

Cukrzyca i nadciśnienie. Słynne duety w medycynie

Type 2 diabetes and hypertension. Famous duets in medicine

dr n. med. Katarzyna Kostka-Jeziorny, prof. dr hab. n. med. Andrzej Tykarski

Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Beata Begier-Kraśnińska

WSTĘP

Nadciśnienie tętnicze u pacjentów z cukrzycą występuje częściej niż w populacji ogólnej. Warto przypomnieć, że u tych chorych nierzadko stwierdza się maskowane nadciśnienie, szczególnie nadciśnienie nocne i nieprawidłowy dobowy rytm ciśnienia typu *non-dipper*. Również hipotonia ortostatyczna spowodowana typową dla cukrzycy neuropatią układu autonomicznego występuje częściej.

W ciągu ostatnich 25 lat zaobserwowano czterokrotny wzrost zapadalności na cukrzycę. Należy pamiętać, że wraz ze wzrostem częstości występowania nadwagi i otyłości w populacji polskiej rośnie również liczba dzieci z cukrzycą typu 2, czyli kolejnych potencjalnych dorosłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą.

Terapia osób z nadciśnieniem i cukrzycą powinna być ukierunkowana na poprawę czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. U chorych na cukrzycę oznacza to bardzo mocne wskazanie do zastosowania statyny. Pacjent z tymi dwoma jednostkami chorobowymi to **pacjent co najmniej wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego**, zatem stężenie cholesterolu LDL powinno być mniejsze niż 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l), a w leczeniu nadciśnienia są preferowane leki hamujące układ RAA ze względu na silniejsze działanie nefroprotektoryjne.

Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) sartany są preferowane u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i uszkodzeniami narządowymi, ze współistniejącą chorobą nerek, w tym na podłożu cukrzycy, i po przebyłym udarze mózgu. Niektóre metaanalizy sugerują, że skuteczniej zapobiegają one udarowi mózgu niż zawałowi serca. Sartany są również grupą leków najrzadziej powodującą działania niepożądane, a co się z tym wiąże – są najrzadziej odstawiane przez chorych [1].

MIEJSCE TELMISARTANU W LECZENIU NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO U PACJENTA Z CUKRZYCĄ

Telmisartan jest najbardziej selektywnym antagonistą receptora AT₁ angiotensyny II spośród wszystkich znanych sartanów. Oprócz działania hipotensyjnego lek ten wykazuje korzystne efekty metaboliczne w zakresie wpływu na profil lipidowy, wartości glikemii i insulinooporność, a także zmniejsza ryzyko powikłań w układzie sercowo-naczyniowym i naczyniowo-mózgowym oraz poprawia funkcję nerek.

Telmisartan charakteryzuje się wysokim wskaźnikiem T/P (*through-to-peak*) określającym stosunek obniże-

nia ciśnienia tętniczego bezpośrednio przed przyjęciem kolejnej dawki leku względem maksymalnego obniżenia ciśnienia tętniczego i będącym miarą 24-godzinnej skuteczności działania leku. Tak długotrwały efekt hipotensyjny leku pozwala na stosowanie go raz dziennie, co nie tylko jest wygodne dla pacjenta i poprawia stopień współpracy w przestrzeganiu zaleceń, lecz także zabezpiecza przed zjawiskiem *morning surge*, czyli porannym wzrostem ciśnienia tętniczego współodpowiedzialnym za zwiększoną częstość powikłań takich jak zawał serca czy udar mózgu o tej porze dnia.

Szczególną cechą telmisartanu jest podobieństwo strukturalne jego cząsteczki do cząsteczek tiazolidinedionów – agonistów receptorów jądrowych aktywowanych proliferatorami peroksosomów γ (PPAR- γ), co może nadawać mu podobne do nich właściwości. Warto pamiętać, że pobudzenie tego receptora PPAR- γ powoduje także zahamowanie ekspresji genu kodującego główne białko chemotaktyczne monocytów. Telmisartan, jako jedyny spośród sartanów, podawanych w wysokim stężeniu (10 mmol/l), powodował silną (27-krotną) aktywację receptorów jądrowych. Należy podkreślić, że działał on jako częściowy agonista PPAR- γ także w niższych stężeniach, uzyskiwanych w warunkach fizjologicznych (1–5 mmol/l) [2]. Potwierdzają to obserwacje kliniczne pacjentów z zespołem metabolicznym lub cukrzycą, u których pod wpływem leczenia telmisartanem doszło do znamienego zmniejszenia stężenia glukozy we krwi oraz zwiększenia wrażliwości tkanek na insulinę [3].

Wyniki badań wskazują także na poprawę funkcji śród-błonka oraz redukcję sztywności naczyń na skutek terapii telmisartanem [4–8]. Badania kliniczne dowiodły, że telmisartan powoduje regresję przerostu mięśnia lewej komory, jak również zmniejsza liczbę nowych przypadków migotania przedsionków lub jego nawrotu [9–11]. Właściwości leku pozwalają przypisać mu działania przeciwmiażdżycowe i stabilizujące blaszkę miażdżycową wskutek zmniejszenia naciekania komórkowego blaszki miażdżycowej.

Telmisartan był jednym z leków stosowanych w badaniu ONTARGET właśnie u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym [12]. Przypomnijmy, że przepro-

wadzono je u chorych z dobrze kontrolowanym ciśnieniem i bez niewydolności serca. Ostatecznie do badania ONTARGET włączono ponad 25 tys. pacjentów, co czyni go jednym z najliczebniejszych badań w dziedzinie kardiologii. Podczas pierwszych 2 tygodni od randomizacji 8542 osoby zakwalifikowano do grupy, w której podawano telmisartan w dawce 80 mg/24 h, 8576 pacjentów do grupy, w której stosowano ramipryl w dawce 5 mg/24 h, a 8502 chorych do grupy, w której terapia była oparta na leczeniu skojarzonym. Następnie w obu ostatnich grupach zwiększono dawkę ramiprylu do 10 mg/24 h. Wyjściowa charakterystyka chorych włączanych do każdej z grup była podobna. Średni wiek wynosił 66 lat, kobiety stanowiły 27% populacji, 85% badanych miało rozpoznaną chorobę sercowo-naczyniową, 69% – nadciśnienie tętnicze, a 38% – cukrzycę.

Pierwszorzędowy punkt końcowy (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar mózgu, hospitalizacja z powodu niewydolności serca) wystąpił u 1412 chorych (16,5%) z grupy ramiprylu, 1423 (16,7%) z grupy telmisartanu oraz u 1386 (16,3%) z grupy terapii skojarzonej. Nie było istotnych statystycznie różnic w całkowitej liczbie zgonów w grupach ramiprylu i telmisartanu. Ze względu na liczbę pacjentów i czas trwania ONTARGET było największym badaniem dotyczącym antagonistów receptora angiotensyny II. Podkreśla się fakt, że pod względem pacjentolat jest ono ponad dwukrotnie większe niż drugie co do wielkości badanie VALUE z walsartanem [13]. Te dwa badania pozwalają na próbę pozycjonowania sartanów w zależności od globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego. Kryteria włączenia pacjentów w badaniu ONTARGET wskazują na wyższe ryzyko sercowo-naczyniowe w porównaniu z kryteriami włączenia w badaniu VALUE. Tym samym można przyjąć strategię wyboru **telmisartanu w przypadku wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego**, co jest zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi dla telmisartanu.

TELMISARTAN U PACJENTÓW Z NEFROPATIAŁ CUKRZYCOWĄ

Do badań porównujących **telmisartan** z ACE-I należą badanie DETAIL, w którym wykazano porównywalny

wpływ telmisartanu i enalaprylu na hamowanie progresji dysfunkcji nerek u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą w aż 5-letniej obserwacji [14], oraz badanie TRENDY, w którym telmisartan okazał się przynajmniej równie skuteczny w poprawie parametrów funkcji śródbłonna naczyń nerkowych jak ramipryl, a w stopniu poprawy przepływu osocza i redukcji oporu naczyniowego nawet lepszy [6].

W badaniu AMADEO telmisartan skuteczniej redukował proteinurię niż losartan przy porównywalnym efekcie hipotensyjnym obu leków [15].

PODSUMOWANIE

Badania kliniczne udokumentowały całodobowe silne działanie hipotensyjne telmisartanu wraz z dobrą tolerancją leku, korzystnym wpływem na profil metaboliczny i udowodnionym działaniem narządowoprotekcyjnym.

STRESZCZENIE

Istota leczenia nadciśnienia tętniczego wykracza poza kontrolę samych wartości ciśnienia tętniczego i obejmuje dodatkowe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, głównie cukrzycę. Liczne badania wykazały, że telmisartan wykazuje częściową aktywację agonisty PPAR- γ . Telmisartan jest jednym z preferowanych leków hipotensyjnych u pacjentów z cukrzycą i nadciśnieniem. Telmisartan skutecznie obniża ciśnienie tętnicze i poprawia parametry metaboliczne u pacjentów z cukrzycą.

Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2, terapia hipotensyjna, telmisartan

ABSTRACT

The importance of hypertension treatment has expanded beyond blood pressure management to include additional risk factors, mainly diabetes. A number of studies have shown that telmisartan has partial PPAR- γ -agonist activity. Telmisartan is one of the preferred choices of antihypertensive in patients of diabetes with hypertension. Telmisartan is effective in lowering BP and improving metabolic parameters in patients of T2DM with or without complication.

Key words: arterial hypertension, type 2 diabetes, antihypertensive therapy, telmisartan

Telmisartan spełnia wymagania leku pierwszego rzutu w terapii niepowikłanego nadciśnienia tętniczego, ale również w leczeniu pacjentów z wysokim wyjściowym ryzykiem sercowo-naczyniowym, zwłaszcza w zakresie prewencji pierwotnej i wtórnej powikłań nerkowych i mózgowo-naczyniowych, **szczególnie u chorych na cukrzycę.**

Konflikt interesów/Conflict of interests:

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support:

Nie występuje.

Etyka/Ethics:

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami UE oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr n. med. Katarzyna Kostka-Jeziorny

Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych,
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

61-848 Poznań, ul. Długa 1/2

e-mail: kostkajeziorny@gmail.com

Piśmiennictwo

1. Tykarski A, Filipiak KJ, Januszewicz A et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2019 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce*. 2019; 5(1): 1-86.
2. Asmar R, Gosse P, Topouchian J et al. Effects of telmisartan on arterial stiffness in type 2 diabetes patients with essential hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2002; 3(3): 176-80.
3. Vitale C, Mercurio G, Castiglioni C et al. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol*. 2005; 4: 6.
4. Wiene W, Enthzerod M, van Meel JCA et al. A review on telmisartan: a novel, long-acting aniotensin II-receptor antagonist. *Cardiovasc Ther*. 2000; 18(2): 127-56.
5. Derosa G, Ragonesi PD, Mugellini A et al. Effects of telmisartan compared with eprosartan on blood pressure control, glucose metabolism and lipid profile in hypertensive, type 2 diabetic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled 12-month study. *Hypertens Res*. 2004; 27(7): 457-64.
6. Schmieder RE, Delles C, Mimran A et al. Impact of telmisartan versus ramipril on renal endothelial function in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30: 1351-6.
7. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological aspects and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006; 27(1): 2588-605.
8. Derosa G, Cicero AFG, Bertone G et al. Comparison of the effects of telmisartan and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on blood pressure control, glucose metabolism, and the lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus and mild hypertension: a 12-month, randomized, double-blind study. *Clin Ther*. 2004; 26(8): 1228-36.
9. Galzerano D, Tammaro P, del Viscovo L et al. Three-dimensional echocardiographic and magnetic resonance assessment of the effect of telmisartan compared with carvedilol on left ventricular mass a multicenter, randomized, longitudinal study. *Am J Hypertens*. 2005; 18: 1563-9.
10. Petrovic J, Petrovic D, Vukovic N et al. Ventricular and vascular remodeling – effects of the angiotensin II receptor blocker telmisartan and/or the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in hypertensive patients. *J Int Med Res*. 2005; 33(suppl 1): 39A-49A.
11. Okin P, Wachtell K, Devereux RB et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy and decreased incidence of new-onset atrial fibrillation in patients with hypertension. *JAMA*. 2006; 296: 1242-8.
12. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008; 358: 1547-59.
13. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al. VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004; 363: 2022-31.
14. 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*. 2004; 351: 952-1961.
15. Bakris G, Burgess E, Weir M et al; AMADEO Study Investigators. Telmisartan is more effective than losartan in reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2008; 74: 364-9.