

EFICACITATEA INHIBITORILOR ENZIMEI DE CONVERSIE A ANGIOTENSINEI ÎN TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII ARTERIALE LA PACIENȚII CU PIELONEFRITĂ CRONICĂ

TREATMENT WITH CONVERTING ENZYME INHIBITORS IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH CHRONIC PYELONEPHRITIS

Rezumat

Studiul include 60 pacienți cu hipertensiune arterială și insuficiența renală cronică (IRC) ușoară sau moderată secundară pielonefritei cronice. Tratamentul antihipertensiv consta din administrarea unuia din preparatele antihipertensive (captopril, enalapril sau lizinopril) fiecărui pacient timp de 7 zile. Grupele de pacienți au fost omogene. Toate preparatele au demonstrat eficacitatea similară în regimul de administrare utilizat. Normalizarea tensiunii arteriale a fost realizată la 43 din 60 pacienți (71,7%). Analiza consecutivă a determinat următorii indici, care au fost asociați cu reușita tratamentului: lipsa activizării sistemului renin-angiotensin-aldosteron (RAA), dereglările minime în metabolismul de fosfor și calciu și funcția diastolică normală a cordului.

Petru CEPOIDA

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu", Catedra Medicină Internă Nr1*

Summary

The study includes 60 patients with mild to moderate chronic kidney failure caused by chronic pyelonephritis and associated with arterial hypertension. Antihypertensive treatment included the administration of unique drug (captopril, enalapril or lisinopril) in medium therapeutic dose to each patient during 7 days. Patients' groups were homogenous. All drugs have demonstrated the similar efficacy in this regimen. Arterial pressure normalization was realized in 43 of 60 patients (71,7%). The analysis determined the following indices that predicted unsuccessful monotherapy: pericardial effusion presence, increased potassium levels, increased telesystolic volume of the left ventricule as well as lowered shortening fraction.

Actualitatea temei

Există puține studii orientate spre aprecierea eficacității tratamentului antihipertensiv la pacienții cu pielonefrită cronică, în special asociată cu insuficiența renală cronică, când administrarea preparatelor din grupa inhibitorilor enzimei de conversie a angiotenzinei este la moment discutabilă. În același timp remediile din acest grup se bucură de eficacitatea înaltă, costul relativ redus și efectele adverse minimale.

Obiectivele lucrării

Studierea eficacității comparative a diferitor preparate antihipertensive din grupa inhibitorilor enzimei de conversie a angiotenzinei în monoterapia pacienților hipertensivi cu pielonefrita cronică în diferite stadii de IRC, precum și evaluarea parametrilor eventuali de reușită și de rezistența la tratament.

Material și metode de cercetare

Studiul include 60 pacienți cu pielonefrită cronică și hipertensiune arterială. În tratamentul hipertensiunii arteriale au fost utilizate următoarele preparate antihipertensive din grupa inhibitorilor enzimei de conversie a angiotenzinei: enalapril (35 pacienți), lizinopril (15 pacienți) și captopril (10 pacienți). Pacienții au suferit de insuficiența renală cronică ușoară și moderată. Grupele au fost omogene din punct de vedere al sexului, vârstei, indicelui masei corporale, tensiunii arteriale sistolice și diastolice, nivelului de creatinină și de uree în sânge, volumul-bătaie, SIV, PSVD, IC, FG, MDubl (Tabel 1).

Medicamentele au fost administrate în doze medii terapeutice:

lizinopril 5 mg/zi (ridicare la necesitate până la 10 mg/zi), enalapril 10 mg (ridicare la necesitate până la 20 mg/zi) și captopril – 50 mg/zi (ridicare la necesitate până la 100 mg/zi). Durata tratamentului antihipertensiv a fost de 7 zile, când și a fost efectuată evaluarea eficacității.

Studiul statistic a fost efectuat cu ajutorul programului "Statistica 6" a companiei StatSoft. Factorii (variabile numerice) cu influența posibilă asupra eficacității tratamentului antihipertensiv au fost analizați cu ajutorul testului Wald-Wolfowitz. Aprecierea influenței variabililor non-numerice a fost făcută cu ajutorul testului χ^2 în modifi cația Yates. Reprezentarea grafică a fost efectuată în baza rezultatelor testului ANOVA unifactorială. Veridicitatea corelației este evaluată cu ajutorul criteriului Spearman.

Rezultatele obținute

Preparatele administrate au demonstrat eficacitate în diminuarea tensiunii arteriale. În cura terapeutică timp de o săptămână a fost realizată diminuarea tensiunii arteriale sistolice cu $25,1 \pm 3,5$ mmHg (enalapril) ($p=0,7$), $17 \pm 5,4$ mmHg (lizinopril) ($p=0,13$) și $29 \pm 6,6$ mmHg (captopril) și celei diastolice cu $12,6 \pm 1,8$ mmHg (enalapril) ($p=0,31$), $14,3 \pm 2,7$ mmHg (lizinopril) ($p=0,95$), $16,5 \pm 3,3$ mmHg (captopril). Eficacitatea în normalizarea TA ($< 140/90$ mmHg) a fost realizată cu captopril la 8 din 10 pacienți (80%), cu lizinopril – la 9 din 15 pacienți (60%) și cu enalapril – la 26 din 35 (74%) pacienți ($p>0,05$). Astfel regimul selectat a fost eficace la 43 (71,7%) din 60 pacienți.

Tabel 1

Evaluarea omogenității grupelor studiate

Parametru	Captopril	p	Enalapril	p	Lizinopril	p
Vârsta, ani	53,8±3,5	0	48,31±1,9	0,75	44,7±2,8	0,08
BMI, un	29,1±1,5	0	27,4±0,8	0,56	27,2±1,2	0,47
TA sist, mmHg	161±5,3	0	158,4±2,8	0,98	155,7±4,3	0,44
TA diast, mmHg	98,5±2,7	0	95,7±1,4	0,23	98,3±2,2	0,64
FG, ml/min	51,7±9,1	0	54,2±4,9	0,75	51,9±7,4	0,91
Reabsorbția, %	96,3±1,3	0	96,5±0,7	0,98	96,7±1,1	0,82
Creatinina sângelui, mcmoni/L	227,3±55,5	0	202,5±29,7	0,97	174,7±45,4	0,47
Ureea sângelui, mmoli/L	12,6±2,2	0	10,5±1,2	0,49	11,0±1,8	0,81
Hemoglobină, g/L	130±7,7	0	116,3±4,1	0,11	123,2±6,3	0,99
IC, L/m ²	2,33±0,17	0	2,21±0,09	0,63	2,22±0,14	0,78
SIV, mm	13±0,68	0	12,6±0,36	0,60	11,6±0,55	0,08
VB, ml	91,4±4,1	0	84,7±3,3	0,68	82,3±5	0,35
PSVD, mmHg	30,2±2,5	0	29,17±1,3	0,99	28,1±2	0,51
Mdubl, un	111,3±5,9	0	114,3±3,2	0,82	114,9±4,8	0,71

BMI – body mass index (indice masei corporale); TA sist – tensiune arterială sistolică; TA diast- tensiune arterială diastolică; FG – filtrație glomerulară; IC – indicele cardiac; SIV – septul interventricular; PSVD – presiune sistolică în venticulul drept, MDubl – indicele de multiplicare dublă

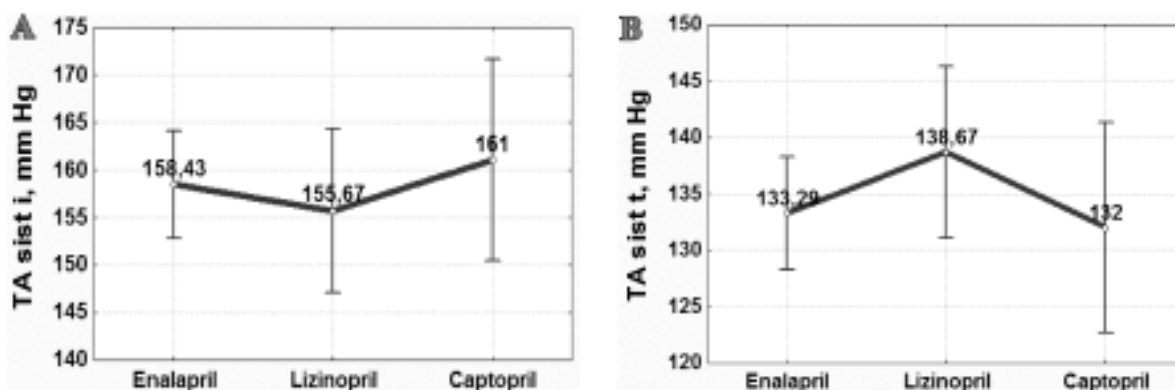


Fig. 1. Tensiunea arterială sistolică înainte (A) și după tratament (B)

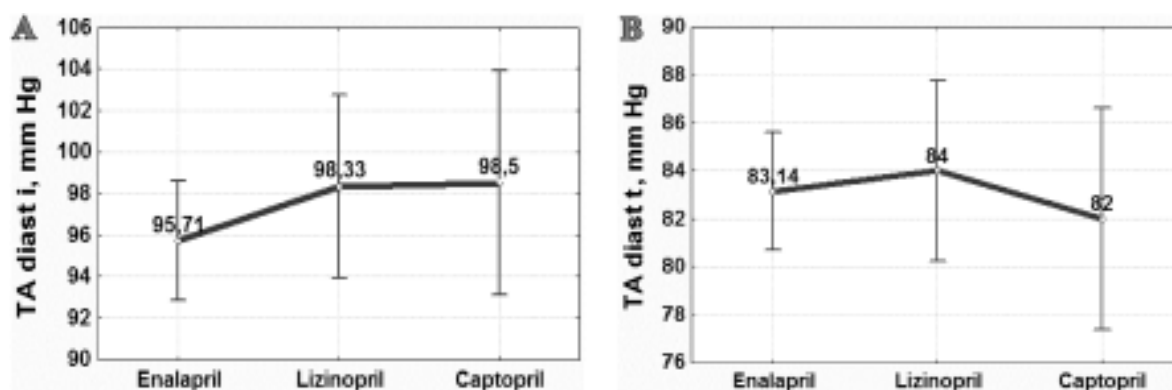


Fig. 2. Tensiunea arterială diastolică înainte (A) și după tratament (B)

În tabelul 2 sunt prezentate datele principale privind analiza indicatorilor responsabili de reușita tratamentului antihipertensiv.

Diminuarea TA medie a corelat direct cu valorile inițiale ale TA sistolice și diastolice, produsul dublu ($p < 0,01$), raportul fosfocalcic, nivelul calcitoninei ($p < 0,05$); și invers – cu raportul între concentrațiile parathormonul (PTH) / calcitonină, nivelul angiotensinei, concentrația fosforului anorganic în sânge ($p < 0,05$).

Succesul definitiv al tratamentului de scurtă durată (normalizarea TA) a fost mai puțin probabil la pacienții cu disfuncția diastolică a ventriculului stâng ($p < 0,05$).

Nici unul din parametrii clinici non-numerici selectați pentru analiză nu a demonstrat corelație strânsă cu nereușita normalizării tensiunii arteriale (analiza prin testul Fischer): sexul ($p = 0,704$),

prezența encefalopatiei vasculare ($p = 0,568$), existența edemelor ($p = 0,568$), microproteinuriei ($p = 0,342$), sindromului de inflamație generală ($p = 0,774$) sau locală ($p = 0,774$), prezența nicturiei ($p = 0,907$).

Cu nivelul scăderii TA sistolice și diastolice au corelat produsul dublu ($p < 0,001$), raportul parathormon calcitonină ($p = 0,001$ și $0,03$ respectiv), precum și raportul calciu fosfor ($p < 0,05$), cu diminuarea TA diastolice au corelat nivelul potasiului ($p = 0,02$) și calciului în sânge ($p = 0,04$), iar calcitonina, fosforul și angiotensina – cu scăderea TA sistolice ($p < 0,05$).

Discuții

Preparatele din grupul inhibitorilor enzimei de conversie a angiotenzinei au devenit în ultimele decenii medicamentele de

Tabel 2

Evaluarea influenței diferitor parametri asupra diminuării TA sistolice și diastolice sub tratamentul anihipertensiv

Parametru	Diminuarea TA sistolice		Diminuarea TA diastolice		Parametru	Diminuarea TA sistolice		Diminuarea TA diastolice	
	Spearman	p	Spearman	p		Spearman	p	Spearman	p
Vârsta	0.22	0.088	0.103	0.433	Natriu S	-0.049	0.736	-0.190	0.185
BMI	-0.05	0.67	-0.08	0.495	Kaliu S	-0.256	0.073	-0.336	0.017
TA si	0.55	0.00001	0.415	0.0009	Calciu S	0.160	0.278	0.286	0.048
TA di	0.34	0.006	0.661358	0.00001	Fosfor S	-0.369	0.010	-0.219	0.135
TA med i	0.498	0.00005	0.590	0.00001	Calcitonina	0.286	0.070	0.312	0.047
FG	0.09	0.49	0.104	0.427	PTH	-0.220	0.172	-0.059	0.717
Reabs	-0.047	0.718	0.129	0.324	Renina	-0.273	0.274	-0.072	0.777
Creat sang	-0.03	0.799	-0.13	0.331	Angiotensina	-0.520	0.027	-0.163	0.519
HB	0.040	0.755	0.166	0.203	Aldosteron	-0.026	0.872	-0.027	0.865
Indice cardiac	-0.036	0.78	-0.03	0.792	Natriu U	0.032	0.889	0.097	0.669
IMMVS	0.024	0.85	-0.09	0.474	Kaliu U	0.299	0.176	0.296	0.181
GRPVS	0.229	0.077	0.139	0.286	Calciu U	0.356	0.104	0.030	0.894
VTD/MMVS	-0.055	0.670	0.006	0.958	Fosfor U	-0.560	0.046	0.054	0.862
FE	-0.026	0.839	0.017	0.892	Colesterina	-0.128	0.375	-0.153	0.288
FS	-0.037	0.778	0.042	0.745	TG	-0.157	0.281	-0.251	0.082
PSVD	0.185	0.156	0.095	0.469	Clas KWB	0.064	0.820	-0.176	0.531

Notă: BMI – indicele masei corporale, TA si – tensiune arterială sistolică inițială, TA di – tensiune arterială diastolică inițială, TA med i – tensiune arterială medie inițială, FG – filtrație glomerulară, IMMVS – indicele masei ventriculului stâng, GRPVS – grosimea relativă a ventriculului stâng, VTD/MMVS – raportul volumului telediastolic al ventriculului stâng și masei ventriculului stâng, FE – fracție de eiecție, FS – fracție de scurtare, PSVD – presiune sistolică în ventriculului drept, S – sânge, U – urină, Clas KWB – clasificarea retinopatiei hipertensive după Keith-Wagener, TAG – trigliceride, PTH - parathormon

bază în tratamentul hipertensiunii arteriale datorită eficacității înalte și unui număr redus de efecte adverse [5]. Majoritatea studiilor, pe care se bazează aprecierea înaltă a acestor preparate, sunt efectuate la bolnavii de hipertensiune arterială esențială [6]. În ultimii ani au fost efectuate studii privind eficacitatea lor și la pacienții cu diferite patologii renale. În grupele studiate aceste preparate au demonstrat efectele suplimentare la acțiune antihipertensivă – cel antiproteinuric și antiproliferativ. Astfel, ele au devenit preparatele de primă alegere la pacienții cu patologia glomerulară (nefropatia diabetică, glomerulonefritele acute, cronice și subacute, inclusiv și în cadrul bolilor de sistem) [3]. Totuși, studiul eficacității lor la bolnavii cu patologie tubulo-interstițială rămâne limitat până la momentul actual. De asemenea, studiul clinic al acestei grupe medicamentoase la etapa licențierii a demonstrat riscul sporit de dezvoltare a hiperkaliemiei, în special la pacienții cu funcția renală deja afectată [5]. Studiul efectuat confirmă rezultatele studiilor, publicate recente, care au demonstrat că riscul hiperkaliemiei a fost, totuși, supraestimat inițial și aceste medicamente pot fi administrate pacienților cu insuficiența renală cronică ușoară și moderată [1].

În ultimul timp există discuții aprinse privind proprietățile specifice ale preparatelor (în special privind diferite remedii antihipertensive) sau aparținute clasei în totalitate. Totuși, în evaluarea continuă a remediilor omogene apare necesitate de comparație a lor din punct de vedere a proprietăților farmacologice așteptate pentru confirmarea echivalenței terapeutice.

Sistemul renin-angiotensin-aldosteron ocupă un loc important în patogeneza hipertensiunii arteriale la pacienții renali [2]. Blocarea lui prin inhibiția formării angiotensinei este proprietate farmacologică de bază a inhibitorilor enzimei de conversie, studiate în această lucrare [5]. Hiperactivarea relativă a acestui sistem la pacienții studiați a fost demonstrată prin scăderea mai pronunțată a tensiunii arteriale la pacienții cu nivelul sporit de angiotensină. Metabolismul calciu-fosforic la fel rămâne în centrul atenției clinicienilor. Parathormonul a fost recent numit

“toxină cardiacă”, iar peptida legată cu genul calcitoninei (recent descrisă) este un vasodilatator puternic [1,4]. Implicarea acestor factori în patogeneza hipertensiunii arteriale la pacienții din lotul studiat a fost demonstrată prin corelația nivelului lor precum și electroliților, care îi reglează, cu nivelul scăderii tensiunii arteriale.

Concluzii

Adminstrarea preparatelor antihipertensive din grupa inhibitorilor enzimei de conversie la pacienții cu pielonefrita cronică complicată cu hipertensiune arterială și insuficiența renală cronică ușoară și moderată este eficientă în marea majoritate a cazurilor. Studiul a demonstrat eficacitatea monoterapiei în dozele medii terapeutice. După o administrare timp de o săptămână a lizinoprilului, enalaprilului și captoprilului s-a constatat o diminuare semnificativă a tensiunii arteriale sistolice și diastolice.

Bibliografie

- COVIC A., GUSBETH-TATOMIR P., SEGALL L. „Afectarea cardiovasculară în boala renală cronică”, Iași, Editura „Polirom”, 2005
- GIATRAS I. et al., Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: A meta-analysis of randomized trials. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition and Progressive Renal Disease Study Group. *Ann. Intern. Med.* 127:337, 1997.
- GUIDI E., MINETTI E.E., COZZI M.G. Acute and long-term effects of ACE inhibition on renal haemodynamics in glomerular and interstitial nephropathies. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2002 Mar;3(1):40-5
- JACOBSON H.R. Chronic renal failure: pathophysiology. *Lancet* 1991;338:419-425.
- NANCARROW C., MATHER L.E. Pharmacokinetics in renal failure. *Anaesth. Intensive Care.* 1983;11:350-358.
- WEIR M.R., DWORKIN L.D., Antihypertensive drugs, dietary salt and renal protection: How long should you go and with which therapy? *Am. J. Kidney Dis.*;32: 1-22, 1998.