

# Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca. Zalecenia w 2011 roku

## Hypertension and diabetes. Recommendations for 2011

### STRESZCZENIE

Nadciśnienie tętnicze (NT) stanowi jeden z najbardziej rozpowszechnionych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Współistnienie NT i cukrzycy jest częstą sytuacją kliniczną, zaś ich jednoczesne występowanie znacznie zwiększa ryzyko powikłań narządowych. Terapia NT w cukrzycy musi obejmować zarówno leczenie niefarmakologiczne, jak i farmakologiczne. Zmiana stylu życia, redukcja masy ciała, poprzez zmniejszenie wartości energetycznej pokarmów i zwiększenie aktywności fizycznej, to konieczne elementy terapii. U chorych na cukrzycę należy podjąć terapię hipotensyjną przy wartościach ciśnienia > 140/90 mm Hg. Większość chorych z NT i cukrzycą wymaga leczenia skojarzonego. Do podstawowych połączeń dwóch leków o dobrej skuteczności hipotensyjnej należą: inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE-I) + antagonistą wapnia; ACE-I + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny; antagonistą receptora angiotensyny (ARB) + diuretyk tiazydowy i ARB + antagonistą wapnia. Autorzy ponownej oceny wytycznych *European Society of Hypertension* (ESH) z 2009 roku podkreślają, że preparat złożony można stosować w terapii hipotensyjnej w sytuacji, gdy monoterapia jest nieskuteczna i konieczne jest wdrożenie leczenia drugim lekiem. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2011, tom 2, nr 4, 213–221)

**słowa kluczowe:** nadciśnienie tętnicze, leczenie nadciśnienia tętniczego, cukrzyca, ryzyko sercowo-naczyniowe

### ABSTRACT

Arterial hypertension seems to be one of the most common risk factor for the cardiovascular diseases. In clinical practice co-existence of arterial hypertension with diabetes mellitus seems to be very common. Treatment of hypertension among patients with diabetes mellitus must consider both pharmacological and non-pharmacological methods. Changes in a lifestyle, low-calories diet, body mass reduction and increase of a everyday physical activity are basic and necessary elements of each therapy. Treatment of essential hypertension in patients with diabetes mellitus should start at > 140/90 mmHg. Major group of patients with both diabetes mellitus and hypertension need combined therapy. Basic drugs connection, achieving good therapeutic goals by causing blood pressure reduction, are ACE-I

**Danuta Pupek-Musialik,  
Katarzyna Musialik**

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,  
Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia  
Tętniczego Uniwersytetu Medycznego  
im. Karola Marcinkowskiego

**Adres do korespondencji:**  
prof. dr hab. n. med. Danuta Pupek-Musialik  
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,  
Zaburzeń Metabolicznych  
i Nadciśnienia Tętniczego,  
UM im. Karola Marcinkowskiego  
ul. Szamarzewskiego 84, 60–569 Poznań  
tel.: (61) 8549 377, faks: (61) 8478 529  
e-mail: [dmusial@ump.edu.pl](mailto:dmusial@ump.edu.pl)

Copyright © 2011 Via Medica  
ISSN 2081–2450

▶▶ Preferowany w monoterapii oraz terapii skojarzonej powinien być lek z grupy ACE-I lub antagonistą receptora angiotensynowego ◀◀

▶▶ U chorych na cukrzycę należy podjąć terapię hipotensyjną przy wartościach ciśnienia > 140/90 mm Hg ◀◀

+ Ca antagonists, ACE-I + thiazide diuretic, ARB + Ca antagonist. Authors of the newest reviews of guidelines from European Society of Hypertension (ESH) from 2009, emphasized that combined pills could be used in therapy only when monotherapy is insufficient and second drug must be given to the patient. *Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2011; vol. 2, no 4, 213–221)

**key words:** hypertension, hypotensive treatment, diabetes, cardiovascular risk

### WSTĘP

Nadciśnienie tętnicze (NT) stanowi jeden z najbardziej rozpowszechnionych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. W Polsce liczba chorych na NT jest szacowana na ponad 8 milionów [1]. U ponad 40% chorych jest ono powikłane uszkodzeniem serca i nerek, zaś połowa osób z NT prezentuje różne zaburzenia metaboliczne [2]. Do najważniejszych należą: insulinooporność i hiperinsulinemia, otyłość oraz zaburzenia gospodarki węglowodanowej i lipidowej [3]. Współistnienie NT i cukrzycy jest częstą sytuacją kliniczną, zaś ich jednoczesne występowanie znacznie zwiększa ryzyko powikłań narządowych, takich jak wzrost częstości incydentów wieńcowych, niewydolności serca, udarów mózgu, co w konsekwencji prowadzi do zwiększenia umieralności w tej populacji chorych. W wielu badaniach klinicznych wykazano, że normalizacja wartości ciśnienia tętniczego wywiera istotny wpływ ochronny na układ sercowo-naczyniowy u chorych na cukrzycę typu 2, przy czym korzyści te wynikają z samego obniżenia ciśnienia tętniczego [4, 5]. Należy także podkreślić, że inhibitory angiotensyny II (ACE-I, *angiotensin converting enzyme inhibitor*), a także leki z grupy sartanów wykazują działanie nefroprotektoryjne, co wiąże się z redukcją wartości ciśnienia tętniczego. Wyniki badań opartych na dowodach (EBM, *evidence based medicine*) potwierdziły korzystny wpływ tych leków na wielkość albuminurii i progresję spadku filtracji kłębuszkowej [5, 6].

Leczenie NT w cukrzycy musi obejmować zarówno leczenie niefarmakologiczne, jak i farmakologiczne. Zmiana stylu życia, redukcja masy ciała, poprzez zmniejszenie wartości energetycznej pokarmów i zwiększenie aktywności fizycznej, to konieczne elementy terapii. Nie można bowiem pominąć faktu, że około 80% chorych na cukrzycę wykazuje cechy nadwagi lub otyłości. W celu obniżenia ciśnienia tętniczego można stosować wszystkie główne klasy leków hipotensyjnych. Należy jednak pamiętać, że terapia NT w cukrzycy wymaga zwykle kombinacji 2–3 leków. Preferowany w monoterapii oraz terapii skojarzonej powinien być lek z grupy ACE-I lub antagonistą receptora angiotensynowego (ARB, *angiotensin receptor blocker*). W ostatnich zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*) szeroko dyskutowano zasadność terapii hipotensyjnej u chorych z ciśnieniem wysokim prawidłowym i chorych na cukrzycę, a także dążenie do obniżenia wartości ciśnienia tętniczego < 130/80 mm Hg u osób z NT i cukrzycą [7]. Autorzy wspomnianego stanowiska ESH podkreślili brak dowodów z badań klinicznych, które wskazywałyby na zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z cukrzycą i z ciśnieniem wysokim prawidłowym. Nie ma natomiast wątpliwości, że u chorych na cukrzycę należy podjąć terapię hipotensyjną przy wartościach ciśnienia > 140/90 mm Hg. U chorych na cukrzycę z ciśnieniem wysokim

prawidłowym można zalecać leczenie przy obecności mikroalbuminurii, będącej objawem uszkodzeń narządowych. Wyniki badań klinicznych z udziałem ACE-I i sartanów [5, 8, 9] dowiodły korzystnego wpływu terapii hipotensyjnej na zmniejszenie mikroalbuminurii lub białkomoczu. Nie ma natomiast dowodów pochodzących z medycyny opartej na faktach [EBM, *evidence-based medicine*], że dążenie do osiągnięcia wartości ciśnienia tętniczego < 130/80 mm Hg prowadzi do zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą i NT. Ponadto, nie sposób pominąć faktu, że spadek ciśnienia tętniczego poniżej 130/80 mm Hg jest bardzo trudny do osiągnięcia w praktyce klinicznej.

Istotą większości badań klinicznych jest porównywanie skuteczności różnych leków hipotensyjnych. Wyniki dotychczasowych badań nie wskazują na przewagę konkretnej klasy leków. Metaanaliza oparta na 147 kontrolowanych badaniach, obejmująca 900 000 chorych, także nie dowodzi większej skuteczności jednej z głównych grup leków hipotensyjnych [10]. Stanowisko ESH z 2009 roku postuluje zatem zaprzestanie podziału stosowanych preparatów hipotensyjnych na leki pierwszego, drugiego czy kolejnego rzutu. Wybór danego preparatu wiąże się z określonymi sytuacjami klinicznymi, czyli konieczna staje się indywidualizacja terapii. Nie należy także zapominać, że zaledwie 50–60% osób z NT osiąga zamierzony cel terapii przy stosowaniu monoterapii. Większość chorych, w tym w szczególności osoby z NT i cukrzycą, wymagają kilku leków. Podnosi się zatem celowość terapii skojarzonej, wymieniając kombinacje ACE-I z diuretykiem lub antagonistą wapnia, a także sartanów z diuretykiem [5, 8–11].

Na uwagę zasługują nowe badania dotyczące wartości ciśnienia u chorych z cukrzycą. Problemy docelowych wartości ciśnienia u chorych na cukrzycę przedstawiono w ba-

daniu *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) [11], zaś znaczenie blokady układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) dla profilaktyki nowych przypadków cukrzycy wykazał wynik badania *Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research* (NAVIGATOR) [12] (tab. 1).

Na podstawie wytycznych ESH z 2009 roku Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) opublikowało zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym w 2011 roku [13]. Ze względu na niską wykrywalność NT w Polsce, a także niezadowalającą skuteczność terapii, bowiem zaledwie 10–16% osób z NT osiąga zamierzony cel terapii, należy aktywnie wdrożyć w terapii NT pierwotną i wtórną prewencję [1]. Działania obejmujące pierwotną prewencję powinny się skoncentrować na:

- chorych z obciążonym wywiadem kardiologicznym,
- chorych z cukrzycą lub współistniejącą chorobą nerek,
- chorych z co najmniej dwoma klasycznymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych,
- osobach z wartościami ciśnienia tętniczego > 130/85 mm Hg.

Zalecenia PTNT z 2011 roku podkreślają znaczenie oceny czynników ryzyka, subklinicznych uszkodzeń narządowych oraz chorób zwiększających ryzyko sercowo-naczyniowe. Należy podkreślić, że pacjenci z cukrzycą często prezentują otyłość typu trzewnego. Ten czynnik ryzyka rozpoznajemy w sytuacji, gdy obwód pasa wynosi u mężczyzn  $\geq 94$  cm, a u kobiet  $\geq 80$  cm. W cukrzycy niezbędna jest ocena filtracji kłębuszkowej i albuminurii (30–300 mg/d.) lub też oszacowanie stosunku albumina–kreatynina: mężczyźni  $\geq 22$  mg/g, kobiety  $\geq 31$  mg/g. U chorych z cukrzycą należy także określić stopień nefropatii, retinopatii oraz choroby naczyń obwodowych. Powyższe stany zwiększają ryzyko sercowo-

►► Podnosi się celowość terapii skojarzonej, wymieniając kombinacje ACE-I z diuretykiem lub antagonistą wapnia, a także sartanów z diuretykiem ◀◀

**Tabela 1**

**Postępowanie rekomendowane przez *European Society of Hypertension* z 2009 roku w odniesieniu do chorych na cukrzycę [7]**

**Najważniejsze nowe rekomendacje w postępowaniu z pacjentem z NT**

1. Farmakoterapię chorych z NT I stopnia i małym/średnim ryzykiem globalnym należy wdrożyć przy braku skuteczności modyfikacji stylu życia. U chorych z NT I stopnia i wysokim ryzykiem lub NT II lub III stopnia farmakoterapię należy rozpoczynać niezwłocznie
2. Nie ma danych (poza opóźnieniem rozwoju NT) przemawiających za rozpoczęciem farmakoterapii u chorych z nadciśnieniem prawidłowym wysokim; dotyczy to także pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, chorych na cukrzycę i z istniejącymi chorobami układu krążenia
3. Jednak pacjenci chorzy na cukrzycę i z powikłaniami narządowymi, zwłaszcza albuminurią, powinni otrzymać leki blokujące układ renina-angiotensyna
4. Ciśnienie skurczowe należy obniżyć < 140 mm Hg, a rozkurczowe < 90 mm Hg u wszystkich chorych z nadciśnieniem. Osoby > 80. rż. uprzednio nieleczone powinny rozpocząć terapię, gdy ciśnienie skurczowe wynosi  $\geq 160$  mm Hg z dążeniem do wartości docelowej < 150 mm Hg. Pacjenci z izolowanym ciśnieniem skurczowym nie powinni mieć ciśnienia rozkurczowego obniżanego < 65 mm Hg
5. Nie ma danych wskazujących na to, by chorzy na cukrzycę odnosili dodatkowe korzyści przy redukcji ciśnienia skurczowego < 130 mm Hg, chociaż u pacjentów z nefropatią terapia prowadzi do zahamowania progresji niewydolności nerek bez względu na początkową wartość ciśnienia
6. Pacjenci z zaawansowanymi zmianami miażdżycowymi mogą być narażeni na zwiększone ryzyko powikłań, jeśli ciśnienie obniży się < 120/75 mm Hg (efekt krzywej J)
7. Spośród klas leków hipotensyjnych diuretyki, inhibitory ACE, sartany, antagoniści wapnia i  $\beta$ -adrenolityki mogą być stosowane w początkowym okresie terapii. Wybór klasy leku wynika z sytuacji klinicznej
8. Większość pacjentów wymaga co najmniej 2 różnych leków hipotensyjnych. Stosowanie gotowych połączeń lekowych ułatwia uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego. Spośród dopuszczalnych kombinacji połączenie blokady układu renina-angiotensyna z antagonistą wapnia zapewnia najlepszy profil metaboliczny przy skutecznej ochronie narządowej. Należy unikać łącznego stosowania sartanów i inhibitorów ACE czy diuretyków i  $\beta$ -adrenolityków
9. Wskazania do profilaktyki pierwotnej za pomocą statyn czy leków przeciwplatekarnych opierają się na analizie ryzyka korzyści i powikłań. Sama cukrzyca czy bezobjawowa miażdżycy nie są przekonującym powodem do podawania leków przeciwplatekarnych (kwasu acetylosalicylowego)

ACE (*angiotensin converting enzyme*) — enzym konwertujący angiotensynę

-naczyniowe, a także istotnie wpływają na sposób terapii hipotensyjnej.

Terapia NT to postępowanie nefarmakologiczne i farmakologiczne. W zakresie leczenia nefarmakologicznego należy dążyć do redukcji masy ciała, zaleca się unikanie alkoholu, tłuszczów zwierzęcych, soli kuchennej, a zwiększenie spożycia warzyw. Trzeba pamiętać, że preferencje smakowe Polaków często wiążą się z nadmiernym spożyciem soli kuchennej. Dieta osób z NT nie powinna zawierać więcej niż 5 g soli kuchennej ( $\leq 85$  mmol sodu). Ważną składową leczenia nefarmakologicznego jest aktywność fizyczna. Zwiększenie aktywności fizycznej pozwala uzyskać obniżenie ciśnienia o 4–9 mm Hg [13].

**ZASADY FARMAKOTERAPII W CUKRZYCY**

Większość współczesnych leków hipotensyjnych stosowanych w monoterapii wykazuje zadowalający efekt hipotensyjny u 50–60% chorych. Zwiększanie dawki leku do wartości maksymalnej nie poprawia istotnie ciśnienia tętniczego, natomiast znacznie wzrasta ryzyko działań niepożądanych. Należy pamiętać, że korzyści terapeutyczne w cukrzycy wynikają w znacznej części z samego faktu obniżenia ciśnienia, stąd też decyzja o monoterapii jest podejmowana tylko w przypadku nadciśnienia w I stadium choroby, a ponadto podaje się leki o wysokim wskaźniku T/P (*trough/peak*), które zapewniają właściwe wartości ciśnienia przez całą dobę, a także umożliwiają dawkowanie

» Zwiększenie aktywności fizycznej pozwala uzyskać obniżenie ciśnienia o 4–9 mm Hg «

raz na dobę, co bardzo poprawia współpracę z chorym.

### LEKI MOCZOPĘDNE

Diuretyki tiazydowe należą do podstawowych w monoterapii, zwłaszcza u chorych po 80. roku życia (indapamid), po udarze, oraz w terapii złożonej NT z cukrzycą, lub niewydolnością serca. Ostatnio podkreśla się, że w terapii NT należy stosować preparaty tiazydopodobne (indapamid, chlortalidon) ze względu na lepszy profil metaboliczny oraz korzystny wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe [8, 14–16]. Podawany w monoterapii hydrochlorotiazyd niekorzystnie modyfikuje gospodarkę węglowodanową i lipidową, a w praktyce klinicznej może być stosowany w małych dawkach, co ogranicza jego efekt hipotensyjny.

### LEKI BLOKUJĄCE RECEPTORY $\beta$ -ADRENERGICZNE

W ostatnich latach pojawiło się wiele kontrowersji dotyczących stosowania  $\beta$ -adrenolityków w monoterapii NT. Klasyczne  $\beta$ -adrenolityki (atenolol) okazały się mniej skuteczne w prewencji powikłań sercowo-naczyniowych w porównaniu z ACE-I i antagonistami wapnia. Klasyczne  $\beta$ -adrenolityki kardioselektywne są najskuteczniejsze w terapii NT u chorych po przebytym ostrym zespole wieńcowym.

W 2009 roku ESH podkreśliło natomiast korzystny wpływ  $\beta$ -adrenolityków wazodylatornych. Dodatkowo właściwości receptorowe (celiprolol — aktywacja receptorów  $\beta_2$ , karwedilol — blokada receptorów  $\alpha_1$ , nebivolol — aktywacja receptorów  $\beta_3$ ), korzystny wpływ na funkcję śródbłonna oraz parametry metaboliczne stanowią przesłanki do stosowania tej grupy  $\beta$ -adrenolityków w NT współistniejącym z cukrzycą lub z zespołem metabolicznym, a także po przebyciu incydentów sercowo-naczyniowych [7, 12, 17–19]. Natomiast w przypadku koniecznej redukcji częstości akcji serca (dysfunkcja układu

współczulnego)  $\beta$ -adrenolityki o wysokiej kardioselektywności (betaksolol, bisoprolol, bursztynian metoprololu) mogą wykazywać większą skuteczność.

### ANTAGONIŚCI WAPNIA

Ta grupa leków charakteryzuje się neutralnym wpływem metabolicznym, co ma istotne znaczenie w cukrzycy. W monoterapii należy preferować pochodne dihydropirydynowe [13, 20]. W szczególności należy podkreślić, że pochodne dihydropirydynowe mogą być skutecznie i bezpiecznie stosowane u chorych w wieku podeszłym, a także z chorobą obturacyjną płuc [13].

### INHIBITORY ENZYMU KONWERTUJĄCEGO (ACE-I)

Stanowią grupę leków preferowanych w leczeniu NT i cukrzycy oraz w zespole metabolicznym. Inhibitor konwertazy angiotensyny często kojarzy się z preparatem z grupy diuretyków [8, 12]. W randomizowanym badaniu *Action in Diabetes and Vascular Disease* (ADVANCE) [8] wykazano korzyści stosowania preparatu złożonego z ACE-I i diuretyku u chorych na cukrzycę. Badanie objęło 11 400 chorych, w wieku średnio 66 lat. Okres obserwacji wynosił 4,3 roku. Chorzy otrzymywali perindopryl + indapamid v. placebo. Wykazano, że leczenie preparatem złożonym (perindopryl + indapamid) w porównaniu z placebo prowadzi do istotnego spadku częstości występowania makroangiopatii i mikroangiopatii o 9%.

Dodanie do standardowego leczenia hipotensyjnego, hipoglikemizującego, hipolipemizującego i przeciwplatekowego preparatu złożonego z ACE-I i diuretyku było związane z istotnym zmniejszeniem częstości zgonów z przyczyn ogólnych i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych o 14 i 18%. Wykazano spadek częstości wszystkich zdarzeń sercowych o 14%, zmniejszenie rozwoju i progresji nefropatii o 18% ( $p < 0,055$ ) i mikroalbuminurii o 21%. Wspomniane badanie

►► Podkreśla się, że w terapii NT należy stosować preparaty tiazydopodobne (indapamid, chlortalidon) ze względu na lepszy profil metaboliczny oraz korzystny wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe ◀◀

►► Antagoniści wapnia charakteryzują się neutralnym wpływem metabolicznym, co ma istotne znaczenie w cukrzycy ◀◀

►► ACE-I stanowią grupę leków preferowanych w leczeniu NT i cukrzycy oraz w zespole metabolicznym ◀◀

ADVANCE wskazuje zatem na korzyści z połączeń dwulekowych — ACE-I + diuretyku w cukrzycy.

### LEKI BLOKUJĄCE RECEPTORY AT<sub>1</sub> (ARB)

Sartany są preferowane u chorych z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory, z nefropatią (w przebiegu cukrzycy) [21–23]. Na podstawie metaanaliz sugeruje się, że sartany skuteczniej zapobiegają udarowi niż zawałowi serca. Sartany są najczęściej kojarzone z diuretykiem, a także z antagonistą wapnia [24–27].

Należy podkreślić, że większość chorych na cukrzycę z NT wymaga leczenia skojarzonego. Do podstawowych połączeń dwóch leków o dobrej skuteczności hipotensyjnej należą:

- ACE-I + antagonistą wapnia,
- ACE-I + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny,

- ARB + diuretyk tiazydowy,
- ARB + antagonistą wapnia.

Bardzo ostrożnie należy kojarzyć ACE-I z diuretykami oszczędzającymi potas, ze względu na ryzyko hiperkaliemii. Fakt ten pozostaje szczególnie istotny w grupie chorych z nefropatią cukrzycową [5, 21].

Niezalecane jest połączenie  $\beta$ -adrenolityku z diuretykiem tiazydowym. Wzrasta bowiem ryzyko zaburzeń metabolicznych oraz rozwoju cukrzycy *de novo*. Skojarzenie to wykazuje także zmniejszoną prewencję ryzyka sercowo-naczyniowego [28].

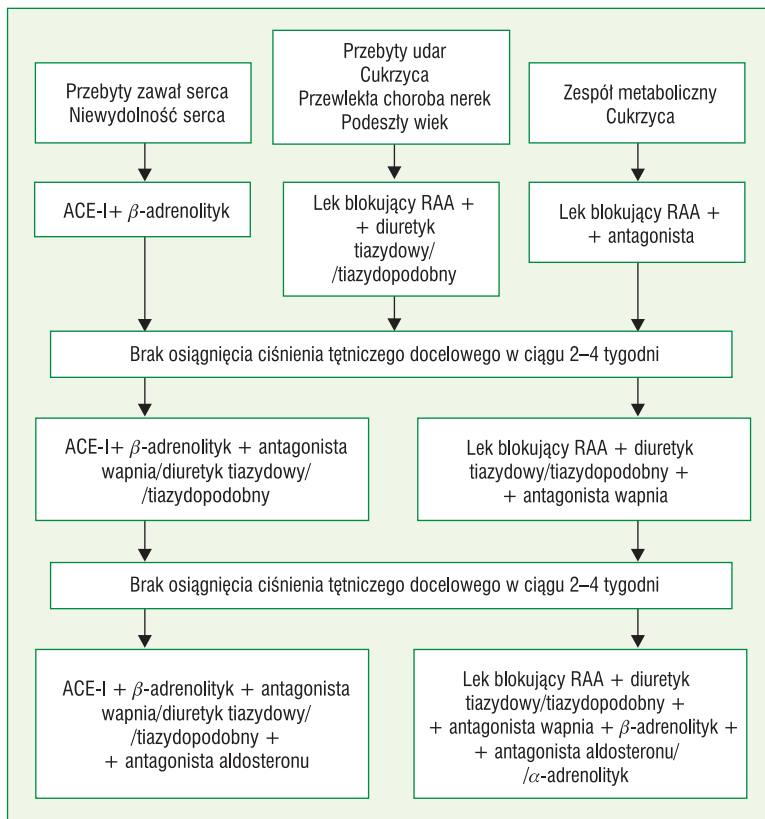
Nie zaleca się także połączeń ACE-I + sartan, ze względu na zwiększone ryzyko powikłań nerkowych (wzrost kreatyninemia, hiperpotasemia), przy braku dodatkowych korzyści [5, 21].

Z innych połączeń dwulekowych nie poleca się skojarzenia  $\beta$ -adrenolityku z antagonistami wapnia, takimi jak werapamil i diltiazem, ze względu na możliwość wystąpienia bradykardii i niewydolności serca. Kolejnym skojarzeniem indukującym hipotonię ortostatyczną jest połączenie diuretyku z  $\alpha$ -adrenolitykiem [13].

W cukrzycy około 20% chorych wymaga 3 preparatów hipotensyjnych do osiągnięcia dobrej kontroli ciśnienia tętniczego. Podejmując terapię trójlekową, należy rozważyć podanie ACE-I, antagonisty wapnia oraz diuretyku. W tym celu warto wykorzystać preparaty złożone, stanowiące stałe połączenia dwóch leków, co pozwala na uproszczenie schematu terapii i poprawia współpracę z pacjentem [29, 30]. Cytowane powyżej skojarzenia leków blokujących układ RAA z diuretykiem tiazydowym/tiazydopodobnym oraz antagonistą wapnia są dostępne na polskim rynku farmaceutycznym.

Rozpoczynając leczenie NT u chorego z cukrzycą, należy wdrożyć indywidualizację terapii (ryc. 1).

Podając leki hipotensyjne, należy rozważyć także porę dnia, w jakiej są one podawane. Analiza całodobowego monitorowania ciś-



Rycina 1. Preferowany wybór terapii skojarzonej/leków złożonych w zależności od wskazań dodatkowych [13]

nienia tętniczego (ABMP, *ambulatory blood pressure monitoring*) wskazuje, że w godzinach porannych wzrasta ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Fakt ten wiąże się albo z brakiem spadku nocnego ciśnienia (*non-dipping*) lub wzrostem ciśnienia we wczesnych godzinach rannych. Jeśli w 24-godzinny zapisie ciśnienia występują wspomniane nieprawidłowości profilu ciśnienia u chorego z cukrzycą, można rozważyć podawanie leków hipotensyjnych w godzinach wieczornych.

W badaniu klinicznym *Systolic Hypertension in Europe* (Syst-Eur) [13, 31] wykazano, że podawanie wieczorne ACE-I i/lub sartanów prowadzi do poprawy profilu dobowego ciśnienia, spadku mikroalbuminurii. Jednak odstępianie od rutynowego dawkowania leków hipotensyjnych w godzinach rannych wymaga wykonania ABMP. U chorych na cukrzycę należy wykonać pomiar ciśnienia obok klasycznej pozycji siedzącej także w pozycji stojącej. Wiąże się to z niebezpieczeństwem wystąpienia hipotonii ortostatycznej, w szczególności w czasie intensyfikacji terapii. Ta populacja chorych wymaga ścisłej kontroli ciśnienia tętniczego (< 140/90 mm Hg). Wytyczne ESH zalecają ocenę przesączania kłębuszkowego na podstawie empirycznych wzorów, takich jak: *modification diet in renal disease* (MDRD), Cockrofta-Gaulta. Nowo opracowany wzór *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) zapewnia dokładniejszą ocenę filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*); w szczególności u chorych z GFR > 60 ml/min, jak również lepiej prognozuje ryzyko sercowo-naczyniowe [13].

### LECZENIE SKOJARZONE — DOWODY EBM

Uwzględniając fakt, że większość chorych z NT wymaga terapii dwoma lub trzema preparatami, wprowadzenie do leczenia leków zawierających dwa, a w przyszłości może i większej liczby preparatów bardzo poprawia współpracę z chorym. Korzyści z zastosowania pre-

paratów złożonych oceniano w dwóch wielkich próbach klinicznych: ADVANCE [8] i *Avoiding Cardiovascular Events In Combination Therapy In Patients Living with Systolic Hypertension* (ACCOMPLISH) [32]. W badaniu ADVANCE, *Hypertension in the Very Elderly Trial* (HYVET) [8] i PROGRESS [33] wykazano korzyści ze stosowania ACE-I z diuretykiem tiazydopodobnym (indapamidem). Z kolei w badaniu ACCOMPLISH wykazano korzyści z leczenia skojarzonego ACE-I i antagonisty wapnia. Także wyniki innych badań klinicznych, gdzie stosowano ACE-I + antagonistę wapnia, potwierdziły wpływ tego skojarzenia na regresję przerostu lewej komory. Należy także odnotować wynik próby STARLET, w której 240 chorym z NT i upośledzoną tolerancją glukozy podawano ACE-I + antagonistę wapnia (trandolapryl + werapamil) oraz sartan + diuretyk tiazydowy (losartan + hydrochlorotiazyd). Wykazano istotnie wyższe wartości glikemii w teście obciążenia glukozą w grupie chorych otrzymujących sartan + diuretyk, w porównaniu z osobami otrzymującymi ACE-I + antagonistę wapnia [34]. Istnieją także metaanalizy oceniające korzyści ze stosowania preparatów złożonych w terapii NT. Wykazano zwiększenie stopnia stosowania się do zaleceń o 21–26%.

Autorzy ponownej oceny wytycznych ESH z 2009 roku podkreślają, że preparat złożony można stosować w terapii hipotensyjnej w sytuacji, gdy monoterapia jest nieskuteczna i konieczne jest wdrożenie leczenia drugim lekiem. Możliwość rozpoczynania leczenia NT za pomocą leczenia skojarzonego oceniano w dwóch znanych programach *STRAtegies of Treatment In Hypertension Evaluation* (STRATHE) i *Simplifird Treatment Intervention to Control Hypertension* (STITCH) [29]. I tak, w badaniu STRATHE odsetek skutecznie leczonych (< 140/90 mm Hg) wynosił 62% w porównaniu z 47% chorych poddanych monoterapii. Podobnie w badaniu STITCH wartości docelowe ciśnienia osiągnęło 64,7% v. 52,7% przy standardowej terapii.

► U chorych na cukrzycę należy wykonać pomiar ciśnienia obok klasycznej pozycji siedzącej także w pozycji stojącej ◀◀

Leczenie NT należy kojarzyć z terapią współistniejących czynników ryzyka. Zaleca się wdrożenie statyn u chorych dużego lub bardzo dużego ryzyka (ryzyko incydentu sercowego w ciągu 10 lat — 20–30% lub > 30%). Natomiast u pacjentów z umiarkowanym ryzykiem (> 15–20%) należy rozważyć leczenie statyną w przypadku podwyższonych wartości cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoproteins*), dążąc do wartości poniżej 2,5 mmol/l, czyli 100 mg/dl [35].

### LECZENIE PRZECIWPŁYTKOWE

Wykazano, że podawanie kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylosalicylic acid*) w prewencji pierwotnej nie jest w pełni udowodnione [36].

Małe dawki ASA można rozważyć u chorych z dużym globalnym ryzykiem sercowo-naczyniowym, z ciśnieniem wysokim prawidłowym i w I stadium NT. U chorych w II i III stadium choroby nadciśnieniowej należy uzyskać normalizację ciśnienia przed podaniem ASA, dla zmniejszenia ryzyka udaru krwotocznego.

### PIŚMIENNICTWO

1. Tykarski A., Posadzy-Małaczyńska A., Wyrzykowski B. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego oraz skuteczność jego leczenia u dorosłych mieszkańców naszego kraju. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiol. Pol.* 2005; 63 (supl. 4): 1–6.
2. Zdrojewski T., Wyrzykowski B., Szczech R. i wsp. Steering Committees of the Programmes NATPOL PLUS; SMS; The Polish 400-Cities Project. Epidemiology and prevention of arterial hypertension in Poland. *Blood Press Suppl.* 2005; 2: 10–16.
3. Mamcarz A., Podolec P., Kopeć G. i wsp. PFP Task Force on Guidelines. Polish forum for prevention guidelines on metabolic syndrome. *Kardiol. Pol.* 2010; 68: 121.
4. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. i wsp. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2007; 25: 1105–1187.
5. ONTARGET Investigators, Yusuf S., Teo K.K., Pogue J. i wsp. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1547–1559.
6. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. i wsp. AC-COMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine Or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2417–2428.
7. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. i wsp. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force dokument. *J. Hypertens.* 2009; 27: 2121–2158.
8. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829–8240.
9. Racine N., Hamet P., Sampalis J.S. i wsp. A 52-week prospective, cohort study of the effects of losartan with or without hydrochlorothiazide (HCTZ) in hypertensive patients with metabolic syndrome. *J. Hum. Hypertens.* 2010; 24 (11): 7, 39–48.
10. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665.
11. The ACCORD Study Group, Cushman W.C., Evans G.W., Byington R.P. i wsp. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 1575–1585.
12. NAVIGATOR Study Group, McMurray J.J., Holman R.R. i wsp. Effects of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 1477–1490.
13. Widecka K., Grodzicki T., Narkiewicz K., Tykarski A., Dziwura J. (red.) *Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2011 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Nadciśnienie Tętnicze 2011*; 15 (2): 55–82.
14. Peters R., Beckett N., Forette F. i wsp. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-GO): a double-blind placebo controlled trial. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 683–689.
15. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288: 2998–3007.
16. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. i wsp. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1887–1898.
17. Bakris G.L., Fonseca V., Katholi R.E. i wsp. GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2227–2236.



18. Celik T., Iyisoy A., Kursaklioglu H. i wsp. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2006; 24: 591–596.
19. Kaiser T., Heise T., Nosek L. i wsp. Influence of nebivolol and elapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients. *J. Hypertens.* 2006; 24: 1397–1403.
20. Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M. i wsp. INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a noncalcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805–2816.
21. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1174–1183.
22. Weber M.A., Julius S., Kjeldsen S.E. i wsp. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2005; 363: 2049–2051.
23. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. i wsp. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
24. Schweizer J., Hilsmann U., Neumann G. i wsp. Efficacy and safety of valsartan 160/HCTZ 25 mg in fixed hypertensive patients not controlled by candesartan 32 mg plus HCTZ 25 mg in free combination. *Curr. Med. Res Opin.* 2007; 23: 2877–2885.
25. White W.B., Calhoun D.A., Samuel R. i wsp. Improving blood pressure control: increase the dose of diuretic or switch to a fixed-dose angiotensin receptor blocker/diuretic? The valsartan hydrochlorothiazide diuretic for initial control and titration to achieve optimal therapeutic effect (VALDICTATE) trial. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)* 2008; 10 (6): 450–458.
26. Mourad J.J. The evolution of systolic blood pressure as a strong predictor of cardiovascular risk and the effectiveness of fixed-dose ARB/CCB combinations in lowering levels of this preferential target. *Vasc. Health Risk Manag.* 2008; 4: 1315–1325.
27. Pimenta E. Olmesartan/Amlodipine: combination therapy for the treatment of hypertension (corrected). *Adv. Ther.* 2009; 26: 1–11.
28. Mason J.M., Dickinson H.O., Nicolson D.J. i wsp. The diabetogenic potential of thiazide-type diuretic and beta-blocker combinations in patients with hypertension. *J. Hypertens.* 2005; 23: 1777–1781.
29. Waeber B., Mpurad J.J. Application in the STRATHE trial of a score system to compare the efficacy and the tolerability of different therapeutic strategies in the management of hypertension. *Vasc. Health Risk Manag.* 2008; 4: 249–252.
30. Fogari R., Zoppi A., Derosa G. i wsp. Effect of valsartan addition to amlodipine on ankle oedema and subcutaneous tissue pressure in hypertensive patients. *J. Hum. Hypertens* 2007; 21: 220–224.
31. Gradman A.H., Basile J.N., Carter B.L. i wsp. Combination therapy in hypertension. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2010; 4: 90–98.
32. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. i wsp. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2417–2428.
33. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–1041.
34. Bakris G., Molitch M., Zhou Q. i wsp. Reversal of diuretic-associated impaired glucose tolerance and new-onset diabetes: results of the STAR-LET study. *J. Cardiometab. Syndr.* 2008; 3: 18–25.
35. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. i wsp. For the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2195–2207.
36. Soejima H., Morimoto T., Saito Y. i wsp. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease or diabetes mellitus. Analyses from the JPAD, PO-PAD and AAA Trials. *Thromb. Haemost.* 2010; 104: 1085–1088.