

Účinek antihypertenzní léčby u diabetu závisí na hodnotách krevního tlaku: systematický přehled a metaanalýza

Komentář ke článku Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. BMJ 2016; 52: i717

Jiří Widimský sr

Klinika kardiologie IKEM, Praha

Souhrn

Co bylo již známo o této problematice **před uveřejněním severošvédské práce?** Hypertenze je nejdůležitější rizikový faktor pro mortalitu a kardiovaskulární onemocnění celosvětově. Pacienti s onemocněním diabetes mellitus vykazují zvýšené riziko kardiovaskulárních chorob a často mívají současně také hypertenzi. Antihypertenzní léčba snižuje riziko kardiovaskulárních chorob u pacientů s diabetem, ale optimální hodnota krevního tlaku je předmětem diskuse. **Co tato švédská studie přináší navíc?** U pacientů s diabetem a systolickým tlakem > 140 mm Hg antihypertenzní léčba je spojena se snížením rizika mortality a kardiovaskulární choroby. U pacientů s diabetem a systolickým tlakem < 140 mm Hg však antihypertenzní léčba je spojena se zvýšeným rizikem kardiovaskulárního úmrtí. Interakce mezi systolickým tlakem před léčbou a při léčbě je významná.

Klíčová slova: antihypertenzní léčba – diabetes mellitus – závislost na TK

The effect of antihypertensive treatment on patients with diabetes depends on the values of blood pressure: a systematic survey and meta-analyses

Summary

What was already known about these problems **before the publication of the Northern Swedish study?** Hypertension is the most important risk factor for mortality and cardiovascular disease on a global scale. Patients with diabetes mellitus demonstrate an increased risk for cardiovascular disease and they often also have hypertension at the same time. Antihypertensive treatment reduces the risk of cardiovascular diseases in patients with diabetes, however an optimum value of blood pressure is a matter of debate. **What is the special contribution of the Swedish study?** Antihypertensive treatment in patients with diabetes and a systolic pressure higher than 140 mm Hg brings with it a decreased risk of mortality and cardiovascular disease. Antihypertensive treatment in patients with diabetes and a systolic lower than 140 mm Hg, however, brings with it an increased risk of mortality and cardiovascular disease. The interaction between systolic pressure values before the treatment and during it is significant.

Key words: antihypertensive treatment – diabetes mellitus – blood pressure dependence

Úvod

Cílem švédské studie z univerzity v severošvédském Umea bylo zjistit účinek antihypertenzní léčby na mortalitu a kardiovaskulární morbiditu u osob s diabetem v závislosti na různých úrovních krevního tlaku [1].

Autoři provedli systematický přehled a metaanalýzu randomizovaných kontrolních studií. Do analýzy autoři zahrnuli randomizované kontrolní studie zahrnující 100 nebo více pacientů s diabetes mellitus, léčených

po 12 měsíců nebo déle, porovnávající jakoukoliv antihypertenzní látku s placebem, 2 antihypertenziva oproti jednomu, nebo různé cílové hodnoty krevního tlaku.

Do metaanalýz bylo zahrnuto celkem 49 studií zahrnujících 73 738 účastníků. Většina účastníků měla diabetes mellitus typu 2.

Pokud výchozí systolický tlak byl > 150 mm Hg, antihypertenzní léčba snižovala riziko celkové mortality (relativní riziko 0,89, 95% CI 0,80–0,90), kardiovasku-

lární mortality (0,75, 95% CI 0,57–0,99), infarktu myokardu (0,74, 95% CI 0,63–0,87), cévní mozkové příhody (0,77, 95% CI 0,65–0,91) a ledvinného selhání (0,82, 95% CI 0,71–0,94).

Pokud se výchozí systolický tlak **pohyboval mezi 140–150 mm Hg**, přídavná léčba snižovala riziko celkové mortality (0,87, 95% CI 0,78–0,98), infarktu myokardu (0,84, 95% CI 0,76–0,93) a srdečního selhání (0,80, 95% CI 0,66–0,97).

Pokud byl výchozí systolický tlak **< 140 mm Hg**, další léčba zvyšovala riziko kardiovaskulární mortality (1,15, 95% CI 1,03–1,32) a celková mortalita vykazovala tendenci ke zvýšení (1,05, 95% CI 0,95–1,16).

Metaregresní analýzy ukázaly horší výsledky léčby pro nižší hodnoty výchozího systolického tlaku pro kardiovaskulární mortalitu (1,15, 95% CI 1,03–1,22 pro každé snížení systolického tlaku o 10 mm Hg a infarktu myokardu (1,12, 95% CI 1,03–1,22) pro systolický tlak nižší o každých 10 mm Hg.

Studie **ACCORD** byla jedinou studií u diabetu, která řešila otázku cílové hodnoty krevního tlaku u diabetiků 2. typu.

Tato studie randomizovala diabetiky na cílový systolický TK 140 a < 120 mm Hg [2] a ukázala, že razantní snižování TK < 120 mm Hg sice přináší větší snížení rizika cévních mozkových příhod, ale také více nežádoucích účinků léčby, přičemž rozdíl ve výskytu všech kardiovaskulárních příhod nebyl zaznamenán.

Z tohoto důvodu nebyli pacienti s diabetes mellitus zahrnuti do studie **SPRINT** [14].

Nedávno jsme uveřejnili v časopise Vnitřní lékařství výsledky studie **SPRINT** publikované v New England Journal na sklonku roku 2015 [12].

Studie **SPRINT** porovnávala intenzivní kontrolu systolického tlaku se standardní kontrolou krevního tlaku. Cílem bylo dosáhnout hodnoty systolického tlaku < 120 mm Hg v porovnání se systolickým tlakem < 140 mm Hg. Studie **SPRINT** byla předčasně přerušena po mediánu sledování 3,26 let vzhledem k významně nižšímu výskytu primárního kombinovaného cíle v intenzivně léčené skupině oproti standardně léčené skupině (1,65 % ročně vs 2,19 % ročně, RR = 0,75, p = 0,001). Celková mortalita byla také významně nižší v intenzivně léčené skupině (HR 0,73, p = 0,003).

Nicméně tato studie nenalezla pokles cévních mozkových příhod, ačkoliv krevní tlak poklesl o 13,1 mm Hg. Ve studii **ACCORD** činil pokles krevního tlaku 14,2 mm Hg, přesto došlo u podstatně menšího souboru pacientů nežli ve studii **SPRINT** k poklesu cévních mozkových příhod.

Existuje skutečnost, že **u diabetiků nebyla provedena studie, jejímž cílem by byly cílové hodnoty krevního tlaku kromě studie ACCORD**.

Studie U. K. Prospective Diabetes Study (**UKPDS**) je jednou z největších provedených klinických studií u diabetes mellitus 2. typu. 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). Na základě výsledků studie **UKPDS** se zdá, že diabetici profitují více z ovlivnění krevního tlaku než z ovlivnění glykemie [13].

Podávání nitrendipinu v podskupině diabetiků ve studii **SYST-EUR** vedlo ve srovnání s placebem k výraznějšímu a signifikantnímu snížení celkové mortality o 38 % (snížení o 38 % oproti 5 % placeba, p = 0,04). Současně došlo i k signifikantnímu a současně k výraznějšímu snížení rizika kardiovaskulárních příhod (snížení o 51 % oproti 7 %, p = 0,002) a fatálních i nefatálních mozkových příhod (60 % oproti 20 %, p = 0,04) [11]. 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 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 ≤ 0,001 a 77,0 vs 74,8 mm Hg pro diastolický krevní tlak, p ≤ 0,001) [10]. Studie **ADVANCE** byla první mortalitní studií využívající fixní kombinaci dvou antihypertenziv.

Studie **ACCOMPLISH** porovnávala účinky dvou modalit antihypertenzní léčby u osob s arteriální hypertenzí a vysokým KV rizikem, ke kterému u značné části pacientů (60 %) přispívala přítomnost diabetes mellitus 2. typu [5]. Pacienti randomizovaní na terapii kombinací inhibitorů ACE (ACEI) a blokátory kalciových kanálů (benazepril-amlodipin) vykazovali signifikantně nižší výskyt kardiovaskulárních příhod oproti osobám užívajícím kombinaci ACEI a diuretik (benazepril-thiazidové diuretikum).

Při posuzování účinku léčby hypertenze u diabetiků musíme mít na paměti, že léčba se má zahájit nefarmakologickou léčbou zahrnující zvýšení pohybové aktivity podle možností a zájmu, redukci tělesné hmotnosti u osob s nadváhou nebo obezitou, restrikcí soli v potravě, střídmost v příjmu alkoholu, zvýšení konzumace zeleniny a ovoce a nekuřáctví. Ovlivnění hyperlipidemie je u diabetiků zvláště důležité. Ne nadarmo se uvádí, že léčba diabetiků 2. typu se opírá o statiny, antihypertenzní léky a aspirin. Je zajímavé, že studie **SPRINT** postrádala nefarmakologickou léčbu, což mohlo ovlivnit i její výsledky.

Základní léčebná opatření podle guidelines České společnosti pro hypertenzi [4]:

- nefarmakologická opatření, zvláště snížení hmotnosti a příjmu sodíku
- dobrá kontrola diabetu je důležitá pro úspěch antihypertenzní léčby
- komplexní intervence všech rizikových faktorů včetně podávání statinů
- antihypertenzní léčba je vhodná u hypertenze i u vysokého normálního tlaku

Blokáda RAS pomocí inhibitorů ACE/AT₁ blokátorů je preferována, v případě mikroalbuminurie (proteinurie) je často nutná kombinační terapie.

Výběr antihypertenziv

Podle současných doporučení jsou ve farmakologické léčbě hypertenze u obou forem diabetes mellitus upřednostňovány blokátory systému renin-angiotenzin (RAS), tedy inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (inhibitory ACE/ACEI) a blokátory angiotenzinových receptorů typu 1 (AT₁ blokátory, sartany) [4,8]. Pro obě tyto třídy antihypertenziv máme dostatek dokladů o snížení kardiovaskulárního rizika diabetiků (např. studie BENEDICT). Léčba ACEI/sartany vede k prevenci vzniku mikroalbuminurie a k významné redukci jejího vzniku. Zdá se, že podávání blokátorů RAS vede u diabetes mellitus také ke zpomalení/oddálení progresu renálního poškození [8].

Při zahajování léčby blokátory systému renin-angiotenzin (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 hypoaldosteronismu, a tak hyperkalemie může snadněji vzniknout. Blokátory systému renin-angiotenzin (inhibitory ACE i sartany) mají výhodu ve svém příznivém metabolickém působení s následným snížením rizika nově vzniklého diabetes mellitus [4,8]. Betablokátory a thiazidová diuretika mají obecně potenciálně diabetogenní působení, a tak by neměly být ve farmakologické léčbě hypertenze u diabetes mellitus preferovány [4,8]. Betablokátory (BB) jsou však velmi heterogenní skupinou a některé (např. vysoce kardioselektivní nebivolol) vykazují u diabetes mellitus výhodné neutrální až pozitivní metabolické působení. Blokátory kalciových kanálů (BKK) jsou považovány za metabolicky neutrální, ale ve srovnání s diuretiky a betablokátory snižují rovněž riziko nových případů diabetes mellitus, i když v menší míře ve srovnání s blokátory systému renin-angiotenzin. Blokátory kalciových kanálů (nifedipin) vedou u izolované systolické hypertenze a diabetes mellitus k významné redukci rizika kardiovaskulárních příhod (studie SYST-EUR 2004).

Při volbě konkrétního preparátu je vhodné přihlížet i k eventuální přítomnosti inzulinové rezistence (zejména u diabetu 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 ACE a 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 evidenci o příznivém ovlivnění prognózy pacientů [3,5].

Non-dihydropiridinové blokátory kalciových kanálů (verapamil retard) mohou mít aditivní vliv na redukci proteinurie/mikroalbuminurie. Ve studii ADVANCE se osvědčila i fixní kombinace ACE-inhibitor/diuretikum přidaná ke standardní antihypertenzní léčbě [10]. Diuretika je vhodné u diabetes mellitus podávat jen v kombinační léčbě v nižších dávkách za častějších kontrol mineralogramu a v případě vzniku hypokalemie potenciálně přispívající k inzulinové rezistenci snížit dávkou diuretik nebo substituovat hypokalemií.

Dvojkombinace betablokátor a diuretikum by neměla být základem antihypertenzní léčby s ohledem na možnou potenciaci diabetogenního působení obou složek. Podobně se nedoporučuje kombinovat ACEI a AT₁ blokátory vzhledem ke zvýšenému riziku hyperkalemie a menšímu aditivnímu antihypertenznímu účinku [4,8].

V případě nutnosti podávání trojkombinace antihypertenziv se doporučuje přidat k RAS blokádě a BKK jako třetí lék malou dávku thiazidového diuretika s ohledem na jeho významný aditivní antihypertenzní účinek [4,8].

Betablokátory obecně nejsou dle současných názorů [4,8] vhodné u porušené glukózové tolerance vzhledem k potenciálnímu zhoršení inzulinové senzitivity a zvýšenému riziku vzniku diabetes mellitus. Jedná se však o velmi heterogenní skupinu a některé BB (např. nebivolol) jsou prokazatelně metabolicky neutrální až pozitivní, a mohou se tak podávat na základě současných guidelines i osobám s hypertenzí a s diabetes mellitus [8].

Betablokátory jsou u diabetiků (i non-diabetiků) výhodné v kombinační 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 diabetes mellitus 2. typu vedla malá dávka spironolaktonu (25 mg) jako 4. lék k významnému aditivnímu antihypertenznímu účinku oproti placebo [9].

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 2. generace). V terapii hypertenze v této skupině preferujeme látky 2. generace (rilmenidin, moxonidin), které mají nižší výskyt vedlejších účinků ve srovnání s 1. generací (metyldopa, klonidin, guanfacin). Alfa-blokátory je možné rovněž přidat do kombinační léčby hypertenze u diabetu v případě závažnější hypertenze, neboť tyto látky jsou metabolicky neutrální.

Antidiabetika a krevní tlak

Glifloziny jako nová třída antidiabetik mírně snižují krevní tlak na rozdíl od dalších tříd diabetických léků. Průměrné

snížení klinického TK se pohybuje kolem 4–5/2–3 mm Hg. Mechanismus antihypertenzního působení je dán nejspíše diuretickým účinkem (blokáce zpětného vstřebávání glukózy v ledvinných nefronech s následnou osmotickou diurézou). Podle některých zpráv mohou glifloziny snižovat i tuhost stěny velkých tepen. Efekt gliflozinů je aditivní k působení antihypertenziv. Podle nedávné studie EMPA-REG OUTCOME mohou glifloziny (empagliflozin) snižovat riziko celkové i KV mortality.

Je zajímavé, že výsledky této studie byly obdobné jako výsledky studie SPRINT. Ani v jedné z těchto studií nedošlo k ovlivnění cévních mozkových příhod a infarktů myokardu. Empagliflozin je v současnosti nákladný lék a má závažné nežádoucí účinky asi u 10 % pacientů (urogenitální infekce).

Co bylo již známo o této problematice před uveřejněním švédské práce

- hypertenze je nejdůležitější rizikový faktor pro mortalitu a kardiovaskulární onemocnění celosvětově
- pacienti s onemocněním diabetes mellitus vykazují zvýšené riziko kardiovaskulárních chorob a často mívají současně také hypertenzi
- antihypertenzní léčba snižuje riziko kardiovaskulárních chorob u pacientů s diabetem, ale optimální hodnota krevního tlaku je předmětem diskuse

Co tato švédská studie přináší navíc

- u pacientů s diabetem a systolickým tlakem > 140 mm Hg je antihypertenzní léčba spojena se snížením rizika mortality a kardiovaskulární choroby
- u pacientů s diabetem a systolickým tlakem < 140 mm Hg je však antihypertenzní léčba spojena se zvýšeným rizikem kardiovaskulárního úmrtí
- interakce mezi systolickým tlakem před léčbou a při léčbě je významná

Literatura

1. Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2016; 52: i717. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1136/bmj.i717>>.
2. Cushman WC, Evans GW, Byington RP et al. [ACCORD Study Group]. Effect of intensive blood pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362(17): 1575–1585.
3. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NE 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 multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9489): 895–906.

4. 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.

5. 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.

6. 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.

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

8. 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 Hypertens* 2013; 31(7): 1281–1357.

9. 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.

10. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. [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.

11. Staessen JA, Thijs L, Fagard R et al. [Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators]. Effects of immediate versus delayed antihypertensive therapy outcome in the Systolic Hypertension in Europe Trial. *J Hypertension* 2004; 22(4): 847–857.

12. Widimský J. Studie SPRINT. Randomizovaná studie porovnávající intenzivní oproti standardní kontrole systolického krevního tlaku. *Vnitř Lék* 2016; 62(1): 44–47.

13. [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.

14. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK et al. [SPRINT Research Group]. A randomized trial of intensive versus standard blood pressure control. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2103–2116.

15. Zinman B, Wanner CH, Lachin JM et al. [EMPA-REG OUTCOME]. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117–2128.

prof. MUDr. Jiří Widimský, DrSc., FESC, FCMA, FAHA, FESH
✉ widimsky@seznam.cz

Klinika kardiologie IKEM, Praha
www.ikem.cz

Doručeno do redakce 12. 3. 2016

Přijato po recenzi 5. 4. 2016