

Léčba hypertenze u diabetes mellitus

Jiří Widimský jr

III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Souhrn

Arteriální hypertenze a diabetes mellitus (DM) jsou dvě velmi časté klinické situace. Prevalence hypertenze je u osob s diabetes mellitus 2. typu 70–80 %. Cílový krevní tlak je asi 130/80 mm Hg. Základem farmakologické léčby hypertenze u diabetu jsou blokátory systému renin-angiotenzin (ACE inhibitory, AT₁ blokátory), které snižují kardiovaskulární (KV) riziko a zpomalují progresi renálního poškození. Ve většině případů (asi 80–90 %) je však nutné u diabetiků s hypertenzí podávat kombinaci terapií. Výhodná je dvojkombinace blokátorů RAS s blokátory kalciových kanálů (BKK). Diuretika jsou vhodná do trojkombinace. U těžších forem hypertenze se osvědčuje malá dávka spironolaktonu. Farmakologická léčba by měla být komplexní a měla by zahrnovat kromě hypertenze i intervenci všech dalších rizikových faktorů (RF) včetně redukce BMI u obezity. Zdá se, že TK mohou snižovat i některá nová antidiabetika (zejména glifloziny).

Klíčová slova: diabetes mellitus – hypertenze – léčba

Treatment of hypertension in diabetes mellitus

Summary

Hypertension and diabetes mellitus (DM) are common diseases. Prevalence of hypertension in DM type II is 70–80 %. Goal blood pressure (BP) is around 130/80 mm Hg. RAS blockers (ACE inhibitors or AT₁ blockers) are considered as the drugs of choice because of the decrease of cardiovascular risk and prevention of nephropathy. Combination antihypertensive therapy is needed in 80–90 % of pts. Combination of RAS blocker and calcium channel blocker is clinically useful. Diuretics should be part of triple-combination. Low-dose spironolactone can be recommended in severe forms of hypertension. Pharmacological approach should involve also intervention of all other risk factors including BMI reduction in obese subjects. Some of new antidiabetic drugs may lead to significant BP decrease (gliflozines).

Key words: diabetes mellitus – hypertension – treatment

Úvod

U osob s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) se hypertenze vyskytuje 3krát častěji ve srovnání s nediabetickou populací [1,2]. Hypertenze je častá i u diabetes mellitus 1. typu, u nějž vznik nefropatie obvykle předchází hypertenzi [1]. Hypertenze zvyšuje morbiditu a mortalitu na mikroangiopatické i makroangiopatické komplikace diabetu. Předpokládá se, že 30–75 % komplikací diabetu je způsobeno hypertenzí.

Prevalence hypertenze u DM2T stoupá s věkem a pohybuje se kolem 70 %, zatímco v případě vzniku mikroalbuminurie stoupá až na 90 %. Albuminurie a proteinurie jsou tak velmi důležité ukazatele nejen pro riziko diabetické nefropatie a renálního selhání, ale i pro riziko makrovaskulárních komplikací. Hypertenze u diabetu bývá mírná, častěji středně těžká až těžká.

Benefit farmakologické léčby hypertenze u diabetes mellitus

Benefit dlouhodobé antihypertenzní léčby u hypertenze byl ověřen v mnoha studiích. Nejvíce údajů je

k dispozici u populace nemocných s hypertenzí a DM2T. Studie U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) je jednou z největších provedených klinických studií u DM2T. V této studii intenzivnější léčba hypertenze (dosažený TK 144/82 mm Hg) vedla ke snížení rizika kardiovaskulárních příhod včetně redukce výskytu makrovaskulárních i mikrovaskulárních komplikací ve srovnání s méně razantní léčbou (dosažený TK 154/87 mm Hg) [3]. Na základě výsledků studie UKPDS se zdá, že diabetici profitují více z ovlivnění krevního tlaku než ovlivnění glykemie.

Snížení diastolického krevního tlaku z 90 na 80 mm Hg ve studii Hypertension Optimal Treatment (HOT) redukovalo incidenci hlavních kardiovaskulárních příhod (infarkty myokardu, cévní mozkové příhody) o 50 % [4].

Podávání nitrendipinu v podskupině diabetiků ve studii SYST-EUR vedlo ve srovnání s placebem k výraznému a signifikantnímu snížení celkové mortality o 38 % (snížení o 38 % oproti 5 % placebo; $p = 0,04$). Současně došlo i k signifikantnímu a současně k výraznému snížení rizika kardiovaskulárních příhod (snížení o 51 %

oproti 7 %; $p = 0,002$) a fatálních i nefatálních mozkových příhod (60 % oproti 20 %; $p = 0,04$) [5]. Zdá se tak, že i podávání blokátorů kalciových kanálů (nitrendipin) může být prospěšné u diabetiků s hypertenzí.

Multicentrická studie ADVANCE prokázala, že přidání fixní kombinace (perindopril-indapamid) ke stávající antihypertenzní terapii u diabetiků 2. typu snižuje krevní tlak v průměru o 5,6/2,2 mm Hg [6] a vede k signifikantnímu snížení hlavních makrovaskulárních i mikrovaskulárních příhod o 9 %. Průměrné hodnoty krevního tlaku byly v průběhu studie významně nižší u nemocných léčených fixní kombinací ve srovnání s placebovou skupinou (140,3 vs 134,7 mm Hg pro systolický tlak; $p \leq 0,001$ a 77,0 vs 74,8 mm Hg pro diastolický krevní tlak; $p \leq 0,001$) [6]. Studie ADVANCE byla první mortalitní studií využívající fixní kombinaci 2 antihypertenziv.

Studie ACCOMPLISH srovnávala účinky dvou modalit antihypertenzní léčby u osob s arteriální hypertenzí a vysokým kardiovaskulárním (KV) rizikem, ke kterému u značné části pacientů (60 %) přispívala přítomnost DM2T [7]. Pacienti randomizovaní na terapii kombinací ACE inhibitorů (ACEI) a blokátory kalciových kanálů (benazepril-amlodipin) vykazovali signifikantně nižší výskyt kardiovaskulárních příhod oproti osobám užívajícím kombinaci ACEI a diuretik (benazepril-thiazidové diuretikum).

Studie ACCORD, která randomizovala diabetiky na cílový systolický TK < 140 a < 120 mm Hg [8] ukázala, že razantní snižování TK pod 120 mm Hg sice přináší větší snížení rizika CMP, ale také více vedlejších účinků léčby, přičemž rozdíl ve výskytu všech KV příhod nebyl zaznamenán [8].

Cíle léčby

Základním cílem léčby hypertenze u diabetes mellitus je snížení kardiovaskulární morbidity a mortality. To vyžaduje kromě snížení krevního tlaku a terapie diabetu i agresivní ovlivnění všech přítomných reverzibilních rizikových faktorů, jako je kouření, dyslipidemie a další.

Základní léčebná opatření dle guidelines České společnosti pro hypertenzi [2]:

- nefarmakologická opatření, zvláště snížení hmotnosti a příjmu sodíku
- dobrá kontrola diabetu je důležitá pro úspěch antihypertenzní léčby
- komplexní intervence všech RF včetně podávání statinů
- antihypertenzní léčba vhodná u hypertenze i vysokého normálního TK
- blokáda RAS pomocí ACE inhibitorů/AT₁ blokátorů je preferovaná, v případě mikroalbuminurie (proteinurie) nutná
- často nutná kombinační terapie
- cílová hodnota TK je asi 130/80 mm Hg

Výběr antihypertenziv

Monoterapie

Dle současných doporučení jsou ve farmakologické léčbě hypertenze u obou forem DM upřednostňovány

blokátory systému renin-angiotenzin (RAS), tedy ACE inhibitory a AT₁ blokátory (sartany) [1,2]. Pro obě tyto třídy antihypertenziv máme dostatek dokladů o snížení kardiovaskulárního rizika diabetiků (např. studie LIFE, BENEDICT) [9,10]. Léčba ACEI/sartany vede k prevenci vzniku mikroalbuminurie a k významné redukci jejího vzniku [11,12]. Zdá se, že podávání blokátorů RAS vede u diabetes mellitus také ke zpomalení/oddálení progresu renálního poškození [1].

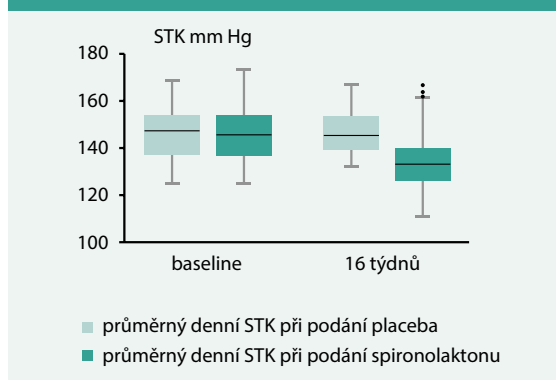
Při zahajování léčby blokátory RAS je nezbytné monitorovat mineralogram a renální funkce s ohledem na možnost zhoršení renálních funkcí v případě přítomnosti stenózy renální tepny/renálních tepen. Osoby s diabetickou nefropatií mají navíc často sklon k hyporeninovému hypoaldosteronizmu, a tak hyperkalemie může snadněji vzniknout. Blokátory systému renin-angiotenzin (ACE inhibitory i sartany) mají výhodu ve svém příznivém metabolickém působení s následným snížením rizika nově vzniklého DM [1,2,11,12]. Betablokátory a thiazidová diuretika mají obecně potenciálně diabetogenní působení, a tak by neměly být ve farmakologické léčbě hypertenze u DM preferovány [1,2]. Betablokátory (BB) jsou však velmi heterogenní skupinou a některé BB (např. vysoce kardioselektivní nebivolol) mají u DM výhodné neutrální až pozitivní metabolické působení (viz dále oddíl kombinační léčba). Blokátory kalciových kanálů jsou považovány za metabolicky neutrální, ale ve srovnání s diuretiky a betablokátory snižují rovněž riziko nových případů DM, i když v menší míře ve srovnání s blokátory systému renin-angiotenzin. Blokátory kalciových kanálů (nitrendipin) vedou u izolované systolické hypertenze a diabetes mellitus k významné redukci rizika kardiovaskulárních příhod (studie SYST-EUR) [5].

Při volbě konkrétního preparátu je vhodné přihlížet i k eventuální přítomnosti inzulinové rezistence (zejména u DM v rámci metabolického syndromu), která může být negativně ovlivněna podáváním diuretik a betablokátorů (neselektivních, v menší míře kardioselektivních). Kalciové blokátory inzulinovou rezistenci neovlivňují. Naopak inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE inhibitory) a blokátory angiotenzinových receptorů typu 1 (AT₁ blokátory) mohou inzulinovou senzitivitu zlepšovat.

Jaké vhodné kombinace zvolit?

V klinické praxi však jen v menšině případů (asi u 10–20 %) vystačíme s monoterapií hypertenze blokátory RAS. Pro dvojkombinaci antihypertenziv je výhodné doplnit terapii o blokátory kalciových kanálů. Díky studii ACCOMPLISH a ASCOT máme pro tuto dvojkombinaci i příznivou evidenci o ovlivnění prognózy pacientů [7,13].

Non-dihydropyridinové blokátory kalciových kanálů (verapamil retard) mohou mít aditivní vliv na redukci proteinurie/mikroalbuminurie [10]. Ve studii ADVANCE se osvědčila i fixní kombinace ACE inhibitor-diuretikum přidaná ke standardní antihypertenzní léčbě [6].

Obr. Malá dávka spironolaktonu v léčbě rezistentní hypertenze u osob s DM. Upraveno podle [15]

STK – systolický krevní tlak

Diuretika je vhodné u DM podávat jen v kombinaci léčbě v nižších dávkách za častějších kontrol mineralogramu a v případě vzniku hypokalemie potenciálně přispívající k inzulinorezistenci snížit dávku diuretik nebo substituovat hypokalemii.

Dvojkombinace betablokátoru a diuretika by neměla být základem antihypertenzní léčby s ohledem na možnou potenciální diabetogenního působení obou složek. Podobně se nedoporučuje kombinovat ACEI a AT_1 blokátory díky zvýšenému riziku hyperkalemie a menšímu aditivnímu antihypertenznímu účinku [1,2].

V případě nutnosti podávání trojkombinace antihypertenziv se doporučuje přidat k RAS blokádě a BKK jako 3. lék malou dávku tiazidového diuretika s ohledem na jeho významný aditivní antihypertenzní účinek [1,2].

Betablokátorů obecně nejsou dle současných názorů [1,2] vhodné u porušené glukózové tolerance díky potenciálnímu zhoršení inzulinové senzitivity a zvýšenému riziku vzniku DM. Jedná se však o velmi heterogenní skupinu a některé BB (např. nebivolol) jsou prokazatelně metabolicky neutrální až pozitivní [14] a mohou se tak podávat na základě současných guidelineů i u osob s hypertenzí a diabetes mellitus [1].

Betablokátorů jsou u diabetiků (i non-diabetiků) výhodné v kombinaci léčbě u nemocných se současnou ischemickou chorobou srdeční, u nichž naopak mohou příznivě ovlivňovat kardiovaskulární riziko.

U těžších forem hypertenze se osvědčuje malá dávka spironolaktonu za pečlivého monitorování renálních funkcí. U pokročilého poškození funkce ledvin (častého u diabetické nefropatie) je však podávání spironolaktonu kontraindikováno. V randomizované léčbě hypertenzních pacientů s DM2T vedla malá dávka spironolaktonu (25 mg) jako 4. lék k významnému aditivnímu antihypertenznímu účinku oproti placebo [15] (obr.).

U těžších forem hypertenze u diabetes mellitus s metabolickým syndromem se osvědčuje i podávání centrálně působících látek s ohledem na předpokládanou aktivaci centrálního sympatického nervového systému.

Výhodný je i neutrální metabolický efekt (týká se zejména II. generace). V terapii hypertenze v této skupině preferujeme látky II. generace (rilmenidin, moxonidin), které mají nižší výskyt vedlejších účinků ve srovnání s I. generací (α -metyldopa, klonidin, guanfacin). Alfa-blokátory je možné rovněž přidat do kombinaci léčby hypertenze u diabetu v případě závažnější hypertenze, neboť tyto látky jsou metabolicky neutrální.

Závěr

Arteriální hypertenze je u diabetiků velmi častá a dále zvyšuje kardiovaskulární riziko. Základem farmakologické léčby hypertenze u diabetu jsou blokátory systému renin-angiotenzin (ACEI nebo AT_1 blokátory). Ve většině případů je nutné podávat kombinaci terapii. Výhodnou se jeví kombinace RAS blokády a blokátorů kalciových kanálů (BKK). Diuretika jsou vhodná do trojkombinace. U těžších forem hypertenze se osvědčuje malá dávka spironolaktonu. Farmakologická léčba by měla být komplexní a měla by zahrnovat kromě hypertenze i intervenci všech dalších RF včetně redukce BMI u obezity. Zdá se, že i některá nová antidiabetika mohou snižovat TK (zejména glifloziny) [16].

Literatura

- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertension* 2013; 31(7): 1281–1357.
- Filipovský J, Widimský J Jr, Ceral J et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze, verze 2012: Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Vnitř Lék* 2012; 58(10): 785–801.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317(7160): 703–713. Erratum in *BMJ* 1999; 318(7175): 29.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effect of intensive blood pressure lowering and low dose of aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351(9118): 1755–1802.
- Staessen JA, Thijs L, Fagard R et al. Effects of immediate versus delayed antihypertensive therapy outcome in the Systolic Hypertension in Europe Trial. *J Hypertens* 2004; 22(4): 847–857.
- Patel A. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370(9590): 829–840.
- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359(23): 2417–2428.
- Cushman WC, Evans GW, Byington RP et al. ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362(17): 1575–1585.
- Lindholm LH, Ibsen H, Dahlhof B et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359(9311): 1004–1010.
- Remuzzi G, Macia M, Ruggenenti P. Prevention and treatment of diabetic renal disease in type 2 diabetes: the BENEDICT study. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(4 Suppl 2): S90–S97.
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. Heart Outcomes Prevention Evaluation study investigators. Effects of an angiotensin converting-enzyme

inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342(3): 145–153.

12. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345(12): 851–860.

13. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multi-centre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9489): 895–906.

14. Agabiti Rosei E, Rizzoni D. Metabolic profile of nebivolol, a beta-adrenoceptor antagonist with unique characteristic. *Drugs* 2007; 67(8): 1097–1107.

15. Oxlund CS, Henriksen JE, Tarnow L et al. Low dose spironolactone reduces blood pressure in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus: a double blind randomized clinical trial. *J Hypertens* 2013; 31(10): 2094–2102.

16. Maliha G, Townsend RR. SGLT2 inhibitors: their potential reduction in blood pressure. *J Am Soc Hypert* 2015; 9(1): 48–53.

prof. MUDr. Jiří Widimský jr, CSc.

✉ jwidi@lf1.cuni.cz

III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

www.vfn.cz

Doručeno do redakce 23. 2. 2015

Přijato po recenzi 13. 3. 2015