

Miejsce ramiprilu we współczesnej terapii chorych na cukrzycę

Władysław Grzeszczak

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii w Zabrzu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Cukrzyca to plaga początku XXI wieku. Występująca u chorych na cukrzycę hiperglikemia i inne zaburzenia prowadzą do: 1) rozwoju zaburzeń czynności oraz 2) niewydolności wielu narządów. Rozwijające się późne powikłania cukrzycy prowadzą do pogorszenia jakości życia oraz do istotnego skrócenia czasu przeżycia chorych.

Celem prezentowanej pracy jest przedstawienie znaczenia blokady układu renina–angiotensyna prowadzonej za pomocą ramiprilu w zapobieganiu powikłaniom sercowo-naczyniowym i nerkowym u chorych na cukrzycę. W pracy przedstawiono wyniki przeprowadzonych ostatnio badań. Reasumując wyniki badań, należy stwierdzić, że ramipril odgrywa szczególną rolę w farmakoterapii nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę, a także spowalnia tempo progresji powikłań o charakterze mikro- i makroangiopatii u chorych na cukrzycę. Skuteczność terapii ramiprilem, zarówno w leczeniu nadciśnienia tętniczego, jak i w zapobieganiu powikłaniom mikro- i makronaczyniowym u chorych na cukrzycę, potwierdzono w wielu współcześnie przeprowadzonych badaniach.

Choroby Serca i Naczyń 2008; 5 (3): 134–140

Słowa kluczowe: cukrzyca, powikłania, mikroangiopatia, makroangiopatia, ramipril

WPROWADZENIE

Cukrzyca jest definiowana jako grupa chorób metabolicznych charakteryzujących się występowaniem hiperglikemii. Hiperglikemia to wynik zaburzeń w wydzielaniu insuliny, w działaniu insuliny lub też współlistnienia obu tych zaburzeń (każde z nich o różnym stopniu nasilenia). Występująca u chorych na cukrzycę hiperglikemia i inne zaburzenia powodują: 1) rozwój zaburzeń czynności oraz 2) niewydolność wielu narządów. Rozwijające się późne powikłania cukrzycy prowadzą do: 1) pogorszenia jakości życia oraz do 2) istotnego skrócenia czasu przeżycia cho-

rych. Każdego roku na świecie z powodu powikłań cukrzycy umiera 3,8 miliona osób.

Cukrzyca jest odpowiedzialna za rozwój następujących powikłań: neuropatii, nefropatii obciążonej wysokim ryzykiem rozwoju niewydolności nerek, retinopatii i towarzyszącej jej ślepoty oraz powikłań dotyczących dużych naczyń krwionośnych. Powikłania makronaczyniowe są główną przyczyną śmierci u chorych na cukrzycę.

Cukrzyca to plaga początku XXI wieku. W 1995 roku z powodu tej choroby na świecie cierpiało 135 mln osób, a w 2000 roku — już 171 mln. Przewiduje się, że w roku 2030 na cukrzycę będzie chorowało aż 366 mln osób. Widać zatem, że bardzo szybko zwiększa się liczba osób cierpiących z powodu tej choroby.

W Europie cukrzyca jest głównym i stale nasilającym się problemem zdrowotnym, który dotyczy wszystkich bez względu na wiek czy kraj pochodzenia. Wśród ludności Europy co najmniej 22 mln osób choruje na cukrzycę,

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Władysław Grzeszczak
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Diabetologii i Nefrologii w Zabrzu
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
ul. 3 Maja 13/15, 41–800 Zabrze
tel.: 0 32 271 25 11
faks: 0 32 271 46 17
e-mail: wgrzeszczak@slam.katowice.pl

natomiast aż 45 mln jest zagrożonych tą chorobą. Wskaźnik chorobowości z powodu cukrzycy, według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), w krajach regionu europejskiego mieści się w granicach 3–6%, natomiast w Polsce jest bliższy górnej granicy tego zakresu i średnio wynosi 5–6%. Cukrzyca jest jedną z głównych przyczyn ślepoty i schyłkowej choroby nerek u osób w wieku produkcyjnym. Stanowi najczęstszą przyczynę amputacji kończyn dolnych, 2–4-krotnie zwiększa ryzyko rozwoju niedokrwiennej choroby serca i wystąpienia udaru mózgu, zagraża rozwojowi płodu i powoduje obumarcie płodów.

Jakie w związku z powyższym można podjąć działania? Po pierwsze, należy prowadzić działania prewencyjne dotyczące rozwoju samej choroby, a także zapobiegać jej powikłaniom z jednej strony, zaś z drugiej — prowadzić intensywne leczenie niefarmakologiczne i farmakologiczne, mające na celu normalizację glikemii, ciśnienia tętniczego i zaburzeń lipidowych, a także prowadzić intensywne działanie ochronne przed powikłaniami ze strony układu krążenia oraz nerek.

Jeden z kluczowych układów regulacyjnych, którego aktywność jest wzmożona u chorych na cukrzycę, to układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAAS, *renin–angiotensin–aldosterone system*).

Celem prezentowanej pracy jest przedstawienie znaczenia blokady układu renina–angiotensyna (RAS, *renin–angiotensin system*) prowadzonej za pomocą ramiprilu w zapobieganiu powikłaniom sercowo-naczyniowym i nerkowym u chorych na cukrzycę.

PODSTAWOWE INFORMACJE NA TEMAT UKŁADU RENINA–ANGIOTENSYNA

Układ RAA jest pierwszym odkrytym układem enzymatyczno-hormonalnym, którego poszczególne elementy są syntetyzowane w odrębnych komórkach organizmu pod wpływem specyficznych czynników lokalnych. Układ ten funkcjonuje jako całość dzięki wzajemnym związkom opartym na sprzężeniach zwrotnych.

Historia badań nad układem RAA sięga końca XIX wieku. W 1898 roku Tiegerstadt i Bergman wykryli reninę. W 1940 Braun-Menendez oraz Page i Holmes udowodnili, że pod wpływem reniny powstają peptydowe związki presyjne, zaś w roku 1956 Skeggs opisał sekwencję angiotensyny II.

W klasycznym ujęciu układ RA składa się z reniny wydzielanej przez komórki aparatu przykłębuszkowego,

znajdującego się w nerkach, i angiotensyn krążących we krwi. Wzmożenie aktywności układu RAA odgrywa ważną rolę w etiologii nadciśnienia tętniczego. Spadkowi ciśnienia perfuzyjnego w nerkach towarzyszy nasilenie uwalniania reniny. Renina odszczepia od angiotensynogenu deka-peptyd angiotensynogen I. Następnie, pod wpływem enzymu konwertującego, angiotensynogen przekształca się w angiotensynę II. Angiotensyna II powoduje obkurczenie naczyń krwionośnych oraz pobudza wydzielanie aldosteronu w korze nadnerczy.

Synteza enzymu konwertującego — jednego z kluczowych enzymów układu RA — zachodzi w wyniku transkrypcji genu (MIM 106180) znajdującego się na chromosomie 17 (17q23). Enzym konwertujący jest dipeptydową karboksypeptydazą zbudowaną z dwóch identycznych domen powstających dzięki duplikacji genu. Enzym ten odgrywa zasadniczą rolę w przekształcaniu angiotensyny I w angiotensynę II oraz Ang (2–10) w angiotensynę III. Powoduje również dwuetapową degradację bradykininy, a także hydrolizę substancji P, neurokininy, enkefalin i niektórych hormonów peptydowych.

Poza klasycznym układem RA równie ważną rolę odgrywają lokalne układy RA, regulujące czynność poszczególnych narządów na drodze parakrynej.

Niezależnie od miejsca syntezy (synteza angiotensyny II zachodzi w wielu tkankach, w tym: w śródbłonku, mózgu, sercu i korze nadnerczy) angiotensyna II wywiera potencjalnie szkodliwy wpływ na śródbłonek naczyń krwionośnych (nasila stres oksydacyjny, przyspiesza progresję miażdżycy, zwiększa ryzyko pęknięcia blaszki miażdżycowej), na mięsień sercowy (nasila apoptozę, przebudowę i włóknienie), na kłębuszki nerkowe (nasila procesy zapalne i włóknienie) oraz zmniejsza wrażliwość na insulinę.

INHIBITORY KONWERTAZY ANGIOTENSYNY

Ramipril jest jednym z najszerzej przebadanych leków blokujących układ RAA. Szczególnie dobrze poznana jest jego rola u chorych na cukrzycę.

Właściwości ramiprilu

Ramipril jest jednym z inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*). Po doustnym podaniu w 60% wchłania się z przewodu pokarmowego. Lek ten jest intensywnie metabolizowany do ramiprilatu i innych nieaktywnych metabolitów w wątrobie. Maksymalne stężenie ramiprilu obserwuje się 0,7 godziny od podania, zaś ramiprilatu — 2–4 godziny od podania. Efekty

hemodynamiczne pojawiają się po 1–2 godzin po podaniu i są najbardziej nasilone między godzinami 3. a 6. Na uzyskanie pełnego efektu metabolicznego niekiedy należy czekać kilka tygodni. Efekt hemodynamiczny trwa co najmniej 24 godziny, co pozwala na dawkowanie leku raz na dobę.

Ramiprilat wiąże się z białkami osocza w 56%, zaś ramipril — w 75%. Lek charakteryzuje wysoki wskaźnik lipofilności, decydujący o dobrej penetracji do tkanek i narządów. Objętość dystrybucji wynosi 90 l. Lek w niewielkim stopniu przenika przez łożysko i do mleka matki karmiącej.

Około 60% podanej dawki leku jest wydalane z moczem, pozostała z kałem. Klirens nerkowy ramiprilu wynosi 7,2–10,7 ml/min, zaś ramiprilatu — 77,4–126,8 ml/min. W zaawansowanych postaciach niewydolności nerek konieczne jest zmniejszenie dawki leku.

Wpływ ramiprilu na obniżenie ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na cukrzycę

Spośród chorych na cukrzycę 60% umiera z powodu rozwijających się u nich powikłań sercowo-naczyniowych. Najczęstszym z rozwijających się powikłań tego typu jest choroba niedokrwienna serca, dlatego wszelkie badania, które dostarczają informacji o postępie w zapobieganiu powikłaniom sercowo-naczyniowym u chorych na cukrzycę, są bardzo na czasie.

W zakończonym w 2000 roku badaniu *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE) autorzy zadali sobie pytanie, czy inhibitor ACE — ramipril — zmniejsza ryzyko rozwoju powikłań, w tym powikłań sercowo-naczyniowych, u chorych na cukrzycę [1]. Uczestnicy tego badania byli obciążeni dużym ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych (u badanych w wywiadzie stwierdzano chorobę wieńcową, udar mózgu, miażdżycę tętnic obwodowych lub cukrzycę i jeden dodatkowy czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego). U badanych nie zaobserwowano jednak zmniejszenia frakcji wyrzutowej ani niewydolności sercowej.

Do badania MICRO-*Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE) autorzy włączyli 3577 chorych na cukrzycę w wieku ponad 55 lat, z incydem sercowo-naczyniowym w wywiadzie (choroba wieńcowa lub udar mózgu/przejsłowy napad niedokrwienny [TIA, *transient ischemic attack*], lub miażdżycę tętnic obwodowych, lub cukrzyca + dodatkowy czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego — stężenie cholesterolu całkowitego > 5,2 mmol/l, stężenie cholesterolu frakcji HDL < 0,9 mmol/l,

nadciśnienie tętnicze, obecna mikroalbuminuria, palenie tytoniu), bez białkomoczu, bez niewydolności sercowej i niskiej frakcji wyrzutowej, którzy wcześniej nie byli leczeni inhibitorami ACE. Kryteria wyłączenia z badania były następujące: obecny jawny białkomocz, ciężka choroba nerek, hiperkaliemia, zastoinowa niewydolność krążenia, frakcja wyrzutowa poniżej 40%, źle kontrolowane ciśnienie tętnicze, niedawny zawał serca lub udar mózgu (< 4 tyg. od rozpoczęcia badania, nadwrażliwość na witaminę E oraz inhibitor ACE). Badanie przeprowadzono w 19 krajach Ameryki Północnej i Południowej oraz Europy.

U badanych chorych na cukrzycę stosowano ramipril w docelowej dawce 10 mg na dobę lub placebo. Pierwszorzędownym punktem końcowym były: zawał serca, udar mózgu lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Badanie trwało 4,5 roku. Zakończono je pół roku wcześniej z powodu ewidentnie lepszych wyników uzyskanych u osób leczonych ramiprilem. Należy w tym miejscu podkreślić, że w badaniu HOPE średnie obniżenie ciśnienia skurczowego wynosiło 2,2 mm Hg, zaś rozkurczowego — 1,4 mm Hg. Natomiast obniżenie ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych było podobne jak w badaniu *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) [2] czy w badaniu *Systolic Hypertension in the Elderly Program* (SHEP) [3] i innych [4, 5].

W badaniu MICRO-HOPE autorzy wykazali, że ramipril zmniejsza ryzyko wystąpienia:

- złożonego pierwszorzędownego punktu końcowego (zawału serca, udaru mózgu i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych ocenianych łącznie) aż o 25% (95%-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 12–36; $p = 0,0004$);
- innych pierwszorzędownych punktów końcowych:
 - a) zawału serca o 22% (95% CI 6–36; $p = 0,01$);
 - b) udaru mózgu o 33% (95% CI 15–50; $p = 0,0074$);
 - c) zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 37% (95% CI 21–51; $p = 0,0001$);
- drugorzędowych punktów końcowych:
 - a) śmiertelności całkowitej o 24% (95% CI 8–37; $p = 0,004$);
 - b) konieczności rewaskularyzacji o 17% (95% CI 2–30; $p = 0,031$);
 - c) wystąpienia jawnej nefropatii o 24% (95% CI 3–40; $p = 0,027$).

Na podstawie przeprowadzonych badań autorzy doszli do wniosku, że ramipril wyjątkowo korzystnie wpływa na zmniejszenie ryzyka rozwoju powikłań ze strony

układu sercowo-naczyniowy u chorujących na cukrzycę typu 2 osób w średnim wieku i osób starszych. Korzystny efekt terapeutyczny był niezależny od występowania w wywiadzie incydentów sercowo-naczyniowych, nadciśnienia tętniczego, stosowania insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych, i to zarówno u chorych na cukrzycę typu 1, jak i 2.

Warto zauważyć, że na podstawie wyników badania MICRO-HOPE w wytycznych postępowania z pacjentem z cukrzycą (Polskie Towarzystwo Diabetologiczne [PTD], *American Diabetes Association* [ADA]) wyraźnie zaleca się stosowanie inhibitora ACE u chorych na cukrzycę w wieku powyżej 55 lat ze współistniejącymi czynnikami ryzyka schorzeń sercowo-naczyniowych, niezależnie od wartości ciśnienia tętniczego.

Wykazano, że skuteczność w obniżaniu ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na cukrzycę utrzymuje się w długotrwałej obserwacji. Dowodu w tym względzie dostarczyło badanie *Heart Outcomes Prevention Evaluation Study — The Ongoing Outcomes* (HOPE-TOO), którego wyniki opublikowano w 2005 roku [6]. Jego celem było znalezienie odpowiedzi na pytanie, czy korzystne działanie ramiprilu, obserwowane w momencie zakończenia badania HOPE, utrzyma się w dłuższej obserwacji.

W badaniu HOPE-TOO wzięło udział 4528 pacjentów uczestniczących wcześniej w badaniu HOPE. W momencie rozpoczęcia badania zaślepiena faza badania była zakończona. W obu grupach stosowano inhibitor ACE (> 90% — ramipril). Badanych obserwowano dodatkowo przez 2,6 roku. Autorzy założyli, że punktem końcowym będą:

- punkt złożony (zawał serca + udar mózgu + zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych);
- każda składowa oceniana oddzielnie oraz
- występowanie nowych przypadków cukrzycy.

Badacze wykazali, że u chorych cierpiących z powodu cukrzycy typu 2:

- korzyści związane ze stosowaniem ramiprilu, obserwowane w badaniu HOPE, utrzymują się przez kolejne 2,6 roku obserwacji;
- korzyści obserwowano niezależnie od wyjściowego ryzyka i pozostałych leków.

Zasugerowali, że ramipril należy stosować u większości pacjentów z chorobą naczyniową lub cukrzycą i obciążonych dodatkowymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego.

Stosowanie ramiprilu a ograniczenie powikłań nerkowych u chorych na cukrzycę

W badaniu MICRO-HOPE pierwszym punktem końcowym był również rozwój jawnej nefropatii cukrzycowej. W przebiegu badania dowiedziono, że ryzyko rozwoju jawnej nefropatii w grupie otrzymującej ramipril było o 24% niższe niż w grupie przyjmującej placebo. U badanych chorych na cukrzycę stosowano ramipril w docelowej dawce 10 mg na dobę lub placebo. U 345 osób rozwinął się jawny białkomocz, który rozpoznawano, gdy wydalanie albumin z moczem wynosiło ponad 36 mg albumin na mmol kreatyniny. Znamienne częściej białkomocz rozwijał się u badanych z grupy kontrolnej. Podobne wyniki badań uzyskali inni autorzy [7, 8]. Wydaje się, że przyczyną tego korzystnego efektu była poprawa czynności śródłonka pod wpływem ramiprilu, ponieważ do zasadniczej roli śródłonka należy utrzymywanie homeostazy między krzepnięciem i fibrynolizą przez wpływ na liczne czynniki krzepnięcia, między innymi inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor type 1*) i tkankowy aktywator plazminogenu (t-PA, *tissue plasminogen activator*). Zahamowanie PAI-1 i aktywacja t-PA przez inhibitor ACE wpływa na poprawę fibrynolitycznej funkcji śródłonka.

Wczesnym wskaźnikiem uszkodzenia nerek jest mikroalbuminuria. W wielu badaniach udowodniono, że jest ona także czynnikiem ryzyka rozwoju chorób układu krążenia. Dokładny mechanizm wpływu mikroalbuminurii na ryzyko rozwoju tych chorób nie jest znany. U części pacjentów uczestniczących w badaniu MICRO-HOPE określono wydalanie albumin z moczem, wyliczając stosunek albumin do kreatyniny. Za wartość graniczną, powyżej której rozpoznawano mikroalbuminurię, przyjęto 2 mg albumin na mmol kreatyniny. W przebiegu badania ramipril istotnie zwalniał progresję mikroalbuminurii u tych pacjentów. Różnica była wyraźna już po roku leczenia i utrzymywała się do momentu zakończenia badania.

Wyniki badania MICRO-HOPE wskazują zatem, że u pacjentów z cukrzycą ramipril zmniejsza ryzyko wystąpienia jawnej nefropatii, a także spowalnia progresję mikroalbuminurii. Dane te, w połączeniu z udokumentowanym w badaniu MICRO-HOPE obniżeniem ryzyka wystąpienia zgonu o 24%, zgonu z przyczyn sercowych o 37%, udaru mózgu o 33% oraz zawału serca o 22%, świadczą

o równoległym ochronnym działaniu ramiprilu na serce i nerki chorych na cukrzycę.

Stosowanie ramiprilu a ryzyko rozwoju cukrzycy *de novo*

W badaniu HOPE stwierdzono między innymi niższe ryzyko wystąpienia nowych przypadków cukrzycy u osób leczonych ramiprilem [1]. Podobne wyniki obserwowano w niektórych innych badaniach z zastosowaniem inhibitora ACE u osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Wpływ tych leków na ryzyko wystąpienia cukrzycy nie był jednak przedmiotem zaplanowanych badań.

Pierwszym badaniem, w którym zaplanowano obserwację nowych incydentów cukrzycy, było badanie *Diabetes reduction approaches with Ramipril and Rosiglitazone medications* (DREAM), w którym cukrzyca stanowiła główny parametr oceny [9].

Autorzy badania postawili sobie za cel znalezienie odpowiedzi na pytanie, czy u osób ze stanami przedcukrzycowymi (nieprawidłowa glikemia na czczo [IFG, *impaired fasting glucose*] lub upośledzona tolerancja glukozy [IGT, *impaired glucose tolerance*]) ramipril opóźnia wystąpienie cukrzycy i zmniejsza ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych.

W badaniu DREAM wzięło udział 5269 osób. Pacjentów z rozpoznaną cukrzycą wykluczono z badania. Chorych podzielono na dwie grupy; w grupie pierwszej otrzymywali ramipril (początkowo 5 mg/d., następnie 10 mg/d., zaś po roku 15 mg/d.), a w grupie drugiej — placebo. Po 3 latach leczenia w grupie przyjmującej ramipril, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, stwierdzono:

- nieznamienne mniejsze ryzyko rozwoju cukrzycy lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, ocenianych zarówno łącznie, jak i osobno;
- większą szansę ustąpienia IFG i IGT u osób leczonych ramiprilem;
- podobne ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych;
- mniejszą glikemię w 120. minucie doustnego testu obciążenia glukozą oraz nieznamienne mniejszą glikemię na czczo.

Po przeprowadzeniu badania autorzy doszli do wniosku, że u osób ze stanem przedcukrzycowym (IFG lub IGT) ramipril, w porównaniu z placebo, nie wpłynął na ryzyko wystąpienia cukrzycy, zgonu i incydentów sercowo-

-naczyniowych, natomiast zwiększył szansę ustąpienia stanu przedcukrzycowego w doustnym teście obciążenia glukozą oraz zmniejszył glikemię w doustnym teście tolerancji glukozy. Nie należy zapominać, że regresja cukrzycy stanowiła predefiniowany drugorzędny parametr oceny. Wyniki badania DREAM pozwalają najlepiej ocenić rolę inhibitorów ACE w zapobieganiu cukrzycy u osób z nieprawidłowymi IFG/IGT, ale bez zaburzeń sercowo-naczyniowych. Na podstawie wyników przeprowadzonego badania obecnie ramiprilu nie można zalecać jako leku zapobiegającego rozwojowi cukrzycy. Jednak u osób ze wskazaniami do stosowania inhibitorów ACE (nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, choroby naczyniowe, wysokie ryzyko cukrzycy) korzystny wpływ na metabolizm glukozy może stanowić dodatkową, nie do odrzucenia, zaletę.

Nie należy jednak zapominać, że badanie DREAM było badaniem wyjątkowym pod pewnymi względami. Poniżej wymieniono tylko niektóre z nich:

- duża moc statystyczna, dzięki dużej liczbie chorych, pozwoliła określić istotne różnice między lekiem a placebo;
- badanie miało zasięg światowy — wzięło w nim udział 191 ośrodków z 21 krajów świata;
- badana populacja była różna pod względem dysglikemii (IFG lub IGT); ma to znaczenie ze względu na narastającą epidemię cukrzycy.

Analizując wyniki badania, należy również przypomnieć, że:

- badani mogli się cechować niższą wyjściową aktywnością układu RA;
- badani w grupie kontrolnej rzadziej brali leki, które mogły zwiększyć glikemię;
- badanie miało małą moc wykrywania różnic w zakresie częstości incydentów sercowo-naczyniowych (krótki czas obserwacji, grupa niskiego ryzyka).

Ramipril często stosuje się w leczeniu nadciśnienia tętniczego i w prewencji wtórnej chorób układu sercowo-naczyniowego. Ponieważ nadciśnieniu często towarzyszą inne czynniki ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego, takie jak otyłość brzuszna (dysglikemia), ramipril jest bardzo dobrym lekiem hipotensyjnym, który jednocześnie może zmniejszyć glikemię. Plejotropowe działanie leku rozszerza jego potencjalne zastosowanie w celu osłabienia czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.

Najnowsze dane na temat stosowania ramiprilu w zapobieganiu rozwojowi powikłań sercowo-naczyniowych oraz zmian w drobnych naczyniach u chorych na cukrzycę

Opublikowane wyniki badania ONTARGET dostarczyły wielu nowych ważnych danych na temat korzyści ze stosowania inhibitora ACE — ramiprilu — i inhibitora receptora angiotensynowego — telmisartanu — u osób obciążonych dużym ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, ale bez niewydolności sercowej.

W badaniu ONTARGET [10] autorzy porównali wpływ inhibitora ACE — ramiprilu — z inhibitorem receptora 1 dla angiotensyny II — telmisartanem — lub kombinacji tych leków u osób ze schorzeniami serca i naczyń wśród pacjentów bez klinicznie jawnej niewydolności serca i bez udokumentowanej zmniejszonej frakcji wyrzutowej lewokomorowej, obciążonych stosunkowo dużym ryzykiem powikłań związanych z miażdżycą.

Autorzy przeprowadzili badanie łącznie wśród 25 577 osób, w tym u 8576 osób otrzymujących ramipril w dawce 10 mg na dobę, u 8542 osób otrzymujących telmisartan w dawce 80 mg na dobę oraz u 8502 osób otrzymujących ramipril łącznie z telmisartanem.

Autorzy założyli, że pierwszorzędnym punktem końcowym będzie zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar mózgu lub hospitalizacja z powodu niewydolności sercowej.

Autorzy prowadzili obserwację przez 56 miesięcy. Po 56 miesiącach leczenia wykazali, że pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 1412 leczonych ramiprilem (16,5%) oraz u 1423 leczonych telmisartanem (16,7%). W przypadku osób leczonych ramiprilem z telmisartanem łącznie pierwszorzędowy punkt końcowy stwierdzono u 1386 leczonych (16,3%).

W badaniu tym potwierdzono, że oba stosowane leki są równie skuteczne. Nie było znamienych różnic w zakresie częstości którejkolwiek składowej złożonego punktu końcowego. Łączne podawanie leków nie spowodowało poprawy wyników terapii, zwiększyło natomiast ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Leczenie skojarzone przerywano znamienne częściej niż leczenie samym

ramiprilem z powodu objawów hipotonii, omdleń, biegunki i zaburzenia czynności nerek.

Należy w tym miejscu zaznaczyć, że cukrzyca występowała u 36,7 leczonych ramiprilem, u 38% leczonych telmisartanem i u 37,9% leczonych oboma lekami łącznie.

Autorzy nie wykazali różnic w zakresie częstości drugorzędowych punktów końcowych między badanymi grupami.

Jakie jest znaczenie badania ONTARGET? Wykazano w nim przekonująco, że telmisartan i ramipril są lekami równoważnymi w prewencji incydentów sercowo-naczyniowych u chorych obciążonych dużym ryzykiem, bez rozpoznanej niewydolności sercowej, w tym u chorych na cukrzycę.

Badanie ONTARGET dostarczyło ilościowego porównania ramiprilu i telmisartanu pod względem częstości działań niepożądanych. Chorem nietolerującym inhibitorów ACE należy przepisywać raczej telmisartan niż ramipril. Wreszcie, co bardzo ciekawe, w badaniu wykazano, że w populacji chorych obciążonych dużym ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, ale bez niewydolności sercowej, teoretycznie atrakcyjna kombinacja inhibitora ACE z inhibitorem receptora angiotensynowego nie daje większych korzyści niż dowolny z tych leków stosowany w monoterapii, ale powoduje więcej działań niepożądanych. Trzeba w tym miejscu podkreślić, że skuteczność stosowania ramiprilu została ponownie potwierdzona u leczonych nim chorych na cukrzycę.

WNIOSKI

1. Ramipril odgrywa szczególną rolę w farmakoterapii nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę.
2. Ramipril zmniejsza tempo progresji powikłań o charakterze mikro- i makroangiopatii u chorych na cukrzycę.
3. Skuteczność terapii ramiprilem, zarówno w leczeniu nadciśnienia tętniczego, jak i w zapobieganiu powikłaniom mikro- i makronaczyniowym u chorych na cukrzycę, potwierdzono w wielu współcześnie przeprowadzonych badaniach.

PIŚMIENNICTWO

1. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effect 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.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br. Med. J.* 1998; 317: 703–713.
3. Curb J.D., Pressel S.L., Cutler J.A. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension: Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA* 1996; 276: 1886–1892.
4. Hansson L., Lindholm L.H., Niskanen L. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 611–616.
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *Br. Med. J.* 1998; 317: 713–720.
6. Bosch J., Lonn E., Pogue J., Arnold J.M., Dagenais G., Yusuf S., HOPE/HOPE-TOO Study Investigators. Long-term effects of ramipril on cardiovascular events and on diabetes: results of the HOPE study extension. *Circulation* 2005; 112: 1339–1346.
7. Ravid M., Lang R., Rachmani R., Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a 7 year follow-up study. *Arch. Intern. Med.* 1996; 156: 286–289.
8. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P., Rohde R.D., Collaborative Study Group. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 1456–1462.
9. The DREAM Trial Investigators. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 1551–1562.
10. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1547–1559.
11. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 293–302.
12. Pfeffer M.A., Braunwald E., Moyé L.A. i wsp. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 669–677.
13. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effect of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 145–153.