Τα επίπεδα κρεατινίνης ορού κυμαίνονταν από 1,5-2,7 mg/dl και η αποβολή πρωτεϊνών με τα ούρα ήταν κατά μέσο όρο 1,8 g/ημέρα και στις δύο ομάδες μελέτης. Το χρονικό διάστημα παρακολούθησης ήταν 3 χρόνια. Μετά την πάροδο 2 μηνών θεραπείας, η κρεατινίνη ορού παρουσίασε ελαφρά αύξηση στην ομάδα της μπεναζεπρίλης, μειώθηκε όμως στη συνέχεια. Η αποβολή πρωτεϊνών με τα ούρα μειώθηκε 29% στην ομάδα του φαρμάκου, ενώ αυξήθηκε στην ομάδα placebo κατά 9% μετά την πάροδο τριών ετών. Σε ότι αφορά την αρτηριακή πίεση, στην ομάδα της μπεναζεπρίλης, μειώθηκε 4,5-8,0 και 3,5-5,0 mmHg και στην ομάδα placebo 1,0-3,7 και 0,2-1,5 mmHg η συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση αντίστοιχα.

Η μελέτη REIN⁵² δημοσιεύθηκε το 1997. Είναι μία διπλή, τυφλή μελέτη, τυχαιοποιημένη, με τη χρήση placebo έναντι της ραμιπρίλης, πολυκεντρική κλινική δοκιμή, σε 322 μη διαβητικούς ασθενείς, με κλινική πρωτεϊνουρία >1 gr/24h. Οι ασθενείς τυχαία χωρίστηκαν σε αυτούς που λάμβαναν ραμιπρίλη και συμβατική αντιυπερτασική αγωγή, με στόχο τη διατήρηση ΔΑΠ ίση ή <90 mmHg. Η στρατηγική της μελέτης αναγνώριζε 2 επίπεδα πρωτεϊνουρίας (επίπεδο 1: >1 και <3 g/24h και επίπεδο 2: ≥ 3 g/24h) στους ασθενείς και των 2 ομάδων. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι παρά την παρόμοια μείωση της πίεσης στις δύο ομάδες, οι ασθενείς με πρωτεϊνουρία >3 g/24h που έπαιρναν α-MEA παρουσίαζαν μια σημαντική μείωση του

ρυθμού πτώσης του GFR και μικρότερο κίνδυνο διπλασιασμού των επιπέδων της κρεατινίνης ορού και νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου, από ότι οι ασθενείς με συμβατική θεραπεία. Από την άλλη πλευρά, οι ερευνητές βρήκαν ότι προκαλούμενη από τη ραμιπρίλη μείωση του ρυθμού αποβολής πρωτεϊνών με τα ούρα, ήταν η μόνη χρονοεξααρτώμενη μεταβλητή που μπορούσε να προβλέψει τη μικρότερη μείωση του GFR και τη μικρότερη πιθανότητα μετάπτωσης σε νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου. Η μελέτη REIN διακόπηκε πρόωρα γιατί όλοι οι ασθενείς του επιπέδου 2 έπαιρναν την πιο αποτελεσματική θεραπεία. Στη συνέχεια τόσο οι ασθενείς που έπαιρναν από την αρχή ραμιπρίλη όσο κι οι υπόλοιποι που έπαιρναν συμβατική θεραπεία και ξεκίνησαν ραμιπρίλη, τέθηκαν υπό παρακολούθηση για 2 χρόνια (η REIN follow-up μελέτη)⁹². Στους ασθενείς που συνέχισαν να έπαιρναν ραμιπρίλη, ο GFR συνέχισε να μειώνεται περίπου 1 ml/min κάθε χρόνο. Η μείωση αυτή είναι παρόμοια με την αναμενόμενη μείωση λόγω της ηλικίας. Λαμβάνοντας υπόψη και την κεντρική μελέτη REIN αλλά και το follow-up της μελέτης, οι ασθενείς που τέθηκαν αρχικά υπό αγωγή με ραμιπρίλη εμφάνισαν σημαντικά μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου^{52,53}. Ίσως το πιο εντυπωσιακό εύρημα της μελέτης είναι ότι μετά από 36 μήνες αγωγής με ραμιπρίλη, κανένας επιπλέον ασθενής δεν έφτασε σε σημείο αιμοκάθαρσης, αν και οι ασθενείς που άλλαξαν από συμβατική θεραπεία στη ραμιπρίλη, συνέχισαν να αναπτύσσουν νεφρική ανεπάρκεια. Κατά τη διάρκεια της κύριας μελέτης, η ραμιπρίλη σχετίστηκε με 41,5% μείωση του κινδύνου εμφάνισης νεφρικής νόσου τελικού σταδίου, αν και κατά τη διάρκεια του follow-up, οι ασθενείς που αρχικά είχαν τεθεί υπό αγωγή με ραμιπρίλη είχαν 66,1% μείωση του ίδιου κινδύνου.

Στη μελέτη HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation), συμμετείχαν 9247 ασθενείς υψηλού κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου, με ή χωρίς αρτηριακή υπέρταση, για 5 χρόνια. Από αυτούς τους ασθενείς, 3557 είχαν ΣΔ, κυρίως τύπου 2, χωρίς κλινικά εμφανή νεφροπάθεια (MICRO-HOPE μελέτη)⁵⁴. Οι τελευταίοι, κατά τυχαίο τρόπο, χωρίστηκαν σε 2 ομάδες. Στη μία από αυτές, δόθηκαν 10 mg ραμιπρίλη και στη δεύτερη ομάδα προστέθηκε placebo σε οποιαδήποτε άλλη φαρμακευτική αγωγή έπαιρναν μέχρι τότε. Η αρτηριακή πίεση έπεσε ελαφρώς στους ασθενείς που βρισκόνταν υπό αγωγή με ραμιπρίλη, σε σύγκριση με το placebo. Η

ΣΑΠ μειώθηκε 1,92 mmHg από τη ραμπριόλη και αυξήθηκε 0,55 mmHg με το placebo. Αντίστοιχα, η ΔΑΠ μειώθηκε 3,30 και 2,30 mmHg. Ο λόγος αλβουμίνης/κρεατινίνης ήταν ελαφρώς μικρότερος στην ομάδα της ραμπριόλης ($p < 0,02$). Η πρόοδος από υποκλινική σε κλινικά εμφανή νεφροπάθεια ήταν 6% για τη ραμπριόλη και 7% για το placebo ($p = 0,07$). Σε σύγκριση με το placebo, η θεραπεία με α-MEA, όπως η ραμπριόλη, έχει ως αποτέλεσμα 24% μείωση του κινδύνου εμφάνισης κλινικά εμφανούς νεφροπάθειας σε ασθενείς με νορμο- ή μικροαλβουμιουρία. Συνολικά, τα μικροαγγειακά αποτελέσματα της νόσου (φωτοπηξία, αιμοκάθαρση, κλινικά εμφανή νεφροπάθεια) ήταν 16% μικρότερα στην ομάδα της ραμπριόλης ($p < 0,04$). Μετρήσεις νεφρικής λειτουργίας δεν πραγματοποιήθηκαν κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Στη μελέτη AASK (The African American Study of Kidney Disease and Hypertension)^{55,56}, που δημοσιεύθηκε το 2001 και περιλάμβανε 1094 ασθενείς Αφρικανο-Αμερικανούς που χωρίστηκαν σε 3 ομάδες. Τέθηκαν υπό αγωγή με ραμπριόλη, αμλοδιπίνη και μετοπρολόλη. Μέσα στις ομάδες της ραμπριόλης και της αμλοδιπίνης, σχηματίστηκε υποομάδα με λόγο UP/Cr $> 0,22$ (urine protein/urine creatinine), που αντιστοιχεί σε πρωτεϊνουρία > 300 mg/dl. Η ΜΑΠ εισαγωγής ήταν 114,6 mmHg και ο μέσος όρος ΣΑΠ/ΔΑΠ 151/96 mmHg. Η αποβολή πρωτεϊνών με τα ούρα ήταν κατά μέσο όρο 112 mg/dl. Η πρωτεϊνουρία σχετίστηκε αντίστροφα με τη νεφρική λειτουργία με μέσο όρο UP/Cr 0,47, 0,07, και 0,04 για GFR < 30 , 30-60 και > 60 ml/min/1,73 m², αντίστοιχα. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 3 χρόνια. Κατά την οξεία φάση (3 μήνες) η μέση μείωση του GFR ήταν 1,82 ml/min/1,73 m² μεγαλύτερη στην ομάδα με αυστηρό έλεγχο της αρτηριακής πίεσης από ότι στην ομάδα με το συνήθη έλεγχο της πίεσης ($p < 0,001$). Ωστόσο, η μέση μείωση του GFR δεν διέφερε στατιστικά σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων ελέγχου της αρτηριακής πίεσης στη χρόνια φάση (2,1 vs. 2,32 ml/min/1,73 m², $p = 0,33$, 95% CI: από -0,21 έως 0,64) ή συνολικά στο χρόνο παρακολούθησης (2,21 vs 1,95 ml/min/1,73 m²/year $R = 0,24$ και 95% CI: -0,68 έως 0,17). Σε ολόκληρη την κοόρτη δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη μείωση του μέσου GFR μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων ($p = 0,38$). Η μέση μείωση του GFR ήταν μικρότερη στην ομάδα της ραμπριόλης, από ότι στην ομάδα της μετοπρολόλης στην οξεία φάση αλλά και στο σύνολο των ετών παρα-

κολούθησης (0,23 vs. 1,73 ml/min/1,73 m², $p = 0,01$ για 3 μήνες και 1,81 vs. 2,42 ml/min/1,73 m²/year, $p = 0,007$). Η μέση μείωση του GFR κατά τη χρόνια περίοδο δεν διαφέρει στατιστικά σημαντικά μεταξύ των 2 αυτών ομάδων. Σε σύγκριση με την αμλοδιπίνη, η ομάδα της ραμπριόλης παρουσίασε 38% μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης τελικών καταληκτικών κλινικών σημείων (μείωση του GFR ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου ή θάνατο) (95% CI: 13-56%) και 36% χαμηλότερη μέση μείωση του GFR μετά από 3 μήνες ($p = 0,002$) καθώς και μικρότερη πρωτεϊνουρία ($p < 0,001$). Μεταξύ των συμμετεχόντων με λόγο UP/Cr $> 0,22$, η ομάδα της ραμπριόλης παρουσίασε 36% μικρότερη μέση μείωση του GFR στα 3 χρόνια ($P = 0,006$) και 48% μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης τελικών κλινικών σημείων έναντι της ομάδας της αμλοδιπίνης (95% CI: 20-66%).

Το 2002 δημοσιεύτηκε η ALLHAT⁵⁷, με τη χρήση α-MEA ή ανταγωνιστή διαύλων ασβεστίου, σε σύγκριση με διουρητικό. Η μελέτη αυτή ασχολήθηκε, κυρίως, με τα καρδιαγγειακά αποτελέσματα των φαρμάκων. Ακολούθησε, όμως, η post-hoc ανάλυσή της⁵⁸ για να διερευνηθούν τα νεφρικά αποτελέσματα της μελέτης αυτής. Οι συμμετέχοντες ήταν άντρες και γυναίκες πάνω από 55 ετών, με αρτηριακή υπέρταση σταδίου 1 ή 2 και τουλάχιστον έναν ακόμα παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη λισινοπρίλης, αμλοδιπίνης και χλωρθαλιδόνης, με στόχο αρτηριακής πίεσης 140/90 mmHg. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 3 επίπεδα ανάλογα με το GFR (φυσιολογικό ή αυξημένο ≥ 90 ml/min/1,73 m², μέτρια μειωμένο 60-89 ml/min/1,73 m² και σοβαρή μείωση < 60 ml/min/1,73 m²). Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά δεν φάνηκε, κατά τη διάρκεια της 6χρονης παρακολούθησης περίπου, στην ανάπτυξη νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου μεταξύ του διουρητικού (1,8/100) και της λισινοπρίλης (2,0/100 $p = 0,38$). Τα συνολικά αυτά αποτελέσματα ήταν παρόμοια σε διαβητικούς και μη διαβητικούς συμμετέχοντες και των τριών επιπέδων GFR. Στους διαβητικούς ασθενείς με ήπια μείωση του GFR από την αρχή της μελέτης, οι συμμετέχοντες που έπαιρναν λισινοπρίλη παρουσίασαν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου σε σχέση με αυτούς που ήταν υπό αγωγή με διουρητικό (RR 1,74 95% CI, 1,00-3,01, $p = 0,05$). Ωστόσο, στο σύνολο καμία στατιστικά σημαντική διαφορά δεν παρατηρήθηκε μεταξύ των επιπέδων του GFR. Αν ως τελικό σημείο οριστεί η αύξηση 50% ή και περισσότερο του

GFR ή νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, καμία στατιστικά σημαντική διαφορά δεν παρατηρήθηκε στο σύνολο των ασθενών μεταξύ του διουρητικού (3,2%) και της λισινοπρίλης (3,3%, $p=0,65$). Το ίδιο αποτέλεσμα ισχύει για την υποομάδα των διαβητικών, τις υποομάδες του GFR και του GFR-διαβητικών υποομάδων. Αν στο τελικό σημείο περιληφθεί κι ο θάνατος, από οποιαδήποτε αιτία, τότε ο σχετικός κίνδυνος (RR), στους ασθενείς που έπαιρναν λισινοπρίλη σε σχέση με διουρητικό είναι 1,04 (95% CI, 0,90-1,20, $p=0,57$) στην ομάδα με $GFR \geq 90$ ml/min/1,73 m², 1,00 (95% CI, 0,91-1,09, $p=0,93$) στην ομάδα με $GFR 60-90$ ml/min/1,73 m² και 1,73 (95% CI, 0,90-1,15, $p=0,80$) στην ομάδα με $GFR \leq 90$ ml/min/1,73 m². Ο GFR ήταν παρόμοιος μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν λισινοπρίλη ή διουρητικό στο 1ο, 2ο, 4ο και 6ο έτος. Το ίδιο ισχύει και για τους διαβητικούς ασθενείς. Και όταν λαμβάνεται υπόψη το επίπεδο του GFR στην αρχή, με εξαίρεση αυτών με υψηλό GFR, οι συμμετέχοντες υπό αγωγή με λισινοπρίλη παρουσίασαν υψηλότερο GFR στο 2ο και 4ο έτος σε σχέση με αυτούς υπό αγωγή με διουρητικό. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων της μελέτης ALLHAT. Ο πιο σημαντικός περιορισμός της έγκειται στο γεγονός ότι στερείται πληροφοριών σε ότι αφορά την πρωτεϊνουρία, τόσο στην αρχή όσο και κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Η μελέτη BENEDICT⁵⁹⁻⁶¹ (Bergamo Nephrologic Diabetes Complication Trial) ήταν μία προοπτική, τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη, που οργανώθηκε σε 2 φάσεις. Η πρώτη είχε σκοπό να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα των α-MEA σε σχέση με τους μη-διϋδροπυριδινικούς ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου καθώς επίσης και ο συνδυασμός τους σε σχέση με το placebo, στην πρόληψη της μικροαλβουμινουρίας σε υπερτασικούς ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και φυσιολογικό ρυθμό αποβολής της αλβουμίνης με τα ούρα. Η φάση 2 σκοπό έχει να προσδιοριστεί η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού των 2 φαρμάκων σε σύγκριση με τον α-MEA στην πρόληψη της μακροαλβουμινουρίας σε υπερτασικούς ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και μικροαλβουμινουρία. Τα φαρμακευτικά σκευάσματα που χρησιμοποιήθηκαν είναι τραντολαπρίλη (α-MEA) και η βεραπαμίλη (ανταγωνιστής διαύλων ασβεστίου). Οι μεταβλητές που ελέγχθηκαν είναι η εμφάνιση της μικροαλβουμινουρίας για τη φάση 1 και της μακροαλβουμινουρίας για τη φάση 2. Η πρώτη φάση ολοκληρώθηκε και δημοσιεύθηκε το 2004 ενώ τα αποτελέσματα της δεύτερης αναμένονται.

Στη μελέτη συμμετείχαν 1204 υπερτασικοί ασθενείς νορμοαλβουμινικοί, με τύπου 2 ΣΔ και ηλικία από 40 ετών και μεγαλύτεροι. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 4 ομάδες. Αυτοί που έπαιρναν τραντολαπρίλη, βεραπαμίλη, το συνδυασμό τους και placebo. Ο μέσος όρος παρακολούθησης ήταν 3,6 χρόνια. Ο μέσος όρος της αρτηριακής πίεσης ήταν 139/80 mmHg με τη συνδυασμένη θεραπεία και 142/83 mmHg με το placebo (η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική, $p<0,002$). Μικροαλβουμινουρία εμφανίστηκε στο 5,7% των ασθενών που βρισκόνταν υπό αγωγή με συνδυασμό τραντολαπρίλης και βεραπαμίλης και στο 10,0% της ομάδας placebo. Η εμφάνιση της μικροαλβουμινουρίας καθυστέρησε στατιστικά σημαντικά στην ομάδα με τη συνδυασμένη θεραπεία σε σχέση με την ομάδα placebo ($p=0,02$). Η σχετική μείωση του κινδύνου ανάπτυξης μικροαλβουμινουρίας με το συνδυασμό των δύο φαρμάκων ήταν 61%. Οι διαφορές μεταξύ των 2 αυτών ομάδων παρέμειναν σημαντικές και μετά από το συνυπολογισμό της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης. Τα αποτελέσματα αυτά υπερέβησαν τις προσδοκίες που βασίζονταν μόνο στις μεταβολές της αρτηριακής πίεσης. Ακόμα, αναλύθηκαν τα αποτελέσματα των 2 φαρμάκων χωριστά. Η μικροαλβουμινουρία αναπτύχθηκε στο 6,0% και στο 11,9% των ασθενών υπό αγωγή με τραντολαπρίλη και βεραπαμίλη αντίστοιχα. Επομένως, σε σύγκριση με το placebo, η τραντολαπρίλη καθυστερεί την εμφάνιση της μικροαλβουμινουρίας κατά 2,1 φορές ($p=0,01$) και μειώνει τον κίνδυνο μικροαλβουμινουρίας κατά 53% ($p=0,01$). Από την άλλη πλευρά, η βεραπαμίλη δεν παρουσίασε καμία σημαντική διαφορά. Οι συγκρίσεις μεταξύ των ασθενών που έπαιρναν α-MEA και όχι, έδειξαν σημαντικές διαφορές υπέρ της χρήσης α-MEA. Μικροαλβουμινουρία εμφανίστηκε στο 5,8% των ασθενών που ήταν υπό αγωγή με α-MEA και στο 10,9% αυτών που η θεραπευτική αγωγή δεν περιλάμβανε α-MEA. Το ίδιο δεν παρατηρήθηκε και για την ομάδα των ανταγωνιστών των διαύλων ασβεστίου. Η μελέτη BENEDICT έδειξε ότι η διαβητική νεφροπάθεια μπορεί να προληφθεί με πρόωπη παρέμβαση. Η νεφροπροστατευτική δράση των α-MEA δεν φαίνεται να αυξάνεται με την προσθήκη ανταγωνιστών των διαύλων ασβεστίου.

Η μελέτη REIN-2⁶², δημοσιεύθηκε το 2005. Σε αυτή την τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη, 335 ασθενείς με νεφροπάθειες μη διαβητικής αιτιολογίας, συμπεριλήφθηκαν και τυχαία κατανε-

μήθηκαν σε 2 ομάδες. Στη μία χορηγήθηκε ραμιπρίλη, 2,5-5 mg/d με στόχο ΔΑΠ <90 mmHg και στην άλλη ραμιπρίλη, στην ίδια δοσολογία, μαζί με φελοδιπίνη, 5-10 mg/d με στόχο ΣΑΠ/ΔΑΠ <130/80 mmHg. Τα κριτήρια εισαγωγής ήταν πρωτεϊνουρία >1 g/24h και κάθαρση κρεατινίνης <70 ml/min/1,73 m². Μετά από παρακολούθηση 19 μηνών, το 23% των ασθενών με εντατικό έλεγχο της αρτηριακής πίεσης και το 20% των ασθενών με συμβατική ρύθμιση της πίεσης κατέληξαν σε τελικού σταδίου νεφρική νόσο (σχετικός κίνδυνος, 1,00, 95% CI 0,61-1,64, p=0,99). Δεν σημειώθηκε διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων σε ότι αφορά τη μείωση της πρωτεϊνουρίας ή του GFR. Με πολυπαραγοντική ανάλυση, το άρρεν φύλο (p=0,002), η υψηλή κρεατινίνη ορού (p<0,0001), η πρωτεϊνουρία (p<0,0001) και η μέση αρτηριακή πίεση (p=0,02) ήταν ανεξάρτητοι παράγοντες που σχετιζόνταν με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου. Επομένως, η νεφροπροστασία απαιτεί ταυτόχρονο έλεγχο της αρτηριακής πίεσης και της πρωτεϊνουρίας. Όλα τα αποτελέσματα, στο σύνολό τους, από τη συγκεκριμένη μελέτη έδειξαν ότι η προσθήκη της φελοδιπίνης στο θεραπευτικό σχήμα με ραμιπρίλη, δεν προσφέρει επιπλέον νεφροπροστασία.

Η μελέτη DEMAND⁶³ βρίσκεται τώρα σε εξέλιξη. Πρόκειται για μία πολυκεντρική, προοπτική, τυχαιοποιημένη, διπλή, τυφλή μελέτη. Σκοπός της είναι να εκτιμήσει αν και κατά πόσο ο μεταβολικός έλεγχος κι ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης μειώνει την πτώση του GFR πιο αποτελεσματικά από ότι η συμβατική θεραπεία σε υπερτασικούς ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και νορμο ή μικροαλβουμινουρία. Αποκλείονται οι ασθενείς με μακροαλβουμινουρία. Τα φαρμακευτικά σκευάσματα που χρησιμοποιούνται είναι η ντελαπρίλη (α-MEA) και η μανιδιπίνη (διυδροπυριδινικός ανταγωνιστής των διαύλων ασβεστίου). Ο δευτερογενής στόχος της μελέτης είναι η αποκάλυψη των επιδράσεων των φαρμάκων στο καρδιαγγειακό σύστημα. Η συγκέντρωση των ασθενών ολοκληρώθηκε το 2005 και τα αποτελέσματα αναμένονται μέσα στο 2008.

Ανταγωνιστές του υποδοχέα 1 της αγγειοτενσίνης II

Ο Lewis και συνεργάτες⁶⁴ σχεδίασαν την IDNT μελέτη (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) προκειμένου να προσδιορίσουν αν και κατά

πόσο η χρήση των AT₁ αποκλειστών ή των ανταγωνιστών των διαύλων ασβεστίου μπορεί να ενεργήσει προστατευτικά ενάντια στην πρόοδο της νεφροπάθειας, προκαλούμενη από ΣΔ τύπου 2. Στην προοπτικού τύπου, διπλή, τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη, συμμετείχαν 1715 υπερτασικοί ασθενείς με νεφροπάθεια εξαιτίας του ΣΔ τύπου 2. Ο πληθυσμός της μελέτης απαρτιζόταν 66% από άντρες και 34% από γυναίκες, οι οποίοι ανήκαν κυρίως στη λευκή φυλή (72%), με μέσο όρο ηλικίας περίπου τα 59 έτη. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 3 διαφορετικές φαρμακευτικές προσεγγίσεις: ιβεσαρτάνη (300 mg ημερησίως), αμλοδιπίνη (20 mg ημερησίως) και placebo. Ο στόχος σε ότι αφορά την αρτηριακή πίεση καθορίστηκε στα 135/85 mmHg ή και λιγότερο σε όλες τις ομάδες φαρμάκων. Τα κριτήρια εισόδου στη μελέτη ήταν επίπεδο κρεατινίνης ορού 1-3 mg/dl και αποβολή πρωτεϊνών με τα ούρα >900 mg/24h. Τα τελικά καταληκτικά σημεία της μελέτης ήταν ο διπλασιασμός της συγκέντρωσης της κρεατινίνης ορού, η αιμοκάθαρση αλλά κι ο θάνατος από οποιαδήποτε αιτία. Η παρακολούθηση ήταν κατά μέσο όρο 2,6 χρόνια. Ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης ήταν συγκρίσιμος μεταξύ των τριών ομάδων. Στην πραγματικότητα, η ομάδα της ιβεσαρτάνης και της αμλοδιπίνης παρουσίασαν την ίδια μέση αρτηριακή πίεση, 140/77 mmHg, η ΣΑΠ και ΔΑΠ αντίστοιχα. Η αντίστοιχη αρτηριακή πίεση στην ομάδα placebo ήταν ελαφρώς μεγαλύτερη, περίπου 144/87 mmHg. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι η ομάδα της ιβεσαρτάνης παρουσίαζε 20% μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης των τελικών σημείων της μελέτης σε σχέση με την ομάδα placebo (p=0,02) και 23% μικρότερο κίνδυνο σε σχέση με την ομάδα της αμλοδιπίνης (p=0,006). Ο κίνδυνος διπλασιασμού του επιπέδου κρεατινίνης ορού ήταν 33% χαμηλότερη στην ομάδα της ιβεσαρτάνης σε σύγκριση με την ομάδα placebo (p=0,003) και 37% χαμηλότερη σε σύγκριση με την ομάδα της αμλοδιπίνης (p<0,001). Τα στοιχεία από τη μελέτη αυτή έδειξαν ότι η θεραπεία με ιβεσαρτάνη σχετιζόταν με καλύτερα νεφρικά αποτελέσματα από ότι οι άλλοι υπό μελέτη παράγοντες. Οι AT₁ αποκλειστές παρουσίασαν μείωση στο ρυθμό προόδου της νεφροπάθειας, γεγονός που αντανακλάται στη σημαντική αύξηση του χρόνου διπλασιασμού της συγκέντρωσης της κρεατινίνης (που υποδεικνύει περίπου μείωση στο μισό του GFR). Κατά την τριχρόνη παρακολούθηση, η απόλυτη μείωση του ρυθμού διπλασιασμού της συγκέντρωσης της κρεατινίνης ορού

Πίνακας 4. Συγκριτικοί πίνακες όλων των κλινικών ερευνών με α-MEA

μελέτη δημοσίευση	Lewis ⁵⁰ 1993	AIPIRI ⁵¹ 1996	REIN ⁵² 1997	Micro-HOPE ⁵⁴ 2000	AASK ⁵⁵⁻⁵⁶ 2001
Τύπος μελέτης	Τυχαιοποιημένη Διπλή-Τυφλή	Τυχαιοποιημένη Διπλή-Τυφλή	Πολυκεντρική Τυχαιοποιημένη Διπλή-Τυφλή	Τυχαιοποιημένη Διπλή-Τυφλή	Τυχαιοποιημένη X Διπλή-Τυφλή
Συμμετέχοντες	409	583	322	3557	1094
Φάρμακα	Καπτοπρίλη vs placebo	Μπεναξεπρίλη vs placebo	Ραμιπρίλη vs placebo	Ραμιπρίλη vs placebo	Ραμιπρίλη vs αμιλοδιπίνη & μετοπρολόλη
Διάρκεια	3 χρ	3 χρ	3 χρ (διακόπηξε)	5 χρ	3 χρ
Στόχος θεραπείας	ΑΠ <140/90 mmHg		ΔΑΠ ≤90 mmHg		
Κριτήρια Εισαγωγής	Αλβ >500 mg/dl κρεατ ≤2,5 mg/dl ΣΔ τύπου 1	Χρ νεφρ. νόσο, κρεατ: 1,5-4 mg/dl, 24ωρη κάθαρση κρεατ: 30-60 ml/min	Πρωτ >1 g/24h Όχι ΣΔ	Ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, ΣΔ τύπου 2, μη κλιν. εμφ. πρωτεϊνουρίας	Αρτηριακή Υπέρταση, όχι ΣΔ
Τελικά σημεία		2πλασιασμός κρεατ, αιμοκάθαρση, ΔΑΠ, ατοβ πρωτ στα ούρα			↓GFR, νεφρική ανεπάρκεια, θάνατος
Αποτελέσματα	↓48% RR δια/μου κρεατ, ↓50% RR θάνατος- αιμοκάθαρση-μεταίμιση ↑ΑΠ& αλβ στο placebo	Πρωτ: -29% vs 9% ↓ΣΑΠ/ΔΑΠ 4,5-8/3,5-5 vs 1-3,7/0,2-1,5 mmHg	↓ ρυθμού πτώσης GFR, κινδύνου δια/μου κρεατ ↓41,5% κινδύνου νεφρ ανεπάρκειας	Ελαφρά ↓ΑΠ Κλιν.εμφ πρωτ: 6% vs 7%, ↓24% κλιν εμφ νεφροπάθ	ΑΠ&GFR ns μικρόσ ↓ βGFR : ραμιπρίλη vs μετοπρολόλη ραμιπρίλη vs αμιλοδιπίνη: ↓38% όλων των αποτελεσμάτων, ↓36% μικρότερη GFR

Πίνακας 4 (συνέχεια)

μελέτη δημοσίευση	ALLHAT post-hoc ⁵⁸ 2002	BENEDICT ^{59,61} 2004	REIN-2 ⁶² 2005
Τύπος μελέτης	Τυχαιοποιημένη Διπλή-Τυφλή	Τυχαιοποιημένη Διπλή-Τυφλή προοπτική	Τυχαιοποιημένη Διπλή-τυφλή πολυκεντρική
Συμμετέχοντες	33357	1204	335
Φάρμακα	Λισινοπρίλη vs αμιλοδιπίνη & χλωρθαλιδόνη	Ταντολαπρίλη vs βεραπραμίλη & placebo	Ραμιπρίλη vs ραμιπρίλη + φελοδισίνη
Διάρκεια	6 χρ	3,6 χρ	19 μήνες
Στόχος θεραπείας	ΑΠ ≤140/90 mmHg	ΑΠ: 120/80 mmHg	
Κριτήρια εισαγωγής	>55 ετών, υπέρταση σταδίου 1&2	Αρτηριακή Υπέρταση, ΣΔ τύπου 2, Νομοαλβουμινουρία, >40 ετών	Όχι ΣΔ, Πρωτ >1 g/24h, Κρεατ <70 ml/min/1,73m ²
Τελικά σημεία	50% ↑ GFR, νεφρική ανεπάρκεια, θάνατος	Εμφάνιση επίμονης αλβουμινουρίας	
Αποτελέσματα	GFR: λισινοπρίλη vs διουρητικού ns	139/80mmHg συνδυασμού vs 142/83 mmHg placebo, Μιζροαβ: 5,7% ταντολ-βεραπ vs 10% placebo: ↓61% RR αλβ, Μιζροαβ: 6% ταντολ vs 11,9% βεραπ Ταντολ vs placebo: καθυστέρηση μικροαλβ 21φορές, ↓53% κινδύνου	Πρωτεϊνουρία & GFR: ns Νεφρική ανεπάρκεια: 20% ραμιπρίλη vs 23% συνδυασμού

Αλβ: αλβουμινουρία, πρωτ: πρωτεϊνουρία, κρεατ: κρεατινίνη, κλ εμφ πρωτ: κλινικά εμφανής πρωτεϊνουρία, vs: σε σχέση (versus).

ήταν 11,5% (27,5% στους ασθενείς που λάμβαναν placebo και 15,7% στην ομάδα της ιβεσαρτάνης). Ο μέσος ρυθμός αύξησης της συγκέντρωσης της κρεατινίνης ορού και της μείωσης του ρυθμού κάθαρσης της κρεατινίνης, ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότεροι στην ομάδα των ασθενών που έπαιρναν ιβεσαρτάνη. Η αποτελεσματικότητα στην αρχική πρωτεϊνουρία και στις αλλαγές της μελετήθηκαν, επίσης, στη μελέτη αυτή. Σε ανάλυση που περιλάμβανε 1608 ασθενείς με αρχική πρωτεϊνουρία με μέτρηση 24ώρου, η πρωτεΐνη στα ούρα θεωρήθηκε σημαντικός προγνωστικός δείκτης αρνητικής έκβασης με σχετικό κίνδυνο για νεφρική νόσο περίπου 2,06 για κάθε διπλασιασμό της κρεατινίνης ορού ($p < 0,0001$). Μεταξύ 1261 ασθενών με πρωτεϊνουρία στην αρχή της μελέτης και μετά από 12 μήνες παρακολούθησης, η μείωση της πρωτεΐνης στα ούρα, σε διάστημα 12 μηνών, σχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο τελικής νεφρικής νόσου (σχετικός κίνδυνος: RR: 0,52) για κάθε υποδιπλασιασμό της κρεατινίνης ($p < 0,0001$). Οι ερευνητές παρατήρησαν ότι η πρωτεϊνουρία ήταν σημαντικά μειωμένη στην ομάδα της ιβεσαρτάνης σε σχέση με τις υπόλοιπες.

Το 2001, δημοσιεύθηκε η μελέτη RENAAL⁶⁵, μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή, τυφλή μελέτη που σχεδιάστηκε για να εκτιμήσει τα νεφροπροστατευτικά αποτελέσματα της λοσαρτάνης σε διαβητικούς τύπου 2 ασθενείς με νεφροπάθεια. Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 1513 ασθενείς και η παρακολούθησή τους διήρκεσε κατά μέσο όρο 3,5 χρόνια. Συμμετείχαν άντρες και γυναίκες ηλικίας 31 έως 70 ετών. Τα κριτήρια εισόδου της μελέτης ήταν επίπεδα κρεατινίνης ορού < 3 mg/dl και ρυθμός αποβολής αλβουμίνης με τα ούρα $> 0,5$ g/24h. Οι ασθενείς στρωματοποιήθηκαν ανάλογα με την αλβουμινουρία που παρουσίαζαν και τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με λοσαρτάνη και placebo. Ως πρωτογενή τελικά σημεία της μελέτης ορίστηκαν ο διπλασιασμός του επιπέδου κρεατινίνης, η νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου ή ο θάνατος. Δευτερογενή καταληκτικά σημεία ορίστηκαν κυρίως καρδιαγγειακής αιτιολογίας θνητότητα και θνησιμότητα. Η ημερήσια δόση της λοσαρτάνης κυμαινόταν από 50 έως 100 mg, αλλά η πλειονότητα των ασθενών έπαιρνε τη μεγαλύτερη δόση. Η αρχική αρτηριακή πίεση ήταν 152/82 mmHg και 153/82 mmHg κατά μέσο όρο για την ομάδα της λοσαρτάνης και του placebo αντίστοιχα ($p = 0,38$). Στο πέρας της παρακολούθησης, ο μέσος όρος της αρτηριακής πίεσης ήταν 140/74 mmHg και 142/74

mmHg για την ομάδα της λοσαρτάνης και του placebo και δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ τους ($p = 0,59$). Το 43,5% των ασθενών με λοσαρτάνη και το 47,1% των ασθενών με placebo παρουσίασαν κάποιο από τα πρωταρχικά αποτελέσματα της μελέτης. Η θεραπεία με λοσαρτάνη παρουσίασε 165 μείωση του κινδύνου να παρουσιάσει ο ασθενείς κάποιο από τα πρωταρχικά αποτελέσματα της μελέτης ($p = 0,02$). Ο κίνδυνος διπλασιασμού του επιπέδου της κρεατινίνης ορού ήταν 25% μικρότερος στην ομάδα της λοσαρτάνης από ότι στην ομάδα του placebo ($p = 0,006$). Η λοσαρτάνη, ακόμη, μείωσε τον κίνδυνο νεφρικής νόσου τελικού σταδίου κατά 28% ($p = 0,002$). Περίπου το 20% των ασθενών κατέληξε, αλλά δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων ($p = 0,88$). Ο κίνδυνος εμφάνισης νεφρικής νόσου τελικού σταδίου ή και θάνατο ήταν 20% μικρότερος στην ομάδα της λοσαρτάνης σε σχέση με το placebo ($p = 0,01$). Ο μέσος όρος του ρυθμού μείωσης της κάθαρσης κρεατινίνης ανά έτος ήταν 4,4 και 5,2 ml/min/1,73m²/έτος, στην ομάδα της λοσαρτάνης και του placebo αντίστοιχα. Αξίζει να σημειωθεί ότι δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων σε ότι αφορά την καρδιαγγειακή θνητότητα και θνησιμότητα.

Το 2002 δημοσιεύθηκε η μελέτη MARVAL⁶⁶. Πρόκειται για μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή, τυφλή μελέτη. Περιλαμβάνει ασθενείς 35 έως 75 ετών, με τύπου 2 ΣΔ και αποδεδειγμένη εμμένουσα μικροαλβουμινουρία (με μέσο όρο ρυθμού απέκκρισης αλβουμίνης με τα ούρα τριών τυχαίων δειγμάτων από 20 έως 200 μg/min σε περίοδο 5 εβδομάδων). Στα κριτήρια εισόδου της μελέτης περιλαμβάνεται και επίπεδο κρεατινίνης ορού φυσιολογικό, καθώς και αρτηριακή πίεση $< 180/105$ mmHg. Η περίοδος παρακολούθησης ήταν 24 εβδομάδες. Το πρωτογενές τελικό σημείο της μελέτης ήταν το ποσοστό μεταβολής του ρυθμού απέκκρισης αλβουμίνης με τα ούρα στις 24 εβδομάδες σε σχέση με την αρχή. Το δευτερογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης αφορούσε την τάση των ασθενών να επιστρέψουν στην νορμοαλβουμινουρία (< 20 μg/min). Στη μελέτη περιληφθήκαν 332 άτομα, τα οποία και καταναμήθηκαν τυχαία σε βελοσαρτάνη 80 mg/d και αμλοδιπίνη 5 mg/d. Η πλειονότητα των ασθενών ανήκαν στη λευκή φυλή. Ο αρχικά μετρούμενος μέσος ρυθμός αποβολής αλβουμίνης με τα ούρα ήταν παρόμοιος στις 2 ομάδες (57,9 και 55,4 mg/min για την ομάδα της βελο-

σαρτάνης και αμλοδιπίνης αντίστοιχα). Τα επίπεδα κρεατινίνης 97,3 και 93,3 $\mu\text{mol/l}$ αντίστοιχα και η αρτηριακή πίεση 147/85 και 148/85 mmHg αντίστοιχα στις 2 ομάδες. Βρέθηκε στατιστικά σημαντική μείωση του ρυθμού αποβολής αλβουμίνης με τα ούρα στην ομάδα της βαλσαρτάνης σε σχέση με την αμλοδιπίνη ($p < 0,001$ 95% CI 0,539-0,729). Ο ρυθμός αποβολής αλβουμίνης με τα ούρα στις 24 εβδομάδες στην ομάδα της βαλσαρτάνης βρέθηκε στο 56% της αρχικής τιμής του (95% CI 49,6-63,0) σημειώνοντας μείωση 44%. Από την άλλη πλευρά, ο αντίστοιχος ρυθμός για την ομάδα της αμλοδιπίνης ήταν στις 24 εβδομάδες στο 92% του αρχικού (95% CI 81,7-103,7) σημειώνοντας μείωση μόνο 8%. Η επίδραση της θεραπείας ήταν σημαντική ($p < 0,001$ 95% CI 0,520-0,710). Η μείωση της αρτηριακής πίεσης ήταν παρόμοια στις 2 ομάδες θεραπείας. Για την ομάδα της βαλσαρτάνης παρατηρήθηκε μείωση κατά 11,2/6,6 mmHg η ΣΑΠ/ΔΑΠ αντίστοιχα, ενώ για την ομάδα της αμλοδιπίνης η μείωση ήταν 11,6/6,6 mmHg αντίστοιχα. Σε σχέση με τα δευτερογενή αποτελέσματα της μελέτης η ανάλυση ανέδειξε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών, οι οποίοι επέστρεψαν στην νορμοαλβουμινουρία σε διάστημα 24 εβδομάδων (29,9% για την ομάδα της βαλσαρτάνης και 15,5% για την ομάδα της αμλοδιπίνης) με διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων 15,4% (95% CI 5,6-25,8, $p < 0,001$).

Το 2006 δημοσιεύθηκε η μελέτη ABCD-2V⁶⁷, που αποτελεί το δεύτερο τμήμα της μελέτης ABCD. Αυτή η μελέτη είναι προοπτικού τύπου, τυχαιοποιημένη, κλινική μελέτη με σκοπό τη μελέτη της επίδρασης του αυστηρού ελέγχου της αρτηριακής πίεσης σε σχέση με την πιο μετριοπαθή αντιμετώπισή της. Η μελέτη αφορά άτομα ηλικίας 40 έως 81 ετών, με ΣΔ τύπου 2, ΣΑΠ < 140 mmHg και ΔΑΠ από 80 έως 90 mmHg, δίχως κλινικά εμφανή αλβουμινουρία (< 200 $\mu\text{g/min}$). Το χρονικό διάστημα της παρακολούθησης των ασθενών ήταν 4 χρόνια περίπου. Τα πρωτογενή τελικά σημεία της μελέτης, όπως σχεδιάστηκε, περιλάμβαναν τη μεταβολή στην κάθαρση της κρεατινίνης σε σχέση με την αρχική τιμή της, την τάση διπλασιασμού της κρεατινίνης ορού και την αλλαγή στον log της αποβολής της αλβουμίνης με τα ούρα. Μετά την είσοδό τους στη μελέτη, οι ασθενείς, τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες ελέγχου της αρτηριακής πίεσης. Η πρώτη, με εντατικό έλεγχο της αρτηριακής πίεσης, με χορήγηση 80 mg βαλσαρτάνης ημερησίως με στόχο ΔΑΠ στα 75 mmHg. Η δεύτερη ομάδα, με το μέτριο έλεγχο της αρτηριακής πίεσης, αποτελεί

και την ομάδα ελέγχου της μελέτης. Το σύνολο των συμμετεχόντων ασθενών ανέρχεται στα 129 άτομα. Η μέση τιμή της αρτηριακής πίεσης των ασθενών κατά την είσοδό τους στη μελέτη ήταν $126 \pm 9,0/84 \pm 2$ mmHg η ΣΑΠ και ΔΑΠ αντίστοιχα, στην ομάδα της εντατικής ρύθμισης της πίεσης και $126 \pm 9/84 \pm 2$ mmHg για την ομάδα της μέτριας ρύθμισής της. Παρατηρήθηκε, ακόμα, υψηλότερο ποσοστό μικροαλβουμινουρίας στην ομάδα ελέγχου σε σχέση με την ομάδα εντατικής θεραπείας της αρτηριακής πίεσης (27% vs 14% $p = 0,06$). Κατά την περίοδο παρακολούθησης, ο μέσος όρος της αρτηριακής πίεσης ήταν $118 \pm 10,9/75 \pm 5,7$ mmHg σε σχέση με $124 \pm 10,9/80 \pm 6,5$ mmHg οι ομάδες εντατικού και μέτριου ελέγχου της αρτηριακής πίεσης αντίστοιχα ($p < 0,001$). Η κάθαρση της κρεατινίνης και τα επίπεδά της στον ορό δε διαφέρουν στατιστικά σημαντικά από την αρχική τους τιμή, σε καμία από τις 2 ομάδες της μελέτης. Ακόμα και μετά από στάθμιση που έγινε κατά τη στατιστική επεξεργασία, οι 2 αυτές παράμετροι, δε διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των ομάδων ($p = 0,41$ και $p = 0,68$ αντίστοιχα για τις 2 ομάδες). Σε ότι αφορά την παράμετρο log της απέκκρισης αλβουμίνης με τα ούρα, κατόπιν στάθμισης που πραγματοποιήθηκε με τα υπόλοιπα στοιχεία, βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας ($p = 0,007$), σημειώνοντας μείωση στην ομάδα της βαλσαρτάνης 0,76 log. Έγινε, ακόμα, στρωματοποίηση των ασθενών με βάση την αρχικά προσδιορισμένη αλβουμινουρία. Στους ασθενείς με νορμοαλβουμινουρία, η μεταβολή του log της αποβολής αλβουμίνης με τα ούρα, διέφερε σημαντικά στα 2 χρόνια ($p = 0,02$) και η θεραπεία με βαλσαρτάνη προκάλεσε μείωση 0,72 log σε σχέση με τη δεύτερη ομάδα. Ταυτόχρονα, για τους συμμετέχοντες με μικροαλβουμινουρία, αποκαλύφθηκε μείωση 3,06 log στην ομάδα εντατικής θεραπείας της αρτηριακής πίεσης ($p = 0,09$). Επιπλέον, το 78% αυτών υποχώρησαν στη νορμοαλβουμινουρία σε σύγκριση με το 33% των ατόμων με θεραπεία μέτριας μείωσης της αρτηριακής πίεσης ($p = 0,046$).

Η μελέτη ROADMAP⁶⁸ (the Randomized Olmesartan And Diabetes Microalbuminuria Prevention) βρίσκεται υπό εξέλιξη. Είναι μία πολυκεντρική, διπλή, τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη, που εξετάζει την επίδραση των AT₁ αποκλειστών, και πιο συγκεκριμένα της ολμεσαρτάνης, στη μικροαλβουμινουρία. Η μελέτη αναμένεται να διαρκέσει 5 χρόνια και θα προσπαθήσει να δώσει απάντηση στο ερώτημα αν οι AT₁ αποκλειστές είναι ικανοί

Πίνακας 5. Συγκριτικοί πίνακες όλων των κλινικών ερευνών με ΑΤ, αποκλειστές

Μελέτη Δημοσίευση	IDNT ⁶⁴ 2001	RENAAL ⁶⁵ 2001	MARVAL ⁶⁶ 2002	ABCD-2 ⁶⁷ 2006
Τύπος μελέτης	Τυχαιοποιημένη Διπλή-τυφλή	Τυχαιοποιημένη Διπλή-τυφλή πολυκεντρική	Τυχαιοποιημένη Διπλή-τυφλή Πολυκεντρική	Τυχαιοποιημένη Διπλή-τυφλή προοπτική
Συμμετέχοντες	1715	1513	322	129
φάρμακα	Ιβεσαφατάνη vs αμιλοδιπίνη & placebo	Λοσαφατάνη vs placebo	Βαλοσατάνη vs αμιλοδιπίνη	Βαλοσατάνη vs placebo
Διάρκεια	2,6 χρ	3,5 χρ	24 εβδομάδες	4 χρ
Στόχος θεραπείας	ΑΠ <135/85 mmHg		ΑΠ = 135/85 mmHg	ΔΑΠ = 75 mmHg
Κριτήρια εισαγωγής	ΑΠ, ΣΔ τύπου 2, χρεατ.: 1-3 mg/dl, πρωτ >900 mg/24h ΣΔ τύπου 1	ΣΔ τύπου 2, αλβ >500 mg/24h, χρεατ.: 1,3-3 mg/dl	ΣΔ τύπου 2, ΑΠ <180/105 mmHg, μικροαλβ., χρεατ.: φυσιολογική	ΣΔ τύπου 2, ΣΑΠ <140 & ΔΑΠ = 80-90 mmHg, πρωτ <200 μg/min
Τελικά σημεία	2πλασιασμός χρεατ, αιμοδιήλυση, θάνατος	2πλασιασμός χρεατ, νεφρ. ανεπάρκεια, θάνατος, καρδ/κής αιτιολογίας θνητότητα	% μεταβολή της αλβ, επιστροφή στη νορμοαλβ	Μεταβολή κάθαρσης χρεατινίνης, 2πλασιασμός χρεατ, αλβουμινουρία
Αποτελέσματα ns,	20% μικρότερος κίνδυνος τελικών σημείων: ιβεσαφατάνη vs placebo & 23% vs αμιλοδιπίνης, 33% λιγότερο 2πλασιασμό χρεατ. vs placebo & vs αμιλοδιπίνης	↓ 16% των 1ταρχικών τελιών σημείων 2πλασιασμός χρεατ. 25% ↓ vs placebo, ↓ κινδύνου νεφρ. ανεπάρκειας 28% vs placebo, νεφ. ανεπάρκεια & θάνατος: 20% ↓ vs placebo	↓ ρυθμού αλβουμινουρίας: βαλοσατάνη vs αμιλοδιπίνη, ↓ 44% vs 8%, επιστροφή σε νορμοαλβ.: 29,9% vs 15,5%	Κάθαρση χρεατ, χρεατ: ↓ αλβουμινουρίας, νορμοαλβουμινουρίας: 78% vs 33% δ

Αλβ: αλβουμινουρία, πρωτ: πρωτεϊνουρία, χρεατ: χρεατινίνη, κλ εμφ πρωτ: κλινικά εμφανής πρωτεϊνουρία, vs : σε σχέση (versus)

να καθυστερήσουν ή και να εμποδίσουν την εμφάνιση μικροαλβουμινουρίας καθώς επίσης αν αυτό είναι δυνατόν να μεταφραστεί σε προστασία ενάντια από τις νόσους νεφρικής και καρδιαγγειακής αιτιολογίας.

Σύγκριση των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης με τους ανταγωνιστές των υποδοχέων I της αγγειοτενσίνης II και του συνδυασμού τους

Η μελέτη CALM⁶⁹ (the candesartan and lisinopril microalbuminuria study) δημοσιεύτηκε το 2000. Πρόκειται για μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή, τυφλή μελέτη, που περιλαμβάνει ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και ηλικίας από 30 έως 75 ετών, οι οποίοι έχουν προηγουμένως διαγνωστεί με υπέρταση και μικροαλβουμινουρία. Στα κριτήρια εισόδου στη μελέτη είναι το κλάσμα αλβουμίνης στα ούρα/κρεατινίνη από 2,5 έως 25 mg/mmol καθώς κι η ΔΑΠ μεταξύ 90 με 100 mmHg, κατόπιν 2 έως 4 εβδομάδων με θεραπεία placebo. Στη συγκεκριμένη μελέτη η θεραπεία διαχωρίζεται σε δύο μέρη. Τις πρώτες 12 εβδομάδες οι μισοί ασθενείς έπαιρναν καντεσαρτάνη και οι μισοί λισινοπρίλη. Για τις επόμενες 12 εβδομάδες που ακολούθησαν, ο πληθυσμός της μελέτης διαχωρίστηκε σε τρεις ομάδες, η μία έπαιρνε καντεσαρτάνη, η μία λισινοπρίλη και η τελευταία το συνδυασμό τους. Τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών τόσο κατά την έναρξη της μελέτης όσο και στις 12 εβδομάδες, όπου πραγματοποιήθηκε και η αλλαγή στη θεραπεία ήταν παρόμοια και δίχως σημαντικές διαφορές μεταξύ τους. Στο τέλος του πρώτου τμήματος της μελέτης, βρέθηκε ότι και τα δύο φάρμακα μείωσαν την αρτηριακή πίεση και το λόγο αλβουμίνης στα ούρα/κρεατινίνη σημαντικά σε σχέση με τις αρχικές τιμές τους. Πιο συγκεκριμένα, για την καντεσαρτάνη, η ΣΑΠ μειώθηκε κατά μέσο όρο κατά 12,4 mmHg ($p < 0,001$), η ΔΑΠ κατά 9,5 mmHg ($p < 0,001$) και ο λόγος κατά 30% ($p < 0,001$). Αντίστοιχα, για τη λισινοπρίλη, η ΣΑΠ κατά 15,7 ($p < 0,001$), η ΔΑΠ κατά 9,7 ($p < 0,001$) και ο λόγος αλβουμίνης στα ούρα/κρεατινίνη κατά 46% ($p < 0,001$). Κατά το δεύτερο μέρος της μελέτης και οι 3 χορηγούμενες θεραπείες προκάλεσαν μείωση της αρτηριακής πίεσης και του λόγου αλβουμίνης/κρεατινίνη σε σχέση με την αρχή, με το συνδυασμό φαρμάκων να είναι πιο αποτελεσματικός. Η παρατηρούμενη μείωση του μέσου όρου της ΣΑΠ, της ΔΑΠ και του λόγου αλβουμίνης/κρεατινίνη ήταν

14,1 mmHg ($p < 0,001$), 10,4 mmHg ($p < 0,001$) και 24% ($p = 0,05$) αντίστοιχα για την καντεσαρτάνη, 16,7 mmHg ($p < 0,001$), 10,7 mmHg ($p < 0,001$) και 39% ($p < 0,001$) αντίστοιχα για τη λισινοπρίλη και 25,3 mmHg ($p < 0,001$), 16,3 mmHg ($p < 0,001$) και 50% ($p < 0,001$) αντίστοιχα για τη συνδυασμένη θεραπεία. Επιπλέον, ο συνδυασμός των δύο φαρμάκων μείωσε τη ΣΑΠ κατά 11,2 mmHg ($p = 0,002$), τη ΔΑΠ κατά 5,9 mmHg ($p = 0,003$) και το λόγο κατά 34% ($p = 0,04$) περισσότερο σε σχέση με την καντεσαρτάνη. Αντίστοιχα, σε σχέση με τη λισινοπρίλη, η συνδυασμένη θεραπεία προκάλεσε 8,6 mmHg ($p = 0,02$) μεγαλύτερη μείωση στη ΣΑΠ, 5,6 mmHg ($p = 0,005$) στη ΔΑΠ και κατά 18% ($p > 0,20$) μεγαλύτερη μείωση στο λόγο αλβουμίνης/κρεατινίνη. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των χορηγούμενων θεραπειών κατά το δεύτερο τμήμα της μελέτης. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αλλαγή του μέσου όρου της κάθαρσης της κρεατινίνης στο μεσοδιάστημα των 12 εβδομάδων. Η κάθαρση της κρεατινίνης μειώθηκε ελαφρώς στις 24 εβδομάδες στην ομάδα της λισινοπρίλης (προσαρμοσμένος μέσος όρος μείωσης 0,0835 ml/sec, $R = 0,04$) καθώς και στην ομάδα της συνδυασμένης θεραπείας (0,0735 ml/sec, $p = 0,05$), αλλά έμεινε ανεπιρέαστη στην ομάδα θεραπείας με καντεσαρτάνη. Τα γενικότερα συμπεράσματα των ερευνητών αναφέρουν ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης αγγειοτενσίνης από AT_1 αποκλειστές και α -ΜΕΑ, σχετίζεται με πιο αποτελεσματική μείωση της αρτηριακής πίεσης, από ότι παρατηρείται όταν χρησιμοποιούνται οι φαρμακευτικοί παράγοντες μόνοι τους. Παρόλα αυτά όμως, δεν στάθηκε δυνατόν να προσδιοριστεί εάν η επίδραση στην απέκκριση της αλβουμίνης οφείλεται στον καλύτερο έλεγχο της αρτηριακής πίεσης ή το διπλό αποκλεισμό του άξονα.

Το 2003 δημοσιεύθηκε η μελέτη COOPERATE⁷⁰. Ήταν μία διπλή, τυφλή κλινική μελέτη, η οποία έλαβε χώρα στην Ιαπωνία. Τα κριτήρια εισόδου της μελέτης περιλάμβαναν άτομα ηλικίας 18 έως 70 ετών, με χρόνια νεφροπάθεια, που καθορίζεται από τη συγκέντρωση κρεατινίνης ορού 133-398 $\mu\text{mol/l}$ (φυσιολογικές τιμές έως 150 $\mu\text{mol/l}$) ή GFR της τάξεως των 20-70 ml/min/1,73m² (με φυσιολογικές τιμές 90-130 ml/min/1,73m²). Πρόκειται για μία μελέτη που περιλαμβάνει άτομα με μη διαβητική νεφροπάθεια, όπως αυτή καθορίστηκε από το ιατρικό ιστορικό των ασθενών, την κλινική εξέταση και τις βιοχημικές αναλύσεις τους. Στα κριτή-

ρια εισόδου, ακόμα, περιλαμβάνονταν και η πρωτεϊνουρία, με αποβολή πρωτεϊνών με τα ούρα $>0,3$ g/24h. Στη μελέτη συμμετείχαν συνολικά 301 ασθενείς. Ως πρωτογενή τελικά σημεία της μελέτης ορίστηκε ο διπλασιασμός της συγκέντρωσης της κρεατινίνης ορού ή νεφρική νόσος τελικού σταδίου (GFR <7 ml/min/1,73m²) ή ακόμα και αναγκαιότητα αιμοκάθαρσης. Δευτερογενή καταληκτικά σημεία της μελέτης είναι η εκτίμηση των αποτελεσμάτων των τριών θεραπειών στις αλλαγές της αρτηριακής πίεσης και στην καθημερινή αποβολή πρωτεϊνών με τα ούρα αλλά και η καταγραφή των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων. Μετά από μία πρώτη επιλογή των ασθενών, τελικά 263 τυχαιοποιήθηκαν σε 3 ομάδες μελέτης. Η μία βρισκονταν υπό θεραπεία με λοσαρτάνη και placebo, η δεύτερη με τραντολαπρίλη και placebo και η τρίτη με λοσαρτάνη και τραντολαπρίλη. Σε σχέση με τα χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την εισόδο τους στη μελέτη, το 50% παρουσίαζαν IgA νεφροπάθεια, το 14% εστιακή τμηματική σκλήρυνση, το 11% μεμβρανώδη νεφροπάθεια και το 8% μεμβρανώδη σπειραματονεφρίτιδα. Και οι τρεις ομάδες είχαν μέσο όρο ΣΑΠ περίπου 130 mmHg και ΔΑΠ 75 mmHg. Επίσης, παρουσίαζαν μέσο όρο κρεατινίνης ορού περίπου 267 μmol/l, GFR 38 ml/min/1,73 m² και αποβολή πρωτεϊνών με τα ούρα περίπου 2,5 g/day. Η μέση περίοδος παρακολούθησης των ασθενών ήταν 3 χρόνια. Σε σύγκριση με την αρχή, η μέση ΣΑΠ μειώθηκε κατά 5,2 mmHg στην ομάδα της τραντολαπρίλης, 5,3 mmHg στην ομάδα του συνδυασμού και κατά 5,1 mmHg στην ομάδα της λοσαρτάνης. Αντίστοιχα, η μέση ΔΑΠ παρουσίασε μείωση κατά 2,9 mmHg 3,0 mmHg και 2,9 mmHg. Η αλλαγή αυτή στην αρτηριακή πίεση ήταν παρόμοια και στις τρεις ομάδες της μελέτης. Αν και ο ρυθμός αποβολής πρωτεϊνών με τα ούρα μειώθηκε σημαντικά σε όλες τις ομάδες θεραπείας, η επίδραση του συνδυασμού των δύο φαρμάκων ήταν μεγαλύτερη ($p=0,01$). Η μέγιστη αλλαγή στην ομάδα της λοσαρτάνης ήταν -42,1%, στην ομάδα της τραντολαπρίλης -44,3%, ενώ στην ομάδα και με τα δύο παραπάνω φάρμακα ήταν -75,6%. Στην τελευταία ομάδα, οι ασθενείς με σημαντική πρωτεϊνουρία (>3 g/day) παρουσίασαν και τη μεγαλύτερη μείωση στην αποβολή πρωτεϊνών, από ότι εκείνοι με μικρότερη πρωτεϊνουρία. Επιπλέον, όταν συγκρίνονταν άτομα με τον ίδιο ρυθμό πρωτεϊνουρίας κι από τις 3 ομάδες, η συνδυασμένη θεραπεία, παρουσίασε καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με τη μονοθεραπεία, ακόμα και

σε ασθενείς με χαμηλή αρχικά πρωτεϊνουρία. Ακόμα κι οι ασθενείς που χαρακτηρίστηκαν «ελάχιστα ανταποκρινόμενοι» (low responders) στη θεραπεία, παρουσίασαν μεγαλύτερη ανταπόκριση (-16%) στο συνδυασμό των φαρμάκων. Στους ασθενείς που βρίσκονταν υπό θεραπεία με λοσαρτάνη και το συνδυασμό, όταν επιτεύχθηκε το μέγιστο της αντιπρωτεϊνουρικής δράσης, η πρωτεϊνουρία παρέμεινε σταθερή. Αντίθετα, στην ομάδα της τραντολαπρίλης, η πρωτεϊνουρία μειωνόταν σταδιακά με το χρόνο. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης, το 11% της ομάδας με το συνδυασμό των φαρμάκων παρουσίασε συνδυασμό των πρωτογενών τελικών σημείων της μελέτης, σε σύγκριση με το 23% της ομάδας της λοσαρτάνης (hazard ratio 0,40, 95%CI 0,17-0,69, $p=0,016$) αλλά και το 23% της ομάδας της τραντολαπρίλης (hazard ratio 0,38, 95% CI 0,18-0,63, $p=0,018$). Το 1% της ομάδας με το συνδυασμό, το 3% της ομάδας της λοσαρτάνης και το 8% της ομάδας της τραντολαπρίλης κατέληξε σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου και χρειάστηκε νεφροκάθαρση. Στους ασθενείς με σπειραματονεφρίτιδα, το 10%, 27% και 23% αντίστοιχα για τις ομάδες με το συνδυασμό, της τραντολαπρίλης και της λοσαρτάνης, παρουσίασαν πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης. Στους ασθενείς με νεφροσκλήρυνση, τα αντίστοιχα ποσοστά είναι 7%, 13% και 7%. Τέλος, οι ερευνητές δημιούργησαν ένα πολυπαραγοντικό μοντέλο σε ότι αφορά τα πρωταρχικά τελικά σημεία της μελέτης. Ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου ήταν η συνδυασμένη θεραπεία (vs. α-MEA hazard ratio 0,38, 95% CI 0,18-0,63, $p=0,011$), η ηλικία (hazard ratio 1,30, 95% CI 1,03-2,29, $p=0,009$), η αρχική νεφρική λειτουργία (hazard ratio 1,80, 95%CI 1,02-2,99, $p=0,021$), η καθημερινή μεταβολή της αποβολής πρωτεϊνών με τα ούρα (hazard ratio 0,58, 95% CI 0,24-0,88, $p=0,022$), η αντιπρωτεϊνουρική απάντηση στην τραντολαπρίλη (hazard ratio 0,81, 95% CI 0,21-0,93, $p=0,039$) και η χρήση διουρητικών (hazard ratio 0,80, 95% CI 0,30-0,94, $p=0,043$). Το όφελος από το συνδυασμό της θεραπείας στην επιβράδυνση της εξέλιξης της νεφρικής νόσου, έγινε εμφανές όχι μόνο σε όσους ασθενείς είχαν μεγάλου βαθμού πρωτεϊνουρία, αλλά και σε εκείνους με μικρό ρυθμό αποβολής πρωτεϊνών με τα ούρα.

Πολύ σημαντική και άξια αναφοράς είναι κι η μελέτη DETAIL⁷¹ (Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Trial). Η μελέτη αυτή, που είδε το φως της δημοσιότητας το 2004, ήταν όπως κι οι περισσότερες άλλες μελέτες, διπλή, τυφλή και τυ-

χαιοποιημένη. Πρωταρχικός σκοπός της 5χρονης αυτής μελέτης ήταν να διαπιστώσει αν η τελμισαρτάνη και εναλαπρίλη προσφέρουν παρόμοια νεφροπροστασία. Η DETAIL περιέλαβε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή αρτηριακή υπέρταση (ΣΑΠ/ΔΑΠ <180/95 mmHg) και τύπου 2 ΣΔ. Στα κριτήρια εισόδου στη μελέτη περιλαμβάνονταν και ρυθμός αποβολής αλβουμίνης από 11 έως 999 μg/min καθώς και φυσιολογική αδρή νεφρική μορφολογία. Από τη μελέτη, αποκλείστηκαν ασθενείς που παρουσίαζαν επίπεδο κρεατινίνης ορού >140 μmol/l και/ή GFR <70 ml/min/1,73m². Οι 250 συμμετέχοντες στη μελέτη τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη 10 mg εναλαπρίλης και 40 mg τελμισαρτάνης ημερησίως. Πρωτογενές τελικό σημείο της μελέτης ορίστηκε η μεταβολή του GFR από την αρχική του τιμή στο τέλος της 5ετίας. Δευτερογενές τελικό σημείο της μελέτης ορίστηκε η εμφάνιση νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου καθώς και περιστατικά καρδιαγγειακών κι άλλων αιτιών θανάτου. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στον GFR αλλά ούτε και στη μεταβολή του, μετά από την παρακολούθηση των 5 ετών. Η διαφορά μεταξύ της τελμισαρτάνης και της εναλαπρίλης στο GFR ήταν -3,1 ml/min/1,73m² (95% CI -7,66 έως 1,6). Επειδή, σε 95% διάστημα εμπιστοσύνης, η διαφορά μεταξύ των 2 φαρμάκων είναι μικρότερη από 10, η τελμισαρτάνη δε θεωρήθηκε ανώτερη από την εναλαπρίλη, από τους ερευνητές της μελέτης. Η μείωση του GFR στον πρώτο χρόνο ήταν και η μεγαλύτερη που παρατηρήθηκε. Αυτό μπορεί να συμβαίνει εξαιτίας της αιμοδυναμικής επίδρασης της μείωσης της ΣΑΠ. Μετά τον πρώτο χρόνο, ο ετήσιος ρυθμός μείωσης, μίκραινε με την πάροδο του χρόνου. Στους ασθενείς υπό θεραπεία με τελμισαρτάνη, η μέση ετήσια μείωση του GFR ήταν 3,7 ml/min/1,73m², για όσους ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Στην ομάδα που λάμβανε εναλαπρίλη, η μέση ετήσια μείωση του GFR ήταν 3,3 ml/min/1,73m². Στη μελέτη αυτή, η μείωση που παρατηρήθηκε του GFR σταθεροποιήθηκε μετά τα 3 χρόνια, και για το λόγο αυτό, η τελμισαρτάνη και η εναλαπρίλη κατέληξαν σε ετήσια μείωση του GFR της τάξεως του 2 ml/min/1,73m² περίπου. Παρατηρήθηκαν μόνο 6 θάνατοι από κάθε ομάδα, οι οποίοι αντιστοιχούν στο 5% περίπου, οι μισοί μόνο από τους οποίους οφείλονταν σε καρδιαγγειακά αίτια. Η μελέτη DETAIL έδειξε ότι η τελμισαρτάνη είναι συγκρίσιμη με την εναλαπρίλη σε ότι αφορά τη μείωση του GFR και ότι παρέχει σε τύπου 2 διαβητικούς νεφροπαθείς. Και τα δύο φάρμακα σχε-

τίστηκαν με παρόμοιους και χαμηλούς ρυθμούς θνητότητας από οποιαδήποτε αιτία.

Η μελέτη ONTARGET⁷² (Ongoing Telmisartan And in combination with Ramipril Global Endpoint Trial program) δημοσιεύθηκε τον Απρίλιο του 2008. Σκοπό έχει να συγκρίνει τα αποτελέσματα, σε καρδιαγγειακό επίπεδο κυρίως, της λήψης τελμισαρτάνης ή ραμιπρίλης ή του συνδυασμού τους. Η μελέτη περιλαμβάνει υπερτασικούς ασθενείς με ιστορικό στεφανιαίας νόσου κυρίως αλλά κι άτομα με ΣΔ και μικροαλβουμινουρία. Αν και τα πρωτογενή τελικά καταληκτικά σημεία που αναμένονται, αναφέρονται αποκλειστικά στο καρδιαγγειακό σύστημα, τα δευτερογενή τελικά σημεία περιλαμβάνουν και την εμφάνιση νέων κρουσμάτων ΣΔ αλλά και τη νεφροπάθεια. Είναι μία πολυκεντρική και μεγάλη διπλή, τυφλή και τυχαιοποιημένη μελέτη, η οποία συμπεριέλαβε 25577 ασθενείς περίπου. Το πλήθος αυτό χωρίστηκε σε 3 ομάδες οι οποίες και τέθηκαν υπό αγωγή με τελμισαρτάνη 80 mg, ραμιπρίλη 5mg και το συνδυασμό τους. Το δείγμα της μελέτης αποτελούνταν από γυναίκες σε ποσοστό 27%, από ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο κατά 85%, από υπερτασικούς κατά 69% και από ασθενείς με ΣΔ κατά 38%. Ο μέσος όρος παρακολούθησης των ασθενών ήταν 56 μήνες. Οι ασθενείς στην ομάδα της τελμισαρτάνης και της συνδυασμένης θεραπείας, παρουσίασαν ελαφρώς χαμηλότερη αρτηριακή πίεση καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης (μέσος όρος μείωσης 0,9/0,6 mmHg και 2,4/1,4 mmHg αντίστοιχα) σε σχέση με την ομάδα της ραμιπρίλης. Ο αριθμός των ασθενών που διπλασίασαν το επίπεδο κρεατινίνης ορού ήταν παρόμοιος και στις 3 ομάδες θεραπείας. Οι ασθενείς που εμφάνισαν υπερκαλιαιμία, ήταν στατιστικά περισσότεροι στην ομάδα της συνδυασμένης θεραπείας σε σχέση με την ομάδα της ραμιπρίλης (p<0,001). Παρόμοιο ποσοστό ασθενών από κάθε ομάδα παρουσίασε κάποιο από τα πρωτογενή τελικά σημεία της μελέτης. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στον αριθμό των θανάτων που σημειώθηκαν στις 3 ομάδες θεραπείας. Ο αριθμός των θανάτων εμφανίστηκε ελαφρώς μεγαλύτερος στην ομάδα με τη συνδυασμένη θεραπεία σε σχέση με τη ραμιπρίλη, αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Νεφρική δυσλειτουργία παρουσιάστηκε στο 10,2% των ασθενών της ομάδας της ραμιπρίλης, στο 10,6% στην ομάδα της τελμισαρτάνης και στο 13,5% στην ομάδα της συνδυασμένης θεραπείας. Η ομάδα της τελμισαρτάνης, σε σχέση με τη ραμιπρίλη, παρουσίασε παρόμοιο

Πίνακας 6. Σύγκριση αποτελεσμάτων όλων των κλινικών ερευνών με α-MEA και AT1 αποκλειστές

Μελέτη Δημοσίευση	CALM ⁶⁹ 2000	COOPERATE ⁷⁰ 2003	DETAIL ⁷¹ 2004	ONTARGET ⁷² 2008
Τύπος μελέτης	Τυχαιοποιημένη Διπλή-Τυφλή	Τυχαιοποιημένη Διπλή-Τυφλή	Τυχαιοποιημένη Διπλή-Τυφλή	Πολυκεντρική, Τυχαιοποιημένη Διπλή-Τυφλή
Συμμετέχοντες	197	263	250	25577
Φάρμακα	Καντεσασατάνη, λισινοπρίλη vs συνδυασμού	Λοσαρτάνη & τραντολαπρίλη vs placebo	Τελμιασατάνη vs εναλλαπρήλη	Ραμιπρίλη vs τελμιασατάνη vs συνδυασμού
Διάρκεια	24 εβδομάδες	3 χρ	5 χρ	56 μήνες
Κριτήρια εισαγωγής	ΔΑΠ: 90-100 mmHg, ΣΔ τύπου 2, μικροαλβ, αλβουμίνη/κρεατινίνη ούρων: 2,5-25mg/mol,	> 18 ετών, κρεατ: 133-398 μmol/l, GFR: 20-70ml/min/1,73m ² , πρωτεϊνουρία, όχι ΣΔ	ΣΑΠ/ΔΑΠ < 180/95mmHg, ΣΔ τύπου 2, αλβουμινουρία: 11-1000μg/min	Υπέρταση, ιστορικό στεφανιαίας νόσου κυρίως αλλά κι άτομα με ΣΔ και μικροαλβουμινουρία
Τελικά σημεία		2πλασιασμός κρεατ, νεφρ. ανεπάρκεια, ΑΠ, πρωτεϊνουρία	CFR, νεφρική ανεπάρκεια, θάνατος	Καρδιαγγειακό, εμφάνιση νέων κρουσμάτων ΣΔ, νεφροπάθεια
Αποτελέσματα	A-MEA + AT: μεγαλύτερη ↓ ΣΑΠ/ΔΑΠ, 18% μεγαλύτερη ↓ λόγου αλβουμίνης/κρεατινίνη ούρων vs λισινοπρίλη	Μείωση του ρυθμού αποβολής πρωτεϊνών : 11% α-MEA + AT vs 23% λοσαρτάνη vs 23% τραντολαπρίλη, νεφρική ανεπάρκεια: 1% vs 3% vs 8% αντίστοιχα	GFR ns, παρόμοια αποτελέσματα από τα δύο φάρμακα	Τελμιασατάνη vs ραμιπρίλη: RR βήχα: 0,26, P < 0,001 και αγγειοοίδημα 0,4 p = 0,01. συνδυασμένη θεραπεία vs ραμιπρίλη: RR υπόταση 1,2 p < 0,001 και νεφρική βλάβη 1,58 p < 0,001

Αλβ: αλβουμινουρία, πρωτ: πρωτεϊνουρία, κρεατ: κρεατινίνη, κλ εμφ πρωτ: κλινικά εμφανής πρωτεϊνουρία, vs : σε σχέση (versus), AT: AT1 αποκλειστές

σχετικό κίνδυνο νεφρικής βλάβης (1,04), ενώ η συνδυασμένη θεραπεία παρουσίασε αυξημένο σχετικό κίνδυνο (1,33, $p < 0,001$) σε σχέση με τη ραμιπρίλη. Το ποσοστό ασθενών που χρειάστηκαν αιμοκάθαρση ήταν παρόμοιο στις 2 ομάδες μονοθεραπείας (0,6%). Αντίθετα, παρουσίασε αύξηση στην ομάδα της συνδυασμένης θεραπείας (0,8%) σε σχέση με την ομάδα της ραμιπρίλης ($p = 0,10$). Σε σχέση με τη ραμιπρίλη, η τελμισαρτάνη, παρουσίασε μικρότερα ποσοστά εμφάνισης βήχα (1,1% vs 4,2%, $p < 0,001$) και αγγειοοιδήματος (0,1% vs 0,3%, $p = 0,01$) αλλά και υψηλότερα ποσοστά υποτασικών συμπτωμάτων (2,6% vs 1,7%, $p < 0,001$). Η εμφάνιση λιποθυμικών επεισοδίων ήταν παρόμοια στις 2 ομάδες μονοθεραπείας. Η συνδυασμένη θεραπεία, σε σχέση με τη ραμιπρίλη, εμφάνισε αυξημένο κίνδυνο υπότασης (4,8% vs 1,7%, $p < 0,001$), λιποθυμικών επεισοδίων (0,3% vs 0,2%, $p = 0,3$) και νεφρικής δυσλειτουργίας (13,5% vs 10,2%, $p < 0,001$). Οι ερευνητές επισήμαναν συμπερασματικά ότι η τελμισαρτάνη ήταν εξίσου αποτελεσματική με τη ραμιπρίλη και είχε μικρότερη πιθανότητα να παρουσιάσει αγγειοοίδημα. Δεν παρατηρείται, ακόμα, επιπλέον όφελος και ίσως προκαλείται και μικρή βλάβη με το συνδυασμό της θεραπείας, με μέγιστες δόσεις, στον πληθυσμό.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Την τελευταία εικοσαετία (1990-2008) πραγματοποιήθηκαν πολυάριθμες μελέτες σχετικά με την επίδραση των α-MEA, των AT₁ αποκλειστών ή και του συνδυασμού τους στην αλβουμινουρία και την εξέλιξη της νεφροπάθειας, διαβητικών και μη, υπερτασικών ασθενών. Παραπάνω, έγινε μία προσπάθεια να συγκεντρωθούν οι σημαντικότερες και μεγαλύτερες κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν και να αναφερθούν τα κυριότερα αποτελέσματά τους.

Οι μελέτες που αναφέρονται στη σύγκριση των α-MEA με άλλα φάρμακα ή και placebo, φαίνεται να συγκλίνουν σε κοινά συμπεράσματα. Οι περισσότερες από αυτές αναφέρουν μείωση της αλβουμινουρίας ή και μετάπτωση της στο φυσιολογικό, κυρίως όταν πρόκειται για ασθενείς με μικροαλβουμινουρία. Η εμφάνιση κλινικά εμφανούς πρωτεϊνουρίας αναφέρεται ότι είναι μικρότερη στους υπό αγωγή με α-MEA ασθενείς. Το ίδιο συμβαίνει και για τους ασθενείς που καταλήγουν σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου ή αιμοκάθαρση. Σε ότι αφορά τον GFR, υπάρχουν κάποιες μελέτες

που συμπεραίνουν μικρότερη μείωσή του στην ομάδα των α-MEA, σε σχέση με τα υπόλοιπα φάρμακα. Παράλληλα, όμως, υπάρχουν και μελέτες στις οποίες ο GFR δεν παρουσίασε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο φαρμακευτικών αγωγών. Επιπλέον, η μείωση της αρτηριακής πίεσης φαίνεται να παρουσιάζει σημαντική διαφορά μόνο όταν συγκρίνεται ο α-MEA με τα placebo.

Σε ότι αφορά τους AT₁ αποκλειστές και τις κλινικές μελέτες που δοκιμάζονται, ανατρέχοντας στη βιβλιογραφία, εύκολα διαπιστώνει κανείς ότι εστιάζονται κυρίως στους διαβητικούς ασθενείς και λιγότερο σε υπερτασικούς νεφροπαθείς μη διαβητικής αιτιολογίας. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, για τους α-MEA, οι AT₁ αποκλειστές φαίνεται να υπερέχουν σε σχέση με τα υπόλοιπα φάρμακα και βέβαια και με το placebo. Οι διάφοροι ερευνητές αναφέρουν ότι με τη χρήση AT₁ αποκλειστών οι ασθενείς διατρέχουν μεγαλύτερη μείωση του σχετικού κινδύνου να καταλήξουν σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου, σε αιμοκάθαρση και θάνατο. Ακόμα, αναφέρεται μεγαλύτερο ποσοστό μείωσης της αλβουμινουρίας, ή και υποστροφή σε νορμοαλβουμινουρία. Σε ότι αφορά την κάθαρση της κρεατινίνης, τα επίπεδα κρεατινίνης ορού αλλά και την ΑΠ, τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα. Δεν έχει σημειωθεί, βέβαια, κάποια αρνητική επίδραση των AT₁ αποκλειστών στα παραπάνω, αλλά υπάρχουν μελέτες που κατέληξαν σε μη στατιστικά σημαντική διαφορά στα υπό σύγκριση φάρμακα.

Η διπλή αγωγή με την ταυτόχρονη χορήγηση AT₁ αποκλειστών και α-MEA τείνει να μειώνει την αρτηριακή πίεση σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι η μονοθεραπεία, γεγονός αναμενόμενο από όλους. Ταυτόχρονα, όμως, όλες οι μελέτες υποστηρίζουν ότι η συνδυασμένη θεραπεία τείνει να μειώνει το ρυθμό πρωτεϊνουρίας σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι κάθε φάρμακο μόνο του. Ωστόσο, κάποιες μελέτες αναφέρουν αύξηση της κρεατινίνης αλλά και του καλίου ορού, με την ταυτόχρονη χρήση AT₁ αποκλειστών και α-MEA, όπως κι η πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη ONTARGET. Επιπλέον, αναφέρθηκαν και δύο μελέτες που θέτουν αντιμέτωπους τους α-MEA με τους AT₁ αποκλειστές. Κι οι δύο συμπεραίνουν ότι τα δύο αυτά φάρμακα έχουν παρόμοια αποτελέσματα και δεν παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικές διαφορές. Παρόλα αυτά, όμως, η μία μελέτη αναφέρει πως μακροπρόθεσμα παρατηρείται αύξηση της ανάγκης για αιμοκάθαρση στην ομάδα των AT₁ αποκλειστών.

Βέβαια, δεν είναι δυνατόν να μην αναφερθούν κι οι περιορισμοί που πρέπει να λαμβάνονται σοβαρά υπόψη για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Κάποιες από τις μελέτες έχουν μεγάλη συμμετοχή ασθενών, αλλά δυστυχώς αυτές είναι λίγες. Σίγουρα, το μικρό πλήθος συμμετεχόντων και η αναλογία των φύλων σε αυτό είναι παράγοντες που επηρεάζουν το αποτέλεσμα. Σημαντική θεωρείται κι η διαφορετική αναλογία σε ότι αφορά τους συμμετέχοντες από τις διάφορες φυλές. Έτσι, μόνο μία μελέτη περιέλαβε ασθενείς της αφρικανικής φυλής, ενώ οι υπόλοιπες, σε συντριπτικό ποσοστό, αναφέρονται σε λευκούς ενήλικες. Καμία, επίσης, μελέτη δεν αναφέρεται στη σύγκριση των δύο φυλών. Ακόμα, οι περισσότεροι ασθενείς είναι σακχαροδιαβητικού τύπου 2. Μόνο μία μελέτη περιέλαβε καθ' αποκλειστικότητα ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 και βέβαια καμία δεν ερευνήσε πιθανές διαφορές στην ανταπόκριση στη θεραπεία μεταξύ των ασθενών με τύπο 1 και 2 ΣΔ. Αξίζει να αναφερθεί ακόμα ότι κάποιες από τις μελέτες δεν οργανώθηκαν με στόχο τη διερεύνηση της προσφερόμενης νεφροπροστασίας των φαρμάκων, αλλά κυρίως με στόχους την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα. Για το λόγο αυτό, υπάρχουν ερευνητές που δεν έχουν καταγράψει βασικούς δείκτες εκτίμησης της νεφρικής λειτουργίας όπως ο GFR ή και η πρωτεϊνουρία. Τέλος, οι περισσότεροι ερευνητές συμπεραίνουν ότι δεν είναι εύκολο να καθορίσουμε με ακρίβεια αν η ωφέλιμη δράση των φαρμάκων αυτών προέρχεται από τη μείωση της αρτηριακής πίεσης αυτής καθ' αυτής ή από πρόσθετες άλλες ευεργετικές επιδράσεις που δευτερογενώς προκύπτουν από τη δράση τους στον άξονα ρενίνης αγγειοτενσίνης.

Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι σε υπερτασικούς ασθενείς με νεφροπάθεια διαβητικής και μη αιτιολογίας θα πρέπει να στοχεύουμε σε έλεγχο της αρτηριακής πίεσης κάτω από το επίπεδο των 130/80mmHg και για κάποιους άλλους ερευνητές ΔΑΠ<75mmHg. Και βέβαια, όσο νωρίτερα γίνει η έναρξη της αγωγής τόσο περισσότερα οφέλη θα αποκομίσει ο ασθενής. Δεν είναι λίγες οι μελέτες που αναφέρουν επιστροφή στο φυσιολογικό ασθενών με μικροαλβουμινουρία, όπως αντίστοιχα και καμιά επίδραση της φαρμακευτικής αγωγής σε ασθενείς που έχουν ήδη κλινικά εμφανή πρωτεϊνουρία. Δε θα πρέπει, όμως, να ξεχνάμε ότι κάποιες παράμετροι επιδεινώνονται και με την πρόοδο της ηλικίας κι αυτό δεν μπορεί να αναστραφεί.

Η επίπονη εργασία των ερευνητών τόσα χρό-

νια έχει προσφέρει πολύτιμες πληροφορίες για την αναστολή του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης σε υπερτασικούς, διαβητικούς και μη, ασθενείς με νεφροπάθεια. Ποτέ δεν σταματάει, όμως, να είναι αναγκαία η οργάνωση αρτιότερων, μεγαλύτερων και πιο εξειδικευμένων κλινικών μελετών, προκειμένου να τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητα της χρήσης στην καθημερινή κλινική πράξη των αναστολέων του μεταρρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και των ανταγωνιστών του υποδοχέα 1 της αγγειοτενσίνης II.

SUMMARY

Marmanidou K, Zebekakis P, Lasaridis A. The effect of renin-angiotensin system (RAS) inhibition on the levels of blood pressure and renal function, in diabetic and non-diabetic, hypertensive patients. Review of recent clinical trials. Arterial Hypertension 2008; 17: 46-69.

Background: The renin-angiotensin system (RAS) is a major regulator of the blood pressure (BP). There is evidence that RAS inhibition provides end-organ protection, independent of BP lowering effect. Two drug classes are targeted on the renin-angiotensin axis, through complementary mechanisms, angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) and angiotensin receptor blockers (ARBs). *Objectives and methods:* The objective of this study was the investigation of present clinical data concerning on the effects of the RAS inhibition on BP control and renal function, in diabetic or non-diabetic, hypertensive patients. Experimental and clinical studies on the effects of the RAS inhibition on renoprotection were identified on the net by searching the PUBMED as well as the MEDLINE and SCHOLAR GOOGLE, from 1990 to 2008. The primary search terms used for this research were rennin-angiotensin system, angiotensin converting enzyme inhibitor, angiotensin II receptor blocker, dual RAS blockade, diabetic nephropathy, non diabetic nephropathy, as well as their combinations. Trials included in this review estimated the effect of RAS inhibition on the development of nephropathy in hypertensive patients, with or without diabetes. *Results:* Eight studies concerning the effect of ACEI and four studies concerning the use of ARBs were evaluated and included in this review. In addition, four studies were included concerning the results of the combination of ACEI and ARBs, as well as the comparison between them. The research included ongoing studies also. *Conclusions:* There is evidence that the inhibition of renin-angiotensin axis offers end-organ protection, in hypertensive patients with renal disease, with or with-

out diabetes. The combination of ACEI and ARBs regulates better the BP than monotherapy, but recent studies set under question the effect of the combined treatment on delaying the developing of nephropathy. At present, there are ongoing studies and their results are expected soon. Furthermore, there is urgent necessity to organize more large and focused studies, in order to prove the effectiveness of ACEI, ARBs and possible their combination for the daily clinical use.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87.
- Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354: 2473-2483.
- Hallan S, Asberg A, Lindberg M, Johnsen H. Validation of the Modification of Diet in Renal Disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 84-93.
- Moe S, Drueke T, Cunningham J, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67: 2089-2100.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (suppl 1): S1-S266.
- Parving HH. Initiation and progression of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1996; 335: 1682-1683.
- Ruilope LM, Rodicio JL. Clinical relevance of proteinuria and microalbuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2: 962-967.
- Redon J, Williams B. Microalbuminuria in essential hypertension: redefining the threshold. *J Hypertens* 2002; 20: 353-355.
- Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, et al. Prevention of Renal, Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106: 1777-1782.
- National Kidney Foundation. Executive summary. *Am J Kid Dis* 2004; 43: S16-S33.
- Arnlov J, Evans JC, Meigs JB, et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 112: 969-975.
- Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al. Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28: 88-136.
- Kannel WB, Wilson PW, Zhang TJ. The epidemiology of impaired glucose tolerance and hypertension. *Am Heart J* 1991; 121: 1268-1273.
- Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-444.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: Analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217-223.
- Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med* 1997; 14 : S1-S15.
- Ferrario CM. Role of angiotensin II in cardiovascular disease: Therapeutic implications of more than a century of research. *Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2006; 7: 3-14.
- Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* 2000; 355: 637-645.
- Hollenberg NK, Fisher ND, Price DA. Pathways for angiotensin II generation in intact human tissue: Evidence from comparative pharmacological interruption of the renin system. *Hypertension* 1998; 32: 387-392.
- Dzau VJ, Sasamura H, Hein L. Heterogeneity of angiotensin synthetic pathways and receptor subtypes: Physiological and pharmacological implications. *J Hypertens Suppl* 1993; 11 : 13-18.
- Dielis AW, Smid M, Spronk HM, et al. The prothrombotic paradox of hypertension: Role of the renin-angiotensin and kallikrein-kinin systems. *Hypertension* 2005; 46: 1236-1242.
- Steckelings UM, Kaschina E, Unger T. The AT 2 receptor-a matter of love and hate. *Peptides* 2005; 26: 1401-1409.
- Hernandez Schulman I, Zhou MS, Raj L. Cross-talk between angiotensin II receptor types 1 and 2: Potential role in vascular remodelling in humans. *Hypertension* 2007; 49: 270-271.
- Barker TA, Massett MP, Korshunov VA, et al. Angiotensin II type 2 receptor expression after vascular injury: Differing effects of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin receptor blockade. *Hypertension* 2006; 48: 942-949.
- Yayama K, Hiyoshi H, Imazu D, Okamoto H. Angiotensin II stimulates endothelial NO synthase phosphorylation in thoracic aorta of mice with abdominal aortic banding via type 2 receptor. *Hypertension* 2006; 48: 958-964.
- Hannan RE, Gaspari TA, Davis EA, Widdop RE. Differential regulation by AT(1) and AT(2) receptors of angiotensin II-stimulated cyclic GMP production in

- rat uterine artery and aorta. *Br J Pharmacol* 2004; 141: 1024-1031.
28. *Sales VL, Sukhova GK, Lopez-Illasaca MA, et al.* Angiotensin type 2 receptor is expressed in murine atherosclerotic lesions and modulates lesion evolution. *Circulation* 2005; 112: 3328-3336.
 29. *Kurisu S, Ozono R, Oshima T, et al.* Cardiac angiotensin II type 2 receptor activates the kinin/NO system and inhibits fibrosis. *Hypertension* 2003; 41: 99-107.
 30. *Siragy HM.* The role of the AT 2 receptor in hypertension. *Am J Hypertens* 2000; 13: S62-S67.
 31. *Siragy HM, Jaffa AA, Margolius HS, Carey RM.* Renin-angiotensin system modulates renal bradykinin production. *Am J Physiol* 1996; 271 : 1090-1095.
 32. *Siragy HM, Carey RM.* Protective role of the angiotensin AT 2 receptor in a renal wrap hypertension model. *Hypertension* 1999; 33: 1237-1242.
 33. *Savoia C, Touyz RM, Volpe M, Schiffrin EL.* Angiotensin type 2 receptor in resistance arteries of type 2 diabetic hypertensive patients. *Hypertension* 2007; 49: 341-346.
 34. *Yamada T, Akishita M, Pollman MJ, et al.* Angiotensin II type 2 receptor mediates vascular smooth muscle cell apoptosis and antagonizes angiotensin II type 1 receptor action: An in vitro gene transfer study. *Life Sci* 1998; 63: PL289-PL295.
 35. *Esteban V, Lorenzo O, Ruperez M, et al.* Angiotensin II, via AT 1 and AT 2 receptors and NF-kappaB pathway, regulates the inflammatory response in unilateral ureteral obstruction. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15: 1514-1529.
 36. *Wolf G, Ziyadeh FN, Thaïss F, et al.* Angiotensin II stimulates expression of the chemokine RANTES in rat glomerular endothelial cells. Role of the angiotensin type 2 receptor. *J Clin Invest* 1997; 100: 1047-1058.
 37. *Ferrario CM, Chappell MC.* Novel angiotensin peptides. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61: 2720-2727.
 38. *Alderman MH, Ooi WL, Cohen H, et al.* Plasma renin activity: A risk factor for myocardial infarction in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1997; 10: 1-8.
 39. *Pitt B, Reichek N, Willenbrock R, et al.* Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: The 4E Left Ventricular Hypertrophy Study. *Circulation* 2003; 108: 1831 -1838.
 40. *Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al.* For the National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
 41. *Liu YH, Yang XP, Sharov VG, et al.* Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type I receptor antagonists in rats with heart failure. Role of kinins and angiotensin II type 2 receptors. *J Clin Invest* 1997; 99: 1926-1935.
 42. *Henning R, Karlberg BE, Odar-Cederlöf, et al.* Timolol and hydrochlorothiazide-amiloride in primary hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 28: 707-714.
 43. *Blumenfeld JD, Sealey JE, Mann SJ, et al.* Beta-adrenergic receptor blockade as a therapeutic approach for suppressing the renin-angiotensinaldosterone system in normotensive and hypertensive subjects. *Am J Hypertens* 1999; 12: 451-459.
 44. *Weir MR.* The role of combination antihypertensive therapy in the prevention and treatment of chronic kidney disease. *Am J Hypertens* 2005; 18: S100-S105.
 45. *MacFadyen RJ, Lee AF, Morton JJ, et al.* How often are angiotensin II and aldosterone concentrations raised during chronic ACE inhibitor treatment in cardiac failure? *Heart* 1999; 82: 57-61.
 46. *Song JH, Cha SH, Hong SB, Kim DH.* Dual blockade of the reninangiotensin system with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers in chronic kidney disease. *J Hypertens* 2006; 24: S101-S106.
 47. *Huang XR, Chen WY, Truong LD, Lan HY.* Chymase is upregulated in diabetic nephropathy: Implications for an alternative pathway of angiotensin II-mediated diabetic renal and vascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1738-1747.
 48. *Pitt B.* "Escape" of aldosterone production in patients with left ventricular dysfunction treated with an angiotensin converting enzyme inhibitor: Implications for therapy. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995; 9: 145-149.
 49. *Gottlieb SS, Dickstein K, Fleck E, et al.* Hemodynamic and neurohormonal effects of the angiotensin II antagonist Iosartan in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993; 88: 1602-1609.
 50. *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.
 51. *Maschio G, Alberti D, Janin G, et al.* Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 939-945.
 52. 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. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 1997; 349: 1857-1863.
 53. *Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, Gaspari F, Benini R, Remuzzi G.* Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). *Ramipril Efficacy in Nephropathy.* *Lancet* 1998; 352: 1252-1256.
 54. *Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 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.

55. The African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Study. Group Effect of Ramipril vs Amlodipine on Renal Outcomes in Hypertensive Nephrosclerosis. *JAMA* 2001; 285: 2719-2728.
56. The 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: 2421-2431
57. *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: 2981-2997.
58. *The ALLHAT Collaborative Research Group*. 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: 936-946.
59. *The BENEDICT Group*: The Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT): Design and baselines group. *Control Clin Trials* 2003; 24: 442-461.
60. *Ruggenenti P, Fassi A, Parvanova AI, et al*. Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators: Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351: 1941-1951.
61. *Ruggenenti P, Perna A, Ganeva M, Ene-Iordache B, Remuzzi G for the BENEDICT Study Group*. Impact of Blood Pressure Control and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Therapy on New-Onset Microalbuminuria in Type 2 Diabetes: A Post Hoc Analysis of the BENEDICT Trial. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3472-3481.
62. *Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, et al*. For the REIN-2 Study Group. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): Multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 936-946.
63. *Giuseppe Remuzzi*. Clinical Perspectives in the Prevention and Treatment of Chronic Nephropathy, Including an Overview of the DEMAND Study. *Clin Ther* 2007; 29[Suppl B]: 64-72.
64. *Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, 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.
65. *Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, 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.
66. *Viberti G, Wheeldon NM*. For the MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: A blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002; 106: 672-678.
67. *Estacio RO, Coll JR, Tran ZV, Schrier RW*. Effect of intensive blood pressure control with valsartan on urinary albumin excretion in normotensive patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2006; 19: 1241-1248
68. *Haller H, Viberti G, Mimran A, et al*. Preventing microalbuminuria in patients with diabetes: rationale and design of the Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) study. *J Hypertens* 2006; 24(2): 403-408, 2006.
69. *Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al*. For the CALM study group. 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. *BMJ* 2000; 321: 1440-1444.
70. *Nakao N, Yoshimura A, Morita H, et al*. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117-124.
71. *Barnett AH, Bain SC, Bouter P, et al*. Diabetics exposed to telmisartan and enalapril study group: Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 351: 1952-1961, 2004.
72. *The ONTARGET Investigators*. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-1559.