

مقایسه مهار سه دارویی و دو دارویی سیستم رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون در درمان نفروپاتی دیابتیک

دکتر حمید نوشاد^۱، حکیمه خوشبوی^۲

تاریخ دریافت ۸۹/۱/۲۰، تاریخ پذیرش ۸۹/۳/۵

چکیده

پیش زمینه و هدف: در درمان نفروپاتی دیابتیک، درمان ترکیبی با بلوک کننده‌های سیستم رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون (RAAS) شامل یک بلوک کننده آنزیم مبدل (ACEI) و یک بلوک کننده آنژیوتانسین (ARB) (متداول می‌باشد. بلوک همزمان سمپاتیک توسط بتا بلوک می‌تواند باعث مهار بیشتر آن شود. لذا این مطالعه اثر بخشی مهار سه گانه (ACEI+ARB+بتابلوکر) و دوگانه RAAS (ACEI+ARB) را در درمان نفروپاتی دیابتی مقایسه کرده است.

مواد و روش کار: در یک مطالعه مداخله ای تجربی، ۱۰۳ بیمار دیابتی بدون نارسایی مرحله نهایی کلیوی در بیمارستان سینا تبریز طی مدت یک سال بررسی شدند. این بیماران به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند: گروه A تحت بلوک سه گانه RAAS توسط ACEI+ARB +بتابلوکر و گروه B تحت بلوک دوگانه توسط ACEI+ARB (و دارونما) قرار گرفتند. متغیرها شامل فشار خون، آلبومین ادرار، BUN، کراتینین، سدیم، پتاسیم و HbA1C سرم و GFR بودند که به صورت پایه و در پایان هر ماه جهت مقایسه در دو گروه اندازه گیری شدند.

یافته‌ها: دو گروه از نظر سن، جنسیت، مدت دیابت، متوسط کراتینین، GFR، فشار خون، متوسط پروتئینوری و HbA1C همسان بودند. فشارخون، آلبومینوری، BUN و کراتینین به طور معنی‌داری در گروه A نسبت به گروه B بیشتر کاهش یافت. GFR در گروه A در مقایسه با گروه B به طور معنی‌داری افزایش بیشتری داشت. هیپرکالمی نیز در گروه A به طور معنی‌داری بیشتر دیده شد.

بحث و نتیجه گیری: بلوک سه گانه RAAS در جلوگیری از نفروپاتی دیابتی موثرتر از بلوک دوگانه است؛ انتخاب بیماران بایستی به دقت صورت گیرد، زیرا شیوع هیپرکالمی در پی بلوک سه گانه RAAS با این رژیم درمانی بالاتر است.

کلید واژه‌ها: نفروپاتی دیابتی، پروتئینوری، سیستم رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و یکم، شماره سوم، ص ۲۸۵-۲۷۸، پاییز ۱۳۸۹

آدرس مکاتبه: تبریز، دانشگاه علوم پزشکی، تلفن: ۰۹۱۴۳۱۱۵۹۲۷

Email: hamidnoshad1@yahoo.com

مقدمه

دیابتیک می‌شود و پروتئینوری را در دیابت تیپ ۲ کم‌تر می‌کند. این اثرات عمدتاً وابسته به اثر داروها در کاهش فشار خون نمی‌باشد. به طور تئوریک ترکیب ACEI+ARB باعث مهار موثرتر RAAS می‌شود (۲). مطالعات اخیر روی انسان و حیوان نشان می‌دهد که در نفروپاتی دیابتیک افزایش فعالیت RAAS و تولید بیش از حد آنژیوتانسین ۲ وجود دارد. آنژیوتانسین ۲ اثرات شناخته شده‌ی مخربی روی سیستم قلبی - عروقی و کلیوی دارد، لذا مهار اثرات رسپتور آنژیوتانسین (AT1) اثرات مثبتی در کاهش سرعت نفروپاتی دیابتیک داشته است (۱). RAAS توسط سیستم سمپاتیک هم تحریک می‌شود. لذا این احتمال به طور تئوریک وجود دارد که بلوک یا کاهش فعالیت سمپاتیک به همراه

افزایش فعالیت سیستم رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون (RAAS) یک عامل پاتولوژیک مهم در پیشرفت نفروپاتی دیابتیک است. عوامل آسیب رسان این سیستم، محصول انتهایی آن یعنی آنژیوتانسین ۲ بوده و اثرات آسیب‌رسان آن شامل انقباض عروقی، افزایش ترشح آلدوسترون، فیبروز، ترومیوز، التهاب و آکسیداسیون می‌باشد. به طور تئوریک مهار RAAS اثرات مثبتی در جلوگیری از نفروپاتی دیابتیک دارد. هدف اصلی در درمان نفروپاتی دیابتیک کنترل وضعیت گلیسمیک و درمان فشار خون با مهار کننده‌های سیستم RAAS می‌باشد (۱، ۲). اخیراً مشخص شده است که ARB هم (علاوه بر ACEI) باعث بطئی شدن روند پیشرفت نفروپاتی

^۱ فوق تخصص بیماری های کلیه، استادیار دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تبریز (نویسنده مسئول)

^۲ دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تبریز

رژیم‌های درمانی که بهتر بتواند روی عملکرد کلیه به‌خصوص در دیابت تیپ ۲ تاثیر داشته باشد احساس می‌شود(۹).
براساس مطالب فوق و با توجه به این‌که مهار RAAS اثرات ناشناخته‌ای در بهبود عملکرد کلیه در نفروپاتی دیابتیک دارد بر آن شدیم رژیم درمانی ترکیبی با انالاپریل + لوزارتان + متورال را که به‌عنوان یک روش درمانی توسط بسیاری متخصصان مورد استفاده قرار می‌گیرد و منافع آن مورد توجه قرار نگرفته است مورد بررسی قرار دهیم. هر سه داروی یاد شده منجر به مهار RAAS می‌شوند (از طریق مهار آنزیم مبدل، رسپتور و مهار سیستم سمپاتیک) و می‌توانند در صورتی که تئوری‌های قبلی(۸، ۱۰) در مورد تاثیر RAAS روی پروتئینوری و عملکرد کلیه صحت داشته باشد باعث بهبود روند نفروپاتی دیابتیک شوند. با این امید و با هدف کم کردن پروتئینوری و بهبود عملکرد کلیه مطالعه‌ای با ترکیب فوق الذکر انجام شد که نتیجه آن مقاله حاضر است.

مواد و روش کار

در یک مطالعه مداخله‌ای تجربی، ۱۰۳ بیمار دیابتی در دو گروه بررسی شدند: ۵۰ بیمار تحت مهار سه دارویی سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون و ۵۳ بیمار و تحت مهار دو دارویی سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون قرار گرفتند. مکان انجام پژوهش، درمانگاه نفرولوژی بیمارستان سینا تبریز و مدت زمان انجام مطالعه ۱۲ ماه بوده است که از اول آبان سال ۱۳۸۵ هجری شمسی لغایت اول آبان ماه سال ۱۳۸۶ جمع آوری اطلاعات اولیه و تجزیه و تحلیل داده‌ها صورت پذیرفته است. ۱۰۳ بیمار دیابتی که هنوز به مرحله ESRD نرسیده بودند، به‌طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. یک گروه (۵۰ نفر) تحت درمان به‌صورت مهار سه دارویی سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون با لوزارتان+انالاپریل+متورال (بتابلوکر) و گروه دیگر (۵۳ نفر) تحت درمان مهار دو دارویی سیستم RAA با لوزارتان+انالاپریل+دارونما قرار گرفتند. پارامترهای مورد نظر قبل از آغاز مطالعه و در انتهای هر ماه پس از آن تا شش ماه بررسی و مقایسه گردید. دوز داروها بگونه‌ای تعیین شد که در حداکثر میزان ممکن، بدون ایجاد هیپرکالمی و افت فشارخون باشد. فرد بررسی‌کننده بیماران از گروه بندی مربوطه بی اطلاع بوده است. در صورت بروز هر نوع عارضه یا مشکل بیمار از مطالعه خارج گردید. علاوه بر این، حاملگی، شیردهی، حساسیت شدید دارویی، تنگی دوطرفه شریان کلیوی، نارسایی کلیوی غیرقابل برگشت، کنتراندیکاسیون مصرف بتابلوکر و عدم رضایت بیماران از مطالعه به‌عنوان سایر موارد خروج از مطالعه در نظر گرفته شد. بیماران پس از توجیه، با امضای رضایت نامه کتبی وارد مطالعه شدند. این مطالعه به تصویب کمیته

ACEI و ARB بتواند باعث کاهش سرعت نفروپاتی دیابتیک شود و این مطالعه بر این فرض پی‌ریزی شده است (۱،۲). هدف این مطالعه نه تنها کنترل فشار خون این بیماران بلکه در عین حال استفاده جنبی از اثر داروها در کنترل RAAS می‌باشد. احتمال تاثیر بیشتر ترکیب سه دارویی در جلوگیری از پیشرفت سریع نفروپاتی دیابتیک فرضی است که تاکنون در هیچ منبعی به آن اشاره نشده است. این تئوری بر انگیزه از داده‌هایی است که در خصوص RAAS و چگونگی فعالیت آن داریم. در حین این مطالعه از هیچ‌گونه داروی غیرمعمولی بجز داروهای ضد فشارخون که طبعاً بایستی به بیماران هیپرتانسیو داده شود، استفاده نشده است. علاوه بر تجویز ترکیب ACEI و ARB که رایج‌ترین روش جلوگیری از نفروپاتی است، بیمار متضرر هم نمی‌گردد؛ چون به هر حال حتماً بایستی این دارو را می‌گرفت، اما اضافه شدن یک بتابلوکر به این مجموعه (که یکی از پروتوکول‌های درمانی هیپرتانسیون می‌باشد) ممکن است بهتر بتواند نفروپاتی را کنترل کند که هدف ما رسیدن به این مطلب بوده است.

Shlipak و همکارانش نشان دادند که درمان ضد فشارخون روند اختلال عملکرد کلیه در نفروپاتی دیابتیک را کاملاً تحت تاثیر قرار داده و حتی پروتئینوری را هم کاهش می‌دهد. زمانی که از داروهای موثر بر روی همودینامیک کلیه مثل ACEIها استفاده می‌شود و فشار داخل گلوبولوی کاهش می‌یابد این روند چشمگیر می‌باشد (۳). اثر بخشی ACEIها صرفاً مربوط به تاثیر آن‌ها روی فشار داخل گلوبولوی کلیه نیست بلکه تاثیر عمده آن‌ها به دلیل کاهش تولید TGF- β و مهار مستقیم رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون می‌باشد (۴). هر داروی دیگری هم که بتواند RAAS را مهار کند می‌تواند لاقلاً به‌طور تئوری روی پروتئینوری و بهبود عملکرد کلیه (یا حفظ عملکرد کلیه) موثر واقع شود.

بر این اساس استفاده از ARBها مثل لوزارتان هم اثرات کمک‌کننده داشته است (۵). یکی از روش‌های درمانی رایج درمان ترکیبی با یک ACEI+ARB است که مطالعات قبلی نشان داده است که تاثیر آن از اثر هر کدام از داروها به تنهایی به مراتب بیشتر است (۶).

ترکیبات دارویی دیگری مثل Avosentan، هیدرالازین، هیدروکلروتیازید و بلوک‌کننده‌های کلسیم هم همراه با ACEI تجویز شده است اما نتایج درخشان نبوده است (۸،۷).

بیوپسی کلیه در بیماران دچار پروتئینوری به دلیل دیابت تیپ ۲ نشان داده است که تعداد زیادی از آن‌ها دارای ضایعه گلوبولوی هستند که از ضایعات کلاسیک گلوبولوی در دیابت تیپ ۱ متفاوت است و ACE-I کم‌تر روی جلوگیری از اختلال عملکرد کلیه و پروتئینوری تاثیر داشته‌اند. لذا لزوم دستیابی به

میانگین \pm انحراف معیار (Mean \pm SD) و نیز فراوانی و درصد بیان شده است. برنامه آماری بکار رفته SPSSTM نسخه ۱۵ است. متغیرهای کمی با استفاده از Independent Samples T-test یا Mann-Whitney U test مقایسه شدند. مقایسه در مورد متغیرهای کیفی (Categorical) توسط Contingency Tables و با استفاده از Chi-Square Test و یا Fisher's Exact Test بر حسب شرایط صورت گرفته است. در تمامی موارد، نتایج در صورت دارا بودن $P \leq 0.05$ از نظر آماری معنی دار شناخته شدند.

اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی تبریز رسیده است. موارد بررسی شده شامل جنسیت، سن، مدت دیابت، نوع دیابت، شاخص توده بدنی (BMI)، تزریق انسولین، استفاده از رژیم غذایی دیابتی، سابقه خانوادگی دیابت قندی، سابقه حمله فشارخون بالا، سابقه بیماری قلبی، حساسیت دارویی، ابتلا به بیماری خاص در زمان مطالعه و نیز پارامترهای بالینی و آزمایشگاهی (شامل فشارخون، GFR، کراتینین سرم، آلبومین ادرار، سدیم سرم، پتاسیم سرم، BUN سرم، HbA1c سرم) بودند. اطلاعات به دست آمده به صورت

جدول شماره (۱): بررسی متغیرهای بالینی-آزمایشگاهی در دو گروه

متغیر	گروه	انحراف معیار \pm متوسط	p	متغیر	انحراف معیار \pm متوسط	p	متغیر	انحراف معیار \pm متوسط	p
فشار سیستولی ۰	سه گانه	157/6 \pm 20/0	۰/۱۲۰	آلبومین ۰	1041/3 \pm 539/0	۰/۰۸۱	پتاسیم ۰	4/2 \pm 0/4	۰/۲۴۰
فشار سیستولی ۱	دوگانه	150/6 \pm 25/1	۰/۰۰۹	آلبومین ۱	1077/7 \pm 364/3	<۰/۰۰۱	پتاسیم ۱	4/1 \pm 0/1	۰/۰۲۳
فشار سیستولی ۲	سه گانه	160/0 \pm 21/6	۰/۰۰۹	آلبومین ۲	1029/2 \pm 520/2	<۰/۰۰۱	پتاسیم ۲	4/2 \pm 0/4	<۰/۰۰۱
فشار سیستولی ۳	دوگانه	148/9 \pm 21/1	۰/۰۰۹	آلبومین ۳	678/7 \pm 363/5	۰/۰۰۸	پتاسیم ۳	4/1 \pm 0/1	<۰/۰۰۱
فشار سیستولی ۴	سه گانه	144/2 \pm 15/7	۰/۰۰۸	آلبومین ۴	805/5 \pm 376/8	۰/۰۰۸	پتاسیم ۴	4/4 \pm 0/4	<۰/۰۰۱
فشار سیستولی ۵	دوگانه	145/3 \pm 20/2	۰/۰۰۸	آلبومین ۵	645/3 \pm 340/0	۰/۰۰۸	پتاسیم ۵	4/1 \pm 0/1	<۰/۰۰۱
فشار سیستولی ۶	سه گانه	135/6 \pm 13/7	۰/۰۰۸	آلبومین ۶	721/8 \pm 305/0	۰/۰۰۸	پتاسیم ۶	4/5 \pm 0/4	<۰/۰۰۱
فشار سیستولی ۰	دوگانه	140/6 \pm 19/0	۰/۰۰۸	سدیم ۰	623/6 \pm 324/6	۰/۰۰۸	BUN ۰	4/2 \pm 0/1	<۰/۰۰۱
فشار سیستولی ۱	سه گانه	128/6 \pm 12/3	۰/۰۰۸	سدیم ۱	617/3 \pm 250/9	۰/۰۰۸	BUN ۱	4/7 \pm 0/3	<۰/۰۰۱
فشار سیستولی ۲	دوگانه	137/5 \pm 18/5	۰/۰۰۸	سدیم ۲	594/5 \pm 301/9	۰/۰۰۸	BUN ۲	4/2 \pm 0/2	<۰/۰۰۱
فشار سیستولی ۳	سه گانه	122/6 \pm 10/8	۰/۰۰۱	سدیم ۳	519/0 \pm 223/3	۰/۰۰۸	BUN ۳	4/8 \pm 0/4	<۰/۰۰۱
فشار سیستولی ۴	دوگانه	134/2 \pm 17/7	۰/۰۰۱	سدیم ۴	576/2 \pm 302/8	۰/۰۰۸	BUN ۴	4/2 \pm 0/1	<۰/۰۰۱
فشار سیستولی ۵	سه گانه	116/9 \pm 7/8	<۰/۰۰۱	سدیم ۵	443/3 \pm 197/7	۰/۰۰۸	BUN ۵	4/9 \pm 0/3	<۰/۰۰۱
فشار سیستولی ۶	دوگانه	133/2 \pm 17/0	<۰/۰۰۱	سدیم ۶	562/7 \pm 304/0	۰/۰۰۸	BUN ۶	4/2 \pm 0/2	<۰/۰۰۱
فشار دیاستولی ۰	سه گانه	87/8 \pm 10/2	۰/۰۶۵	سدیم ۰	141/3 \pm 3/1	۰/۰۴۸	BUN ۰	40/3 \pm 27/5	۰/۰۶۰
فشار دیاستولی ۱	دوگانه	84/5 \pm 7/5	۰/۰۶۵	سدیم ۱	142/4 \pm 2/2	۰/۰۴۸	BUN ۱	28/9 \pm 11/1	۰/۰۶۰
فشار دیاستولی ۲	سه گانه	87/6 \pm 9/6	۰/۱۸۵	سدیم ۲	141/5 \pm 3/2	۰/۲۱۳	BUN ۲	37/2 \pm 19/6	۰/۴۵۴
فشار دیاستولی ۳	دوگانه	85/3 \pm 8/0	۰/۱۸۵	سدیم ۳	142/1 \pm 1/9	۰/۲۱۳	BUN ۳	33/2 \pm 32/3	۰/۴۵۴
فشار دیاستولی ۴	سه گانه	82/0 \pm 6/1	۰/۷۷۷	سدیم ۴	141/0 \pm 2/3	۰/۰۷۹	BUN ۴	34/0 \pm 16/6	۰/۰۴۴
فشار دیاستولی ۵	دوگانه	81/7 \pm 4/7	۰/۷۷۷	سدیم ۵	141/7 \pm 1/5	۰/۰۷۹	BUN ۵	28/4 \pm 10/9	۰/۰۴۴
فشار دیاستولی ۶	سه گانه	80/0 \pm 4/5	۰/۵۰۸	سدیم ۶	141/1 \pm 2/7	۰/۰۶۰	BUN ۶	31/5 \pm 15/2	۰/۰۹۲
فشار دیاستولی ۰	دوگانه	80/6 \pm 4/1	۰/۵۰۸	سدیم ۰	141/9 \pm 1/5	۰/۰۶۰	BUN ۰	27/2 \pm 10/2	۰/۰۹۲
فشار دیاستولی ۱	سه گانه	79/4 \pm 3/7	۰/۳۵۵	سدیم ۱	141/1 \pm 2/6	۰/۰۳۱	BUN ۱	28/4 \pm 14/4	۰/۱۹۳
فشار دیاستولی ۲	دوگانه	80/0 \pm 2/8	۰/۳۵۵	سدیم ۲	142/1 \pm 1/4	۰/۰۳۱	BUN ۲	25/3 \pm 9/7	۰/۱۹۳
فشار دیاستولی ۳	سه گانه	79/4 \pm 3/1	۰/۹۵۰	سدیم ۳	141/4 \pm 2/4	۰/۰۰۸	BUN ۳	25/8 \pm 13/2	۰/۴۶۵
فشار دیاستولی ۴	دوگانه	79/4 \pm 2/3	۰/۹۵۰	سدیم ۴	142/6 \pm 1/8	۰/۰۰۸	BUN ۴	24/2 \pm 8/8	۰/۴۶۵
فشار دیاستولی ۵	سه گانه	79/4 \pm 3/1	۰/۹۵۰	سدیم ۵	141/5 \pm 2/1	۰/۰۲۶	BUN ۵	24/0 \pm 12/6	۰/۶۶۵
فشار دیاستولی ۶	دوگانه	79/4 \pm 2/3	۰/۹۵۰	سدیم ۶	142/4 \pm 1/9	۰/۰۲۶	BUN ۶	23/0 \pm 8/7	۰/۶۶۵
کراتینین ۰	سه گانه	2/5 \pm 1/3	۰/۰۸۱	HbA1c ۰	8/8 \pm 1/0	۰/۳۱۲	GFR ۰	52/0 \pm 20/2	۰/۱۵۲
کراتینین ۱	دوگانه	2/1 \pm 1/0	۰/۰۸۱	HbA1c ۱	8/5 \pm 0/6	۰/۳۱۲	GFR ۱	57/3 \pm 16/9	۰/۱۵۲
کراتینین ۲	سه گانه	2/7 \pm 1/8	۰/۰۲۴	HbA1c ۲	8/8 \pm 1/0	۰/۴۲۰	GFR ۲	54/5 \pm 19/3	۰/۳۶۹
کراتینین ۳	دوگانه	2/1 \pm 1/0	۰/۰۲۴	HbA1c ۳	8/5 \pm 0/6	۰/۴۲۰	GFR ۳	57/7 \pm 16/9	۰/۳۶۹
کراتینین ۴	سه گانه	2/4 \pm 1/2	۰/۲۲۵	HbA1c ۴	8/5 \pm 1/0	۰/۲۴۰	GFR ۴	57/3 \pm 18/7	۰/۷۹۶
کراتینین ۵	دوگانه	2/1 \pm 1/0	۰/۲۲۵	HbA1c ۵	8/1 \pm 0/6	۰/۲۴۰	GFR ۵	58/2 \pm 16/8	۰/۷۹۶
کراتینین ۶	سه گانه	2/2 \pm 1/0	۰/۵۲۷	HbA1c ۶	8/2 \pm 1/0	۰/۴۶۰	GFR ۶	60/0 \pm 17/9	۰/۷۷۹
کراتینین ۰	دوگانه	2/0 \pm 1/0	۰/۵۲۷	HbA1c ۰	7/9 \pm 0/6	۰/۴۶۰	GFR ۰	59/0 \pm 16/9	۰/۷۷۹
کراتینین ۱	سه گانه	2/0 \pm 1/0	۰/۸۱۳	HbA1c ۱	8/0 \pm 0/7	۰/۲۲۰	GFR ۱	62/8 \pm 17/3	۰/۳۷۳
کراتینین ۲	دوگانه	2/0 \pm 1/0	۰/۸۱۳	HbA1c ۲	7/7 \pm 0/6	۰/۲۲۰	GFR ۲	59/8 \pm 16/6	۰/۳۷۳
کراتینین ۳	سه گانه	1/8 \pm 0/9	۰/۶۷۰	HbA1c ۳	7/6 \pm 0/6	۰/۲۳۹	GFR ۳	65/2 \pm 16/6	۰/۱۳۶
کراتینین ۴	دوگانه	1/9 \pm 0/9	۰/۶۷۰	HbA1c ۴	7/4 \pm 0/6	۰/۲۳۹	GFR ۴	60/2 \pm 16/7	۰/۱۳۶
کراتینین ۵	سه گانه	1/7 \pm 0/9	۰/۳۳۲	HbA1c ۵	7/4 \pm 0/6	۰/۴۷۴	GFR ۵	68/2 \pm 15/5	۰/۰۲۲
کراتینین ۶	دوگانه	1/9 \pm 0/9	۰/۳۳۲	HbA1c ۶	7/3 \pm 0/6	۰/۴۷۴	GFR ۶	60/8 \pm 16/6	۰/۰۲۲

مقدار پایه ۱: انتهای ماه اول، ۲: انتهای ماه دوم، ۳: انتهای ماه سوم، ۴: انتهای ماه چهارم، ۵: انتهای ماه پنجم، ۶: انتهای ماه ششم

نتایج

در گروه تحت مهار سه داروئی ۲۹ (۵۸ درصد) مورد مذکر و ۲۱ (۴۲ درصد) مورد مونث و در گروه تحت مهار دو داروئی ۳۰ (۵۶/۶ درصد) مورد مذکر و ۲۳ (۴۳/۴ درصد) مورد مونث بودند. از این نظر تفاوت معنی‌دار آماری بین دو گروه وجود نداشت ($p=0/886$). سن در گروه مهار سه داروئی به‌طور متوسط $54/9 \pm 13/0$ سال و در گروه مهار دو داروئی: به‌طور متوسط $50/9 \pm 12/3$ سال بود. از این نظر تفاوت معنی‌دار آماری بین دو گروه وجود نداشت ($p=0/109$). مدت دیابت در گروه مهار سه داروئی به‌طور متوسط $10/5 \pm 7/3$ سال و در گروه مهار دو داروئی به‌طور متوسط $9/5 \pm 4/4$ سال بود. از این نظر تفاوت معنی‌دار آماری بین دو گروه وجود نداشت ($p=0/417$). در گروه مهار سه داروئی ۱۱ (۲۲ درصد) مورد دیابت نوع ۱ و ۳۹ (۷۸ درصد) مورد دیابت نوع ۲ و در گروه مهار دو داروئی ۱۱ (۲۰/۸ درصد) مورد دیابت نوع ۱ و ۴۲ (۷۹/۲ درصد) مورد دیابت نوع ۲ وجود داشت. از این نظر تفاوت معنی‌دار آماری بین دو گروه وجود نداشت ($p=0/878$). تغییرات پارامترهای بالینی و آزمایشگاهی در بیماران دو گروه طی شش ماه بررسی در جدول شماره ۱ خلاصه و مقایسه شده است.

براین اساس متوسط فشار خون سیستولی در انتهای ماه ۱ در گروه مهار سه داروئی و متوسط فشارخون سیستولی در انتهای

ماه ۴،۵ و ۶ در گروه مهار دو داروئی به‌طور معنی‌داری بیشتر بود. متوسط کراتینین سرم در انتهای ماه ۱ در گروه مهار سه جانبه به‌طور معنی‌داری بیشتر بود. متوسط آلبومین ۲۴ ساعته ادرار پایه و در انتهای ماه ۱ و ۲ در گروه مهار سه داروئی و متوسط آلبومین ادرار در انتهای ماه ۶ در گروه مهار دو داروئی به‌طور معنی‌داری بیشتر بود. متوسط سدیم سرم پایه و در انتهای ماه ۴،۵ و ۶ در گروه مهار دو داروئی به‌طور معنی‌داری بیشتر بود. متوسط HbA1C سرم تفاوت معنی‌داری نداشت. متوسط پتاسیم سرم پایه و در انتهای ماه ۱ تا ۶ در گروه مهار سه داروئی به‌طور معنی‌داری بیشتر بود. متوسط BUN سرم در انتهای ماه ۲ در گروه مهار سه داروئی به‌طور معنی‌داری بیشتر بود. متوسط GFR سرم در انتهای ماه ۶ در گروه مهار سه داروئی به‌طور معنی‌داری بیشتر بود. در سایر موارد تفاوت معنی‌دار آماری بین دو گروه وجود نداشت. لازم به تذکر است هیچ یک از بیماران دچار هیپرناترمی آزمایشگاهی نبودند؛ ولی درصد فراوانی هیپرکالمی آزمایشگاهی (خفیف) در گروه مهار سه داروئی به‌طور معنی‌داری بیشتر بود (۱۶ درصد) مورد برابر صفر، ($p < 0/001$). میزان کاهش آلبومینوری پس از ۶ ماه در گروه مهار سه داروئی به‌طور متوسط ۵۴/۴ درصد و در گروه مهار دوجانبه ۱۷/۱ درصد بود ($p < 0/001$). متوسط تغییرات پارامترهای بالینی و آزمایشگاهی نسبت به مقادیر پایه در جدول شماره ۲ خلاصه شده است.

جدول شماره (۲): متوسط تغییرات پارامترهای بالینی و آزمایشگاهی نسبت به مقادیر پایه

متغیر	مهار سه جانبه	مهار دوجانبه	P
فشارخون سیستولی	-۲۵/۷±۱۳/۹	-۱۱/۸±۱۴/۴	<0/001
فشارخون دیاستولی	-۶/۷±۷/۳	-۳/۷±۵/۵	0/024
آلبومین ادرار	-۳۹۹/۴±۲۸۹/۷	-۶۵/۸±۹۱/۴	<0/001
سدیم سرم	-0/1±2/0	-0/3±1/9	<0/001
پتاسیم سرم	0/4±0/2	0/1±0/1	<0/001
BUN سرم	-11/3±22/3	-2/6±4/8	<0/001
کراتینین سرم	-0/5±0/4	-0/2±0/1	<0/001
HAIC سرم	-0/9±0/5	-0/8±0/4	0/175
GFR	55/7±23/5	11/9±20/1	<0/001

براین اساس متوسط کاهش فشارخون سیستولی پس از ۶ ماه در گروه مهار سه داروئی به‌طور معنی‌داری بیشتر بود. متوسط کاهش فشارخون دیاستولی پس از ۶ ماه در گروه مهار سه داروئی به‌طور معنی‌داری بیشتر بود. متوسط کاهش دفع ادراری آلبومین پس از ۶ ماه در گروه مهار سه داروئی به‌طور معنی‌داری بیشتر بود.

متوسط کاهش سدیم سرم پس از ۶ ماه در گروه مهار سه داروئی به‌طور معنی‌داری کم‌تر بود. متوسط افزایش پتاسیم سرم پس از ۶ ماه در گروه مهار سه داروئی به‌طور معنی‌داری بیشتر بود. متوسط کاهش BUN سرم پس از ۶ ماه در گروه مهار سه داروئی به‌طور معنی‌داری بیشتر بود. متوسط کاهش کراتینین سرم پس از ۶ ماه

بهبود بخشد (۱۶). به هر حال مصرف همزمان ACEIها با ARB اثرات بهتری داشته است و نسبت به ACEI در مواقعی که به تنهایی مصرف شده است بیشتر و بهتر فونکسیون کلیه‌ها را حفظ کرده است (۱۷).

بسیاری از مطالعاتی که اشاره شد، نشانگر تاثیر قابل توجه کنترل فشار خون روی نفروپاتی دیابتیک بوده است و برخی از مطالعات کنترل فشار خون را بسیار موثرتر از کنترل دقیق قند خون دانسته اند، اما هرگز نمی‌توان تاثیر کنترل قند خون را در به تعویق انداختن نفروپاتی دیابتیک نادیده گرفت (۱۸).

با این وجود، تا جایی که بررسی نمودیم تاکنون مطالعه مشابهی در مورد ترکیب هم‌زمان این سه دسته صورت پذیرفته و مطالعه فعلی اولین مورد در این زمینه است. Legrand (۲۰۰۸) در یک مطالعه نشان داد که بلوک سه گانه سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون بهتر از بلوک دوگانه آن می‌تواند در درمان نفروپاتی دیابتی موثر باشد (۱۹). Furumatsu و همکارانش (۲۰۰۸) در یک مطالعه ۳۲ بیمار دچار نفروپاتی غیردیابتی را در دو گروه مقایسه نمودند. در یک گروه از مهار دوگانه بوسیله ACEI+ARB و در گروه دوم از مهار سه گانه با استفاده از ACEI+ARB+اسپیرونولاکتون استفاده شد. پس از ۱۲ ماه، میزان پروتئین ادراری در گروه دوم در حدود ۵۸ درصد کاهش یافته بود، درحالی‌که میزان کاهش پروتئین ادرار در گروه با مهار دوگانه صفر، گزارش گردید. در این مطالعه تغییرات کراتینین و پتاسیم سرم و تغییرات فشارخون در هیچ یک از بیماران قابل توجه نبود (۲۰).

Scleich و همکارانش (۲۰۰۸) در مطالعه خود، بلوک سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون را در درمان آلبومینوری همراه با نفروپاتی دیابتی یا غیردیابتی را نه تنها مفید، بلکه ضروری دانسته‌اند. در این بررسی استفاده از بلوک سه گانه با کمک ACEI+ARB+مهارکننده‌های مستقیم رنین (مانند Aliskiren) موثرتر دانسته است (۲۱). Arici و همکارانش (۲۰۰۹) نیز در مطالعه خود مهار دوگانه سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون توسط ترکیب ACEI+ARB را توصیه کرده‌اند. این ترکیب در این مطالعه توانست باعث کاهش پروتئینوری و کاهش فشارخون گردد (۲۲). Berl و همکارانش (۲۰۰۹) نیز در یک مطالعه نشان دادند که ترکیباتی نظیر ACEI و ARB می‌توانند مانع پروتئینوری گردند (۲۳). Bomback و همکارانش (۲۰۰۹) نیز در مطالعه خود به نتیجه مشابهی در این زمینه دست یافته‌اند (۲۴). Cheung و همکارانش (۲۰۰۲) نیز در مطالعه خود بلوک دو یا سه گانه سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون را در جهت جلوگیری از پیشرفت درگیری کلیوی در بیماران با یا بدون دیابت موثر دانسته‌اند (۲۵). همان‌گونه که ملاحظه می‌گردد، در مطالعات اشاره

در گروه مهار سه دارویی به‌طور معنی‌داری بیشتر بود. متوسط افزایش GFR پس از ۶ ماه در گروه مهار سه دارویی به‌طور معنی‌داری بیشتر بود. در سایر موارد تفاوت معنی‌دار آماری وجود نداشت.

بحث

ما در این مطالعه مهار دو دارویی سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون توسط ترکیب لوزار+انالاپریل را با مهار سه دارویی آن توسط ترکیب لوزار+انالاپریل+متورال در درمان نفروپاتی دیابتیک مقایسه نمودیم. براین اساس، کاهش فشارخون سیستمی و دیاستولی، میزان دفع آلبومین در ادرار ۲۴ ساعته و BUN و کراتینین و افزایش GFR در روش مهار سه دارویی به‌طور معنی‌داری بیشتر از روش مهار دو دارویی بود. با این وجود، افزایش سطح سرمی سدیم و پتاسیم در روش مهار سه جانبه به‌طور معنی‌داری بیشتر از روش مهار دو دارویی بود. درصد فراوانی موارد دچار هیپرکالمی در انتهای مطالعه به‌طور معنی‌داری در گروه تحت مهار سه دارویی به‌طور معنی‌داری بیشتر بود. از نظر تغییرات سطح سرمی HbA1C تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت. Atlas و همکارانش (۲۰۰۷) در مطالعه خود ACEI، ARB و بتابلوکرها را عوامل موثر در بلوک سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون معرفی نموده‌اند (۱۰).

Mogensen نشان داد که درمان ضدفشار خون سرعت اختلال عملکرد کلیه و پروتئینوری را در افراد مبتلا به دیابت تیپ ۱ کاهش می‌دهد (۱۱). این مسئله بیشتر زمانی رخ می‌دهد که هم‌زمان فشار داخل گلوومرولی نیز کاهش یابد (۱۲). در کل درمان‌های ضد فشار خون بدون توجه به داروی مورد استفاده، گلوومرولوپاتی دیابتیک را به تعویق می‌اندازد. اما برخی از داروها نسبت به بقیه تاثیر بیشتری دارند. کنترل دقیق فشار خون برای به تعویق انداختن نفروپاتی دیابتیک کاملاً ضروری است (۱۳).

در یک مطالعه هر ۱۰ میلی‌متر جیوه کاهش در فشارخون سیتولیک همراه با کاهش ۱۲ درصدی در خطر نفروپاتی دیابتیک بوده است (۱۴). در این میان سهم عمده مربوط به درمان با ACEIها بوده است در حالی‌که درمان‌های ترکیبی با داروهایی مثل رزپین، هیدرالازین، هیدروکلروتیازید نتایج کم رنگ‌تری به‌دنبال داشته است (۱۵).

ACEIها سرعت نارسائی کلیه را در دیابت کاهش می‌دهند و در یک مطالعه بزرگ فقط ۷ درصد بیماران که میکروآلبومینوری داشتند و ACEI دریافت کرده‌اند دچار نفروپاتی با پروتئینوری شدید شدند که در گروهی که دارونما دریافت کرده بودند این مقدار ۲۱ درصد بود. این اثر ACEIها حتی توانسته است GFR را

گیرنده آلدوسترون به مدت ۸ هفته استفاده شد. در نهایت کاهش پروتئین ادراری در مهار سه گانه به طور معنی داری بیشتر بود، ولی در عین حال، پتاسیم خون نیز در این گروه افزایش بیشتری نشان می داد (۲۷). همان گونه که ملاحظه می گردد، در این مطالعات نیز افزایش سطح پتاسیم خون به عنوان عامل محدودکننده استفاده از درمان های مهارکننده دو یا سه گانه معرفی شده است. هر چند مهار سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون در نروپاتی دیابتی به عنوان روشی در جهت جلوگیری از پیشرفت بیماری و دفع کلیوی پروتئین مورد تایید قرار گرفته است، مکانیسم دقیق و اصلی آن نامشخص است. به نظر می رسد آنژیوتانسین علاوه بر ایجاد انقباض عروقی، باعث آسیب کلیوی از طریق متوقف کردن رشد سلولی، ایجاد التهاب و ایجاد فیبروز نیز می گردد (۲۸، ۲۹). استفاده از ترکیب معرفی شده در مطالعه فعلی، علاوه بر مهار پروتئینوری به میزان قابل توجه و نیز بهبود وضعیت فشارخون، توانسته است عملکرد کلیوی (از طریق اندازه گیری GFR) را نیز به طور چشم گیری بهبود بخشد. جهت رسیدن به نتایج قطعی در این زمینه نیازمند انجام مطالعات بیشتر و با حجم نمونه بیشتر هستیم.

شده نیز بر نقش ACEI و ARB در کاهش پروتئینوری تاکید شده است. همچنین ترکیب این دو دسته دارویی و حتی مهار سه گانه سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون در این زمینه مفیدتر از استفاده هر یک از این داروها به تنهایی گزارش شده است. نتایج مطالعه فعلی نیز هم راستا با نتایج مطالعات قبلی است. با این وجود، عوارضی مانند هیپرکالمی نیز در مهار سه دارویی مشاهده شده است که می تواند مخاطره انگیز باشند. Schindler و همکارانش (۲۰۰۸) نیز در یک مطالعه به بررسی بلوک دوگانه با ARB+ACEI در کاهش آلبومینوری پرداختند. در این مطالعه، علاوه بر آلبومینوری، فشارخون نیز به طور قابل ملاحظه ای کاهش یافته بود. با این وجود عوارض عمده ای مانند هیپرکالمی نیز مشاهده شده است. در نهایت توصیه گردید که این درمان های ترکیبی در نروپاتی دیابتی که بیماری های زمینه ای دیگری وجود ندارد و با کنترل دقیق سطح پتاسیم خون بکار گرفته شود (۲۶). Tylicki و همکارانش (۲۰۰۸) نیز در یک مطالعه دیگر ۱۸ بیمار مبتلا به نروپاتی دیابتی را بررسی نمودند. در این مطالعه در نیمی از بیماران مهار دو دارویی با استفاده از ARB+ACEI و در نیمی دیگر از مهار سه دارویی با استفاده از ARB+ACEI+آنتاگونیست

References:

- Rossing K. Renoprotective effects of adding ARB to ACEI in diabetic nephropathy. *Diabetic Care* 2003; 26: 2268-74.
- Azizi M, Chatellier G, Guyene TT. Additive effects of combined angiotensin-converting enzyme inhibition and anangiotensin II antagonism on blood pressure and rennin release in Na-depleted normotensives. *Circulation* 1995; 92: 825-34.
- Shlipak M. Diabetic nephropathy. *Clin Evid* 2009; 2:15-28.
- Burney BO, Kalaitzidis RG, Bakris GL. Novel therapies of diabetic nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18(2):107-11.
- Laight DW. Therapeutic inhibition of the renin angiotensin aldosterone system. *Expert Opin Ther Pat* 2009; 4:81-93.
- Diabetes Control and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int* 1995;47(6):1703-20.
- Wenzel RR, Littke T, Kuranoff S. Avosentan reduces albumin excretion in diabetics with macroalbuminuria. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(3):655-64.
- Jacobsen P, Rossing K, Parving HH. Single versus dual blockade of the renin-angiotensin system (angiotensin-converting enzyme inhibitors and/or angiotensin II receptor blockers) in diabetic nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13(3):319-24.
- Persson F, Rossing P, Reinhard H. Renal effects of aliskiren compared with and in combination with irbesartan in patients with type 2 diabetes, hypertension, and albuminuria. *Diabetes Care* 2009; 32(10):1873-9.
- Atlas SA. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and

- pharmacologic inhibition. *J Manag Care Pharm* 2007; 13(8 Suppl B): 9-20.
11. Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, Keane WF, Mogensen CE, Parving HH, et al. Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(Suppl. 1):S79-83.
 12. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:851-60.
 13. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345:861-9.
 14. Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2003; 2:69-87.
 15. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Grunfeld JP, Keane WF, Kurokawa K, et al. The losartan renal protection study: rationale, study design and baseline characteristics of RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan). *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2000; 1:328-35.
 16. Keane WF, Brenner BM, de Zeeuw D, Grunfeld JP, McGill J, Mitch WE, et al. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. *Kidney Int* 2003; 63:1499-507.
 17. Winkelmayr WC, Fischer MA, Schneeweiss S, Wang PS, Levin R, Avorn J. Underuse of ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers in elderly patients with diabetes. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:1080-7.
 18. Rosen AB, Karter AJ, Liu JY, Selby JV, Schneider EC. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in high-risk clinical and ethnic groups with diabetes. *J Gen Intern Med* 2004; 19:669-75.
 19. Legrand D, Krzesinski JM, Scheen AJ. What is the purpose of dual or triple inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system? *Rev Med Suisse* 2008; 4(168):1792-7.
 20. Furumatsu Y, Nagasawa Y, Tomida K, Mikami S, Kaneko T, Okada N, et al. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system triple blockade on non-diabetic renal disease: addition of an aldosterone blocker, spironolactone, to combination treatment with an angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin II receptor blocker. *Hypertens Res* 2008; 31(1): 59-67.
 21. Schleich F, Krzesinski JM, Piérard L, Scheen AJ. How I treat... by optimizing the blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Rev Med Liege* 2008; 63(4): 174-81.
 22. Arici M, Erdem Y. Dual blockade of the renin-angiotensin system for cardiorenal protection: an update. *Am J Kidney Dis* 2009; 53(2): 332-45.
 23. Berl T. Review: renal protection by inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2009; 10(1): 1-8.
 24. Bomback AS, Toto R. Dual blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system: beyond the ACE inhibitor and angiotensin-II receptor blocker combination. *Am J Hypertens* 2009; 2:21-36.
 25. Cheung BM. Blockade of the renin-angiotensin system. *Hong Kong Med J* 2002; 8(3):185-91.
 26. Schindler C. ACE-inhibitor, AT1-receptor-antagonist, or both? A clinical pharmacologist's perspective after publication of the results of ONTARGET. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2008; 2(4): 233-48.
 27. Tylicki L, Rutkowski P, Renke M, Larczyński W, Aleksandrowicz E, Lysiak SW, et al. Triple pharmacological blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in nondiabetic

- CKD: an open-label crossover randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2008; 52(3): 486-93.
28. Remuzzi G, Perico N, Macia M, Ruggenti P. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2005; 99: S57-65.
29. Ryan MJ, Tuttle KR. Elevations in serum creatinine with RAAS blockade: why isn't it a sign of kidney injury? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17(5):443-9.