

MEDICAMENTE  
ANTIHIPERTENSIVE  
CU INFLUENȚĂ ASUPRA  
SISTEMULUI RENINĂ-ANGIOTENSINĂ-  
ALDOSTERON LA PACIENȚII CU DIABET  
ZAHARAT TIP 2

Nicolae BACINSCHI, Anastasia CARACAȘ,  
Cristina PRIJILEVSKI, Tatiana RAKOVSKAIA  
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică,  
IP USMF Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/ 10.52556/2587-3873.2024.5\(102\).16](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2024.5(102).16)

### Rezumat

Hipertensiunea arterială (HTA) s-a dovedit una dintre cele mai importante comorbidități ce însoțește diabetul zaharat (DZ), contribuind la creșterea riscului complicațiilor macro- și microvasculare semnificative și la deces. Au fost selectate și analizate articole științifice publicate în baza de date Hinari, PubMed privind terapia antihipertensivă cu inhibitorii sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) la pacienții cu DZ. Hipertensiunea arterială și DZ prezintă verigi fiziopatologice comune, responsabile de evenimentele cardiovasculare și tulburările metabolismului glucidic. Tratatamentul antihipertensiv la pacienții cu DZ presupune utilizarea medicamentelor de primă linie (inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei; blocanții receptorilor angiotensinici; blocantele canalelor de calciu; beta-adrenoblocantele; diureticele), în monoterapie și/sau combinații cu monitorizarea strictă a dereglărilor electrolitice și metabolice. Eficacitatea grupelor de medicamente cu influență asupra SRAA s-a dovedit a fi determinată de proprietățile farmacodinamice și farmacocinetice asociate cu particularitățile individuale ale pacientului. Controlul optim al HTA și DZ s-a dovedit a fi esențial pentru prevenirea complicațiilor cardiovasculare și metabolice.

**Cuvinte-cheie:** hipertensiune arterială, SRAA, diabet zaharat, antihipertensive, control glicemic

### Summary

**Antihypertensive drugs influencing the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with type 2 diabetes mellitus**

Hypertension has been shown to be one of the most important comorbidities associated with diabetes mellitus (DM), contributing to significant macro- and microvascular complications and death. Scientific articles published in the Hinari, PubMed database regarding antihypertensive therapy with renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibitors in patients with DM were selected and analyzed. Hypertension and DM have common pathophysiological features responsible for cardiovascular events and impaired glucose metabolism. Antihypertensive therapy in patients with DM involves the use of first-line drugs (angiotensin-converting enzyme inhibitors; angiotensin receptor blockers; calcium channel blockers; beta-adrenoblockers; diuretics), alone and/or in combination and with strict monitoring of electrolyte and metabolic disturbances. The efficacy of the groups of drugs with influence on RAAS has been shown to be determined by pharmacodynamic and pharmacokinetic properties associated with individual patient characteristics. Optimal control of hypertension and DM has been shown to be essential for the prevention of cardiovascular and metabolic complications.

**Keywords:** hypertension, RAAS, diabetes mellitus, antihypertensives, glycemic control

### Резюме

**Антигипертензивные препараты влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему у пациентов с сахарным диабетом 2 типа**

Артериальная гипертензия (АГ) оказалась одним из наиболее важных сопутствующих заболеваний, сопровождающих сахарный диабет (СД), способствуя развитию значительных макро- и микрососудистых осложнений и смертности. Были выбраны и проанализированы научные статьи, опубликованные в базе данных Hinari, PubMed посвященные антигипертензивной терапии с использованием ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы у больных СД. Артериальная гипертензия и СД имеют общие физиопатологические звенья, ответственные за сердечно-сосудистые осложнения и нарушения углеводного обмена. Антигипертензивная терапия больных СД предполагает использование препаратов первой линии (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; блокаторы рецепторов ангиотензина; блокаторы кальциевых каналов; бета-адреноблокаторы; диуретики) в монотерапии и/или комбинациях под строгим контролем электролитных и метаболических нарушений. Эффективность антигипертензивных лекарственных средств, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), определяется фармакодинамическими и фармакокинетическими свойствами, а также индивидуальными особенностями пациентов. Оптимальный контроль АГ и СД имеет важное значение для профилактики сердечно-сосудистых и метаболических осложнений.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, РААС, сахарный диабет, антигипертензивные средства, гликемический контроль

### Introducere

Incidența diabetului zaharat (DZ) în rândul persoanelor adulte este în permanentă creștere. Federația Internațională a Diabetului a menționat că în prezent printre persoanele cu vârsta între 20 și 79 de ani, 463 de mln (9,3%) sunt bolnave de DZ, iar numărul acestora va crește la 578 de mln (10,2%) până în 2030 și la 700 de mln (10,9%) până în 2045 [16]. Hipertensiunea arterială (HTA) s-a dovedit a fi o patologie cardiovasculară frecventă la pacienții cu diabet de tip 2 (DZ2), cu o incidență de circa 3 ori mai mare decât la cei fără DZ2 [4]. Concomitent, de menționat următorul aspect: controlul adecvat al tensiunii arteriale (TA) la bolnavii cu DZ2 și HTA este de 4-5 ori mai redus decât la persoanele non-diabetice [10].

Asocierea dintre DZ2 și HTA s-a datorat influențelor bidirecționale cauzate de efectul stimulant al insulinei asupra sistemului nervos simpatic și creșterea rezistenței la insulină prin activarea simpatică. Coexistența DZ și HTA a manifestat un efect sinergic în privința riscului de complicații micro- și macrovasculare, precum boala coronariană, boala arterială periferică, accidentul vascular cerebral, retinopatia și nefropatia, hipertrofia ventriculară stângă și insuficiența cardiacă congestivă. Un control adecvat al TA va reduce semnificativ riscul acestor complicații la pacienții diabetici [15, 16].

Ghidul Societății Europene de Hipertensiune (ESH) din 2023 recomandă pentru tratamentul HTA 5 clase majore de medicamente ca preparate de prima linie: inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA); blocanții receptorilor angiotensinici (BRA); blocantele canalelor de calciu (BCC); beta-adrenoblocantele (BAB); diuretice tiazidice și înrudite. Concomitent s-au evidențiat grupe de antihipertensive de a II-a linie (alfa-adrenoblocante, preparate cu acțiune centrală, antagoniștii concurenți ai aldosteronului, diureticele de ansă, vasodilatatoarele), care au fost mai puțin studiate în cadrul studiilor randomizate, dar prezintă un șir de avantaje în aspect metabolic [16].

### Scopul lucrării

Descrierea particularităților tratamentului hipertensiunii arteriale cu medicamente ce influențează sistemul renină-angiotensină-aldosteron la pacienții cu diabet zaharat, în scopul evidențierii aspectelor farmacologice necesare pentru un management terapeutic rațional.

### Materiale și metode

A fost realizată o analiză a 63 de surse bibliografice în perioada 2014-2023 prin intermediul bazelor de date: Hinari, PubMed, Scopus, eLIBRARY. RU privind utilizarea inhibitorilor SRAA în tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții cu diabet zaharat. Au fost utilizate cuvinte-cheie: hipertensiune arterială, diabet zaharat, antihipertensive, control glicemic. Criteriile de includere au servit manuale, ghiduri și articole științifice (review-uri ale literaturii) în limbile română, engleză și rusă, care abordau particularitățile farmacodinamice și farmacocinetice ale preparatelor cu influență asupra SRAA și aspectele de utilizare la pacienții cu hipertensiune arterială și diabet zaharat tip 2. Criteriile de excludere au vizat articolele care nu corespundeau scopului cercetării sau nu conțineau informații referitoare la aspectele de utilizare a preparatelor cu acțiune asupra SRAA la pacienții cu HTA și diabet zaharat tip 2.

### Rezultate și discuții

Hipertensiunea arterială și DZ au căi patofiziologice comune: activarea neuroumorală (hiperactivitatea sistemului nervos simpatic (SNS), activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), retenția sodiului, majorarea volumului de sânge circulant), remodelarea vasculară (disfuncția endotelială, rigiditatea arterială, creșterea rezistenței vasculare periferice); stresul oxidativ; inflamația (fig. 1) [15]. Inflamația ce survine la nivelul patului vascular determină remodelarea vasculară, poate contribui la patofiziologia HTA și predispoziția la dezvoltarea și progresia bolilor cardiovasculare, inclusiv HTA și DZ. Pacienții cu HTA, cardiopatie ischemică și insuficiență cardiacă congestivă prezintă o expresie și concentrație plasmatică crescută a markerilor și mediatorilor inflamatori (Proteina C Reactivă, interleukina-6) și molecule de adeziune (selectine, molecula de adeziune intercelulară-1, molecula de adeziune celulară vasculară-1, îndeosebi la pacienții cu HTA) [15, 17].

Aceste verigi comune pot fi afectate de factori genetici și de mediu. Hiperinsulinemia și rezistența la insulină preced dezvoltarea DZ tip 2 și sunt asociate cu afectarea selectivă a semnalizării insulinei prin suprimarea căii fosfoinozimid 3-kinaza/Akt și activarea căii protein kinazei activate de mitogen. Hiperglicemia induce activarea căii aldozo-reductazei și protein kinazei C și producerea de produse finale de glicare avansată. Majorarea TA crește stresul asupra sistemului vascular și exacerbează caracteristicile fiziopatologice comune. Dereglarea vasodilatației dependente de endotelium poate deteriora rezistența la insulină prin limitarea difuziei glucozei către țesuturile-țintă. Astfel, mecanismele fiziopatologice comune în HTA și DZ formează cicluri vicioase, care accelerează complicațiile cardiovasculare. În condițiile date, preparatele antihipertensive de prima linie (IECA, BRA, BCC, BAB, diureticele) trebuie să influențeze aceste verigi patogenetice, inclusiv prin abordarea unui tratament antihipertensiv mai agresiv, pentru a contracara aceste cicluri vicioase prin rezistența la insulină și hiperglicemie la pacienții cu DZ față de non-diabetici [15].

Pentru controlul TA la pacienții hipertensivi cu DZ s-au recomandat strategii terapeutice care s-ar putea completa reciproc: ajustarea dozelor medicamentelor antihipertensive, ameliorarea controlului DZ (stilul de viață, antidiabetice) și influențarea verigilor patogenetice comune ale HTA și DZ, care nu sunt direct vizate de medicamentele antihipertensive sau antidiabetice (obezitate, inflamație, stresul oxidativ). Scăderea TA, precum și abordările terapeutice pentru controlul inflamației vasculare, în spe-

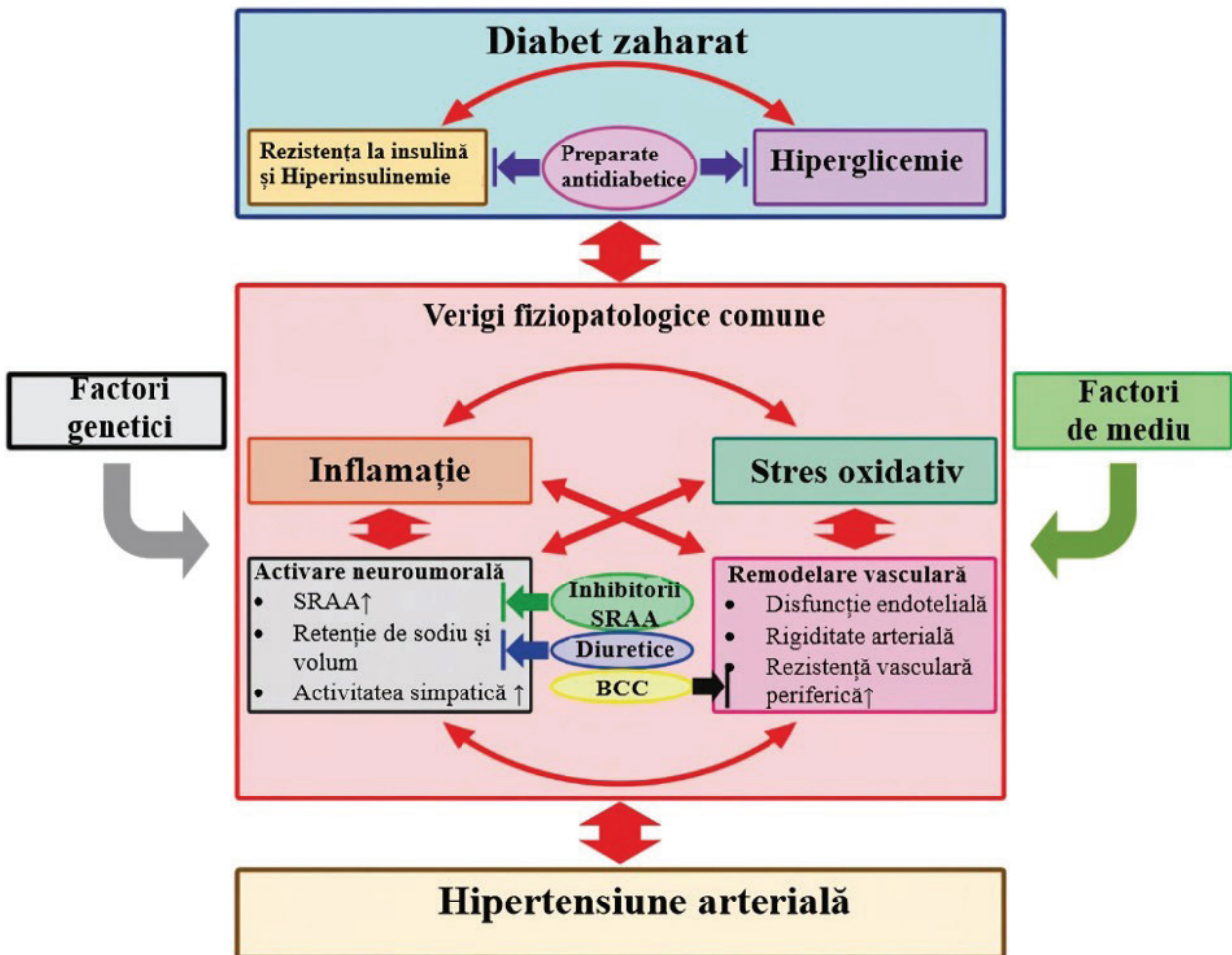


Figura 1. Fiziopatologia comună în hipertensiunea arterială și diabetul zaharat și tratamentul medical [15]

cial la pacienții cu intoleranță la glucoză sau diabet, pot oferi beneficii clinice semnificative. O strategie rațională pentru atingerea țintelor TA la pacienții cu HTA și DZ s-ar reduce la asocierea de medicamente antihipertensive de prima linie [8, 15, 17].

#### Medicamente cu influență asupra SRAA

S-a demonstrat că SRAA joacă un rol crucial în fiziopatologia bolilor cardiovasculare prin remodelarea și lezarea vasculară datorită vasoconstricției, hipertrofiei celulelor, stresului oxidativ, inflamației prin eliberarea de citokine și factorii de transcripție proinflamatori (NF- $\kappa$ B). Aceste molecule induc și mențin inflamația în peretele vascular, stimulează depunerea matricei extracelulare și promovează hipertrofia și/sau hiperplazia musculaturii netede vasculare [17].

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei reprezintă o grupă eterogenă de preparate cu influență asupra SRAA, care pot fi subdivizate în medicamente active (captopril, lizinopril, enalaprilat) și promedicamente neactive (enalapril, perindopril, benazepril, quinalapril, ramipril, spirapril, cilazapril, trandolapril, fosinopril, idapril), care în organism se transformă în metaboliți activi. Preparatele din aceas-

tă grupă inhibă enzima de conversie a angiotensinei (ECA) sau chimaza II cu reducerea transformării angiotensinei I (Ang I) în angiotensina II (Ang II). S-a demonstrat că Ang II manifestă un șir de efecte biologice: stimulează receptorii angiotensinici de tip 1 (AT1) din vase cu vasoconstricție, contribuie la creșterea rezistenței periferice (efect mai puternic și mai durabil decât la noradrenalină); excită receptorii AT1 din suprarenale ce va contribui la secreția aldosteronului cu reabsorbția activă a sodiului și pasivă a apei; crește secreția de vasopresină cu sinteza în tubii contorți colectori ai canalelor pentru reabsorbția apei. Aceste efecte s-au dovedit a fi responsabile de majorarea tensiunii arteriale (TA) [21, 24, 27].

S-a constatat că IECA, prin blocarea ECA, micșorează inactivarea bradikininei, responsabile de un șir de efecte cardiovasculare benefice: acțiune vasodilatatoare prin stimularea beta-2-receptorilor din vase și producerii de monoxid de azot (NO); efect fibrinolitic și antiagregant prin creșterea sintezei prostacilinei (PGI<sub>2</sub>), NO și activatorului tisular al plasminogenului; inhibarea hipertrofiei cardiomiocitelor și cardiofibrozei cu remodelarea miocardului; creșterea natriurezei și diurezei [14].

Acțiunea antihipertensivă a IECA s-a axat pe 2 mecanisme-cheie: micșorarea formării și activității substanțelor vasoconstrictoare (Ang II, noradrenalinei, vasopresinei, endotelinei-1) și majorarea formării și/sau diminuarea inactivării substanțelor vasodilatatoare (bradikininei, Ang (1-7), prostaglandinelor I<sub>2</sub> și E<sub>2</sub>, monoxidului de azot). Efectul antihipertensiv la nivel sistemic se datorează: arteriodilatației cu micșorarea rezistenței vasculare periferice (RVP), ce determină reducerea rezistenței opuse ventriculului stâng în timpul sistolei (micșorarea postsarcinii) și diminuarea lucrului ventriculului stâng și ameliorarea hemodinamicii intracardiace și sistemice; venodilatației cu diminuarea întoarcerii venoase către cord (reducerea presarcinii), ce determină micșorarea lucrului ventriculului drept și presiunii în circuitul mic și fenomenelor de stază; vasodilatație cauzată de micșorarea inactivării bradikininei, prostaglandinelor etc.; micșorarea secreției aldosteronului cu micșorarea retenției sodiului, apei și volumului sângelui circulant [2, 14, 21].

Preparatele din grupul IECA, concomitent cu efectul antihipertensiv, manifestă un șir de efecte farmacologice benefice în tratamentul maladiilor cardiovasculare, inclusiv HTA, precum: cardioprotector; vasoprotector; nefroprotector; antiaterogen; antiproliferativ; antiaritmice; metabolice (hipoglicemiant, hipolipemiant) [21, 24, 27].

Efectul cardioprotector al IECA s-a dovedit a fi cauzat de: reducerea acțiunii trofice a Ang II asupra miocardului; micșorarea nivelului catecolaminelor și a influențelor simpatice asupra miocardului; creșterea nivelului bradikininei și prostaglandinelor cu dezvoltarea acțiunii antiischemice prin dilatarea capilarelor și majorarea aportului de oxigen, ameliorarea microcirculației, restabilirea metabolismului și contractilității miocardului. Datorită acestor mecanisme are loc regresia hipertrofiei ventriculului stâng, preîntâmpinarea remodelării miocardului și a leziunilor ischemice și de reperfuzie a miocardului [21, 24, 27].

S-a confirmat că IECA manifestă efect nefroprotector prin dilatarea preponderentă a arterelor eferente și mai puțin aferente, ce determină micșorarea presiunii intraglomerulare, proteinuriei cu intensificarea fluxului renal și nesemnificativ a vitezei filtrării glomerulare. Concomitent, dilată vasele renale datorită diminuării inactivării și creșterii concentrației intrarenale a kininelor. S-a constatat diminuarea progresiei insuficienței renale și proteinuriei prin: vasodilatație și micșorarea TA; acțiunea antiinflamatoare asupra membranei bazale a glomerulului; acțiunea antiproliferativă asupra celulelor mezangiale a glomerulului cu micșorarea filtrării proteinelor cu masă moleculară medie și mare. Utilizarea IECA a

determinat inhibarea nefrosclerozei prin reducerea efectelor trofice ale Ang II (stimularea creșterii celulelor mezenchimale, producerea de către acestea a colagenului și factorului epidermal de creștere a tubilor renali). S-a demonstrat că efectele neuromorale ale IECA sunt determinate de diminuarea nivelului Ang II, aldosteronului, noradrenalinei, adrenalinei și vasopresinei. Concomitent, s-a constatat majorarea nivelului reninei, bradikininei, prostacilinei (PGI<sub>2</sub>) și NO [21, 24, 27].

S-a constatat că IECA pot manifesta efect antiaterogen (hipolipemiant) și endotelioprotector prin inhibarea ECA tisulare (90% de origine endotelială), ameliorează funcția endoteliului, reduc sensibilitatea la stresul oxidativ și inflamația vasculară. Prin micșorarea formării Ang II și creșterea nivelului bradikininei și NO se reface funcția endoteliului cu reducerea proceselor de aterogeneză. S-a dovedit că IECA micșorează nivelul LDL și trigliceridelor cu majorarea HDL, manifestă acțiune antioxidantă și antiinflamatoare. S-a demonstrat că efectul antifibrinolic al IECA poate fi cauzat de înlăturarea capacității Ang II de a stimula sinteza inhibitorului activatorului plasminogenului-1 și agregarea plachetară. Concomitent, prin micșorarea inactivării bradikininei se stimulează activatorul tisular al plasminogenului. Efectul hipoglicemiant al IECA s-a estimat a fi determinat de inhibarea formării Ang II, un antagonist al insulinei, cu creșterea sensibilității țesuturilor la insulină și ameliorarea metabolismului glucidic. Majorarea nivelului kininelor va stimula captarea glucozei, utilizarea ei și va reduce formarea endogenă de glucoză. Ameliorarea funcției endoteliale s-a dovedit a fi responsabilă de sinteza NO cu reducerea stresului oxidativ și a insulinorezistenței, proceselor proliferative în peretele vascular. S-a dovedit că IECA reduc hipertrofia ventriculului stâng prin: micșorarea postsarcinii și TA; diminuarea tonusului simpatice; reducerea producerii de colagen prin influența asupra fibroblastelor și reducerea secreției de aldosteron; inhibarea proliferării fibroblastelor, infiltrației celulelor inflamatorii, activării beta-factorului de creștere și depunerii colagenului [21, 24, 27].

**Blocanții receptorilor angiotensinici** sau sartanii în funcție de afinitatea față de AT1R se subdivizează în antagoniști concurenți (losartan, eprosartan) și neconcurenți (valsartan, candesartan, irbesartan, telmisartan). Antagoniștii concurenți se cuplează reversibil cu receptorii AT1, iar la majorarea concentrației Ang II pot fi substituiți cu instalarea efectului de ricoșeu. Antagoniștii neconcurenți interacționează practic ireversibil cu AT1R. Cuplarea cu AT1R a BRA este cu mult mai puternică decât cu receptorii angiotensinici de tip 2 (AT2), din care cauză aceștia din urmă pot fi mai ușor stimulați [12, 22, 23, 26].

Studiile de farmacocinetică au relatat că BRA sunt preparate farmacologic active (telmisartan, irbesartan, eprosartan) și promedicamente (losartan, candesartan, olmesartan, azilsartan). Preparatele sub formă de promedicamente se metabolizează cu formarea de metaboliți activi, iar pentru losartan și candesartan s-a demonstrat că se transformă în metaboliți mai activi și cu durată mai lungă de acțiune decât preparatele inițiale [23, 25].

Preparatele blochează selectiv cuplarea Ang II cu receptorii AT1 din suprarenale, rinichi, cord, creier, miometru, mucoase, celulele endoteliale, fibroblaști, musculatura netedă a vaselor coronariene, nervii simpatici periferici cu înlăturarea efectelor Ang II. În funcție de cinetica interacțiunii cu receptorii AT1 cel mai puternic și mai durabil se cuplează candesartanul, după care în ordine descrescândă urmează azilsartanul, olmesartanul, telmisartanul, valsartanul, irbesartanul, eprosartanul și losartanul. Această capacitate de interacțiune cu receptorii AT1 determină durata efectului și îndeosebi gradul de manifestare a efectului antihipertensiv. Blocanții receptorilor angiotensinici au demonstrat o afinitate mult mai mare față de receptorii AT1 și foarte redusă față de receptorii AT2, care pot fi ușor stimulați de Ang II. Unii sartani (telmisartan) pot modifica expresia genelor pentru receptorii AT1. S-a stabilit că Ang II interacționează cu receptorii angiotensinici de tip 1 (AT1), 2 (AT2), 3 (AT3), 4 (AT4), care manifestă efecte biologice diferite. În aceste condiții BRA prin blocarea receptorilor AT1 vor determina acțiunea Ang II asupra receptorilor AT2, ce vor determina efecte vasodilatatoare, proprietăți antiproliferative, induce apoptoza, eliberarea de NO, crește diureza și natriureza, acumularea de bradikinină. Prin blocarea receptorilor AT1 din corticosuprarenale se va diminua eliberarea de aldosteron cu micșorarea reabsorbției sodiului și apei, iar din nervii simpatici periferici se va bloca eliberarea noradrenalinei cu micșorarea tonusului simpatic și vasodilație. Blocarea receptorilor AT1 din cord va reduce influența Ang II, care se poate forma în majoritate prin alte căi decât ECA, asupra cardiomiocitelor cu înlăturarea hipertrofiei și dilatării miocardului, remodelării cordului. Blocanții receptorilor angiotensinici pot influența și alte tipuri de receptori, inclusiv receptorii peroxisomici activați (PPAR- $\gamma$ , PPAR- $\delta$ ) responsabili de efecte metabolice [1, 5, 12, 23, 25, 28].

Blocarea AT1R contribuie ca cumulara de Ang II să stimuleze AT2R cu vasodilatare, precum și Ang II să se transforme în Angiotensina III și Angiotensina IV cu excitarea AT4R cu efecte opuse și protectoare Ang II. Vasodilația poate fi determinată și de micșorarea tonusului simpatic prin inhibarea eliberării noradrenalinei din terminațiile presinaptice simpatice. O

componentă importantă a efectului antihipertensiv o constituie ameliorarea funcției cardiace prin inhibarea efectelor Ang II formate prin căi alternative, cu excepția ECA, precum chimaza, catepsina B etc. S-a menționat că efectul antihipertensiv al BRA este determinat și de micșorarea secreției aldosteronului cu creșterea diurezei și natriurezei. Studiile clinice au demonstrat că dacă inițial BRA erau considerate preparate antihipertensive de rezervă în caz de sensibilitate sau ineficiență a IECA, actualmente acestea sunt incluse ca medicamente de prima linie. Concomitent, s-a menționat că BRA nu sunt mai puțin eficiente decât IECA, BAB, BCC, diureticele și ACA, iar după unele criterii chiar sunt prioritare [1, 9, 12, 25, 26, 28].

#### **Efectul cardioprotector**

S-a dovedit că BRA, prin blocarea AT1R din miocard, preîntâmpină dezvoltarea sau determină regresia hipertrofiei miocardului, dilatării camerelor cordului cu influențarea remodelării miocardului și vaselor și dezvoltării fibrozei. Astfel, BRA vor reduce dezvoltarea patologiilor cardiovasculare (aritmii cardiace, cardiopatiei ischemice, insuficienței cardiace etc.), manifestând acțiune organoprotectoare, ce contribuie la atingerea scopului tratamentului antihipertensiv [1, 9, 12, 23, 25].

#### **Efectul nefroprotector**

S-a stabilit că afectarea rinichilor în HTA și alte maladii cardiovasculare este determinată de activarea SRAA și producerea în exces a Ang II. Astfel, BRA combate efectele Ang II de diferită geneză asupra vaselor și parenchimului renal manifestat prin preîntâmpinarea sau micșorarea hipertrofiei musculaturii netede a vaselor, mezangiului, microalbuminemiei, proteinuriei și creatininemiei la diferite etape ale bolii cronice de rinichi, menținerea filtrării glomerulare, reducerea fibrozei și letalității. Aceste efecte determină profilaxia și preîntâmpinarea disfuncției renale la pacienții cu HTA, DZ etc. [12, 23, 25].

S-a raportat că pacienții cu DZ sunt expuși riscului de a dezvolta boala renală cronică (BCR) progresivă și insuficiență renală, iar HTA s-a estimat a fi un factor de risc major la persoanele cu DZ, pentru dezvoltarea albuminuriei, afectarea funcției renale, bolile renale în stadiu terminal și bolile cardiovasculare. Conform studiilor efectuate, controlul TA s-a dovedit a fi benefic la persoanele cu DZ prin încetinirea progresiei bolii renale și reducerea evenimentelor cardiovasculare [3, 23].

Studiile randomizate au constatat că la pacienții cu DZ, HTA și normoalbuminurie utilizarea IECA și BRA a întârziat apariția microalbuminuriei. Rezultate contradictorii au fost menționate în studiul cu candesartan, în care nu s-a evidențiat prevenirea microalbuminuriei la pacienții normotensivi cu DZ

tip 1 sau DZ tip 2. Concomitent, blocarea SRAA a manifestat beneficii prin ameliorarea disfuncției endoteliale, rezistenței la insulină, inflamației, stresului oxidativ, remodelării ventriculare împreună cu ameliorarea fibrozei tisulare și funcției vasculare, care sunt considerate mecanisme responsabile de efectele benefice la pacienții cu HTA și DZ [10, 13, 18, 20].

#### **Efectul cerebroprotector**

Acțiunea cerebroprotectoare a BRA s-a estimat a fi cauzată de acțiunea antihipertensivă, precum și de blocarea AT1R al neuronilor și endotelului arterelor cerebrale. Aceste efecte au determinat recomandarea de a folosi BRA la bolnavii cu dereglări acute ale circulației cerebrale pentru profilaxia primară și secundară a complicațiilor cerebrovasculare, pentru reducerea riscului de dezvoltare și progresie a ictusului, ameliorarea funcțiilor cognitive la pacienții cu maladii neurodegenerative și traume cerebrale. S-a estimat că utilizarea BRA nu s-a soldat cu stări hipotensive [12, 23, 25].

#### **Efecte metabolice**

Datorită influenței asupra altor tipuri de receptori (PPAR- $\gamma$ , PPAR- $\delta$  etc.) BRA pot manifesta efect hipoglicemiant, hipolipemiant, hipouricemic, antiproliferativ, antiaterosclerotic. Influența asupra PPAR- $\gamma$  poate fi determinată de 2 mecanisme: blocada AT1R face ca Ang II să stimuleze AT2R și PPAR- $\gamma$ ; penetrarea prin membrana celulară și nucleară cu interacțiunea nemijlocită cu PPAR- $\gamma$ . Cea mai mare afinitate pentru receptorii PPAR- $\gamma$  a demonstrat telmisartanul, după care urmează losartanul, olmesartanul, irbesartanul, valsartanul și candesartanul. Sartanii stimulează și receptorii PPAR- $\gamma$ , localizați în pancreas, ficat, rinichi, creier și participă la reglarea funcțiilor mitocondriilor. Stimularea receptorilor PPAR- $\gamma$  din pancreas determină expresia lanțului respirator al mitocondriilor și stimulează secreția insulinei dependentă de glucoză. Prin acțiunea asupra receptorilor PPAR- $\gamma$  din creier BRA cresc viabilitatea neuronilor, iar din rinichi inhibă procesele proliferative și fibrotice [12].

Efectele metabolice ale BRA s-au demonstrat la pacienții cu sindrom metabolic relevate prin micșorarea nivelului acidului uric, glicemiei și insulinorezistenței. Studiile clinice au constatat capacitatea losartanului, valsartanului, candesartanului și telmisartanului de a reduce dezvoltarea *de novo* a diabetului zaharat prin stimularea receptorilor PPAR- $\gamma$  din țesutul adipos, muscular și hepatocite cu diminuarea nivelului colesterolului și trigliceridelor, lipoproteinelor de densitate mică (LDL) și majorarea lipoproteinelor de densitate mare (HDL). Telmisartanul a redus insulinorezistența și nivelul insulinei în plasmă [12, 25].

Efectul hipouricemic s-a dovedit a fi determinat de micșorarea reabsorbției acidului uric în tubii

proximali. Acest efect s-a păstrat și la asocierea cu diureticele ce diminuează eliminarea acidului uric, chiar cu preîntâmpinarea uricemiei induse de acestea. Metaanalizele au demonstrat superioritatea BRA față de alte antihipertensive de a preîntâmpina dezvoltarea diabetului zaharat *de novo*, precum și capacitatea de a preîntâmpina dezvoltarea și a încetini progresia nefropatiei diabetice și gradului de microalbuminurie și proteinurie [12, 25].

#### **Efectul antiinflamator**

În studiile preclinice s-a demonstrat că BRA manifestă efect antiinflamator prin blocarea AT1R leucocitelor cu inhibarea eliberării citokinelor proinflamatoare (IL-6, TNF-alfa), chemokinelor și moleculelor de adeziune. Prin blocarea eliberării aldosteronului, BRA contribuie la eliberarea glucocorticoizilor, cu inhibarea expresiei genelor proinflamatorii. S-a constatat că Ang II și TNF-alfa au fost responsabili de inducerea stresului oxidativ cu hipertrofia ventriculului stâng, remodelarea cordului și creșterea fibrozei vasculare [7, 12, 25].

#### **Antagoniștii concurenți ai aldosteronului (ACA)**

După structura chimică ACA se subdivizează în: steroidiene (spironolactona) și nesteroidiene (eplerenona, finerenona). Antagoniștii concurenți ai aldosteronului au determinat un efect diuretic și natriuretic slab cu retenția potasiului, dar o semnificație clinică mai importantă au efectele neuromorale ca antagonist al aldosteronului. În calitate de preparate antihipertensive ACA, prin efectul cardioprotector și vasoprotector, se recomandă în tratamentul HTA cauzate de hiperaldosteronismul primar și/sau secundar. E necesar de remarcat eficacitatea ACA în patologiile însoțite de hiperaldosteronismul secundar (ciroza hepatică cu hipertensiune portală, asocierea cu diureticele de ansă etc.). La evaluarea eficacității spironolactonei și eplerenonei nu s-au constatat diferențe referitoare la reducerea letalității generale și cardiovasculare. În practica reală decizia de a indica ACA va depinde de profilul de siguranță (eplerenona are un profil mai bun referitor la reacțiile adverse de tip androgenic), raportul cost/eficacitate și experiența clinică de utilizare [6, 19].

Mulți pacienți cu DZ și HTA manifestă o formă rezistentă de hipertensiune arterială, care necesită asocierea de antagoniști ai aldosteronului. Utilizarea eplerenonei, un antagonist mai selectiv al aldosteronului, a demonstrat un efect pozitiv asupra microalbuminuriei la bolnavii cu DZ tip 2 cu absența efectelor adverse estrogenice, dar cu o incidență mai mare a hiperkaliemiei. Finerenona, un antagonist selectiv al aldosteronului de structură non-steroidă, a determinat o reducere mai mare a proteinuriei și a afectării organelor-țintă, în comparație cu spironolactona sau eplerenona. S-a postulat că preparatul ar

gestiona albuminuria fără a afecta nivelul potasiului la persoanele cu DZ tip 2 cu nefropatie [3, 11].

### Concluzii

1. Hipertensiunea arterială și diabetul zaharat sunt patologii cu verigi patogenetice comune precum obezitatea, rezistența la insulină, stresul oxidativ, inflamația și markerii genetici, ce pot servi ca factori etiologici și determină dezvoltarea acestor două boli la același pacient.

2. Preparatele antihipertensive cu influență asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron au demonstrat eficacitate și inofensivitate în tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții cu diabet zaharat.

3. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei s-au dovedit a fi benefici la pacienții cu diabet zaharat și hipertensiune arterială prin influența asupra verigilor patogenetice ale maladiilor și a efectelor pleiotrope (cardioprotector, nefroprotector, vasoprotector, antiaterosclerotic, antiproliferativ, hipolipemiant, hipoglicemiant).

4. Blocanții receptorilor angiotensinici, comparativ cu inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, prezintă unele avantaje, precum: blocarea receptorilor angiotensinici tip 1 cu înlăturarea efectelor angiotensinei II sintetizată prin diferite căi; redirecționarea acțiunii angiotensinei II asupra receptorilor angiotensinici tip 2, 3 și 4 cu acțiuni opuse substanței vasoconstrictoare și efecte organoprotectoare.

5. Blocanții receptorilor angiotensinici, în-deosebi telmisartanul prin stimularea receptorilor peroxisomici tip gama, au manifestat efecte metaboliche benefice (hipoglicemiant, hipolipemiant etc.) la pacienții cu diabet zaharat și hipertensiune arterială.

6. Antagoniștii concurenți ai aldosteronului se recomandă la bolnavii cu diabet zaharat și hipertensiune arterială rezistentă la tratamentul antihipertensiv, cauzată de hiperaldosteronismul secundar și efectele neuromorale nedorite.

### Declarație de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interese.

### Bibliografie

- ALCOCER, L.A., BRYCE, A., DE PADUA BRASIL, D. et al. The Pivotal Role of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers in Hypertension Management and Cardiovascular and Renal Protection: A Critical Appraisal and Comparison of International Guidelines. In: *Am J Cardiovasc Drugs*. 2023, nr. 23(6), pp. 663-682. doi: 10.1007/s40256-023-00605-5.
- ANDREI, C. Implicațiile farmacologice ale sistemului renină-angiotensină-aldosteron. În: *Galenus*, 2021, ISSN:1842-1970.
- BANERJEE, D., WINOCOUR, P., CHOWDHURY, T.A. et al. Association of British Clinical Diabetologists and The Renal Association. Management of hypertension and renin-angiotensin-aldosterone system blockade in adults with diabetic kidney disease: Association of British Clinical Diabetologists and the Renal Association UK guideline update 2021. In: *BMC Nephrol*. 2022, nr. 23(1):9. doi: 10.1186/s12882-021-02587-5.
- BROAD Study Group. Rationale and design for the Blood Pressure Control Target in Diabetes (BROAD) study. In: *Diabetes*. 2023 nr. 15(12), pp. 1029-1040. doi: 10.1111/1753-0407.13411.
- DÜSING, R. Pharmacological interventions into the renin-angiotensin system with ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: effects beyond blood pressure lowering. In: *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2016, nr. 10(3), pp. 151-161. doi:10.1177/1753944716644130
- FELDMAN, R.D., SANJANWALA, R., PADWAL, R., LEUNG, A.A. Revising the Roles of Aldosterone in Vascular Physiology and Pathophysiology: From Electocortin to Baxdrostat. In: *Canadian Journal of Cardiology*. 2023, nr. 39(12), pp. 1808-1815. doi.org/10.1016/j.cjca.2023.08.035.
- FOUNTAIN, J.H., KAUR, J., LAPPIN, S.L. Physiology, Renin Angiotensin System. 2023 Mar 12. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. [citat 25.05.2024]
- GAO, M., LIN, W., MA, T. et al. The Impact of Different Antihypertensive Drugs on Cardiovascular Risk in Isolated Systolic Hypertension with Type 2 Diabetes Patients. In: *J Clin Med*. 2022, nr. 11(21), 6486. doi: 10.3390/jcm11216486.
- GHICAVÎL, V., BACINSCHI, N., GUȘUILĂ, Gh. Farmacologie. Chișinău. CEP Medicina. 2019. 996 p. ISBN 978-9975-56-630-8
- GROSSMAN, A., GROSSMAN, E. Blood pressure control in type 2 diabetic patients. In: *Cardiovasc Diabetol*. 2017, nr. 16(3). doi.org/10.1186/s12933-016-0485-3.
- JIA, G., SOWERS, J.R. Hypertension in Diabetes: An Update of Basic Mechanisms and Clinical Disease. In: *Hypertension*. 2021 nr. 78 (5), pp. 1197-1205. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17981.
- КОРОЛЕВА, А.А., ЖУПАВКОВ, Ю.Л. Эффективность и безопасность сартанов в клинической практике. În: *Медицинские новости*, 2021, nr. 7, pp. 22-27.
- LASTRA, G., SYED, S., KURUKULASURIYA, L.R. et al. Type 2 diabetes mellitus and hypertension: an update. In: *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014, nr. 43(1), pp. 103-22. doi: 10.1016/j.ecl.2013.09.005.
- LERU, P.M., ANTON, V.F., MATEI D. Clinical aspects of the safety profile of angiotensin converting enzyme inhibitors. In: *Ro J Med Pract*. 2021, nr. 16(3) doi: 10.37897/RJMP.2021.3.5
- LIU, W., HIGASHIKUNI, Y., SATA, M. Optimizing anti-hypertensive therapy in patients with diabetes mellitus. In: *Hypertens Res*. 2023, nr. 46, pp. 797-800. doi.org/10.1038/s41440-022-01150-5.
- MANCIA, G., KREUTZ, R., BRUNSTRÖM, M. et al. ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association

- (ERA). In: *J Hypertens*. 2023, nr. 41(12), pp. 1874-2071. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480.
17. VOLPE, M., BATTISTONI, A., SAVOIA, C., TOCCI, G. Understanding and treating hypertension in diabetic populations. In: *Cardiovasc Diagn Ther*. 2015; 5(5):3503-363. doi: 10.3978/j.issn.2223-3652.2015.06.02
  18. WU, H.Y., HUANG, J.W., LIN, H.J. et al. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and bayesian network meta-analysis. In: *BMJ*. 2013, nr. 347:f6008. doi: 10.1136/bmj.f6008.
  19. ДАНИЛОВ, А.И., КОЗЛОВ, С.Н., ЕВСЕЕВ, А.В. Антагонисты альдостерона в кардиологической практике. В: *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2019, nr. 17(2), pp. 73-77. doi.org/10.7816/RCF17273-77.
  20. ДЕМИДОВА, Т.Ю., КИСЛЯК, О.А. Особенности течения и лечение артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. В: *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020, nr. 16(4), pp. 623-634. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-02
  21. ДОЦЕНКО, Э.А., ШОЛКОВА, М.В. Особенности применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в общей врачебной практике. В: *Медицинские новости*. 2020, nr. 9, pp. 32-38.
  22. Клиническая фармакология блокаторов ренин-ангиотензиновой системы. Методические рекомендации для студентов 4-6 курсов медицинского факультета. Под ред. Сабирова И.С., Бишкек, КРСУ, 2017. 168 с.
  23. КИРИЧЕНКО, А.А. Антагонист рецепторов ангиотензина II кандесартан в арсенале терапевта. В: *Consilium Medicum*. 2016, nr. 18 (10), pp. 76-81. DOI: 10.26442/2075-1753\_2016.10.76-81.
  24. МУБАРАКШИНА, О.А., ЛЮБАВСКАЯ, С.С., СОМОВА, М.Н., БАТИЩЕВА, Г.А. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента: выбор препарата в клинической практике с учетом эффективности и безопасности применения. В: *Consilium Medicum*. 2019, nr. 21(10), pp. 16-19. doi.org/10.26442/20751753.2019.10.190455.
  25. ПОДЗОЛКОВ, В.И., ДРААГОМИРЕЦКАЯ, Н.А. Выбор блокатора ангиотензиновых рецепторов на разных этапах сердечно-сосудистого континуума. В: *Кардиология*. 2017, nr. 57(10), pp. 45-55. doi: 10.18087/cardio.2017.10.10042.
  26. ТРУХАН, Д.И., ДАВЫДОВ, Е.Л. Блокаторы рецепторов ангиотензина II в лечении артериальной гипертензии у пациентов с коморбидной патологией: возможности кандесартана. В: *Consilium Medicum*. 2017; 19 (10): 25-32. doi: 10.26442/2075-1753\_19.10.25-32.
  27. Фармакология: учебник / Венгеровский А.И. Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2020, 848 с. ISBN 978-5-9704-5294-3.
  28. ЦЫРЛИН, В.А. Фармакология антигипертензивных средств. В: *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2020, nr. 19(2), pp. 75-88. doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-2-75-88.

**Nicolae Bacinschi**, profesor universitar,  
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică,  
IP USMF Nicolae Testemițanu,  
tel.: 079104662,  
e-mail: nicolae.bacinschi@usmf.md