

Pułapki w leczeniu nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę

Pitfalls in the management of hypertension in diabetic patients

Krzysztof Narkiewicz

Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Nadciśnienie tętnicze bardzo często występuje u chorych na cukrzycę, prowadząc do wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego u tych pacjentów. Celem niniejszej pracy jest scharakteryzowanie najważniejszych wyzwań w leczeniu nadciśnienia tętniczego towarzyszącego cukrzycy. Po pierwsze, omówiono ocenę globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego w tej grupie chorych. Po drugie, podkreślono znaczenie nadciśnienia maskowanego i hipotonii ortostatycznej. Po trzecie, przedstawiono związek cukrzycy i nadciśnienia tętniczego z zespołem obturacyjnego bezdechu sennego. Po czwarte, podsumowano aktualne strategie postępowania terapeutycznego, zwracając uwagę na znaczenie leczenia skojarzonego. W ostatniej części przedstawiono najważniejsze kroki prowadzące do poprawy przestrzegania zaleceń i do przełamania inercji terapeutycznej.

Choroby Serca i Naczyń 2016, 13 (1), 28–32

Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, ryzyko sercowo-naczyniowe, farmakoterapia

ABSTRACT

Hypertension is a very common diabetes feature increasing cardiovascular risk. The current review addresses the most important pitfalls in the management of hypertension in diabetic patients. First, it will discuss the role of assessment of global cardiovascular risk. Second, the importance of masked hypertension and orthostatic hypotension will be stressed. Third, it will summarize the evidence linking diabetes and hypertension to obstructive sleep apnoea. Fourth, the current pharmacotherapy strategies will be reviewed. Finally, the steps to improve patient compliance and to overcome physician inertia will be discussed.

Choroby Serca i Naczyń 2016, 13 (1), 28–32

Key words: hypertension, diabetes, cardiovascular risk, pharmacotherapy

WPROWADZENIE

Nadciśnienie tętnicze jest jednym z najważniejszych czynników ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Narkiewicz
Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7c, 80–952 Gdańsk
tel./faks 58 349 25 03
e-mail: knark@gumed.edu.pl

u chorych na cukrzycę [1, 2]. Wyniki badań klinicznych jednoznacznie wskazują, że skuteczna terapia hipotensyjna odgrywa kluczową rolę w prewencji chorób układu krążenia u chorych z zaburzeniami tolerancji glukozy. Celem niniejszej pracy jest omówienie najważniejszych wyzwań i trudności w diagnostyce oraz

leczeniu nadciśnienia tętniczego towarzyszącego cukrzycy.

NIEDOCENIANIE RYZYKA SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Należy pamiętać, że występowanie cukrzycy, niezależnie od innych czynników ryzyka, wystarcza, by zaklasyfikować chorego do grupy wysokiego ryzyka [3, 4]. Wpływ

nadciśnienia tętniczego na ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych na cukrzycę jest większy niż u osób z prawidłową tolerancją glukozy. Stopień ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na cukrzycę znacznie ściślej koreluje ze skurczowym (SBP, *systolic blood pressure*) niż rozkurczowym ciśnieniem tętniczym (DBP, *diastolic blood pressure*). Należy pamiętać, że cukrzyca szczególnie zwiększa ryzyko wystąpienia udaru mózgu.

Istotnym czynnikiem wpływającym na ryzyko sercowo-naczyniowe u chorego z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym jest nefropatia. W momencie rozpoznania cukrzycy typu 2 u co piątego chorego występuje mikroalbuminuria, zaś u 5% — jawny białkomocz. Nefropatia cukrzycowa wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu i większą częstością powikłań sercowo-naczyniowych.

NADCIŚNIENIE MASKOWANE

Ważnym wyzwaniem pozostaje „niedoszacowanie” nadciśnienia tętniczego w przypadku pomiarów gabinetowych. U chorych na cukrzycę znacznie częściej występuje nadciśnienie maskowane (podwyższone ciśnienie w rejestracji całodobowej przy prawidłowym ciśnieniu w pomiarach tradycyjnych). Wpływ palenia tytoniu na profil dobowy ciśnienia tętniczego jest większy u chorych na cukrzycę.

Obniżenie ciśnienia tętniczego w godzinach nocnych jest mniejsze u chorych na cukrzycę niż u osób z prawidłową tolerancją glukozy. Pacjentów, u których nie obserwuje się spadku ciśnienia tętniczego podczas snu (tzw. *non-dippers*), cechuje wyższe ryzyko występowania zarówno makro-, jak i mikroangiopatii cukrzycowej.

Ze względu na częste występowanie nadciśnienia maskowanego i zjawiska *non-dipping* w zaleceniach wymienia się cukrzycę (zarówno typu 1, jak i typu 2) jako wskazanie do przeprowadzenia całodobowego monitorowania ciśnienia tętniczego.

HIPOTONIA ORTOSTATYCZNA

Cukrzyca predysponuje do wystąpienia hipotonii ortostaticznej, która jest niezależnym czynnikiem upadków i złamań oraz zwiększa ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Dlatego u wszystkich chorych na cukrzycę należy rutynowo mierzyć ciśnienie tętnicze po pionizacji. Stwierdzenie hipotonii ortostaticznej (zwłaszcza objawowej) powinno skłonić do modyfikacji leczenia (m.in. unikania leków nasilających hipotonię, takich jak alfa-adrenolityki), a w niektórych przypadkach — do odstąpienia od terapii hipotensyjnej.

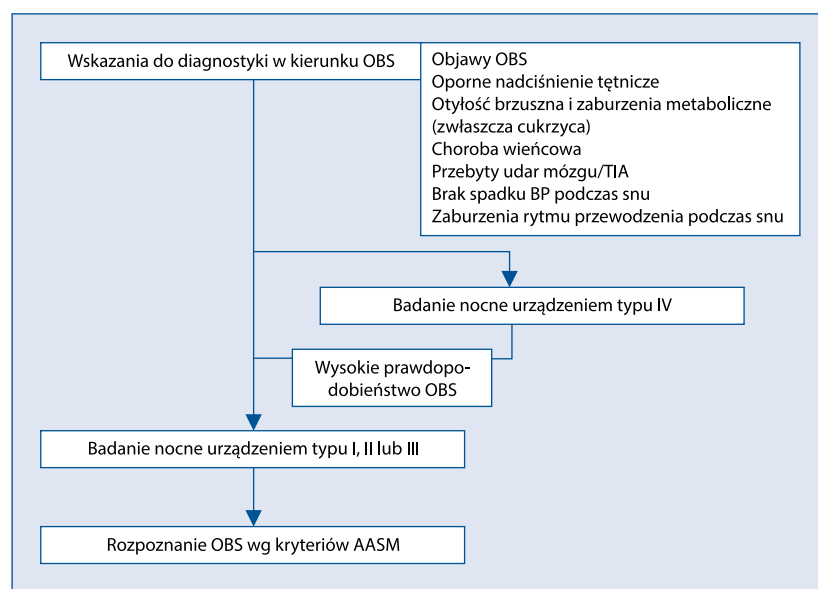
OBTURACYJNY BEZDECH SENNY

Zespół bezdechu sennego występuje u chorych na cukrzycę wielokrotnie częściej niż w populacji ogólnej. Ta najczęstsza postać zaburzeń oddechu podczas snu może dotyczyć aż 80% osób z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą. Występowanie bezdechu utrudnia uzyskanie dobrej kontroli ciśnienia tętniczego i glikemii. Dlatego też cukrzyca jest jednym ze wskazań do diagnostyki w kierunku zespołu bezdechu (ryc. 1).

DOCELOWE CIŚNIENIE TĘTNICZE

W dużych próbach klinicznych wykazano, że normalizacja SBP jest znacznie trudniejsza niż uzyskanie dobrej kontroli DBP. Podczas terapii hipotensyjnej u chorych na cukrzycę należy, zgodnie z aktualnymi zaleceniami, dążyć do uzyskania ciśnienia tętniczego poniżej 140/85 mm Hg.

Być może docelowe wartości ciśnienia tętniczego zostaną wkrótce



Rycina 1. Algorytm diagnostyczny obturacyjnego bezdechu sennego (OBS) (przedrukowano za zgodą z: *Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2015 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego*. Tykarski A., Narkiewicz K., Gaciong Z. i wsp. *Nadciś. Tętn. Prakt.* 2015; 1: 36); AASM — *American Academy of Sleep Medicine*; BP (*blood pressure*) — ciśnienie tętnicze; TIA (*transient ischaemic attack*) — przejściowe niedokrwienie mózgu

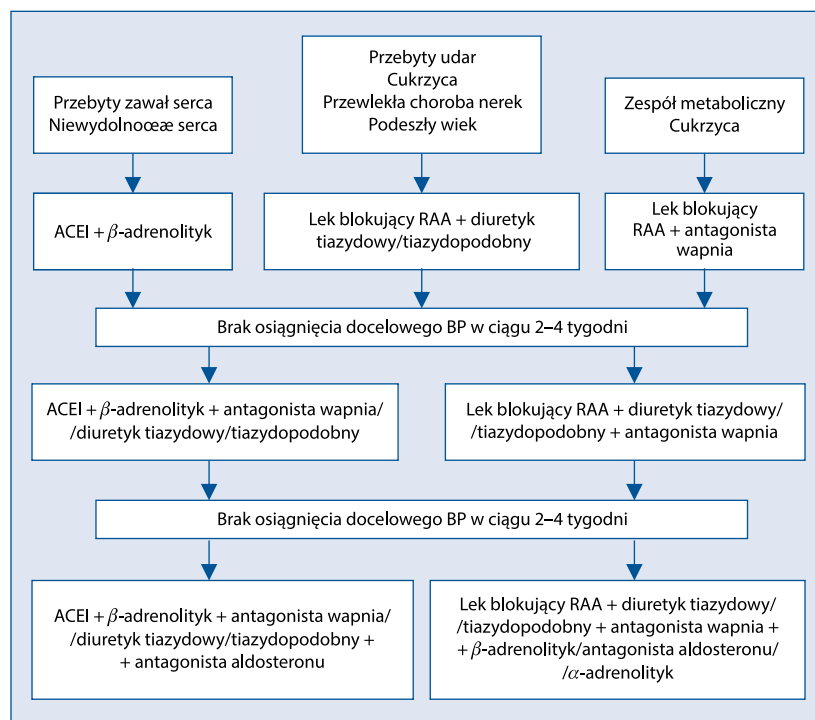
zaktualizowane w efekcie opublikowania wyników badania SPRINT (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*) [5]. Celem tego randomizowanego badania klinicznego było porównanie dwóch strategii leczenia — „konwencjonalnej” zgodnej z aktualnymi zaleceniami (cel terapii SBP < 140 mm Hg) oraz „intensywnej” (cel terapii SBP < 120 mm Hg). Skumulowane ryzyko wystąpienia pierwotnego punktu końcowego (zawał serca, udar mózgu, niewydolność krążenia lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych) w grupie leczonej intensywnie było o 25% niższe ($p < 0,001$) niż w grupie leczonej standardowo.

ZBYT RZADKIE SIĘGANIE PO TERAPIĘ ZŁOŻONĄ

Zahamowanie aktywności układu renina–angiotensyna–aldosteron jest niezwykle istotnym celem terapii chorych na cukrzycę. Ze względu na wczesne występowanie zmian czynnościowych i strukturalnych układu sercowo-naczyniowego nadciśnienie tętnicze u chorych na cukrzycę jest często odporne na leczenie. Skuteczna terapia nadciśnienia u chorych na cukrzycę w zdecydowanej większości przypadków wymaga stosowania co najmniej dwóch preparatów hipotensyjnych. Drugim lekiem, który dołącza się u chorych na cukrzycę w przypadku niepowodzenia terapii opartej na hamowaniu układu renina–angiotensyna–aldosteron, powinien być diuretyk lub antagonistą wapnia (ryc. 2).

NIEUZASADNIONA OBAWA PRZED DIURETYKAMI

Przeciążenie objętościowe, związane z postępującą dysfunkcją nerek, znacznym spożyciem sodu i sodowrażliwością, jest — w przy-



Rycina 2. Preferowany wybór terapii skojarzonej/leków złożonych i intensyfikacja terapii hipotensyjnej w zależności od wskazań dodatkowych zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego 2015 (przedrukowano za zgodą z: Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2015 rok. Wytoczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Tykarski A., Narkiewicz K., Gaciong Z. i wsp. *Nadciśn. Tętn. Prakt.* 2015; 1: 20); ACEI (*angiotensin-converting enzyme inhibitor*) — inhibitor konwertazy angiotensyny; RAA — renina–angiotensyna–aldosteron; BP (*blood pressure*) — ciśnienie tętnicze

padku nieodpowiedniego leczenia diuretykami — jednym z ważnych mechanizmów odpowiedzialnych za brak kontroli ciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę.

Zastosowanie diuretyków (bądź intensyfikacja leczenia diuretycznego) jest zatem często koniecznym warunkiem uzyskania normalizacji ciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę. Należy pamiętać, że w przypadku terapii prowadzonej za pomocą trzech leków jednym z nich — o ile nie ma ewidentnych przeciwwskazań — musi być diuretyk. Potencjalną zaletą diuretyków jest przywracanie fizjologicznego profilu dobowego u chorych bez nocnego spadku ciśnienia tętniczego.

Mimo silnej pozycji diuretyków w zaleceniach, badania epidemiolo-

giczne i rejestry wskazują, że jedną z najczęstszych form inercji terapeutycznej jest niewykorzystywanie potencjału tej klasy leków. U podstaw „obaw” niektórych lekarzy przed stosowaniem diuretyków leżą historyczne poglądy, zgodnie z którymi diuretyki cechuje „niekorzystne działanie metaboliczne”. Zastrzeżenia te dotyczą jednak diuretyków tiazydowych, ale nie diuretyków tiazydopodobnych. Początkowo uważano, że zastrzeżenia związane z diuretykami tiazydowymi dotyczą jedynie dużych dawek, ale analiza wyników badania INVEST (*INternational VErapamil SR Trandolapril Study*) [6] wykazała, że także mała dawka — stosowana obecnie w połączeniach sartan/hydrochlorotiazyd i inhibitor konwertazy angiotensyny/

/hydrochlorotiazyd — jest czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy; każde 6 miesięcy leczenia hydrochlorotiazylem zwiększało ryzyko wystąpienia cukrzycy o 16%.

Wykorzystanie połączenia diuretyku tiazydopodobnego (indapamidu) z perindoprilem wiązało się ze zmniejszeniem chorobowości i śmiertelności w badaniu ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular disease: PreterAx and DiamicroN Controlled Evaluation*) — zarówno w okresie randomizacji [7], jak i w okresie 6-letniej obserwacji po zakończeniu randomizowanej fazy badania [8]. Kliniczne implikacje wyników tego badania, między innymi konieczność wczesnego rozpoczęcia leczenia i preferowanie preparatów złożonych w odpowiednich dawkach, uwzględniono w najnowszych standardach *American Diabetes Association* (ADA) [9].

W zaleceniach Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) podkreślono, że skutecznym schematem trójlekowej terapii hipotensyjnej jest lek hamujący układ renina–angiotensyna w połączeniu z diuretykiem tiazydopodobnym oraz antagonistą wapnia (ryc. 2). U części chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym zamiana dotychczas stosowanych leków na ten schemat trójlekowy może prowadzić do normalizacji ciśnienia tętniczego.

STOSOWANIE STATYN

W badaniu STENO-2 [10] dowiedziono, że jedynie kompleksowa interwencja obejmująca intensywne leczenie hipotensyjne, hipoglikemizujące oraz hipolipemizujące może w istotny sposób obniżyć ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych na cukrzycę. Należy pamiętać, że *de facto* wszyscy chorzy z cukrzycą i nadciś-

Tabela 1. Najczęstsze formy nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych (na podstawie: Kardas P. Nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich. Dlaczego prawidłowe leczenie nie skutkuje? Wydawnictwo Continuo, Wrocław 2006)

Nierealizowanie recept
Nierozpoczynanie leczenia
Opóźnianie rozpoczęcia leczenia
Nieświadome pomijanie pojedynczych dawek leku
Świadome pomijanie pojedynczych dawek leku
Systematyczna zmiana częstości dawkowania leku
Okresowe przyjmowanie zmniejszonej/zwiększonej liczby dawek leku
Wakacje od leków
Przedwczesne kończenie kuracji
Przerwanie leczenia przewlekłego

nieniem tętniczym powinni otrzymywać statynę.

PRZESTRZEGANIE ZALECEŃ TERAPEUTYCZNYCH

W zaleceniach PTNT podkreślono, że najczęstszą przyczyną pozornej oporności nadciśnienia tętniczego jest zła współpraca ze strony chorego, która obejmuje brak modyfikacji stylu życia (w tym zwiększenie masy ciała, spożycie dużych ilości sodu i nadużywanie alkoholu) oraz różne formy nieprzestrzegania zaleceń w zakresie farmakoterapii (tab. 1).

Należy podkreślić, że stosowanie preparatów złożonych prowadzi do zwiększenia skuteczności terapii, uproszczenia schematu leczenia i poprawy przestrzegania zaleceń terapeutycznych. Wykorzystanie preparatów złożonych minimalizuje ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Najlepszą kontrolę ciśnienia tętniczego, w tym również u chorych na cukrzycę, obserwuje się w krajach, w których podstawą terapii nadciśnienia tętniczego są preparaty złożone.

PODSUMOWANIE

Nadciśnienie tętnicze dotyczy około 80% chorych na cukrzycę,

znacznie zwiększając ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych w tej grupie chorych. Skuteczna terapia hipotensyjna jest jedną z zasadniczych metod obniżenia ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na cukrzycę. Zahamowanie aktywności układu renina–angiotensyna jest pierwszoplanowym celem terapii hipotensyjnej, zwłaszcza u chorych z nefropatią cukrzycową. Należy dążyć do uzyskania wartości ciśnienia tętniczego poniżej 140/85 mm Hg. Aby uzyskać ten cel, większość chorych będzie wymagała dwóch lub większej liczby leków hipotensyjnych — jednym z tych leków powinien być diuretyk. Dążąc do uzyskania dobrej kontroli ciśnienia tętniczego i glikemii, należy pamiętać o innych czynnikach ryzyka sercowo-naczyniowego, zwłaszcza dyslipidemii.

PIŚMIENNICTWO

1. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2015 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Tykarski A., Narkiewicz K., Gaciong Z. I wsp. *Nadciś. Tętn. Prakt.* 2015; 1: 1–70.
2. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2016. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol. Klin.* 2016; 5 (supl. A).
3. 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 Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. *Blood Press*. 2013; 22: 193–278.
4. Fox C.S., Golden S.H., Anderson C. i wsp.; American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Quality of Care and Outcomes Research; American Diabetes Association. Update on Prevention of Cardiovascular Disease in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus in Light of Recent Evidence: a Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015; 38: 1777–1803.
 5. SPRINT Research Group, Wright J.T. Jr, Williamson J.D., Whelton P.K. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 2103–2116.
 6. Karnes J.H., Gong Y., Pacanowski M.A. i wsp. Impact of TCF7L2 single nucleotide polymorphisms on hydrochlorothiazide-induced diabetes. *Pharmacogenet. Genomics* 2013; 23: 697–705.
 7. Patel A. ADVANCE Collaborative Group.; MacMahon S., Chalmers J., Neal B. i wsp. 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: 829–840.
 8. Zoungas S., Chalmers J., Neal B. i wsp.; ADVANCE-ON Collaborative Group. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 1392–1406.
 9. Standards of Medical Care in Diabetes — 2016: Summary of Revisions. *Diabetes Care* 2016; 39 (supl. 1): S4–S5.
 10. Gaede P., Vedel P., Larsen N. i wsp. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 383–393.