

Др Љиљана Коларски Ненадић¹,
 прим. др Ненад Ненадић²,
 др Ташијана Стојановић²,
 др Милица Ковачевић¹

¹ Дом здравља „Др Симо Милошевић“, Београд

² Дом здравља Звездара, Београд

Ефекти амлодипина и фосиноприла на смањење микроалбуминурије

Кључне речи:

превенција,
 микроалбуминурија,
 фосиноприл,
 амлодипин.

Сажетак

Захваљујући бројним истраживачким пројектима, дефинитивно се дошло до сазнања да је постојање микроалбуминурије поуздан индикатор за развој будућих кардиоваскуларних догађаја, укључујући повећан ризик од кардиоваскуларног морбидитета. Зна се да микроалбуминурија може да укаже на глобалну абнормалност у функционисању кардиоваскуларног система у пацијената и пре него што се у њих испоље хипертензија и/или дијабетес мелитус. Микроалбуминурија се данас врло лако може детектовати биохемијским методима и тиме идентификовати болесници који у себи носе ризик од развоја реналног оштећења или неког срчаног обољења.

Циљ рада. Испитати дејство два често прописивана лека у поступку лечења хипертензије – фосиноприл и амлодипин и њихово дејство на смањење микроалбуминурије у наших испитаника.

Метод. У истраживање су укључена 132 пацијента са новооткривеном артеријском хипертензијом, код којих је у два узастопна поновљена мерења установљена микроалбуминурија у опсегу 15-300 mg/24h.

Резултати. Пацијенти су рандомизовани у две групе, 67 је добијало амлодипин а 65 фосиноприл у дозама које су довеле до регулације артеријске хипертензије. Истраживање је рандомизовано, проспективно, добро контролисано и трајало је укупно 6 месеци.

Закључак. Наш рад показује високу ефикасност ACE инхибитора фосиноприла у третману микроалбуминурије у групи која је добијала овај лек, за разлику од оних који су били под третманом антагонистом калцијумових канала – амлодипином.

Увод

Код здравих особа у мокраћи постоји врло мала количина беланчевина, које делом потичу од филтрованих беланчевина плазме а делом и од беланчевина које стварају тубуларне епителне ћелије. Ову другу групу чини гликопротеин Tamm-Horstall-ова беланчевина, коју синтетишу ћелије усходног дела Хенлејеве петље. У нормалним условима, беланчевине из тубулске течности бивају углавном

реабсорбоване дуж тубула, тако да је детектибилна протеинурија врло ниска. Здрава особа екскретује мање од 150 mg/24h укупних протеина и само мало, око 30 mg/24h, албумина. Све преко тога представља патолошки налаз чији узрок треба детаљно истражити. Међутим, постоје одређена стања и поремећаји у оквиру којих се јавља протеинурија већа од 150 mg/24h а да не постоји обољење бубрега, а то су појава протеина у урину код неких испитаника приликом тешког физичког рада, при повишеној телесној температури и приликом промене положаја тела [10]. У

немалом броју особа, протеинурија настаје код изражене лордозе кичменог стуба, при чему кичмени стуб притиска бубрежне вене и доводи до поремећаја циркулације у бубрезима а тиме и до пролазне протеинурије. Бубрежне болести обично прати протеинурија чак и онда када нема других знакова болести. У свакодневној клиничкој пракси постоји велики број лекова који се прописују ради лечења артеријске хипертензије. По својим добрим особинама и провереној ефикасности, издвојиле су се две групе лекова – антагонисти калцијумових канала и ACE инхибитори [1,2,3,4]. Антагонисти калцијума представљају једну од најважнијих група кардиоваскуларних лекова, пре свега као лекови против хипертензије и ангине пекторис. Њихово примарно дејство је да изазову релаксацију глатких мишићних влакана у зиду артерија и артериола тиме што ће блокирати улазак (инфлуке) јона калцијума кроз волтажне канале L типа, па се њихово антихипертензивно дејство пре свега тумачи кроз снижавање периферног васкуларног отпора и снижавањем накнадног оптерећења срца. ACE инхибитори имају сасвим други механизам деловања. Делујући на сложен и међузависни механизам, ренин-ангиотензин-алдостерон (RAS) доводи до следећих најважнијих ефеката: повећање концентрације ренина у плазми, повећање концентрације ангиотензина I у плазми, али и смањивање концентрације ангиотензина II у плазми, супримирају ослобађање алдостерона, доводе до повећања излучивања Na (натриуреза) а док је благо повишен калијум у плазми; такође, ови лекови доводе до вазодилатације артериола услед снижења ангиотензина II, до венодилатације услед снижења норадреналина у плазми, а сви ови комплексни ефекти доводе до пада повишеног крвног притиска. Међу овим лековима временом су се по својој ефикасности издвојила два – фосиноприл и амлодипин. Одлучили смо се да испитамо да ли њиховом применом можемо утицати на смањење микроалбуминурије у наших испитаника.

Циљ рада

Циљ нашег рада је да испитамо дејство два често прописивана лека у поступку лечења, фосиноприла и амлодипина, и њихово дејство на смањење микроалбуминурије у наших испитаника.

Метод и резултати

Данашњи савремени биохемијски методи омогућавају квантитативно или квалитативно одређивање протеинурије. У бројним биохемијским лабораторијама се одређивање присуства или одсуства протеинурије ради колориметријским методом, помоћу тест трака. Постојећи методи за мерење протеинурије се међусобно значајно разликују. Мерењем тест тракама може се углавном открити албумин и резултати су лажно позитивни уколико је $pH > 7$ а мокраћа је веома концентрована или, рецимо, садржи крв, што свакако треба имати у виду при тумаче-

њу резултата. Веома разблажена мокраћа може маскирати чак и изражену протеинурију при тестирању тест тракама, а протеинурија која не садржи албумин може тада остати неоткривена. Тестови за мерење укупне концентрације протеина у урину заснивају се на поступку преципитације путем сулфосалицилне или трихлорсирћетне киселине. Постоје и ултрасетљиве тест траке које мере микроалбуминурију скупљену у 24h урину (30-300 mg/24h) [10]. Будући да оваква испитивања превазилазе могућности биохемијске лабораторије домова здравља, пацијенти су упућивани у одговарајућу опремљену лабораторију. Као позитиван налаз узимали смо у обзир присуство микроалбуминурије у два везана узорка датог урина, а искључивали смо пацијенте код којих је у једном узорку нађена микроалбуминурија а у следећем, поновљеном, није утврђено њено патолошко присуство у 24h скупљеном урину.

У почетку нашег истраживања укључен је 841 испитаник, код којих је утврђена есенцијална артеријска хипертензија. Од тога, изабрали смо 187 испитаника којима је прегледом урина утврђено постојање протеинурије. Поновљеним и контролисаним мерењима издвојили смо 132 болесника којима је квантитативним методом одређено присуство микроалбуминурије у 24h скупљеном урину, 91 (68,9%) мушког и 41 (31,1%) женског пола (табела 1). Све испитанике смо рандомизовали у две групе: А – 67, просечне старости $52,3 \pm 6,8$ и Б – 65, просечне старости $54,1 \pm 10,2$ године.

По унапред припремљеном плану, група А је добијала амлодипин у терапији, у дози 5 mg до максималне 10 mg дневно, а група Б је добијала фосиноприл у почетној дози од 10 mg до максималне 40 mg, која је регулисала артеријску хипертензију.

У групи А су била 43 (64,1%) мушкараца и 24 (35,9%) жене, од тога 36 мушкараца и 8 жена са *повишеним вредностима липидних материја*, а у групи Б – 48 (73,8%) мушкараца и 17 (26,2%) жена, од тога 28 мушкараца и 20 жена са *повишеним вредностима липидних материја*.

У групи А су била 3 мушкараца (4,4%) и 1 (1,5%) жена са *доказаном гликозном intolerанцијом*, а у групи Б – 8 (12,3%) мушкараца и 2 (3,07%) жене.

У групи А је било 19 (28,3%) *дојазних* мушкараца и 2 (2,98%) жене, а у групи Б – 7 (10,7%) мушкараца и 4 (6,1%) жене. Критеријум за одређивање гојазности је био индекс телесне масе ($BMI - Body Mass Index$) $> 27,8$ за жене и $> 27,3$ за мушкарце.

У групи А су била 32 (47,7%) мушкараца *пушача* и 8 (11,9%) жена, а у групи Б – 21 (32,3%) мушкараца и 9 (13,8%) жена.

За повишене вредности крвног притиска сматрали смо оне које су у 2-3 поновљена мерења у седећем положају и уз 5 мин. одмора за СП биле $> 140 mmHg$ а за ДП $> 90 mmHg$.

У анализи резултата користили смо основне методе параметарске статистике, аритметичку средину, процентни рачун, средњу девијацију, а за утврђивање статистичке значајности између група по основу дејства лека, Студентов *t*-тест (табеле 1 и 2).

Табела 1.

	Амлодипин n=67	Фосиноприл n=65
старост	52,3±6,8	54,1±10,2
мушки пол	43 (64,1%)	48 (73,8%)
женски пол	24 (35,9%)	17 (26,2%)
Пушачи		
мушки пол	32 (47,7%)	21 (32,3%)
женски пол	8 (11,9%)	9 (13,8%)
СП (mmHg)	158±15	166±12
ДП (mmHg)	96±12	98±11
холестерол (mmol/l)	5,5±1,2	5,8±1,2
HDL	1,3±0,5	1,1±0,3
LDL	4,1±0,8	3,8±0,6
триглицериди (mmol/l)	2,2±0,6	2,1±0,8
Гојазни (BMI, kg/m ²)		
M > 27,8	19 (28,3%)	7 (10,7%)
Ж > 27,3	2 (2,9%)	4 (6,1%)
IFG		
мушки пол	3 (4,4%)	8 (12,3%)
женски пол	1 (1,5%)	2 (3,07%)

Табела 2. Вредности микроалбуминурије на дату терапију

	Група А Амлодипин	Група Б Фосиноприл
почетне вредности	39,1±16,1	37,2±17,5
после 3 месеца	38,1±8,3	25,7±7,3
после 6 месеци	36,3±5,8	23±8,7
		p < 0,05

Дискусија

По својој дефиницији, микроалбуминурија подразумева уринарну екскрецију албумина у распону 30-300 mg/24h. Такав распон је установљен на основу бројних проспективних студија рађених код пацијената са дијабетесом тип 1 и код оних са различитим степеном дијабетесне нефропатије. Велики број добро контролисаних студија рађених у свету, показује да је присуство микроалбуминурије један од предикторних фактора за будући развој кардиоваскуларног морбидитета и морталитета [1,2,5,7]. Такође се дошло до сазнања да у испитаника без евидентне артеријске хипертензије и дијабетес мелитуса, постојање микроалбуминурије може да рефлектује васкуларну абнормалност [10]. Да ли ће доњи ниво дозвољене екскреције албумина бити 30 или 15 mg/24h, предмет је дискусија бројних истраживача [3,8,9]. Међутим, за нас је од фундаменталног значаја могућност да различитим лековима смањимо албуминурију а тиме и да спречимо појављивање неких од нежељених КВ догађаја.

Испитивали смо дејство два лека – амлодипина и фосиноприла на уринарну екскрецију албумина. На табели 2 су приказане почетне вредности албуминурије као и вредности после 3 и 6 месеци промене терапије. Почетне вредности албуминурије су биле 39,4±16,2 mg/24h у групи третираној антагонистом калцијума и 37,2±17,5 mg/24h у групи која је добијала ACE инхибитор. Праћење вредности у групи која је добијала амлодипин на ефекат албуминурије, после 3 месеца је износио 38,1±8,3 а после 6 месеци 36,3±5,8, што не представља статистичку значајну разлику. Међутим, група која је била под третманом фосиноприлом већ после 3 месеца од увођења овог лека у терапију показала је евидентно смањење албуминурије на 25,7±7,3 а после 6 месеци на 23,5±8,7, што јесте статистички значајна разлика и указује на позитиван ефекат овог лека из групе ACE инхибитора на смањење албуминурије. Такође, треба истаћи да су оба лека показала одличан ефекат на смањење и регулацију артеријске хипертензије.

Радови бројних клиничара показују да лекови из групе ACE инхибитора имају позитиван утицај на смањење уринарне екскреције албумина, уз добру клиничку подношљивост лекова из ове групе, изузев сувог кашља као најчешћег нежељеног дејства. У чему је ефикасност препарата из групе ACE инхибитора? Зна се да ангиотензин II контрахује зидове крвних судова и чини их хиперреактивним према осталим хелијским вазоконстрикторним материјама; стимулише секрецију хормона алдостерона; стимулише ослобађање адреналина из сржи надбубрежних жлезда; потенцира дејство симпатикуса а смањује синтезу вазоактивних простагландина (PGE₂, и др.). Према томе, последицу инхибиције ACE није тешко предвидети. Оно што је за нас битно јесте вазодилатација артериола као последица снижења ангиотензина II, венодилатација као последица снижења норадреналина у плазми, потом повећан ниво вазодилаторних супстанција у крви – простагландина и брадикина, што све доводи до смањења повишеног крвног притиска.

Данас је познат доминантан ефекат ових лекова на инхибицију ACE у самим ћелијама ткива (мозак, бубрези, миокард, ћелије крвних судова), док је на активност ACE у плазми значајан, али не и најважнији ефекат. На основу сложеног физиолошког механизма деловања ACE инхибитора, зна се да имају позитиван утицај на побољшање реналне функције и реналне хемодинамике, а највише позитивних резултата у нашој истраживачкој студији је имала група која је добијала лек – фосиноприл.

Закључак

Лекови као што су амлодипин и фосиноприл, представљају одличан избор лекара опште медицине у лечењу артеријске хипертензије, било да су ординирани појединачно или заједно. Међутим, наш рад показује сигнификантан ефекат фосиноприла на уринарну екскрецију албумина, што га чини леком првог избора међу расположивим ACE инхибиторима у терапији артеријске хипертензије.

Influence of Amlodipin and Fosinopril on Decrease of Microalbuminuria

Key words

prevention,
microalbuminuria,
fosinopril,
amlodipin

Abstract

Numerous research projects decidedly demonstrated that microalbuminuria is a reliable risk marker for the occurrence of cardiovascular events and cardiovascular morbidity. It is acknowledged that microalbuminuria could indicate global cardiovascular dysfunction prior to development of hypertension and/or diabetes mellitus. Detection of microalbuminuria is a simple procedure and enable identification of the patients in risk of cardiovascular and/or renal morbidity.

Aim of the study was to evaluate the influence of two frequently prescribed antihypertensive drugs, fosinopril and amlodipin, on microalbuminuria in our patients.

Method. The study included 132 patients with newly discovered arterial hypertension and persistent microalbuminuria in range of 15-300 mg/24h confirmed in two successive examinations.

Results. Two groups were formed, according treatment strategies. Group one (67 patients) was treated with amlodipin, and group two (65 patients) with fosinopril, both in dose adequate for accomplishing normotension. Study was randomized, prospective well controlled, with follow-up after 6 months when results were processed.

Conclusion. The study demonstrate high efficacy of the ACE inhibitor, fosinopril, on treatment of microalbuminuria, compared to calcium channel blocker, amlodipin.

Литература

1. Macchiarulo C. et al. *Antihypertensive Effects of six Calcium Antagonist: Evidence from Fourrier Analysis of 24-Hour Ambulatory Blood Pressure Recordings*. Curr Ther Clin Exp. 2001;62:236-253.
2. Kohlmann O. *Efficacy and tolerability of the Amlodipin + Enalapril fixed combination in the treatment of broad population of stage I and II essential hypertension*. American Journal of Hypertension, 2003;16:A120-A121.
3. Gerstein HC, Mann HF et al. *Albuminuria and risk of cardiovascular events, death and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals*. JAMA. 2001;286:421-426.
4. Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T, Katz B, Lisher M. *Long term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type 2 diabetes patients*. Ann intern Med. 1993;577-581.
5. Hillege HL, Fidler V, Dierckx GF, van Gils WH, de Zeeuw D, de Jong PE. *Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population*. Circulation, 2002;106:1777-82.
6. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy*. Lancet. 2000;355:253-259.
7. Durrington P. *Dyslipidemia*. Lancet 2003;362:717-731.
8. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Zhang Y, Pohl, Raz I. *Microalbuminuria in essential hypertension: reduction by different antihypertensive drugs*. Hypertension 2001;21:810-15.
9. Erley CM, Haefele U, Braun N, Risler T. *Microalbuminuria in essential hypertension: reduction by different antihypertensive drugs*. Hypertension, 1993;810-860.
10. Braunwald E, Fauci SA, Kasper LD, Hauser LS, Longo LD, Jameson JL. *Harrisonova načela interne medicine*. 15. izdanje. 2004;1535-630.