

## УТИЦАЈ ЕНАЛАПРИЛА НА ПРОГРЕСИЈУ ХРОНИЧНЕ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈЕ БУБРЕГА ДИЈАБЕТЕСНЕ И ДРУГЕ ЕТИОЛОГИЈЕ: ДВОГОДИШЊА СТУДИЈА

Јасна ТРБОЈЕВИЋ<sup>1</sup>, Биљана СТОЈИМИРОВИЋ<sup>2</sup>

1. Медицински факултет, Београд; 2. Институт за урологију и нефрологију Клинике за нефрологију Клиничког центра Србије, Београд

**КРАТАК САДРЖАЈ:** Хронична инсуфицијенција бубрега различитих етиологија по правилу је праћена повишеним артеријским притиском. Успешно сузбијање артеријске хипертензије успорава напредовање хроничне инсуфицијенције бубрега. Инхибитори ензима конверзије ангиотензина (инхибитори АСЕ) показали су се као врло ефикасни у снижавању повишеног артеријског притиска. Циљ овог испитивања био је да се утврди утицај инхибитора АСЕ, еналаприла, на прогресију хроничне инсуфицијенције бубрега код болесника с дијабетесом мелитусом и болесника с гломерулопатијама друге етиологије. На Клиници за нефрологију Клиничког центра Србије у Београду, током 1998. и 1999. године, испитивано је 30 особа (20 мушких и 10 женских, 14 с дијабетесом мелитусом, тип два, и 16 с нефропатијама недијабетесне етиологије), старости  $52,5 \pm 11,3$  године. Болесницима је једном месечно мерен крвни притисак, уз мерење концентрација креатинина, уреје, калцијума и протеина у серуму стандардним биохемијским методима. Такође, испитивани су клиренс креатинина и протеинурија. Свим испитаницима је предложена нископротеинска дијета. Резултати су обрађени статистичким те-тестом, а прогресија хроничне инсуфицијенције бубрега је изражена реципрочном концентрацијом креатинина у серуму у функцији времена и приказана кривом регресије. Протеинемиије су биле веће код болесника с дијабетесом мелитусом, али су се у обе групе све време кретале у оквиру физиолошких опсега. Концентрације уреје и креатинина у серуму биле су нешто ниже код болесника с дијабетесом мелитусом и показивале су стално лако опадање током целог испитивања. Креатининемиија и уреја у серуму у групи болесника с гломерулонефритисом недијабетесне етиологије бележили су благи раст током испитивања. Остале испитиване варијабле мењале су се сличном прогресијом и у истом смислу у обе испитиване групе. Добијени резултати и правац регресионе линије за групу болесника с дијабетесом мелитусом указују на бољи опоравак функције бубрега код ових болесника.

**Кључне речи:** инхибитори АСЕ, дијабетес мелитус, еналаприл, хронична инсуфицијенција бубрега. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

### УВОД

Хроничну инсуфицијенцију бубрега одликује прогресивно смањење функције бубрега услед неповратног оштећења нефрона. Једном успостављена болест неминовно напредује ка отказивању функције. Клиничка прогноза је неповољнија ако истовремено постоји и системска артеријска хипертензија [1].

Однос између повишеног крвног притиска и болести гломерула је сложен. Погоршање обољења бубрега често за последицу има и погоршање артеријске хипертензије, док повећање крвног притиска може да убрза ток болести бубрега. Коначно, успоставља се *circulus viciosus* у коме прогресивно смањење функције бубрега узрокује повећање системског притиска крви, што даље погоршава стање органа [2].

Дијабетес мелитус доводи до задебљања базалне мембране капилара гломерула услед таложења мукополисахарида и липида, хипертрофије и пролиферације ендотела капилара, интеркапиларне гломерулосклерозе и хијалинизације зидова аферентних и еферентних артериола. Клинички испољена нефропатија, с протинуријом и артеријском хипертензијом као главним знацима, постоји код 25 посто оболелих особа код којих дијабетес мелитус траје дуже од 13 година [3].

Инхибитори ензима конверзије ангиотензина (инхибитори АСЕ) спречавају претварање неактивног

ангиотензина-један у високо активни вазоконстриктор, ангиотензин-два, и тим механизмом снижавају повишен артеријски притисак [4]. Сматра се да ефикасније од других антихипертензивних лекова успоравају прогресију хроничне инсуфицијенције бубрега због специфичног дејства на хемодинамику гломерула, пролиферацију мезангијума и пермеабилност гломерула [5, 6].

### ЦИЉ РАДА

Циљ овог испитивања био је да се (1) утврди утицај инхибитора АСЕ, еналаприла, на прогресију хроничне инсуфицијенције бубрега код болесника с дијабетесом мелитусом и болесника с гломерулопатијама друге етиологије, и (2) да се утврди да ли постоји разлика у деловању инхибитора АСЕ, еналаприла, код ове две групе болесника.

### МЕТОД РАДА

Испитивањем је обухваћено 30 болесника (20 мушкараца и 10 жена, старости 35-75 година) с хроничном инсуфицијенцијом бубрега, лечених на Клиници за нефрологију Клиничког центра Србије у Београду, од 1998. до 2000. године. Прву групу чинило је 14 болесника с хроничном инсуфицијенцијом бубрега као последицом дијабетеса мелитуса, тип два. Међу осталих 16 болесника у другој групи, код шест је био мембранопролиферациони гломерулонефритис.

тис, код пет мембранозни гломерулонефритис и код пет недефинисане гломерулопатије. На почетку испитивања код свих болесника је била благо до средње изражена артеријска хипертензија и повишени нивои креатинина у серуму (Табела 1).

Обе групе су лечене инхибитором ACE, еналаприлом, и свим испитаницима је предложена нископротеинска дијета. Болесници су надгледани две године, током којих су прегледани једанпут месечно. Анамнестички је проверавано да ли се држе предложене дијете, мерен им је крвни притисак, испитиван клиренс креатинина и концентрације укупних протеина, уреје, креатинина и калцијума у серуму, као и протеинурија. Поред антихипертензивне терапије испитаници су добијали и сву неопходну симптомску терапију.

Резултати су приказани као аритметичке средине и стандардне девијације, а за поређење коришћен је те-тест за два независна узорка. Прогресија инсуфицијенције бубрега изражена је променом реципрочне концентрације креатинина у серуму у функцији времена.

ТАБЕЛА 1. Опште карактеристике испитиване популације  
TABLE 1. General characteristics of the studied population

Карактеристике Група Characteristics Group	N° N°	Пол Sex		Старост (год) Age (years)	ТА поч. (mmHg)		Креатинин Creatinine (mmol/L)
		Мушки Male	Женски Female		Систолни Systolic	Дијастолни Diastolic	
Дијабетесна нефропатија Diabetic nephropathy	14	9	5	35 - 73	167.14 ± 26.14	99.29 ± 13.28	145.57 ± 33.54
Недијабетесна нефропатија Non diabetic nephropathy	16	11	5	38 - 75	163.12 ± 26.68	100.00 ± 13.58	236.44 ± 143.87
S	30	20	10	-	-	-	-

ТАБЕЛА 2. Испитиване варијабле у групама  
TABLE 2. Values of examined variables according to groups

Варијабла Variable	Група Group	Месец - Month				
		0	6	12	18	24
ТА систолни Systolic (mmHg)	DM	167.14 ± 26.14	159.28 ± 14.66	153.21 ± 13.53	151.07 ± 14.30	146.43 ± 24.37
	NoDM	163.12 ± 26.68	157.81 ± 22.29	153.12 ± 21.71	151.25 ± 17.27	148.43 ± 26.08
ТА дијастолни Diastolic (mmHg)	DM	99.29 ± 13.28	90.36 ± 7.20	88.57 ± 7.45	89.28 ± 9.38	89.28 ± 12.07
	NoDM	100.00 ± 13.58	94.75 ± 7.18	91.50 ± 10.76	94.06 ± 10.93	91.56 ± 13.19
Протеинемиа Proteinaemia (g/L)	DM	72.28 ± 4.86	71.36 ± 4.14	72.64 ± 3.73	71.86 ± 3.98	69.07 ± 6.08
	NoDM	68.50 ± 7.47	67.87 ± 9.66	67.75 ± 7.26	65.87 ± 10.49	67.50 ± 8.51
Уреа у серуму Uremia (mmol/l)	DM	10.30±2.27	9.37 ± 2.28	9.89 ± 2.84	10.06 ± 3.18	9.41 ± 3.49
	NoDM	12.82 ± 6.63	12.34 ± 6.17	13.90 ± 7.99	14.55 ± 7.96	15.74 ± 9.35
Калцемија Calcemia (mmol/L)	DM	2.29 ± 0.38	2.34 ± 0.22	2.36 ± 0.17	2.31 ± 0.11	2.27 ± 0.07
	NoDM	2.26 ± 0.13	2.31 ± 0.16	2.30 ± 0.11	2.23 ± 0.17	2.24 ± 0.15
Креатининемиа Creatinaemia (mmol/L)	DM	145.57 ± 33.54	136.50 ± 31.71	145.36 ± 41.99	141.36 ± 49.84	135.64 ± 60.66
	NoDM	236.44 ± 143.87	234.75 ± 144.70	262.12 ± 194.53	252.37 ± 191.84	287.25 ± 227.32
Клиренс Clearance Cr	DM	56.46 ± 20.92	63.43 ± 28.11	53.94 ± 21.96	54.02 ± 21.70	51.90 ± 20.39
	NoDM	64.49 ± 43.35	53.80 ± 32.27	57.00 ± 34.75	44.19 ± 36.78	46.50 ± 39.00
Протеинурија Proteinuria (g/24h)	DM	1.42 ± 0.71	1.24 ± 0.31	1.40 ± 0.75	1.25 ± 0.4	1.68 ± 0.54
	NoDM	1.49 ± 0.85	1.92 ± 1.14	1.81 ± 0.78	1.15 ± 0.79	1.65 ± 0.8

Легенда: DM = болесници с дијабетесом мелитусом; NoDM = болесници с нефропатијама других етиологија  
Caption: DM = patients with diabetes mellitus; NoDM = patients with nephropathies of other aetiology; □ p < 0.05;

РЕЗУЛТАТИ

Свих 30 болесника укључених у студију остало је до краја испитивања. Током испитивања крвни притисак болесника у обе групе био је добро регулисан. Систолни и дијастолни притисак постепено је снижаван, али до краја испитивања нису достигнути физиолошки нивои. Апсолутне величине биле су готово идентичне у обе групе. Нешто већи пад, али не статистички значајан, забележен је у групи болесника с дијабетесом мелитусом (Табела 2).

Протеинемиије су биле незнатно веће код болесника с дијабетесом нефропатијом. Током прве године испитивања нивои протеина у крви били су стабилни у обе групе испитаника, да би у наредних годину дана постепено опадали код болесника с дијабетесом мелитусом, док су се код болесника с нефропатијама других етиологија у првој половини друге године концентрације смањивале, а затим се у послењих шест месеци вратиле на готово исти ниво као на почетку испитивања. Све забележене протеинемиије у

обе групе испитаника биле су у оквиру физиолошких опсега током целог испитивања (Табела 2).

Концентрација калцијума у серуму није се битно мењала у току испитивања, а разлике између група нису биле ни статистички значајне (Табела 2).

Концентрације уреје у серуму током целог испитивања биле су ниже код болесника с дијабетесом нефропатијом. У групи болесника с нефропатијама недијабетесне етиологије концентрација уреје у серуму постепено је расла током испитивања, док је код болесника с дијабетесом мелитусом забележен благи пад нивоа уреје током

времена, што статистички није било значајно (Табела 2).

Концентрације креатинина у серуму током целог испитивања биле су ниже код болесника с дијабетесом мелитусом. Код тих болесника аритметичка средина креатининемиије постепено се смањивала током испитивања, док је код болесника с нефропатијама недијабетесног порекла постепено расла (Табела 2). Разлике у креатининемиији на почетку и на крају испитивања ни у једној групи болесника нису биле статистички значајне.

Клиренс креатинина је један од најзначајнијих параметара функције бубрега. У почетку испитивања клиренс је био нешто нижи код болесника с дијабетесом мелитусом, али разлика између група није била статистички значајна. Код болесника с дијабетесом нефропатијом после шест месеци надгледања забележен је благ пораст нивоа клиренса, да би се у наредних 18 месеци постепено смањивао. Код болесника с хроничном инсуфицијенцијом бубрега као последицом нефропатија недијабетесне етиологије клиренс креатинина се током целог испитивања константно смањивао (Табела 2). Иако разлика међу клиренса на почетку и на крају испитивања није била статистички значајна, апсолутна промена клиренса била је мања код болесника с дијабетесом мелитусом, што ипак указује на боље одржавање функције бубрега код ових испитаника.

Протеинурије су током целог испитивања биле нешто ниже код болесника с дијабетесом мелитусом, али разлика није била статистички значајна (Табела 2). Промене нивоа протеинурије у обе групе биле су сличне.

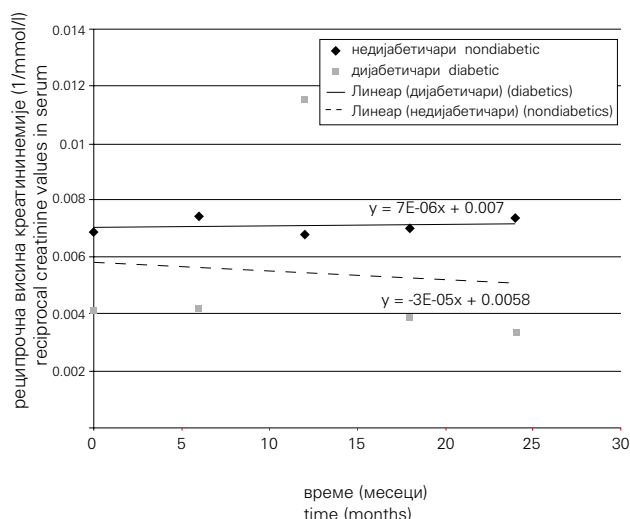
Прогресија инсуфицијенције бубрега изражена променом реципрочне концентрације креатинина у серуму у функцији времена приказана је графиком 1. Правац регресионих линија указује на опоравак функције бубрега код болесника с дијабетесом мелитусом и благо погоршање функције у другој групи. Овакав правац регресионе линије за групу болесника с дијабетесом мелитусом иде у прилог бољег дејства еналаприла код особа с дијабетесом нефропатијом.

### ДИСКУСИЈА

Још увек нема специфичних, општеприхваћених клиничких знакова нити маркера који би јасно указали на хипертензивну нефропатију. Нарочито у почетку болести нема адекватних показатеља пропорционалних с обимом оштећења бубрега [7]. У овој студији испитиване су промене нивоа клиренса креатинина, протеина, уреје, калцијума и креатинина у крви, као и системског артеријског притиска.

Код болесника с дијабетесом нефропатијом биле су нешто веће протеинемие, и ниже концентрације уреје и креатинина у серуму него код болесника с хроничном инсуфицијенцијом бубрега недијабетесног порекла. Свим болесницима крвни притисак је био задовољавајуће регулисан, са сличним апсолутним нивоима у обе групе, и током испитивања показивао је тенденцију опадања. Клиренс креатинина је у групи болесника с дијабетесом мелитусом постепено растао, док је у другој групи благо опадао током целог испитивања.

На графичком приказу прогресије хроничне инсуфицијенције бубрега, изражене променом реципрочних резултата креатинина у серуму у току времена, правац регресионе линије за групу болесника с дијабетесом нефропатијом указује на благи опоравак функције бубрега у овој групи. Пошто је системски артеријски притисак применом еналаприла био подједнако добро регулисан у обе групе вероватно је да овај инхибитор АСЕ код болесника с дијабетесом ме-



ГРАФИКОН 1: Регресиона линија промене креатининемие  
GRAPH 1: Regression line of changed creatininaemia

литусом испољавао нефропротективно дејство које превазилази антихипертензивне ефекте [8].

Насупрот променама на срцу и мозгу, изазваних хронично повишеним крвним притиском, код којих адекватна антихипертензивна терапија знатно смањује морбидитет и морталитет, инциденција и преваленција завршног стадијума инсуфицијенције бубрега, за чији настанак је артеријска хипертензија, осим дијабетеса мелитуса, најчешћи узрок, настављају да расту [9]. Узимајући у обзир високе трошкове лечења ових болесника, као и велике губитке читаве заједнице услед њихове превремене инвалидности и неспособности за рад, јасан је значај утврђивања најадекватнијег лечења ове болести. Ефикасна антихипертензивна терапија успорава прогресију инсуфицијенције код гломерулонефритиса, аутоимунских болести и дијабетеса мелитуса [8, 10]. Смањена функција бубрега код добро лечене умерене артеријске хипертензије готово да се не разликује од физиолошки смањене функције у складу са старашћу [9].

Прогноза дијабетесне нефропатије знатно је побољшана агресивном антихипертензивном терапијом. Време које протекне од појаве завршне протеинурије до увођења дијализе, које је раније износило око 5 година, знатно је продужено применом антихипертензивних лекова. Посебно је значајно да су инхибитори АСЕ ефикаснији на овом пољу од других антихипертензивних лекова, јер узрокују значајније смањење хидростатског притиска у гломерулима, у вези са смањењем системског артеријског притиска, него други лекови за регулисање артеријске хипертензије [11]. Такође, претпоставља се да код ових болесника инхибитори АСЕ и испољавају заштитно дејство које превазилази антихипертензивно.

### ЗАКЉУЧАК

Резултати овог испитивања показују да инхибитори АСЕ делују на прогресију хроничне инсуфицијенције бубрега у обе испитиване групе болесника. Двогодишња терапија еналаприлом показала је повољнији утицај на успоравање прогресије хроничне инсуфи-

## INFLUENCE OF ENALAPRIL ON THE PROGRESSION OF CHRONIC RENAL FAILURE IN DIABETIC NEPHROPATHY AND NEPHROPATHIES OF AND OTHER AETHIOLOGY: A TWO-YEAR STUDY

J. TRBOJEVIŠH<sup>1</sup>, B. STOJIMIROVIŠH<sup>2</sup>

1. University School of Medicine, Belgrade; 2. Department of Nephrology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

Chronic renal failure (CRF) is almost always associated with high arterial blood pressure. Adequate control of hypertension slows down the progression of the disease, Inhibitors of angiotenzin-converting enzyme (ACE inhibitors) have proved to be very efficacious in decreasing high blood pressure.

The aim of this study was to assess the influence of ACE inhibitor enalapril on the progression of CRF in patients with diabetic nephropathy and nephropathies of other origin. During 1998 and 1999 thirty patients (20 males and 10 females, aged 525±1.3) have been followed-up at the Department of Nephrology, Clinical Centre of Serbia.

On regular monthly controls serum creatinine, urea, calcium and protein levels, creatinine clearance, and blood pressure, were measured. All patients were suggested a low protein diet. Progression of the disease was expressed by the slope of the regression line showing reciprocal serum creatinine values.

Proteinaemia was significantly higher in diabetic patients

after 12 months ( $p < 0.35$ ), but in the next 12 months the difference between groups disappeared.

The same patients had significantly lower serum urea ( $p < 0.05$ ) after 24 months and creatinine values ( $p < 0.05$ ) during the whole study. Other variables changed in the same manner and with similar progression in both groups. The direction of slope lines suggested recovery of kidney function in both examined groups. However, a smaller slope in patients with diabetic nephropathy together with other results showed that enalapril had better influence on slowing down the progression of CRF in this group of patients.

Key words: ACE inhibitors, chronic renal failure, enalapril, diabetes mellitus.

JASNA TRBOJEVIĆ  
11000 Beograd, Kneza Miloša 55  
Tel.: 646 904

цијенције бубрега у групи болесника с дијабетесом мелитусом него у групи с гломерулонефритисима друге етиологије.

Пошто су у обе групе системски артеријски притисци слични, може се претпоставити да учинак лека није у вези само с регулацијом артеријског притиска.

### ЛИТЕРАТУРА

- Weir MR, Dworkin LD. Antihypertensive drugs, dietary salt and renal protection: how low should you go and with which therapy? *Am J Kidney Dis* 1998;32(1):1-22.
- Jeremić P, Tomanović N, Trbojević J. Uticaj inhibitora angiotenzin-konvertujućeg enzima na progresiju hronične bubrežne insuficijencije. *Medicinski podmladak* 1998;40(1-2):19-23.
- Jenssen TG. Diabetic nephropathy in pathogenic and therapeutic aspects of chronic renal failure. In: Koch KM, Stein G. Marcel Dekker, New York 1997;43-54.
- Kamper AL, Holstein-Rahlou NH, Levssac PP, Strangard S. The influence of angiotensin-converting enzyme inhibition on renal tubular function in progressive chronic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1996;28(6):822-31.
- Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Ruperez M, Egido J. ACE inhibitors and AT<sub>1</sub> receptor antagonists – beyond the haemodynamic effect. *Nephrol Dialys Transplant* 2000;15(5):561-5.
- Blankestijn PJ, Ligtnerberg G, Klein IHH, Koomans HA. Sympathetic overactivity in renal failure controlled by ACE inhibition: clinical significance. *Nephrol Dialys Transplant* 2000;15(6):755-8.
- Saruta T, Kanno Y, Havashi K, Konishi K. Antihypertensive agents and renal protection: calcium channel blockers. *Kidney International* 1996;49(Suppl 55):52-6.
- Aurell M, Bengtsson C, Björck S. Enalapril versus metoprolol in primary hypertension – effects on the glomerular filtration rate. *Nephrol Dialys Transplant* 1997;12:2289-94.
- Sušić D, Frochlich ED. Nephroprotective affect of antihypertensive drugs in essential hypertension. *J Hypertens* 1998;16:555-6.
- Jafar HT, Schmid CH, Landa M et al. Angiotensin-Converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. *Annals of Internal Medicine*, 2001; 135: 73-87.
- Mazouz H, Kcso I, Ghazali A et al. Risk factors of renal failure progression two years prior to dialysis. *Clinical Nephrology* 1999;51(6):355-66.

*Рукојис је достављен уредништву 3. X 2000. године*