Liliana Majkowska

Klinika Endokrynologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Przemiany Materii PAM

Wpływ leczenia nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę typu 2 na rozwój powikłań o typie makroangiopatii — wyniki dużych badań interwencyjnych

Antihypertensive Treatment and Macrovascular Complications in Type 2 Diabetes — Results of Large Clinical Trials

Summary

Diabetes mellitus doubles the risk of cardiovascular disease. Hypertension is present in 80% of type 2 diabetic patients and substantialy accounts for increased cardiovascular morbidity and mortality. Benefits of blood pressure reduction and influence of different antihypertensive treatment on the frequency of macrovascular diabetes complications had remained uncertain until results of large clinical trials have been published. Trials UKPDS, SHEP, Syst-Eur and HOT have shown that reduction of blood pressure in type 2 diabetes significantly reduces incidence of macrovascular complications, and effects are the greater the lower blood pressure values are achived. Clinical benefits of blood pressure lowering are more evident in hypertensive diabetics than in hypertensive subjects without diabetes but to achive proper antihypertensive effect three drugs therapy usually needed. Comparative trials UKPDS, CAPPP, ABCD, FACET and HOPE have revealed that ACE inhibitors, given to hypertensive type 2 diabetics may provide special advantage to prevent macrovascular complications in addition to blood pressure control. For that reason ACE inhibitors seem to be superior to other antihypertensive agents in this group of patients. According to LIFE trial the similar beneficial effect of blockade of angiotensin II with selective angiotensin II receptor antagonist can be assumed.

key words: type 2 diabetes, macrovascular complications, cardiovascular disease, hypertension, prospective antihypertensive trials

Arterial Hypertension 2002, vol. 6, no 3, pages 205–215.

Nadciśnienie tętnicze u chorych na cukrzycę — skala problemu

Cukrzycę określa się niekiedy chorobą wielu naczyń, ponieważ w jej przebiegu dochodzi do rozwoju powikłań naczyniowych o typie mikro- i makroangiopatii, które stanowią o stopniu ciężkości tego schorzenia. W rozwoju powikłań naczyniowych bierze udział między innymi nadciśnienie tętnicze, występujące u chorych na cukrzycę niezwykle często. Skala problemu jest ogromna, ponieważ częstość występowania nadciśnienia tętniczego w cukrzycy jest zazwyczaj niedoszacowana, a udział nadciśnienia tętniczego w rozwoju powikłań naczyniowych, jak również możliwości interwencyjne — niedoceniane. Dotyczy to zwłaszcza cukrzycy typu 2, często przebiegającej bezobjawowo lub skąpoobjawowo, i dlatego traktowanej błędnie jako choroba łagodna. Podobnie jest z powikłaniami o typie makroangio-

Adres do korespondencji: dr hab. med. Liliana Majkowska
Klinika Endokrynologii, Nadciśnienia Tętniczego
i Chorób Przemiany Materii PAM
ul. Arkońska 4, 71–455 Szczecin
tel.: (091) 454–14–68, faks: 454–19–16

Copyright © 2002 Via Medica, ISSN 1428–5851

patii, które często niewłaściwie traktuje się jako odrębne choroby, niezwiązane z cukrzycą.

Częstość występowania nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę jest 2-krotnie większa niż u osób bez cukrzycy [1]. Powtarzające się w piśmiennictwie dane na temat częstości nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę (40–60%) są zwykle zaniżone, ponieważ pochodzą z badań, w których nadciśnienie tętnicze rozpoznawano na podstawie wyższych niż obecnie wartości ciśnienia tętniczego. W cukrzycy typu 1 nadciśnienie tętnicze wykazuje wyraźny związek z nefropatią cukrzycową — wzrost ciśnienia następuje w chwili pojawienia się mikroalbuminurii. Nadciśnienie tętnicze u chorych na cukrzycę typu 2 ma zazwyczaj cechy nadciśnienia tętniczego pierwotnego, choć pewną rolę odgrywa także nefropatia cukrzycowa. Występuje ono u zdecydowanej większości chorych, często jest obecne już w chwili rozpoznania cukrzycy lub może nawet ją wyprzedzać [2].

W badaniu UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) częstość nadciśnienia tętniczego, oceniana w grupie 4297 osób ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2, wynosiła 38%, jednak jako kryterium diagnostyczne przyjęto w tym badaniu wartości ciśnienia skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*) ≥ 160 mm Hg i/lub rozkurczowego (DBP, *diastolic blood pressure*) ≥ 90 mm Hg [3]. Według aktualnie obowiązujących wytycznych WHO, dotyczących rozpoznawania nadciśnienia tętniczego, odsetek ten byłby znacząco większy [4].

Częstość nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę, zgodnie z wcześniejszymi kryteriami WHO (SBP ≥ 160 mm Hg, DBP ≥ 95 mm Hg) i z aktualnie obowiązującymi kryteriami rozpoznawania nadciśnienia tętniczego (SBP ≥ 140 mm Hg, DBP≥ 90 mm Hg), oceniali badacze duńscy [5]. Częstość nadciśnienia tętniczego w grupie 957 chorych na cukrzycę typu 1 wynosiła zgodnie z wcześniejszymi kryteriami 26%, zaś według aktualnie obowiązujących wytycznych — 51%. Wśród 549 chorych na cukrzycę typu 2 częstość nadciśnienia tętniczego oceniono odpowiednio na 61% i 80%. Obserwowano wyraźną zależność między obecnością nadciśnienia tętniczego a występowaniem nefropatii cukrzycowej. W cukrzycy typu 1 częstość nadciśnienia tętniczego u osób z normoalbuminurią wynosiła 42%, u chorych z mikroalbuminurią — 52%, u chorych z makroalbuminurią — 79%. U chorych na cukrzycę typu 2 nadciśnienie tętnicze występowało odpowiednio u 71%, 90% i 93% badanych. Wyniki te wskazują wyraźnie, że także w cukrzycy typu 2 obecność nefropatii istotnie wpływa na częstość nadciśnienia tętniczego [5] (tab. I).

Wiadomo, że w całej populacji ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej, udaru mózgu, innych schorzeń układu sercowo-naczyniowego i niewydolności nerek zwiększa się wraz ze wzrostem ciśnienia tętniczego, a obecność cukrzycy w istotny sposób nasila to ryzyko [4, 6–8]. U chorych na cukrzycę ryzyko zgonu z powodu choroby wieńcowej lub udaru mózgu jest 3-krotnie większe niż u osób bez cukrzycy, zaś nefropatia cukrzycowa jest najczęstszą przyczyną schyłkowej niewydolności nerek. Obecność nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę w istotny sposób zwiększa chorobowość i śmiertelność z powodu schorzeń układu sercowo-naczyniowego [2]. Podwyższone wartości ciśnienia tętniczego wpływają także na progresję nefropatii i retinopatii cukrzycowej [9].

Tabela I. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego w cukrzycy

Table I. Prevalence of hypertension in diabetes

Cukrzyca typu 1	50% chorych
Cukrzyca typu 2	80% chorych

Ponieważ nadciśnienie tętnicze u chorych na cukrzycę występuje tak często, zaś jego obecność wykazuje bardzo wyraźny związek z rozwojem powikłań naczyniowych, interesujące jest, na ile interwencja prowadząca do obniżenia ciśnienia tętniczego zmniejsza ryzyko występowania powikłań naczyniowych. Wiadomo od lat, że skuteczne obniżenie podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego zapobiega rozwojowi oraz hamuje progresję nefropatii cukrzycowej. Metaanaliza dziewięciu różnych badań klinicznych, której wyniki opublikowano niedawno, w przekonujący sposób dowodzi, że pogorszenie czynności nerek jest tym mniejsze, im niższe wartości ciśnienia tętniczego udaje się osiągnąć i utrzymać w trakcie leczenia [10]. Wpływ obniżenia ciśnienia tętniczego na rozwój powikłań o typie makroangiopatii (udary, choroba wieńcowa, zawał serca, miażdżyca kończyn dolnych itp.) do niedawna pozostawał niejasny. Duże badania interwencyjne, obejmujące chorych z cukrzycą typu 2 i nadciśnieniem tętniczym, których wyniki opublikowano w ostatnich latach, przyniosły niezwykle ciekawe dane dotyczące tego zagadnienia.

Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca — wyniki badań interwencyjnych

Poniżej przedstawiono i omówiono wyniki badań interwencyjnych, przeprowadzonych u chorych na cukrzycę typu 2, w których oceniano wpływ leczenia hipotensyjnego na rozwój powikłań o typie makro-

angiopatii. Spośród wielu badań opublikowanych w ostatnich latach do analizy wybrano jedynie te, które spełniały określone kryteria, zapewniające jak największą wiarygodność danych. Kryteria doboru były następujące: zastosowanie randomizacji przy prowadzeniu badania, odpowiednio duża liczebność grup badanych, odpowiednio długi, przynajmniej 2-letni okres obserwacji, a także wyraźnie zdefiniowane kryteria oceny odpowiadające powikłaniom o typie makroangiopatii (tab. II).

W pierwszej części analizy omówiono badania UKPDS, SHEP (*Systolic Hypertension in the Elderly Program*), Syst-Eur (*Systolic Hypertension in Europe Trial*) i HOT (*Hypertension Optimal Treatment Study*), w których wykazano wpływ obniżenia ciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę na częstość schorzeń układu sercowo-naczyniowego (tab. III). W drugiej części analizie poddano badania UKPDS, CAPPP (*Captopril Prevention Project*), ABCD (*Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes*), FACET (*Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Event Trial*), HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*) i LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint reduction*), w których porównywano wpływ różnych grup leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego, na częstość powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego (tab. IV).

Wpływ obniżenia ciśnienia tętniczego na rozwój powikłań o typie makroangiopatii

Już na wstępie należy podkreślić, że omówione poniżej badania dotyczą wpływu obniżenia ciśnienia tętniczego na rozwój powikłań naczyniowych cukrzycy. Metodyka prowadzenia przedstawionych badań nie pozwala na wyciąganie wniosków dotyczących wpływu określonej grupy leków hipotensyjnych na zapobieganie powikłaniom naczyniowym, mimo, że w literaturze spotyka się taką interpretację czy może raczej „nadinterpretację".

W badaniu **UKPDS** spośród 4297 chorych na cukrzycę typu 2, włączonych do badania, wyodrębniono grupę 1148 osób z nadciśnieniem tętniczym, które losowo przydzielono albo do grupy w której docelowe wartości ciśnienia tętniczego wynosiły < 150/ /85 mm Hg (tzw. leczenie intensywne) albo do grupy z wartościami docelowymi < 180/105 mm Hg

Tabela II. Kryteria doboru badań klinicznych poddanych analizie

Table II. Criteria of inclusion of clinical trials for analysis

Kryteria doboru badań klinicznych poddanych analizie:

- randomizacja
- odpowiednio duża liczebność grup badanych
- przynajmniej 2-letni okres obserwacji
- wyraźnie zdefiniowane punkty końcowe, odpowiadające powikłaniom o typie makroangiopatii

Tabela III. Badania oceniające wpływ obniżenia ciśnienia tętniczego na częstość schorzeń układu sercowo-naczyniowego u chorych na cukrzycę typu 2

Table III. Clinical trials assessing influence of blood pressure reduction on cardiovascular events in type 2 diabetes.

Badanie	Liczebność	Czas obserwacji (lata)
UKPDS	1148	8,4
SHEP	583	4,5
Syst-Eur	492	2,0
HOT	1500	3,8

Tabela IV. Badania oceniające wpływ różnych grup leków hipotensyjnych na występowanie powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego u chorych na cukrzycę typu 2

Table IV. Comparative trials assessing influence of different antihypertensive drugs on cardiovascular events in type 2 diabetes

Badanie	Liczebność	Czas obserwacji (lata)	Stosowane leki
UKPDS	750	8,4	Kaptopril *vs.* atenolol
CAPPP	572	5,0	Kaptopril *vs.* hydrochlorotiazid, β-bloker
ABCD	470	5,0	Enalapril *vs.* nisoldipina
FACET	380	3,5	Fosinopril *vs.* amlodipina
HOPE	3500	4,5	Ramipril *vs.* placebo
LIFE	1195	4,7	Losartan *vs.* atendol

(tzw. leczenie konwencjonalne) [3]. Czas obserwacji wynosił około 8,4 lat. Średnie wartości ciśnienia tętniczego osiągnięte w pierwszej grupie wynosiły 144/82 mm Hg, w drugiej grupie — 154/87 mm Hg. Różnica między badanymi grupami wynosiła zatem 10 mm Hg dla SBP i 5 mm Hg dla DBP. Mimo pozornie niedużych różnic wartości ciśnienia zaobserwowano bardzo istotne różnice w zakresie efektów klinicznych. W grupie leczonej intensywnie, porównywanej z grupą leczoną mniej intensywnie, zaobserwowano zmniejszenie częstości zgonów związanych z cukrzycą o 32% oraz zmniejszenie częstości udarów mózgu o 44%. O 37% zmniejszyła się częstość powikłań typu mikroangiopatii, ocenianych na podstawie progresji retinopatii, konieczności przeprowadzenia laseroterapii oraz rozwoju niewydolności nerek. Obniżenie ciśnienia tętniczego w zakresie zmniejszenia częstości powikłań cukrzycowych dało nawet lepszy efekt niż poprawa wyrównania cukrzycy (odsetek hemoglobiny glikowanej HbA_{1c} 7,0% *vs.* 7,9%) [11]. Częstość powikłań naczyniowych była tym mniejsza, im niższe były wartości ciśnienia tętniczego, uzyskane w trakcie leczenia. Wykazano równocześnie, że dla osiągnięcia takich wartości ciśnienia, jakie uzyskano w grupie leczonej bardziej intensywnie, w większości przypadków (60%) konieczne było stosowanie przynajmniej 2 leków hipotensyjnych, a u 29% chorych — 3 lub więcej leków przeciwnadciśnieniowych.

Randomizowane badanie **SHEP** obejmowało grupę 4736 chorych w wieku ≥ 60 lat z izolowanym nadciśnieniem tętniczym skurczowym, których obserwowano przez 5 lat, stosując aktywne leczenie leczenie farmakologiczne lub placebo [12, 13]. Chorych na cukrzycę — 583 osoby — również randomizowano do grupy leczonej farmakologicznie (283 osoby) lub do grupy przyjmującej placebo (300 osób). Celem leczenia było uzyskanie wartości SBP < 160 mm Hg (przy wartościach wyjściowych ≥ 180 mm Hg) bądź obniżenie jego wartości przynajmniej o 20 mm Hg (przy wartościach wyjściowych 160–179 mm Hg). Leczenie rozpoczynano od podawania chlortalidonu w dawce 12,5–25,0 mg. W razie potrzeby dołączano atenolol (25–50 mg), a w wypadku przeciwwskazań do jego stosowania — rezerpinę. Po 5 latach obserwacji wykazano, że wartości ciśnienia tętniczego u chorych leczonych były istotnie niższe niż u nieleczonych. W grupie osób bez cukrzycy różnica wynosiła 12,5 mm Hg dla SBP i 4 mm Hg dla DBP. U chorych na cukrzycę różnica była nieco mniejsza i wynosiła odpowiednio 9,8 mm Hg i 2,2 mm Hg. Stosowane leczenie wywierało korzystny efekt zarówno w całej grupie badanej, jak i u chorych na cukrzycę. W grupie osób bez cukrzycy, aktywnie leczonych hipotensyjnie, porównywanej z grupą przyjmującą placebo, zaobserwowano zmniejszenie śmiertelności całkowitej o 15%, zmniejszenie częstości wszystkich zdarzeń sercowo-naczyniowych o 34%, częstości udarów mózgu — o 38%, częstości epizodów wieńcowych — o 19%. Mimo, iż u chorych na cukrzycę leczonych hipotensyjnie uzyskano mniejszą redukcję ciśnienia tętniczego niż u leczonych osób bez cukrzycy, korzyści w zakresie zmniejszenia śmiertelności oraz częstości zawałów serca i wszystkich epizodów wieńcowych były zdecydowanie większe. Śmiertelność w tej grupie w porównaniu ze śmiertelnością w grupie przyjmującej placebo zmniejszyła się o 26%, częstość epizodów sercowo-naczyniowych była mniejsza o 34%, udarów mózgu — o 22%, epizodów wieńcowych — o 56%. Po 4 latach obserwacji monoterapię z zastosowaniem chlortalidonu prowadzono u 33,3% chorych na cukrzycę i u 54,1% osób bez cukrzycy, leczenie skojarzone chlortalidonem i atenololem otrzymywało odpowiednio 19,4% chorych na cukrzycę i 12,4% chorych bez cukrzycy. We wnioskach autorzy sugerowali, że stosowanie małych dawek diuretyków u starszych osób z izolowanym nadciśnieniem skurczowym może być skuteczne w zapobieganiu schorzeniom układu sercowo-naczyniowego, zarówno u osób bez cukrzycy, jak i u chorych na cukrzycę. Ponieważ w opisanym badaniu wyniki stosowania diuretyku (często w połączeniu z atenololem) odnoszono do grupy otrzymującej placebo, interpretacja taka wydaje się wysoce niewłaściwa, gdyż obserwowane efekty mogły być jedynie wynikiem obniżenia wartości ciśnienia tętniczego. Uwzględniając rodzaj prowadzonego leczenia, można się także zastanawiać, czy lepsze efekty w zakresie zmniejszenia częstości zawałów serca i wszystkich epizodów wieńcowych, obserwowane u chorych na cukrzycę, nie mogą mieć związku z faktem, że mniejszy odsetek tych chorych leczony był wyłącznie chlortalidonem, o którym wiadomo, że może wywierać niekorzystny, sprzyjający miażdżycy efekt metaboliczny.

Badanie **Syst-Eur** objęło 4695 chorych w wieku ≥ 60 lat, z SBP ≥ 160 mm Hg i DBP ≤ 95 mm Hg [14]. Grupa chorych na cukrzycę liczyła 492 osoby. Po randomizacji chorych przydzielano albo do grupy leczonej aktywnie, albo do grupy przyjmującej placebo. Celem leczenia było obniżenie SBP do wartości < 150 mm Hg, lub, przy niższych jego wartościach wyjściowych, obniżenie przynajmniej o 20 mm Hg. Leczenie rozpoczynano od podawania nitrendipiny (10–40 mg), dołączając w razie potrzeby enalapril (5–20 mg), hydrochlorotiazid (12,5–25,0 mg) lub obydwa te leki. Po 2 latach obserwacji stwierdzono, że w grupie chorych bez cukrzycy, aktywnie leczo-

nych hipotensyjnie, uzyskano istotnie niższe wartości ciśnienia tętniczego niż w grupie przyjmującej placebo. Różnica ta wynosiła 10,3 mm Hg dla SBP i 4,5 mm Hg dla DBP. W grupie chorych na cukrzycę, leczonych hipotensyjnie, różnica ciśnienia tętniczego w porównaniu z grupą przyjmującą placebo była mniejsza niż u osób bez cukrzycy i wynosiła 8,6 mm Hg dla SBP i 3,9 mm Hg dla DBP. U leczonych osób bez cukrzycy śmiertelność całkowita zmniejszyła się o 6%, śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych — o 23%, częstość wszystkich epizodów sercowo-naczyniowych była mniejsza o 26%, częstość udarów mózgu — o 38%. U chorych na cukrzycę otrzymujących leczenie zaobserwowano zmniejszenie śmiertelności całkowitej o 55%, śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych — o 76%, częstości wszystkich epizodów sercowo-naczyniowych — o 69%, częstości udarów mózgu — o 73%. Efekty leczenia nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę były pod tym względem znacznie lepsze niż u osób bez cukrzycy, mimo iż wyjściowe wartości ciśnienia tętniczego były zbliżone, a uzyskany efekt hipotensyjny słabszy niż u osób bez cukrzycy. We wnioskach pracy sugerowano, że u starszych osób chorych na cukrzycę, ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym, stosowanie nitrendipiny daje istotne korzyści. Ponieważ w wymienionym badaniu leczenie antagonistami wapnia porównywano ze stosowaniem placebo, a nie innej grupy leków hipotensyjnych, trudno, wbrew intencjom autorów, przesądzać o niewątpliwych korzyściach wynikających ze stosowania tej grupy leków. Wniosek taki, powtarzany także w zupełnie świeżo ukazujących się publikacjach, jest więc nieuzasadniony. Tym bardziej, że nitrendipinę jako wyłączne leczenie otrzymywało jedynie 55,6% badanych, podczas gdy u 27,4% było to leczenie skojarzone z enalaprilem, a 15,5% chorych leczono 3 lekami (nitrendipina, enelapril, hydrochlorotiazid). Korzystny efekt obserwowany w tym badaniu był prawdopodobnie wynikiem samego obniżenia ciśnienia tętniczego, a nie zależał od rodzaju stosowanych leków. Z całą pewnością można natomiast stwierdzić, że wyniki badania Syst-Eur wskazują na fakt, że chorzy na cukrzycę ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym odnoszą z leczenia hipotensyjnego większe korzyści niż chorzy z nadciśnieniem, ale bez cukrzycy. Wykazują one także, jak ważne u chorych na cukrzycę jest właściwe i skuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego.

W ostatnim czasie pojawiły się próby porównania efektów, jakie uzyskano u chorych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą podczas leczenia tiazydami (program SHEP) i antagonistami wapnia (program Syst-Eur), wskazujące na przewagę tych ostatnich [15]. W tak przeprowadzonym porównaniu drugi sposób leczenia wydawał się 2–4 razy bardziej skuteczny pod względem zmniejszenia ryzyka zgonu, wystąpienia udaru mózgu i wszystkich schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Należy jednak pamiętać, że badania prowadzono w dwóch różnych populacjach, a w analizie nie uwzględniono faktu, że w badaniu SHEP stosowano nie tylko tiazydy, ale także β-blokery, zaś w badaniu Syst-Eur leczenie hipotensyjne obejmowało nie tylko nitrendipinę, ale także, u wielu chorych, enalapril i hydrochlorotiazid. Po uwzględnieniu takich zastrzeżeń wyciąganie wniosków dotyczących porównania efektywności leczenia tiazydami i antagonistami wapnia w dwóch wymienionych badaniach nie wydaje się właściwe.

Badanie **HOT** objęło 18 700 chorych w wieku 50—80 lat, z nadciśnieniem tętniczym, u których DBP mieściło się w granicach 100–115 mm Hg [16]. Podgrupa chorych na cukrzycę obejmowała 1501 osób. Celem badania była ocena wartości ciśnienia tętniczego, do jakich należy dążyć, prowadząc leczenie lekami hipotensyjnymi. Chorych randomizowano do jednej z trzech grup: z docelowym DBP ≤ 90 mm Hg, ≤ 85 mm Hg lub ≤ 80 mm Hg. W leczeniu stosowano felodipinę (5 mg), w razie potrzeby dołączając inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) lub β-bloker, następnie zwiększając dawkę felodipiny, ewentualnie stosując jeszcze dodatkowo diuretyk. Okres obserwacji wynosił 3,8 lat. Zaobserwowano, że ryzyko zawałów serca było o 25% mniejsze w grupie z DBP ≤ 85 mm Hg i o 28% mniejsze w grupie z DBP ≤ 80 mm Hg w porównaniu do grupy z DBP ≤ 90 mm Hg.

Nie obserwowano natomiast istotnych różnic między poszczególnymi grupami w zakresie częstości wszystkich incydentów sercowo-naczyniowych, częstości udarów mózgu, śmiertelności całkowitej i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

U osób chorych na cukrzycę efekty skutecznego obniżania ciśnienia tętniczego były zdecydowanie bardziej korzystne. Ryzyko ciężkich incydentów sercowo-naczyniowych u osób z grupy z DBP ≤ 80 mm Hg było o 50% mniejsze niż u osób z DBP ≤ 90 mm Hg, ryzyko udarów mózgowych było o 30% mniejsze. Najmniejszą śmiertelność obserwowano u osób z najniższymi wartościami ciśnienia tętniczego.

Aby osiągnąć docelowe wartości DBP, większość pacjentów wymagała zastosowania terapii skojarzonej. W grupie z docelowym DBP ≤ 90 mm Hg leczenie skojarzone otrzymywało 57%, w grupie z DBP ≤ 85 mm Hg — 65%, w grupie z DBP ≤ 80 mm Hg — 72% badanych. W grupie z najniższymi docelowymi wartościami ciśnienia tętniczego 79% otrzymywało felodipinę, 45% — inhibitory ACE, 32% — β-blokery, 24% — diuretyki. W celu osiągnięcia docelowych wartości DBP

< 80 mm Hg konieczne było stosowanie zazwyczaj 3 różnych leków przeciwnadciśnieniowych.

Wyniki badania HOT, ze względu na bardzo dużą liczebność grupy badanej i stosunkowo długi czas obserwacji, są niezwykle cenne. Podobnie jak wyniki wcześniej cytowanych badań, wskazują one na to, jak ważne u chorych na cukrzycę typu 2 jest skuteczne obniżanie wartości ciśnienia tętniczego.

Z przedstawionych badań wynika, że obniżenie ciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę bardzo istotnie wpływa na zmniejszenie częstości powikłań naczyniowych o typie makroangiopatii. Wyniki dużych badań klinicznych, które przedstawiono powyżej, wskazują wyraźnie, że leczenie nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę typu 2 bardzo skutecznie zmniejsza częstość powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego, a efekty leczenia są tym lepsze, im niższe wartości ciśnienia tętniczego udaje się uzyskać i utrzymać. Niezwykle ważne jest także wynikające z nich spostrzeżenie, iż chorzy z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą odnoszą z leczenia przeciwnadciśnieniowego większe korzyści niż chorzy bez cukrzycy. Wyniki omówionych badań wskazują równocześnie, że aby osiągnąć właściwy efekt hipotensyjny, u zdecydowanej większości chorych konieczne jest stosowanie leczenia skojarzonego — zazwyczaj trzema lekami (tab. V).

Wpływ rodzaju stosowanych leków hipotensyjnych na rozwój makroangiopatii

Poniżej przedstawiono badania, w których oceniano wpływ różnych grup leków hipotensyjnych, stosowanych u chorych na cukrzycę, na rozwój powikłań o typie makroangiopatii. Korzystny efekt stosowania inhibitorów ACE, obserwowany w zakresie hamowania rozwoju i progresji nefropatii cukrzycowej, stał się w dużych badaniach interwencyjnych podstawą porównywania tej grupy leków z innymi lekami hipotensyjnymi, także jeśli chodzi o powikłania w obrębie układu sercowo-naczyniowego.

Tabela V. Wpływ leczenia nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę typu 2 na rozwój powikłań o typie makroangiopatii

Table V. Influence of blood pressure reduction on macrovascular complications in type 2 diabetes.

Wpływ leczenia nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę typu 2 na rozwój powikłań o typie makroangiopatii:

- obniżenie ciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę typu 2 istotnie zmniejsza częstość powikłań o typie makroangiopatii
- efekty są tym lepsze, im niższe wartości ciśnienia tętniczego udaje się uzyskać
- chorzy z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą odnoszą z leczenia przeciwnadciśnieniowego większe korzyści niż chorzy bez cukrzycy
- dla osiągnięcia właściwego efektu hipotensyjnego u chorych na cukrzycę typu 2 konieczne jest zazwyczaj leczenie skojarzone z zastosowaniem 3 leków

Omawiane wcześniej badanie **UKPDS**, oprócz oceny wpływu obniżenia ciśnienia tętniczego na rozwój powikłań cukrzycowych, umożliwiło także porównanie skuteczności i efektywności stosowania β-blokera i inhibitora ACE [17]. Chorych z grupy leczonej bardziej intensywnie randomizowano do leczenia kaptoprilem w dawkach 25–100 mg/d. (400 osób) albo do leczenia atenololem w dawkach 50–100 mg/d. (358 osób). W przypadku braku zadawalającego efektu hipotensyjnego dołączano inny lek (furosemid, nifedipina, metyldopa, prazosyna). W obydwu grupach obserwowano podobny efekt hipotensyjny i ciśnienie tętnicze pod koniec obserwacji wynosiło odpowiednio 144/83 i 143/81 mm Hg. Podobne były także efekty leczenia w zakresie zmniejszania ryzyka makroangiopatii i mikroangiopatii. Wyrównanie cukrzycy i stężenia lipidów było bardzo podobne w obydwu leczonych grupach. Obserwowano natomiast różnicę w zakresie masy ciała. W grupie leczonej atenololem przyrost masy ciała wynosił średnio 3,4 kg, w grupie leczonej kaptoprilem — średnio 1,6 kg.

W randomizowanym badaniu **CAPPP** podjęto próbę oceny wpływu leczenia inhibitorem ACE na śmiertelność i występowanie schorzeń układu sercowo-naczyniowego u chorych z nadciśnieniem tętniczym [18]. Badanie CAPPP objęło 10 985 osób w wieku 25–66 lat z DBP ≥ 100 mm Hg. Chorych randomizowano do jednego z dwóch sposobów leczenia — jedna grupa (wyjściowe ciśnienie tętnicze 161,8/99,8 mm Hg) otrzymywała kaptopril w dawce dobowej 50 mg, druga (wyjściowe ciśnienie tętnicze 159,6/98,1 mm Hg) — β-bloker (atenolol lub metoprolol w dawkach 50–100 mg) lub diuretyk (hydrochlorotiazid 25 mg lub bendrofluazid 2,5 mg), ewentualnie ich skojarzenie. Celem leczenia było uzyskanie wartości DBP < 90 mm Hg. Czas obserwacji wynosił ponad 5 lat. Obydwa sposoby leczenia przeciwnadciśnieniowego były podobnie skuteczne pod względem obniżenia ciśnienia tętniczego w stosunku do wartości wyjściowych. W obydwu grupach SBP obniżyło się o około 15–10 mm Hg, DBP — o około 10–8 mm Hg. W całej badanej grupie nie zaobserwowano przewagi stosowania inhibitora ACE. Częstość zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych była zbliżona, niezależnie od tego, czy chorych leczono kaptoprilem, czy też β-blokerem i diuretykiem. Podobnie było z częstością zawałów serca i wszystkich epizodów sercowych. Udary mózgu występowały natomiast częściej u chorych otrzymują-

cych kaptopril, co miało prawdopodobnie związek z faktem, iż w tej grupie chorych zarówno wyjściowo (różnica śr. ok. 2 mm Hg), jak i w czasie całego okresu obserwacji wartości ciśnienia tętniczego były nieco wyższe. Z innych badań wiadomo, że już różnica 2 mm Hg może odpowiadać za 15-procentowy wzrost ryzyka udaru mózgu i niedokrwiennych epizodów naczyniowo-mózgowych [20]. Interesujące wyniki uzyskano w 572-osobowej podgrupie chorych na cukrzycę. U chorych na cukrzycę wartości ciśnienia tętniczego w grupie zakwalifikowanej do leczenia kaptoprilem oraz w grupie leczonej β-blokerem i diuretykiem były w warunkach wyjściowych bardzo zbliżone (odpowiednio 163,6/97,1 mm Hg i 163,3/97,3 mm Hg). Również częstość udarów mózgu w obydwu wymienionych grupach chorych na cukrzycę była identyczna. Istotne różnice obserwowano natomiast w zakresie innych punktów końcowych. U chorych na cukrzycę leczonych kaptoprilem śmiertelność całkowita zmniejszyła się o 46%, częstość zawałów serca — o 66%, a częstość wszystkich epizodów sercowych była mniejsza o 33% w porównaniu z grupą chorych leczonych β-blokerem i diuretykiem. Wyniki tego badania wskazują na możliwość większych korzyści wynikających ze stosowania inhibitora ACE u chorych z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą cukrzycą niż u osób bez cukrzycy. Jednak ze względu na fakt, że w publikacji zabrakło danych na temat zachowania się wartości ciśnienia tętniczego, wyrównania cukrzycy i stanu gospodarki lipidowej w czasie 5-letniej obserwacji chorych na cukrzycę, u których stosowano inny rodzaj leczenia przeciwnadciśnieniowego, trudno przyjąć tak proste wytłumaczenie obserwowanych różnic. Wymienione czynniki mogły bowiem w istotny sposób wpłynąć na uzyskane efekty.

W randomizowanym badaniu **ABCD**, które objęło grupę 470 chorych na cukrzycę typu 2 z nadciśnieniem tętniczym, porównywano wpływ stosowania antagonisty wapnia, nisoldipiny (długodziałającej pochodnej dihydropirydinowej), stosowanej w dawce 10–60 mg i inhibitora ACE, enalaprilu, podawanego w dawce 5–40 mg [19]. W przypadku utrzymywania się zbyt wysokich wartości ciśnienia tętniczego stosowano dodatkowo metoprolol lub hydrochlorotiazid. Po 5 latach trwania badania zaobserwowano, że ryzyko wystąpienia zawału serca w grupie leczonej nisoldipiną było 5-krotnie większe niż w grupie leczonej enalaprilem (odpowiednio 25 z 235 i 5 z 235 badanych), mimo iż w obydwu grupach wartości SBP i DBP, stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL, stężenia triglicerydów i hemoglobiny glikowanej HbA_{1c} były bardzo zbliżone, zarówno w chwili rozpoczęcia badania, jak i w czasie trwającej 5 lat obserwacji. Wyjściowe stężenie cholesterolu frakcji HDL było nawet nieco niższe w grupie przydzielonej losowo do leczenia enalaprilem. Ponieważ częstość zawałów serca w grupie chorych na cukrzycę leczonych nisoldipiną (10% w okresie 5-letnim) była zbliżona do częstości zawałów obserwowanej zazwyczaj u chorych na cukrzycę (6–14% w okresie 5-letnim), uznano, że różnice stwierdzone w badaniu ABCD są raczej wynikiem protekcyjnego wpływu enalaprilu, a nie efektem szkodliwego działania nisoldipiny. W analizie i interpretacji wyników nie uwzględniono istotnego faktu dotyczącego stosowania w obydwu badanych grupach także innych leków, które dodawano w celu osiągnięcia właściwego efektu hipotensyjnego. I tak, w grupie leczonej enalaprilem, częściej stosowano β-bloker, który otrzymywało 99 chorych, podczas gdy w grupie leczonej nisoldipiną było to 89 osób. U chorych leczonych enalaprilem zdecydowanie częściej — u 119 osób — stosowano także hydrochlorotiazyd, podczas gdy wśród leczonych nisoldipiną były to 93 osoby. Nie można zatem wykluczyć, że właśnie te różnice mogły mieć wpływ na różną częstość zawałów serca w badanych grupach chorych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą.

W badaniu **FACET** chorych na cukrzycę typu 2 i nadciśnienie tętnicze randomizowano do leczenia albo długodziałającym antagonistą wapnia, amlodipiną, albo inhibitorem ACE, fosinoprilem [20]. Czas obserwacji wynosił 3,5 roku. Zaobserwowano, że w grupie leczonej fosinoprilem częstość incydentów sercowo-naczyniowych (zawał serca, hospitalizacja z powodu choroby wieńcowej, udar mózgu) była 2-krotnie mniejsza niż u chorych leczonych amlodipiną (odpowiednio 14/189 i 27/191), mimo iż w grupie otrzymującej amlodipinę, SBP uzyskane w czasie leczenia było istotnie mniejsze. Stężenia cholesterolu frakcji LDL i triglicerydów, stopień wyrównania cukrzycy, a także czynność nerek były w obydwu porównywanych grupach niemal identyczne. U chorych leczonych fosinoprilem odnotowano natomiast wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL. Wyniki badania FACET wskazują na korzystne efekty stosowania inhibitorów ACE w zakresie wpływu na układ sercowo-naczyniowy u chorych na cukrzycę. Interpretacja nie jest jednak zupełnie prosta. Należy bowiem podkreślić, że około 30% chorych zrandomizowanych do grupy leczonej fosinoprilem otrzymywało w celu osiągnięcia właściwego efektu hipotensyjnego amlodipinę, zaś w grupie leczonej amlodipiną 26% chorym podawano fosinopril. Ponadto występowały różnice w częstości stosowania diuretyków — w grupie leczonej fosinoprilem stosowano je u 29%, w grupie leczonej amplodipiną — u 39% chorych.

W opublikowanej ostatnio pracy, będącej metaanalizą cytowanych badań ABCD, FACET i CAPPP stwierdzono, że u chorych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą, leczonych inhibitorami ACE, stwierdzono zmniejszenie częstości wszystkich epizodów sercowo-naczyniowych o 51% oraz zmniejszenie częstości zawałów serca o 63% w porównaniu z chorymi leczonymi innymi lekami, takimi jak antagoniści wapnia, diuretyki czy β-blokery [21]. Nie wykazano natomiast korzystniejszego wpływu leków tej grupy na zmniejszenie częstości udarów mózgu. Dość jednoznaczne, wydawałoby się, wyniki wspomnianej pracy osłabia fakt, że autorzy wyłączyli z analizy badanie UKPDS, które pierwotnie zakwalifikowano do oceny. Decyzję uzasadniono tym, że populacja chorych w tym badaniu odbiegała od populacji ocenianych w pozostałych badaniach, co wydaje się słabym argumentem. Warto podkreślić, że badanie UKPDS obejmowało grupę chorych na cukrzycę znacznie większą pod względem liczebności niż podgrupy chorych w trzech pozostałych badaniach. Miało ono ponadto dobrze zdefiniowane pierwotne punkty końcowe poddano ocenie, odpowiadające bezpośrednio schorzeniom układu sercowo-naczyniowego (w badaniu ABCD pierwotne punkty końcowe dotyczyły nefropatii, w badaniu FACET — gospodarki węglowodanowej i lipidowej) oraz najdłuższy czas obserwacji. Można odnieść wrażenie, że badanie to wyłączono z analizy ze względu na fakt, iż jego wyniki istotnie odbiegały od wyników uzyskanych w pozostałych badaniach.

Kolejne badanie, w którym oceniano lek z grupy inhibitorów ACE pod kątem ewentualnego korzystnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy, niezależnie od obniżenia ciśnienia tętniczego, to badanie **HOPE** [22, 23], które objęło 9297 osób w wieku ≥ 55 lat z grupy dużego ryzyka schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Cukrzycę stwierdzano u 3577 badanych, przy czym był u nich obecny dodatkowo przynajmniej jeszcze jeden czynnik ryzyka lub incydent sercowo-naczyniowy w wywiadzie. Chorych przydzielano losowo do grupy, która otrzymywała ramipril (10 mg/d.) lub do grupy przyjmującej placebo, niezależnie od obecności nadciśnienia tętniczego i jego ewentualnego leczenia w czasie całego okresu obserwacji, trwającego 4,5 roku. W całej badanej grupie stosowanie ramiprilu zmniejszyło częstość zawałów serca o 20%, udarów mózgu — o 32%, zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych — o 26% i śmiertelności całkowitej — o 16%. Ciśnienie tętnicze u chorych na cukrzycę w obydwu obserwowanych podgrupach było wyjściowo bardzo zbliżone i wynosiło, odpowiednio, średnio 141,7/80 mm Hg i 142,3/79,3 mm Hg. W grupie chorych na cukrzycę, otrzymujących ramipril, porównywanej z grupą placebo, zaobserwowano zmniejszenie częstości zawałów serca o 22%, udarów mózgu — o 33%, zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych — o 37% i śmiertelności całkowitej — o 24%. U chorych na cukrzycę leczonych ramiprilem ryzyko wystąpienia jawnej nefropatii było o 24% mniejsze, ryzyko powikłań o typie mikroangiopatii, oceniane na podstawie wystąpienia objawów jawnej nefropatii, konieczności dializoterapii i laseroterapii zmniejszyło się o 16%. Po uwzględnieniu wpływu obniżenia SBP i DBP (różnica ciśnień między grupami pod koniec obserwacji — odpowiednio 2,4 mm Hg i 1,0 mm Hg) korzystny efekt ramiprilu utrzymywał się nadal. Na podstawie wyników tego badania można wywnioskować, że u chorych na cukrzycę stosowanie inhibitora ACE wywiera ochronny wpływ na serce, naczynia i nerki, a efekty jego podawania są korzystniejsze, niż wynikałoby to z samego obniżenia ciśnienia tętniczego.

W ostatnim okresie pojawiły się jednak zarzuty dotyczące tego badania, sugerujące pewną tendencyjność przy losowym wyborze chorych, ponieważ wyjściowo w grupie placebo było więcej przypadków przebytych zawałów serca i innych epizodów wieńcowych, więcej przypadków przerostu mięśnia sercowego, udarów mózgu, chorób naczyń obwodowych, hipercholesterolemii [24]. Mimo iż częstość każdego z tych schorzeń w grupie przyjmującej placebo i w grupie, w której podawano ramipril, nie wykazywała różnic istotnych statystycznie, nie można wykluczyć, iż nadmierne, łączne ich nagromadzenie w grupie placebo, mogło wpłynąć na wyniki osiągnięte pod koniec obserwacji.

Mimo przedstawionych zastrzeżeń wydaje się, że u chorych na cukrzycę typu 2 inhibitory ACE mogą wywierać korzystny efekt, nie tylko jeśli chodzi o hamowanie rozwoju powikłań o typie mikroangiopatii, ale także w zakresie powikłań o typie makroangiopatii. Efekt ten może być niezależny od wpływu hipotensyjnego tej grupy leków. Z tego powodu inhibitory ACE powinny być lekami pierwszego rzutu w leczeniu nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę, choć nie należy zapominać, że najważniejsze jest skuteczne obniżenie ciśnienia tętniczego, a do tego zazwyczaj potrzeba leczenia skojarzonego 2 lub 3 lekami (tab. VI).

Być może korzystne efekty stosowania inhibitorów ACE mają związek z hamowaniem aktywności angiotensyny II, będącej niezależnym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego [25]. Takie przypuszczenie wydają się potwierdzać opublikowane niedawno wyniki badania **LIFE**, w którym porównywano efekty stosowania selektywnego antagonisty receptora t-1 angiotensyny II u chorych na cukrzycę [26]. Badanie objęło 1195 chorych na

Tabela VI. Wybór leku hipotensyjnego u chorych na cukrzycę typu 2

Table VI. The choice of antihypertensive drug in type 2 diabetes.

Wybór leku hipotensyjnego u chorych na cukrzycę typu 2:

- wydaje się, że inhibitory ACE stosowane u chorych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 korzystnie wpływają na powikłania o typie makroangiopatii, niezależnie od efektu hipotensyjnego
- lekami pierwszego rzutu w leczeniu nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę typu 2 są inhibitory ACE, choć należy pamiętać, iż u większości chorych konieczne jest leczenie skojarzenie z innymi lekami
- możliwe, że podobnie korzystne efekty przyniesie leczenie antagonistami receptora angiotensyny

cukrzycę, w zdecydowanej większości typu 2, w wieku 55–80 lat, z nadciśnieniem tętniczym i elektrokardiograficznymi cechami przerostu lewej komory serca. Przed rozpoczęciem badania ciśnienie tętnicze w badanej grupie wynosiło średnio 177/96 mm Hg. Chorzy byli przydzielani losowo albo do leczenia losartanem w dawce 50 mg/d., albo do grupy leczonej atenololem, także w dawce 50 mg/d. W razie potrzeby dawki leków zwiększano lub dołączano inne leki. Po kilkuletniej obserwacji, trwającej średnio 4,7 lat, stwierdzono zbliżone wartości ciśnienia tętniczego w obydwu badanych grupach. Wynosiło ono 146/79 mm Hg w grupie leczonej losartanem i 148/79 mm Hg w grupie leczonej atenololem. W grupie leczonej losartanem stwierdzono prawie dwa razy mniejszą częstość zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz istotnie mniejszą częstość epizodów niewydolności krążenia. Nie obserwowano natomiast istotnych różnic, jeżeli chodzi o zawały serca i udary mózgu.

Leczenie nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę typu 2 — zalecenia praktyczne

Nie ma żadnych wątpliwości co do korzyści, jakie przynosi leczenie nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę typu 2. Pozostaje pytanie, jakie powinny być docelowe wartości ciśnienia tętniczego, do których należy dążyć w tej grupie chorych? Według aktualnie obowiązujących wytycznych IDF (*International Diabetes Federation*), opracowanych przez *European Diabetes Policy Group* i opublikowanych w 1999 roku, wartości ciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę typu 2 powinny być mniejsze niż 140/85 mm Hg, a w przypadku nefropatii cukrzycowej < 130/80 mm Hg [27]. Wytyczne VI raportu JNC (*Joint National Commmittee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*) z roku 1997 są bardziej rygorystyczne i zalecają, aby leczenie hipotensyjne stosować u wszystkich chorych na cukrzycę z ciśnieniem tętniczym powyżej 130/85 mm Hg [28]. Zalecenia te, choć nadal obowiązujące, zostały sformułowane przed kilkoma laty. Nowsze wytyczne amerykańskie i kanadyjskie wskazują, iż docelowe wartości ciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę powinny wynosić < 130/80 mm Hg [10, 29]. W wypadku niewydolności nerek bądź obecności białkomoczu > 1 g/d. zaleca się uzyskanie wartości ciśnienia tętniczego < 125/75 mm Hg [10, 28, 29].

Wobec wyników dużych badań klinicznych wydaje się, że kryteria te powinny być jeszcze bardziej zaostrzone i u wszystkich chorych na cukrzycę należy dążyć do uzyskania i utrzymania jak najniższych wartości ciśnienia tętniczego, oczywiście pod warunkiem, iż będą one dobrze przez chorych tolerowane.

Pozostaje jeszcze kwestia wyboru leków przeciwnadciśnieniowych. Mimo pewnych zastrzeżeń i wątpliwości wynikających z analizy wyników dużych badań interwencyjnych, lekami pierwszego wyboru u chorych na cukrzycę typu 2 wydają się być inhibitory ACE. Być może korzystne efekty będzie przynosić także stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II. Należy jednak pamiętać, że u chorych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 w celu osiągnięcia właściwego efektu hipotensyjnego konieczne jest zazwyczaj stosowanie 3 różnych leków obniżających ciśnienie.

Streszczenie

Schorzenia układu sercowo-naczyniowego u chorych na cukrzycę występują dwa razy częściej niż u innych osób. Nadciśnienie tętnicze, obecne u około 80% chorych na cukrzycę typu 2, w istotny sposób zwiększa chorobowość i śmiertelność z powodu tych właśnie schorzeń. Wpływ obniżenia ciśnienia tętniczego i rodzaju stosowanego leczenia hipotensyjnego na rozwój powikłań o typie makroangiopatii był niejasny do czasu uzyskania wyników dużych badań kliniczny, które opublikowano w ostatnim czasie. Badania UKPDS, SHEP, Syst-Eur i HOT wykazały, że obniżenie ciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę typu 2 istotnie zmniejsza częstość powikłań o typie makroangiopatii, a efekty są tym lepsze, im niższe wartości ciśnienia udaje się uzyskać. Chorzy z nadciśnieniem i cukrzycą odnoszą z leczenia przeciwnadciśnieniowego większe korzyści niż cho-

rzy bez cukrzycy, jednak dla osiągnięcia właściwego efektu hipotensyjnego konieczne jest zazwyczaj leczenie skojarzone trzema różnymi lekami. Badania UKPDS, CAPPP, ABCD, FACET, HOPE, w których porównywano efekty stosowania różnych leków wykazały, że inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) stosowane u chorych z nadciśnieniem i cukrzycą typu 2 wywierają dodatkowy, korzystny wpływ na powikłania o typie makroangiopatii, niezależnie od efektu hipotensyjnego. Z tego powodu inhibitory ACE wydają się lekami pierwszego rzutu w tej grupie chorych. Zgodnie z wynikami badania LIFE można przypuszczać, że podobny, korzystny efekt może wywierać blokowanie angiotensyny II, przy użyciu selektywnego antagonisty receptora angiotensyny II.

słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, makroangiopatia, schorzenia układu sercowo-naczyniowego, nadciśnienie tętnicze, leki, badania kliniczne

Nadciśnienie Tętnicze 2002, tom 6, nr 3, strony 205–215.

Piśmiennictwo

1.Simonson D.C. Etiology and prevalence of hypertension in diabetic patients. Diabetes Care 1988; 11: 821–827.
2. Ebstein M., Sowers J.R. Diabetes mellitus and hypertension. Hypertension 1992; 19: 403–418.
3. 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: 703–713.
4. Guidelines Subcommitte: 1999 World Health Organization — International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. J. Hypertension 1999; 17: 151–183.
5. Tarnow L., Rossig P., Gall M.A., Nielsen F.S., Parving H.H. Prevalence of arterial Hypertension in diabetic patients before and after the JNC-V. Diabetes Care 1994; 17: 1247–1251.
6. Mac Mahon S., Peto R., Cutler J., Collins R., Sorlie P., Neaton J., Abbot R., Godwin J., Dyer A., Stamler J. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. Lancet 1990; 335: 765–774.
7. Collins R., Peto R., MacMahon S., Herbert P., Fiebach N., Eberlein K., Godwin J., Qizilibash N., Taylor J., Hennekens C. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2. Short-term reduction in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. Lancet 1990: 335: 827–838.
8. Kannel W.B. Hypertension and risk of cardiovascular disease. W: Laragh J.H., Brenner B.M. (red.). Hypertension. Pathophysiology, Diagnosis, and Management. New York, Raven, 1990: 101–125.
9. Parving H.H. Impact of blood pressure and antihypertensive treatment on incipient and overt nephropathy, retinopathy and endothelial permeability in diabetes mellitus. Diabetes Care 1991; 14: 260–269.
10. Bakris G.L., Williams M., Dworkin L., Elliot W.J., Epstein M., Toto R., Tuttle K., Douglad J., Hsueh W., Sowers J. for National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group.: Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. Am. J. Kidney Dis. 2000; 36: 646–661.
11. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 (UKPDS 33). Lancet 1998; 352: 837–853.
12. Savage P.J., Pressel S.L., Curb J.D., Schron E.B., Applegate W.B. i wsp. for SHEP Cooperative Research Group. Influence of long-term, low-dose, diuretic-based, antihypertensive therapy on glucose, lipid, uric acid, and potassium levels in older men and women with isolated systolic hypertension. Arch. Intern. Med. 1998; 158: 741–751.
13. Curb J.D., Pressel S.L., Cutler J.A. i wsp. for Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. JAMA 1996; 276: 1886–1892.
14. Tuomilehto J., Rastenyte D., Birkenhager W. i wsp. for Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. N. Engl. J. Med. 1999; 340: 677–684.
15. Birkenhager W.H., Staessen J.A, Gasowski J., de Leeuw P.W. Effects of antihypertensive treatment on endpoints in the diabetic patients randomized in the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. J. Nephrol. 2000; 13: 232–237.
16. Hannson L., Zanchetti A., Carruthers S.G., Dahlof B., Elmfeldt D., Julius S., Menard J., Rahn K.H., Wedel H., Westerling S. dla HOT Study Group: Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. The HOT Study Group. Lancet 1998; 351: 1755–1762.
17. UK Prospective Diabetes Study Group: Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. BMJ 1998; 317: 713–720.
18. Hansson L., Lindholm L.H., Niskanen L., Lanke J., Hedner T., Niklason T., Luomanmaki K., Dahlof B. i wsp. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randised trial. Lancet 1999; 353: 611–616.
19. Estacio R.O., Jeffers B.W., Hiatt W.R., Biggerstaff S.L., Gifford N., Schrier R.W. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. N. Engl. J. Med. 1998; 338: 645–652.
20. Tatti P., Pahor M., Byington R.,P., Dia Mauro P., Guarisco R., Strollo R., Strollo F. Outcome results of the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. Diabetes Care 1998; 21: 597–603.
21. Pahor M., Psaty B.M, Alderman M.H, Applegate W.B., Williamson J.D., Furberg C.D. Therapeutic benefits of ACE inhibitors and other antihypertensive drugs in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2000; 23: 888–892.
22. The 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: 145–153.
23. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators: Effects of ramipril on cardiovascular and micro-

vascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Lancet 2000; 355: 253–259.
24. Taylor R. How large studies may mislead: the HOPE study. Practical Diabetes Int. 2001; 18: 208–211.
25. Weir M.R., Dzau V.J. The renin-angiotensin-aldosterone system: a specific target for hypertension management. Am. J. Hypertens. 1999; 12 (supl.): 2058–2138.
26. Lindholm L.H., Ibsen H., Dahlof B. i wsp. 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: 1004–1010.
27. Podręczny poradnik postępowania w cukrzycy typu 2. European Diabetes Policy Group 1998–1999. Medycyna Praktyczna 1999 (supl. do nr 10 [104]), 1999.
28. Joint National Commmittee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The sixth report of the Joint National Commmittee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). Arch. Intern. Med. 1997; 154: 2413–2446.
29. Feldman R.D. The 1999 Canadian recommendations for the management of hypertension. On behalf of the Task Force for the Development of the 1999 Canadian Recommendations for the Management of the Hypertension. Can. J. Cardiol. 1999; 15: (supl. G): S57G–S64G.