

Kontrola ciśnienia tętniczego u chorych z cukrzycą w ocenie diabetologa — czy dobór leków hipotensyjnych ma znaczenie?

Cukrzyca jest jednym z najważniejszych czynników indukujących rozwój chorób układu sercowo-naczyniowego. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego u chorych z cukrzycą jest dwukrotnie większa niż u osób bez cukrzycy [1] i nierzadko wyprzedza ujawnienie się upośledzonej tolerancji glukozy [2]. Fakt zwiększonej chorobowości ma zatem istotne znaczenie kliniczne, nie tylko ze względu na konieczność wczesnego rozpoczęcia leczenia hipotensyjnego u tych chorych, ale także ze względu na to, że obecność nadciśnienia tętniczego predysponuje do rozwoju i progresji późnych powikłań [3]. Co więcej, współistnienie nadciśnienia tętniczego i cukrzycy prowadzi do wzrostu ryzyka zgonu sercowego, zastoinowej niewydolności serca oraz udaru mózgu.

Normalizacja ciśnienia tętniczego opóźnia rozwój i progresję powikłań, a także zmniejsza śmiertelność [4–6]. W badaniu *Hypertension Optimal Treatment* (HOT) ryzyko poważnych incydentów sercowo-naczyniowych u osób z rozkurczowym ciśnieniem tętniczym (DBP, *diastolic blood pressure*) ≤ 80 mm Hg było o połowę mniejsze w porównaniu z grupą chorych, w której docelową wartością DBP były wartości ≤ 90 mm Hg [4]. W badaniu *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) dzięki skuteczniej-

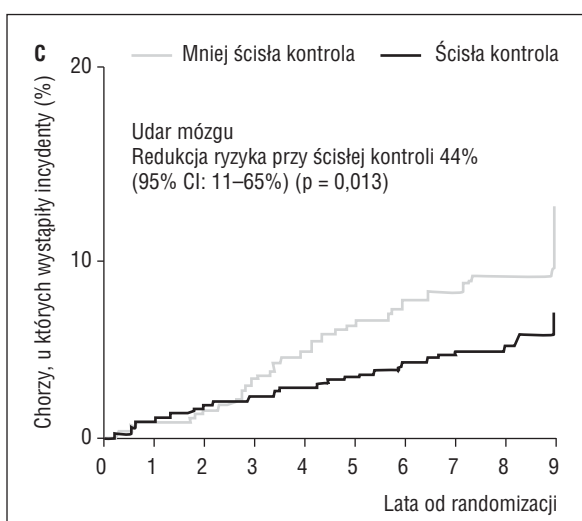
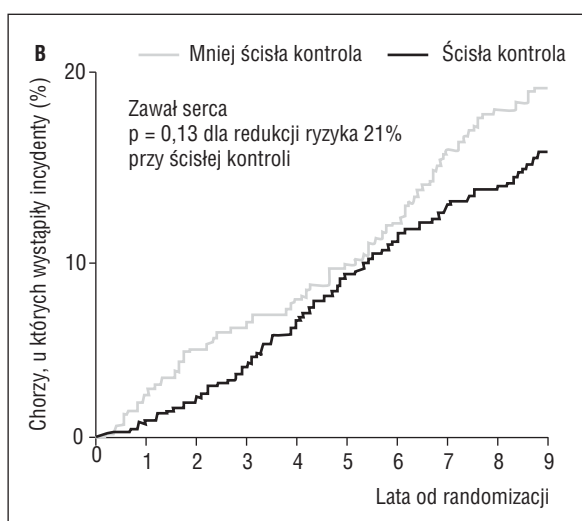
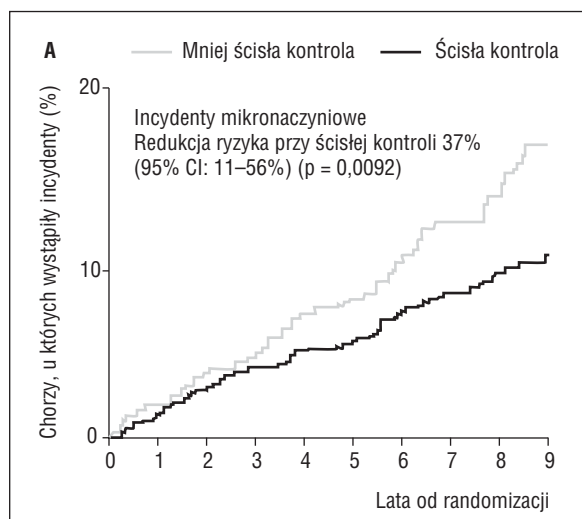
szej kontroli ciśnienia tętniczego (średnie osiągnięte ciśnienie 144/82 vs. 154/87 mm Hg) u chorych z cukrzycą o 32% zmniejszyła się śmiertelność, o 44% — częstość udarów, o 21% — zawałów serca, o 56% — niewydolności serca i o 37% — powikłań mikronaczyniowych [5] (ryc. 1). Skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP, *systolic blood pressure*) powyżej 160 mm Hg wiązało się z dwukrotnie większą liczbą powikłań niż poniżej 120 mm Hg. W badaniu *Systolic Hypertension in Europeans Study* (Syst-Eur) leczenie antagonistami wapnia spowodowało znaczny spadek liczby incydentów sercowo-naczyniowych, udarów mózgu oraz zgonów sercowo-naczyniowych u chorych z cukrzycą [6].

O ile u chorych z cukrzycą typu 1 nadciśnienie tętnicze jest konsekwencją postępującej nefropatii cukrzycowej, u chorych z cukrzycą typu 2 zaburzenie to ma najczęściej charakter pierwotny i w większości przypadków współistnieje z innymi elementami zespołu metabolicznego. Dobór leku hipotensyjnego ma zatem istotne znaczenie nie tylko z punktu widzenia klinicznego, ale również ze względu na ryzyko, jakim obarczeni są chorzy. Mimo odrębności patofizjologicznych, klinicznych i epidemiologicznych zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym towarzyszącym cukrzycy nie różnią się istotnie od ogólnych zaleceń postępowania w tej chorobie. Wyjątek stanowi większa radykalizacja celów leczenia hipotensyjnego, ponieważ obecnie obowiązujące standardy zakładają obniżanie ciśnienia tętniczego do najniższych wartości tolerowanych przez chorego. Wykazano bowiem, że przekroczenie wartości ciśnienia 115/75 mm Hg podwaja ryzyko chorób ser-

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Krzysztof Strojek
Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii
Śląskiej Akademii Medycznej
ul. 3-go Maja 13/15
41-800 Zabrze



Copyright © 2006 Via Medica, ISSN 1428-5851



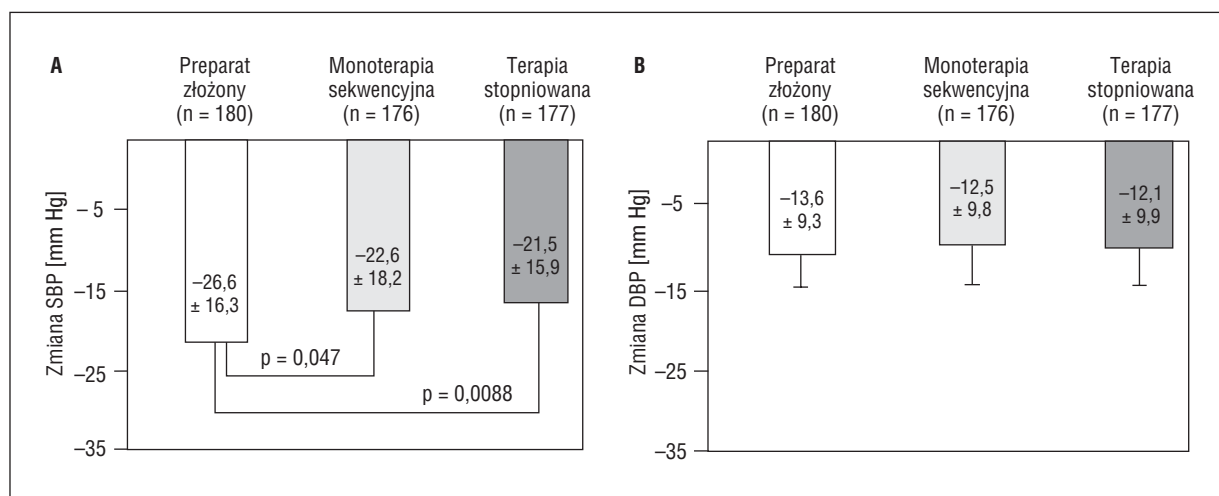
Rycina 1. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające odsetek chorych, u których wystąpiły mikronaczyniowe punkty końcowe (głównie fotokoagulacja siatkówki) (A), zawał serca zakończony zgonem i niezakończony zgonem (B) lub udar mózgu zakończony zgonem lub niezakończony zgonem (C)

cowo-naczyniowych [7]. Wybór leku hipotensyjnego — nie zawsze prosty i jednoznaczny — powinien także uwzględniać schorzenia współistniejące, w tym przede wszystkim obecność późnych powikłań cukrzycy. Mimo że jednym z najważniejszych wyznaczników późnych powikłań cukrzycy jest hiperglikemia, układ renina–angiotensyna–aldosteron również przyczynia się do rozwoju i progresji zmian narządowych. Z tego względu inhibitory konwertazy angiotensyny II (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) zalecane są jako leki pierwszego rzutu w leczeniu nadciśnienia tętniczego u chorych z cukrzycą [7]. Leki te istotnie zmniejszają ryzyko zawału serca, udaru oraz zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych [8]. Co więcej, udowodniono, że stosowanie inhibitorów ACE u chorych z cukrzycą wiąże się z istotnym zmniejszeniem wydalania albumin z moczem oraz rozwoju schyłkowej niewydolności nerek [9–11]. Poza działaniem nefroprotekcijnym inhibitory ACE wykazują działanie kardioprotekcyjne, przejawiające się poprawą czynności lewej komory serca oraz zmniejszeniem jej przerostu [12].

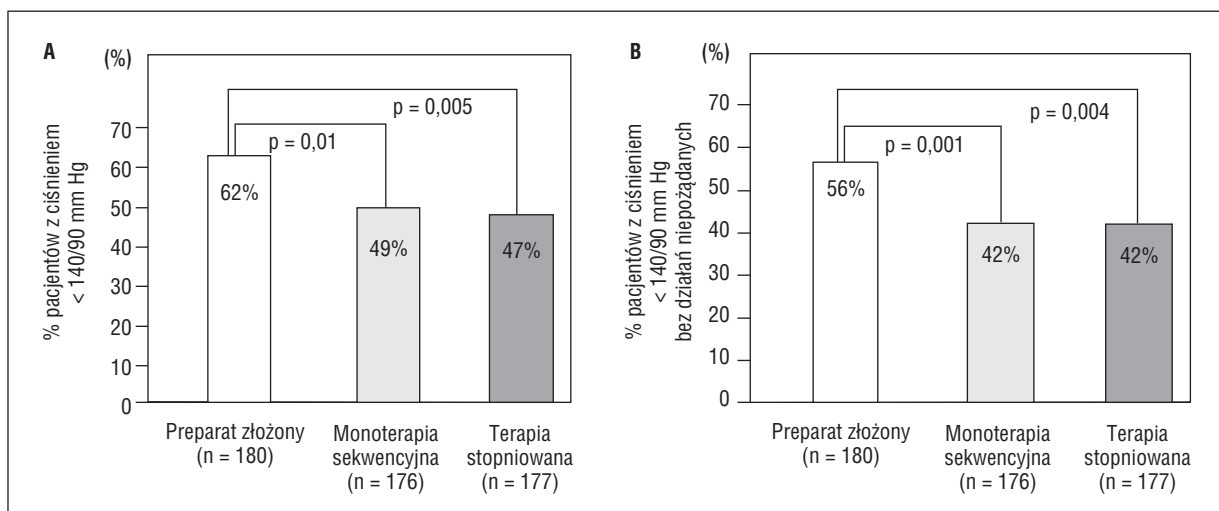
Niestety, niezależnie od początkowego wyboru leku hipotensyjnego, u większości chorych z cukrzycą monoterapia jest niewystarczająca do uzyskania i trwałego utrzymania pożądanych wartości ciśnienia tętniczego [4, 13]. W badaniu HOT niemal 70% chorych wymagało podaży 3 lub 4 leków hipotensyjnych [4]. Brak normalizacji ciśnienia tętniczego w trakcie terapii wymusza na lekarzu prowadzącym stopniowe zwiększanie dawki leku, zmianę leku bądź dołączenie kolejnego preparatu. Mourad i wsp. porównali skuteczność i bezpieczeństwo 3 różnych strategii pierwszego rzutu leczenia nadciśnienia tętniczego (w czasie 9 miesięcy terapii), z zastosowaniem:

- preparatu złożonego pierwszego rzutu peryndopryl/indapamid (2 mg/0,625 mg), z możliwością zwiększenia dawki leku;
- monoterapii sekwencyjnej (atenolol, następnie losartan i ostatecznie amlodypina — decyzje dotyczące zmiany preparatu na inny podejmowano na podstawie wartości ciśnienia tętniczego uzyskiwanych podczas obserwacji);
- walsartanu w dawce początkowej 40 mg, zwiększanej w razie konieczności do 80 mg, a przy braku efektu hipotensyjnego — w połączeniu z hydrochlorotiazylem (tzw. terapia stopniowana) [14].

Autorzy badania wykazali, że rozpoczynanie terapii hipotensyjnej od leku złożonego pierwszego rzutu peryndopryl/indapamid pozwala na norma-



Rycina 2. Zmiany ciśnienia tętniczego skurczowego (A) i rozkurczowego (B) w poszczególnych grupach terapeutycznych po 9 miesiącach obserwacji [14]



Rycina 3. Odsetek chorych, u których doszło do normalizacji ciśnienia tętniczego w trakcie obserwacji (< 140/90 mm Hg) (A). Odsetek chorych, wykazujących normalizację ciśnienia tętniczego w trakcie obserwacji bez występowania działań niepożądanych (B) [14]

lizację ciśnienia tętniczego u istotnie większej liczby chorych w porównaniu z grupą leczoną w sposób sekwencyjny lub z grupą leczoną jednym lekiem w stopniowo zwiększanej dawce (terapia stopniowana) (ryc. 2). Ponadto, w badanych grupach nie zaobserwowano różnic w liczbie działań niepożądanych leków hipotensyjnych (ryc. 3). Jednak odsetek chorych, u których osiągnięto skuteczną kontrolę ciśnienia tętniczego bez jednoczesnego występowania jakichkolwiek objawów niepożądanych związanych ze stosowaną terapią, był istotnie większy w grupie leczonych peryndoprylem/indapamidem. Wydaje się więc, że połączenie

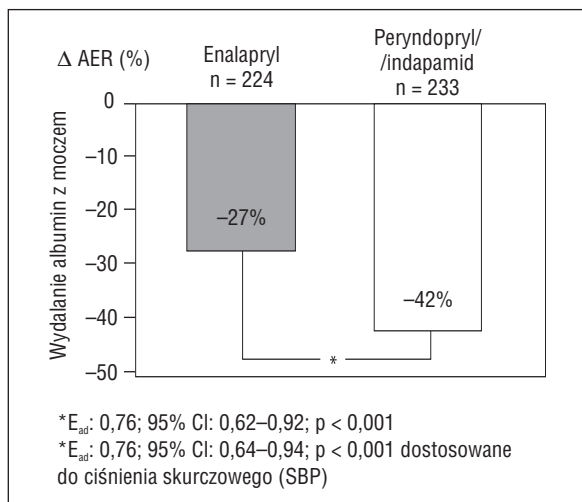
peryndopryl/indapamid w terapii pierwszego rzutu nadciśnienia tętniczego może przynieść dodatkowe korzyści w porównaniu z tradycyjnymi schematami leczenia.

Przez wiele lat znaczenie w doborze leków stosowanych w nadciśnieniu tętniczym współistniejącym z cukrzycą przypisywano ich działaniu metabolicznemu. Sugestie dotyczące wpływu na zaburzenia metaboliczne powodowały, że przez wiele lat leki moczopędne nie były chętnie stosowane przy współistniejącej cukrzycy. Wykazywano bowiem, że zwiększają one insulinooporność oraz mogą nasilać zaburzenia lipidowe już współistniejące z cukrzycą.

Przekonanie o niekorzystnym wpływie metabolicznym diuretyków pochodzi z wczesnych badań, w których stosowano duże dawki tiazydów. Jednak w późniejszych obserwacjach potwierdzono korzystne działanie leków moczopędnych w leczeniu nadciśnienia tętniczego zarówno u chorych z cukrzycą, jak i bez niej [15]. Indapamid będący diuretykiem tiazydopodobnym charakteryzuje się również działaniem nefroprotektynym. Potwierdzeniem tego są wyniki badania *Natrilix SR versus Enalapril Study in Type 2 diabetic hypertensives with microalbuminuria* (NESTOR), w którym wykazano, że stosowanie indapamidu SR istotnie i porównywalnie z inhibitorem ACE zmniejsza wydalanie albumin u chorych z cukrzycą typu 2 [16]. W innym wieloośrodkowym, randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu *Preterax in Albuminuria Regression: PREMIER* oceniano wpływ leczenia preparatem złożonym pierwszego rzutu peryndopryl/indapamid (2 mg/0,625 mg) na wydalanie albumin z moczem w porównaniu z monoterapią z zastosowaniem enalaprylu w dawce 10 mg/dobę [17]. Badaniem objęto 481 chorych z cukrzycą typu 2 ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym i albuminurią w przedziale od 20–500 $\mu\text{g}/\text{min}$. Po 12 tygodniach, w zależności od wartości ciśnienia tętniczego, dawki przyjmowanych leków zwiększano do: maksymalnie 8 mg peryndoprylu/2,5 mg indapamidu oraz 40 mg enalaprylu. I chociaż oba rodzaje terapii spowodowały redukcję ciśnienia tętniczego oraz albuminurii, to terapia skojarzona peryndoprylu z indapamidem wiązała się ze znamienne większym ob-

nizieniem ciśnienia tętniczego (SBP $-3,0$ [95% CI: $-5,6; -0,4$], $p = 0,012$; DBP $-1,5$ [95% CI: $-3,0; -0,1$], $p = 0,019$), jak również istotnie większym spadkiem wydalania albumin (-42% [95% CI: $-50\%; -33\%$] *vs.* -27% [95% CI: $-37\%; -16\%$]) (ryc. 4). Wyraźnie większa redukcja albuminurii utrzymywała się po modyfikacji dawki leków w zależności od średniej wartości ciśnienia tętniczego. Należy podkreślić, że między obiema grupami nie stwierdzono różnic w zakresie modyfikacji leczenia hipoglikemizującego, dokonywanych w trakcie trwania badania, co sugeruje, że działanie metaboliczne było niewielkie. Wydaje się więc, że zastosowanie preparatu złożonego peryndopryl/indapamid jako terapii pierwszego rzutu pozwala na większą redukcję albuminurii niż monoterapia enalaprylem. Innym badaniem potwierdzającym bardziej korzystny efekt stosowania preparatu złożonego peryndopryl/indapamid w porównaniu z monoterapią opartą na inhibitorze ACE na zmniejszenie lub zapobieganie powikłaniom narządowym nadciśnienia tętniczego, a zwłaszcza przerostowi lewej komory (LVH, *left ventricular hypertrophy*), było randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby badanie *Perindopril/Indapamide in a Double-blind Controlled Study Versus Enalapril in Left Ventricular Hypertrophy* (PICXEL) [18]. Kryteria włączenia stanowiły wskaźnik masy lewej komory (LVM, *left ventricular mass index*) powyżej $120 \text{ g}/\text{m}^2$ u mężczyzn i powyżej $100 \text{ g}/\text{m}^2$ u kobiet oraz wartości SBP mieszczące się w przedziale 140–209 mm Hg. Chociaż w obu grupach — leczonej enalaprylem i leczonej połączeniem peryndoprylu z indapamidem — uzyskano znamienne redukcję ciśnienia tętniczego oraz zmniejszenie LVMI, bardziej istotne obniżenie ciśnienia tętniczego, a także LVMI obserwowano w grupie leczonej preparatem złożonym peryndopryl/indapamid. Wykazano również, że liczba chorych wymagających w trakcie obserwacji zwiększenia dawek badanych leków hipotensyjnych była istotnie wyższa w grupie leczonej enalaprylem niż w grupie leczonej lekiem złożonym peryndopryl/indapamid. W czasie obserwacji nie zaobserwowano różnic w liczbie generowanych działań niepożądanych między grupami.

Podsumowując, skuteczna normalizacja ciśnienia tętniczego zmniejsza śmiertelność i ryzyko powikłań cukrzycy w stopniu równym normalizacji glikemii. Inhibitory ACE wykazują działanie ochronne, dodatkowo zmniejszając ryzyko powikłań. U pacjen-



Rycina 4. Zmiany wartości albuminurii w zależności od stosowanego leczenia u chorych na cukrzycę typu 2

tów z cukrzycą uzyskanie pełnej normalizacji ciśnienia tętniczego jest możliwe przy terapii wielolekowej. Zastosowanie leków moczopędnych w drugim rzucie poprawia efektywność terapii. Wydaje się, że koncepcja rozpoczynania leczenia nadciśnienia tętniczego preparatem złożonym z inhibitora ACE i diuretyku u tych chorych jest wartościową opcją terapeutyczną.

Piśmiennictwo

1. Wiseman M., Viberti G., Mackintosh D., Jarrett R.J., Keen H. Glycaemia, arterial pressure and micro-albuminuria in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1984; 26 (6): 401–405.
2. Thomas G.N., Schooling C.M., McGhee S.M. i wsp. Identification of factors differentially associated with isolated impaired fasting glucose and isolated post-load impaired glucose tolerance: the Hong Kong Cardiovascular Risk Factor Study. *Eur. J. Endocrinol.* 2006; 155 (4): 623–632.
3. Lurbe E., Redon J., Kesani A. i wsp. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347 (11): 797–805.
4. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. i wsp. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351 (9151): 1755–1762.
5. UKPDS. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *UKPDS 38. BMJ* 1998; 317: 703–713.
6. Tuomilehto J., Rastenyte D., Birkenhager W.H. i wsp. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. N. Engl. J. Med.* 1999; 340 (9): 677–684.
7. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2005. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Doświadczalna i Kliniczna* 2004; 6, supl. E.
8. Yusuf S., Sleight P., Pogue J., Bosch J., Davies R., Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *The Heart*

Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (3): 145–153.

9. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. i wsp. Collaborative Study Group. 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.

10. Ravid M., Brosh D., Levi Z., Bar-Dayyan Y., Ravid D., Rachmani R. Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 1998; 128: 982–988.

11. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P., Rohde R.D. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 1456–1462.

12. Gustafsson I., Torp-Pedersen C., Kober L. i wsp. Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril on mortality and morbidity in diabetic patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. *Trace Study Group. J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34: 83–89.

13. Dickerson J.E., Hingorani A.D., Ashby M.J. i wsp. Optimisation of antihypertensive treatment by crossover rotation of four major classes. *Lancet* 1999; 353: 2008–2013.

14. Mourad J.-J., Waeber B., Zannad F. i wsp. Comparison of different therapeutic strategies in hypertension: a low-dose combination of perindopril/indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped-care approach. *J. Hypertens.* 2004; 22 (12): 2379–2386.

15. Curb J.D., Pressel S.L., Cutler J.A. i wsp. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. JAMA* 1996; 276: 1886–1892.

16. Marre M., Puig J.G., Kokot F. i wsp. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J. Hypertens.* 2004; 22 (8): 1613–1622.

17. Mogensen C.E., Viberti G., Halimi S. i wsp. Effect of Low-Dose Perindopril/Indapamide on Albuminuria in Diabetes. *Preterax in Albuminuria Regression: PREMIER. Hypertension* 2003; 41: 1063–1071.

18. Dahlöf B., Gosse P., Gueret P. i wsp. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study. *J. Hypertens.* 2005; 23: 2063–2070.