

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu²Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Leczenie nadciśnienia tętniczego u pacjentów z cukrzycą

Skrót uaktualnionego stanowiska *American Society of Hypertension*

Opracowano na podstawie:

Bakris G.L., Sowers J.R. ASH Position Paper: treatment of hypertension in patients with diabetes — an update. *J. Clin. Hypertens.* 2008; 10: 707–713.

Nadciśnienie tętnicze, które dotyczy ponad 70 mln Amerykanów, jest najbardziej rozpowszechnionym czynnikiem ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych i chorób nerek. Zachorowalność na nadciśnienie tętnicze jest szacowana na około 30% w populacji osób dorosłych w krajach wysoko uprzemysłowionych i przewiduje się jej wzrost do prawie 60% w ciągu 2 najbliższych dekad. Z kolei cukrzyca jest głównym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych oraz najczęstszą przyczyną niewydolności nerek w krajach wysoko uprzemysłowionych i znacznie zwiększa śmiertelność oraz zachorowalność z powodu chorób sercowo-naczyniowych.

Ponad 75% dorosłych chorych na cukrzycę ma wartości ciśnienia tętniczego większe lub równe 130/80 mm Hg lub stosuje leczenie hipotensyjne. W naturalnym przebiegu cukrzycy typu 1 podwyższone wartości ciśnienia tętniczego (czyli > 130/80 mm Hg) są głównym predyktorem nefropatii i późniejszego pogorszenia funkcji nerek. U większości pacjentów z cukrzycą typu 2 nadciśnienie tętnicze jest już obecne w momencie jej rozpoznania. Jednakże wpływ nadciśnienia tętniczego na ryzyko sercowo-naczyniowe jest podobny, niezależnie od typu cukrzycy. Obecność nadciśnienia tętniczego u chorego na cukrzycę zwiększa śmiertelność 7,2-krotnie.

Po pierwsze, od czasów publikacji VII Raportu *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* (JNC 7) pojawiło się wiele ważnych obserwacji dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego i kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą. W analizie *post hoc* 2 dużych badań klinicznych oceniających incydenty sercowo-naczyniowe wykazano, że mimo pogorsze-

nia kontroli glikemii u pacjentów przyjmujących diuretyki, liczba incydentów sercowo-naczyniowych nie wzrosła. W badaniu *Systolic Hypertension in the Elderly Program* (SHEP) zaobserwowano, że pogorszenie kontroli glikemii wynikające ze stosowania diuretyków nie wiązało się z ograniczeniem długoterminowych korzyści leczenia hipotensyjnego, to znaczy obniżeniem wartości skurczowego ciśnienia tętniczego i zmniejszeniem ryzyka sercowo-naczyniowego. W analizie podgrupy pacjentów z cukrzycą w badaniu *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) nie wykazano zwiększenia liczby incydentów sercowo-naczyniowych w grupie leczonej diuretykiem, mimo znacznego pogorszenia kontroli glikemii w tej grupie. Należy pamiętać, że powyższe badania to analizy *post hoc* z ograniczonym czasem obserwacji chorych, nie dają więc pełnej informacji na temat wpływu nowo rozpoznanej cukrzycy na śmiertelność pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Z drugiej strony, wydaje się, że pogorszenie kontroli glikemii indukowane lekami ma znaczny wpływ na rozwój przewlekłych powikłań o charakterze mikroangiopatii, takich jak retinopatia i nefropatia, chociaż brak systematycznych badań nad tym zagadnieniem.

W wielu analizach *post hoc* wykazano, że diuretyki i β -adrenolityki nie tylko pogarszają kontrolę glikemii u chorych na cukrzycę, ale również przyspieszają rozwój cukrzycy u osób z nieprawidłową glikemią na czczo. Zarówno diuretyki tiazydowe — poprzez hipokaliemię i inne mechanizmy związane ze zwiększeniem zawartości tkanki tłuszczowej trzewnej — jak i działające wazokonstrykcyjnie β -adrenolityki pogarszają insulinowrażliwość. Wyjątek stano-

wią β -adrenolityki nowszej generacji o działaniu wazodylatacyjnym, takie jak karwedilol i nebiwolol. Te naczyniorozszerzające środki mają neutralny wpływ na kontrolę glikemii i zwiększają wrażliwość na działanie insuliny. Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), leki blokujące receptor angiotensyny II (ARB, *angiotensin receptor blocker*) i antagoniści wapnia mają korzystny lub obojętny wpływ na insulinowrażliwość i kontrolę glikemii. Warto jednak zwrócić uwagę na fakt, że leki blokujące układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) stosowane w połączeniu z diuretykami tiazydowymi nie zapobiegają pogorszeniu kontroli glikemii i występowaniu nieprawidłowej glikemii na czczo u otyłych pacjentów. **Powyższe dane, wsparte wnioskami z najnowszej metaanalizy badań nad nadciśnieniem tętniczym, w której wykazano, że fakt obniżenia ciśnienia tętniczego, a nie zastosowana klasa leku hipotensyjnego decyduje o redukcji liczby incydentów sercowo-naczyniowych, wskazują, że powinno się stosować leki hipotensyjne, które nie pogarszają istniejących zaburzeń metabolicznych, a jednocześnie skutecznie obniżają ciśnienie tętnicze.**

Po drugie, wyniki wielu badań epidemiologicznych i analiz *post hoc* badań klinicznych potwierdzają, że obecność białkomoczu (> 300 mg/d.) u pacjentów z cukrzycą wiąże się z wyższym ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. Dlatego, zgodnie z najnowszymi wytycznymi diabetologicznymi, wszyscy chorzy na cukrzycę przynajmniej raz w roku powinni być ocenieni pod kątem albuminurii. Wyniki wszystkich badań przeprowadzonych u pacjentów z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym wskazują, że redukcja białkomoczu o 30% w ciągu pierwszych 6–12 miesięcy stosowania terapii hipotensyjnej zmniejsza liczbę incydentów sercowo-naczyniowych i hamuje rozwój niewydolności serca, jak również spowalnia progresję dysfunkcji nerek. **Leki hipotensyjne, które maksymalnie redukują białkomocz jednocześnie z obniżeniem wartości ciśnienia tętniczego, to leki blokujące układ RA, stosowane same lub w połączeniu z niedihydropirydynowymi antagonistami wapnia. Podsumowując, leczenie nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę musi się koncentrować nie tylko na osiągnięciu wartości docelowych ciśnienia tętniczego, ale również na redukcji białkomoczu, jeśli jest obecny.**

Po trzecie, w ciągu ostatniej dekady nastąpiła znaczna poprawa w osiągnięciu docelowych wartości ciśnienia tętniczego, które według wszystkich aktualnych wytycznych wynoszą u pacjentów z cukrzycą poniżej 130/80 mm Hg. Takie strategie maksymal-

nie zredukują ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych i progresję nefropatii. Analiza danych z badania *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) z lat 1999–2003 pokazała, że zalecane wartości ciśnienia tętniczego poniżej 140/90 mm Hg były osiągnięte tylko u około 1/3 chorych na cukrzycę; jedynie 25% badanych osiągnęło wartości docelowe poniżej 130/80 mm Hg. W nowszej analizie badania NHANES z lat 2003–2004 wykazano, że 84% chorych z nadciśnieniem i cukrzycą było leczonych, a liczba osób, u których osiągnięto wartości docelowe poniżej 130/80 mm Hg wzrosła do 35%.

W badaniach oceniających redukcję liczby incydentów sercowo-naczyniowych wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym proporcja uczestników, u których osiągnięto wartości docelowe ciśnienia tętniczego jest w przybliżeniu 2-krotnie większa niż w praktyce klinicznej. W analizie leczenia hipotensyjnego podgrupy pacjentów z cukrzycą w badaniach z ostatniej dekady wykazano, że do uzyskania wartości docelowych ciśnienia tętniczego niezbędne było stosowanie średnio 2,9 leku hipotensyjnego. Wśród osób z cukrzycą i współistniejącą chorobą nerek w stadium 3 lub wyższym średnia liczba stosowanych leków wzrosła do 3,5. **Ponieważ do osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę niezbędne jest zastosowanie terapii hipotensyjnej, podstawową zasadą jest wybór leków o maksymalnej efektywności i tolerancji, aby osiągnąć docelowe wartości ciśnienia tętniczego przy jak najmniejszej liczbie działań niepożądanych i jeśli to możliwe — przy jak najniższym koszcie.**

Strategie kontroli ciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę

Podstawowe zasady osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego u osób z cukrzycą nie zmieniły się znacząco w porównaniu z zalecanymi w JNC 7. Leki blokujące układ RAA są nadal zalecane jako leki pierwszego rzutu w terapii nadciśnienia tętniczego. Drugi lek, zazwyczaj antagonistę wapnia lub diuretyk tiazydopodobny, powinien być dołączony od razu, jeśli wartości ciśnienia tętniczego przekraczają o ponad 20/10 mm Hg wartości docelowe, czyli poniżej 130/80 mm Hg.

Zmiany stylu życia powinny odgrywać istotną rolę w uzyskaniu wyrównania ciśnienia tętniczego u wszystkich pacjentów z jego wartościami przekraczającymi 130/80 mm Hg. Modyfikacje stylu życia obejmują zmniejszenie masy ciała, zwiększenie wysiłku fizycznego, redukcję ilości spożywanego alkoholu, zaprzestanie palenia tytoniu i być może najistot-

Tabela I. Modyfikacje stylu życia stosowane w celu profilaktyki i leczenia nadciśnienia tętniczego**Table I.** Lifestyle modifications to prevent and manage hypertension

Redukcja masy ciała	Zachowanie prawidłowej masy ciała (BMI = 18,5–24,9 kg/m ²)
Dieta DASH	Dieta bogata w owoce, warzywa i niskotłuszczowe produkty mleczne o obniżonej zawartości tłuszczu nasyconych
Redukcja zawartości sodu w diecie	Redukcja sodu w diecie do nie więcej niż 100 mmol/d. (2,4 g sodu lub 6 g chlorku sodu)
Aktywność fizyczna	Regularne ćwiczenia aerobowe, takie jak energiczny spacer (co najmniej 30 min dziennie, przez większość dni w tygodniu)
Umiarkowane spożycie alkoholu	Nie więcej niż 2 drinki (np. 0,7 l piwa, 0,3 l wina lub 80 ml wysokoprocentowego alkoholu) na dobę u większości osób, natomiast nie więcej niż 1 drink dziennie dla kobiet i osób o niższej masie ciała

Na podstawie JNC 7

niejsze — ograniczenie spożycia sodu w diecie poniżej 2,4 g/d. (tab. I). Należy dążyć do osiągnięcia niskiego spożycia soli przez pacjentów poprzez właściwe poradnictwo dietetyczne. Ponadto glikemia powinna być optymalnie kontrolowana. Redukcja śmiertelności wiąże się z dobrym wyrównaniem glikemii, jednak poziom, do jakiego powinno się obniżyć glikemię, wydaje się wyższy niż dotychczas uważano. Badanie *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD), w którym sprawdzano, czy niższy poziom glikemii, definiowany jako wartość hemoglobiny glikowanej A_{1c} (HbA_{1c}) poniżej 6,5%, wpłynie na zmniejszenie ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych, zostało przerwane wcześniej, ponieważ odnotowano większą liczbę incydentów sercowo-naczyniowych w grupie z niższymi wartościami glikemii. Podobnie w badaniu *Action In Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Controlled Evaluation* (ADVANCE) nie wykazano dodatkowej korzyści w redukcji incydentów sercowo-naczyniowych wraz z intensywnym dążeniem do osiągnięcia wartości HbA_{1c} poniżej 6,5%. W badaniu tym zaobserwowano jednak 20-procentową redukcję nowych przypadków nefropatii w grupie intensywnie leczonej. Dlatego wydaje się, że wytyczne przedstawione przez *American Diabetes Association* (ADA) dotyczące wartości HbA_{1c} poniżej 7% zapewniają optymalną redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego wraz z obniżaniem wartości ciśnienia tętniczego.

Wszyscy pacjenci z cukrzycą i wartościami ciśnienia tętniczego powyżej 130/80 mm Hg, oprócz zmian stylu życia, powinni otrzymywać raz dziennie lek blokujący układ RAA (inhibitor ACE lub ARB), którego dawka powinna być zwiększana podczas pierwszego miesiąca leczenia do najwyższej tolerowanej, koniecznej do osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego (ryc. 1). Gdy wartości ciśnienia tętniczego są wyższe od docelowych o więcej niż 20/10 mm Hg, powinna być zastosowana terapia skojarzona lekiem blokującym układ RAA i diuretykiem tiazydopodob-

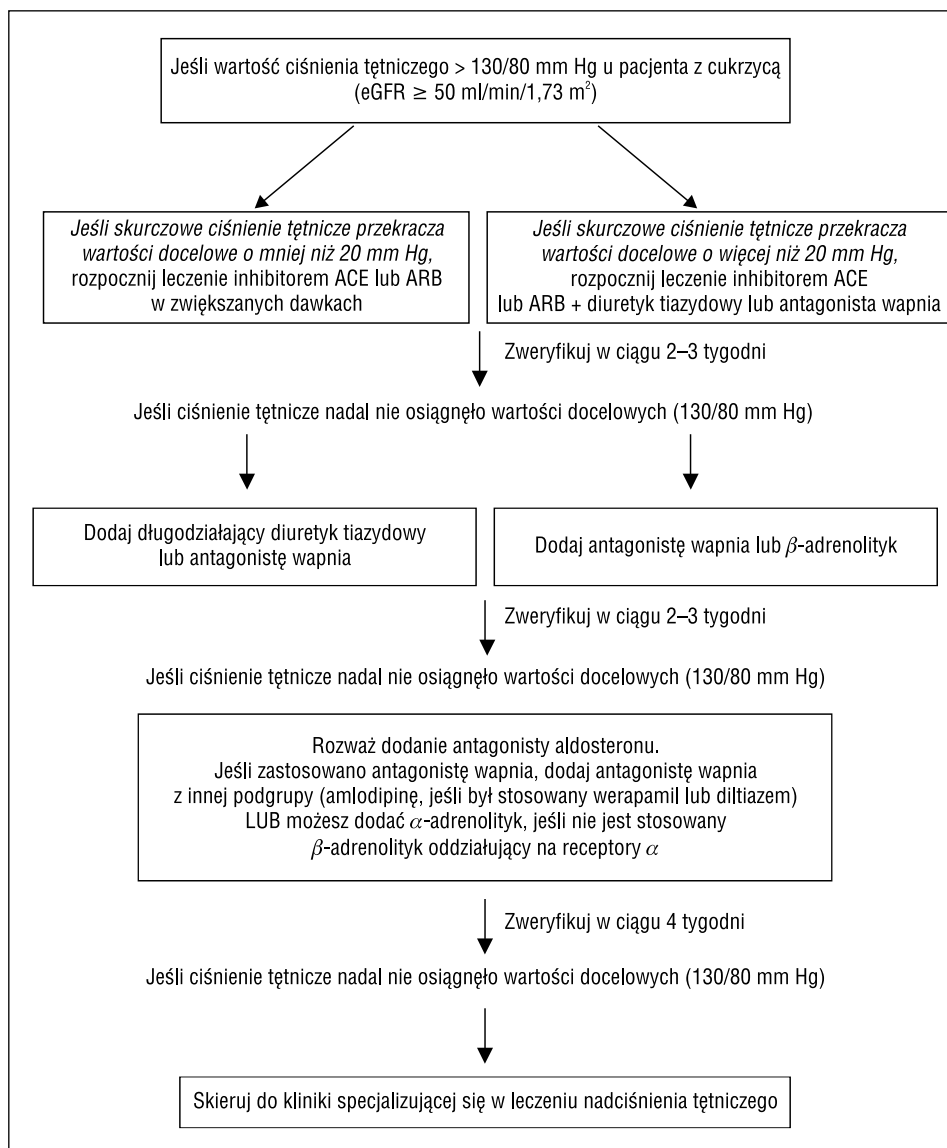
nym, jeśli funkcja nerek jest niezaburzona, lub antagonistą wapnia. Jeśli terapię rozpoczęto przy użyciu inhibitora ACE i pojawiły się działania niepożądane (np. kaszel), lek należy zmienić na ARB w odpowiedniej dawce. W przypadku miesięcznej monoterapii, gdy mimo zwiększania dawki, nie osiągnięto wartości docelowych ciśnienia tętniczego, należy dodać małą dawkę diuretyku tiazydowego (12,5 mg chlortalidonu lub hydrochlorotiazydu) lub antagonisty wapnia. Jeśli oszacowany poziom filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) wynosi mniej niż 50 ml/min/1,73 m², diuretyk tiazydowy powinien być zastąpiony przez diuretyk pętlowy w odpowiedniej dawce (raz dziennie torasemid lub 2 razy dziennie furosemid). Chlortalidon może być stosowany u pacjentów do wartości eGFR równych 40 ml/min/1,73 m².

Jeśli stężenie potasu jest zwiększone (> 5 mmol/l) z powodu długo trwającej cukrzycy, nerkowej kwasicy cewkowej typu IV lub przewlekłej choroby nerek (zazwyczaj eGFR < 40 ml/min/1,73 m²) przed zastosowaniem leku blokującego układ renina-angiotensyna należy przedyskutować z pacjentem kwestię diety redukującej pokarmy o dużej zawartości potasu i stosowania leków, które mogą powodować hiperkaliemię, takich jak niesteroidowe leki przeciwzapalne. Zaobserwowano, że redukcję stężenia potasu w osoczu o 0,6 mmol/l można osiągnąć przy zastosowaniu modyfikacji stylu życia. W przypadku podwyższonego stężenia potasu w osoczu zastosowanie 2 lub 3 razy dziennie diuretyku pętlowego może być właściwe, aby umożliwić zastosowanie leku blokującego układ RA. Podczas gdy nie ma żadnych danych na temat incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z relatywnie wysokim stężeniem potasu, w analizie *post hoc* badań na temat progresji niewydolności serca i choroby nerek wykazano redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z wartościami eGFR poniżej 50 ml/min/1,73 m² i stężeniem potasu w osoczu do 5,6 mmol/l, stosujących lek blokujący układ RA.

Ograniczenie do minimum liczby tabletek leków hipotensyjnych poprawia przestrzeganie zaleceń przez pacjenta i efektywność obniżania ciśnienia tętniczego. Dlatego należy rozważyć stosowanie leków złożonych, zawierających lek blokujący układ RA + diuretyk lub lek blokujący układ RA + antagonistę wapnia. W badaniu *Ongoing Telmisartan Alone and In Combination With Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET)* nie potwierdzono korzyści z łączenia inhibitora ACE z ARB w redukcji wartości ciśnienia tętniczego i zmniejszeniu ryzyka sercowo-naczyniowego. Kombinacja tych dwóch grup leków wykazuje jednak dodatkowe korzystne działanie w postaci redukcji białkomoczu u osób z zaawansowaną nefropatią cukrzycową. Nie potwierdzono jednak re-

dukcyj ryzyka sercowo-naczyniowego u osób z nefropatią cukrzycową stosujących inhibitor ACE w połączeniu z ARB.

Jeśli po 2–4 tygodniach od dodania diuretyku lub antagonisty wapnia wysokość ciśnienia tętniczego nadal nie osiągnęła wartości docelowych, zaleca się zwiększenie dawki tiazydów do 25 mg/d. i antagonisty wapnia do maksymalnej dawki tolerowanej przez pacjenta. Ta kombinacja leków zapewni osiągnięcie wartości docelowych ciśnienia tętniczego u większości pacjentów. Jednakże u przynajmniej 20% pozostałych chorych będzie potrzebny czwarty, a nawet piąty lek hipotensyjny. W tych przypadkach należy zastosować β -adrenolityk. Lek β -adrenolityczny o właściwościach rozszerzających naczynia jest ogólnie lepiej tolerowany i metabolicznie obojętny w po-



Rycina 1. Schemat postępowania w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z cukrzycą
Figure 1. A suggested approach to achieve BP goal in patients with diabetes

równaniu z preparatami klasycznymi o właściwościach wazokonstrykcyjnych. Leki β -adrenolityczne są szczególnie przydatne u pacjentów z przyspieszoną częstością akcji serca i ich stosowanie powinno być rozważone w leczeniu nadciśnienia tętniczego u osób przyjmujących 2 inne leki hipotensyjne, jeśli tętno jest przyspieszone. Alternatywą jest zastosowanie niedihydropirydynowej pochodnej antagonisty wapnia (werapamil lub diltiazem) w średniej dawce skojarzonej z dihydropirydynową pochodną antagonisty wapnia, która wykazuje dodatkowy korzystny wpływ na redukcję ciśnienia tętniczego i pomaga osiągnąć jego docelowe wartości.

W kontroli ciśnienia tętniczego znajdują również zastosowanie α -adrenolityki — jako leki czwartego lub piątego rzutu. Jednakże leki te niosą ze sobą ryzyko niedociśnienia ortostatycznego, szczególnie u osób z cukrzycą, i nie powinny być dodawane, jeśli jest stosowany β -adrenolityk działający na receptory α lub pacjent ma neuropatię cukrzycową z istotnymi spadkami ciśnienia tętniczego lub objawami hipotonii w pozycji stojącej.

Zastosowanie antagonistów aldosteronu jako leków czwartego rzutu jest bardzo ważne u otyłych pacjentów z cukrzycą. Największe korzyści w obniżaniu wartości ciśnienia tętniczego zaobserwowano przy użyciu antagonisty aldosteronu u chorych z obturacyjnym bezdechem sennym i otyłością trzewną. W badaniu z udziałem 76 pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym, w którym stosowano średnio 4 leki, w tym inhibitor ACE lub ARB i diuretyk tiazydowy, dodanie spironolaktonu (12,5–25 mg/d.) spowodowało redukcję ciśnienia tętniczego średnio o 25/12 mm Hg po 6 miesiącach leczenia. Efekt hipotensyjny był podobny u Amerykanów pochodzenia afrykańskiego i osób rasy białej. Ponadto odpowiedź w postaci obniżenia wartości ciśnienia tętniczego nie była związana z wyjściowym stężeniem aldosteronu w osoczu, w 24-godzinnej zbiorce moczu, z aktywnością reninową osocza czy stosunkiem osoczowego stężenia aldosteronu/reniny. Efekt hipotensyjny blokady receptora aldosteronu został potwierdzony w badaniu *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm* (ASCOT-BPLA) z udziałem 1411 ochotników, niezależnie od stężenia aldosteronu w osoczu i aktywności reninowej osocza. Uczestnicy badania otrzymywali spironolakton, głównie jako czwartorzędowy lek przy źle kontrolowanym ciśnieniu tętniczym. Zastosowanie spironolaktonu wiązało się z redukcją ciśnienia tętniczego o 21,9/9,5 mm Hg. Efekt był podobny niezależnie od wieku, płci, palenia tytoniu i obecności cukrzycy. Ostatnie dane

Tabela II. Jak zredukować ryzyko sercowo-nerkowe?

Table II. Approach needed to maximally reduce cardiovascular risk

Modyfikacje stylu życia (patrz tab. I)
Osiągnięcie docelowych wartości ciśnienia tętniczego (< 130/80 mm Hg)
Osiągnięcie stężenia cholesterolu frakcji LDL < 70 mg/dl
Wyrównanie wartości glikemii (HbA _{1c} < 7%)
Zastosowanie małych dawek leków przeciwplatek (kwas acetylosalicylowy) 75–162 mg
Redukcja albuminurii lub białkomoczu o ponad 30% w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia

Na podstawie wytycznych ADA, europejskie wytyczne sugerują wartość HbA_{1c} < 6,5%

z badań z udziałem otyłych pacjentów wykazują, że substancje uwalniane przez adipocyty zwiększają stężenie aldosteronu, co może wyjaśniać te obserwacje. Przy tak korzystnym działaniu antagonisty aldosteronu u pacjentów otyłych i z obturacyjnym bezdechem sennym należy pamiętać, że jednym z czynników ograniczających użycie tej grupy leków jest hiperkaliemia.

Wnioski

Wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych na cukrzycę wymaga zintegrowanej interwencji terapeutycznej, która oprócz skutecznej terapii hipotensyjnej powinna polegać na optymalnym wyrównaniu metabolicznym cukrzycy, dyslipidemii i zahamowaniu agregacji płytek (tab. II). Stopień kontroli glikemii ustalono, uwzględniając wartość HbA_{1c} poniżej 7% i wartości glikemii na czczo (średnia z kilku pomiarów) w zakresie 70–130 mg/dl. Wszyscy chorzy na cukrzycę powinni być leczeni statyną i jeśli to konieczne innymi lekami hipolipemizującymi, w celu redukcji stężenia cholesterolu frakcji LDL do wartości poniżej 70 mg/dl, stężenia trójglicerydów do wartości poniżej 150 mg/dl i zwiększeniu stężenia cholesterolu frakcji HDL powyżej 40 mg/dl u mężczyzn i powyżej 45 mg/dl u kobiet. Ponadto pacjenci z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym powinni stosować terapię przeciwplatekową w postaci przyjmowania kwasu acetylosalicylowego w dawce 75–162 mg/d.

Adres do korespondencji: lek. Paweł Uruski
Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań