

Stanowisko *American Diabetes Association*

Leczenie nadciśnienia tętniczego u dorosłych chorych na cukrzycę

Treatment of hypertension in adults with diabetes

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Care* 2003, 26, supl. A, S80–S82

Nadciśnienie tętnicze, definiowane jako ciśnienie tętnicze krwi $\geq 140/90$ mm Hg, jest bardzo częstym schorzeniem towarzyszącym cukrzycy i występuje u 20–60% chorych na cukrzycę, w zależności od masy ciała, pochodzenia etnicznego i wieku. Obok cukrzycy typu 2, otyłości typu centralnego oraz zaburzeń lipidowych, nadciśnienie tętnicze jest składową metabolicznego zespołu insulinooporności. Nadciśnienie tętnicze w cukrzycy typu 1 może być objawem nefropatii cukrzycowej; znacznie zwiększa ono ryzyko powikłań makro- i mikroangiopatycznych — udarów mózgu, choroby wieńcowej, schorzeń naczyń obwodowych, retinopatii, nefropatii i prawdopodobnie neuropatii. Wyniki dobrze zaprojektowanych badań randomizowanych, prowadzonych w ciągu ostatnich kilku lat, dowiodły, że intensywne leczenie nadciśnienia tętniczego pozwala skutecznie zapobiegać powikłaniom obu postaci cukrzycy.

Zakres zaleceń

Zalecenia dotyczą dorosłych chorych na cukrzycę typu 1 i 2, z wyjątkiem kobiet ciężarnych.

Odbiorcy zaleceń

Zalecenia są skierowane do pracowników służby zdrowia opiekujących się chorymi na cukrzycę i nadciśnienie tętnicze, a więc: lekarzy specjalistów,

lekarzy rodzinnych, pielęgniarek, dietetyków oraz osób zajmujących się oświatą zdrowotną.

Metoda

Materiał opracowano na podstawie przeglądu *The treatment of hypertension in adult patients with diabetes (Technical Review)* [1], opublikowanego przez ekspertów *Professional Practice Committee American Diabetes Association* po przeprowadzeniu usystematyzowanego przeglądu piśmiennictwa medycznego.

Dane dotyczące nadciśnienia tętniczego jako czynnika ryzyka powikłań cukrzycy

Cukrzyca 2-krotnie zwiększa ryzyko incydentów wieńcowych u mężczyzn i 4-krotnie u kobiet. Wiąże się to z występowaniem jednocześnie kilku sercowo-naczyniowych czynników ryzyka u chorych na cukrzycę, czyli nadciśnienia tętniczego, zaburzeń lipidowych i zaburzeń układu krzepnięcia. Na podstawie badań obserwacyjnych stwierdzono 2-krotny wzrost ryzyka choroby układu sercowo-naczyniowego w przypadku cukrzycy i nadciśnienia tętniczego w porównaniu z grupą z nadciśnieniem bez cukrzycy. U chorych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą większe jest również ryzyko powikłań typowo cukrzycowych, w tym retinopatii i nefropatii. W epidemiologicznym badaniu *United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)* stwierdzono, że obniżenie średniego ciśnienia skurczowego o każde 10 mm Hg zmniejsza ryzyko powikłań cukrzycy o 12%, śmiertelności wywołanej tymi powikłaniami o 15%, zawału serca o 11% i powikłań mikroangiopatycznych o 13%. Nie zaobserwowano wartości granicznej dla ryzyka wystąpienia żadnego z kryteriów oceny.

Niniejsze zalecenia powstały na podstawie przeglądu: The treatment of hypertension in adult patients with diabetes (technical review). *Diabetes Care* 2002; 25: 134–147.

Copyright © 2003 by *American Diabetes Association, Inc.*
ADA nie odpowiada za poprawność tłumaczenia

Diabetologia Praktyczna 2003, tom 4, supl. A, A111–A115
Tłumaczenie: lek. med. Grzegorz Pałka
Wydanie polskie: Via Medica

Dane dotyczące docelowej wartości ciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę

Wyniki badań UKPDS i *Hypertension Optimal Treatment (HOT)* wskazują na mniejszą częstość powikłań, zwłaszcza udarów mózgu, u pacjentów z zaleconym niższym docelowym ciśnieniem tętniczym. Optymalne wyniki w badaniu HOT uzyskano u chorych, u których docelowe rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi wynosiło 80 mm Hg (uzyskano średnio 82,6 mm Hg). W randomizowanych badaniach klinicznych również wykazano korzyści wynikające z obniżenia ciśnienia rozkurczowego do wartości ≤ 80 mm Hg. Analizy epidemiologiczne wskazują na wzrost częstości powikłań incydentów sercowo-naczyniowych i śmiertelności u chorych na cukrzycę z ciśnieniem tętniczym $\geq 120/70$ mm Hg. Zatem wydaje się uzasadnione dążenie do uzyskania ciśnienia nieprzekraczającego wartości 130/80 mm Hg, pod warunkiem, że nie wiąże się to z innym ryzykiem dla chorego. Nie stwierdzono wartości progowej dla ciśnienia tętniczego — ryzyko powikłań zmniejsza się wraz ze spadkiem ciśnienia również w zakresie jego prawidłowych wartości. Niemniej jednak, dążenie do osiągnięcia niższych wartości ciśnienia tętniczego niż podany poziom docelowy jest trudne, prowadzi do wzrostu kosztów opieki medycznej i zwiększenia częstości działań niepożądanych. Do czasu zakończenia aktualnie prowadzonych badań pozostaje pytanie, czy bardziej intensywne leczenie pozwoli na dalsze zmniejszenie ryzyka powikłań.

Dane dotyczące skuteczności niefarmakologicznych metod leczenia nadciśnienia tętniczego

Modyfikacja diety polegająca na umiarkowanym ograniczeniu spożycia soli kuchennej obniża ciśnienie krwi u chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. W kilku kontrolowanych badaniach klinicznych analizowano zależności między zmniejszeniem masy ciała a obniżeniem ciśnienia tętniczego. Ustalono, że zmniejszenie masy ciała może prowadzić do redukcji ciśnienia tętniczego niezależnie od podaży sodu, a także do zmniejszenia stężenia glukozy i lipidów w osoczu; obniżenie masy ciała o każdy 1 kg powoduje spadek średniego ciśnienia tętniczego o około 1 mm Hg. Jednak nie przebadano dokładnie skuteczności diety o bardzo niskiej zawartości kalorii ani farmakologicznych sposobów redukcji nadwagi w leczeniu nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę. Należy zachować ostrożność, stosując leki zmniejszające łaknienie, ponieważ jednym z ich działań niepożądanych może być wzrost ciśnie-

nia tętniczego krwi. Dostępne wyniki badań potwierdzają, że redukcja masy ciała stanowi skuteczną metodę leczenia nadciśnienia łagodnego do umiarkowanego. Zasadę tę prawdopodobnie można stosować również u chorych z nadciśnieniem tętniczym towarzyszącym cukrzycy.

Nie prowadzono kontrolowanych badań klinicznych dotyczących ograniczenia spożycia soli kuchennej u chorych na cukrzycę. Wykazano jednak, że u pacjentów z nadciśnieniem pierwotnym, ograniczenie zawartości sodu w diecie z 200 mmol (4600 mg) do 100 mmol (2300 mg) dziennie powoduje zmniejszenie ciśnienia skurczowego o około 5 mm Hg i ciśnienia rozkurczowego o 2–3 mm Hg. Zaobserwowano zależność od wielkości dawki — im mniejsza zawartość sodu, tym niższe wartości ciśnienia tętniczego krwi. Ponieważ jednym z czynników patofizjologicznych nadciśnienia tętniczego jest zwiększenie objętości osocza, ograniczenie zawartości soli kuchennej w diecie zwiększa skuteczność leczenia farmakologicznego. Nie dowiedziono dotąd istnienia podobnej zależności u chorych na cukrzycę.

Wiadomo, że umiarkowana aktywność fizyczna (np. codzienny, 30–45-minutowy szybki spacer) wpływa na obniżenie ciśnienia tętniczego. Tę formę postępowania zalecano w *Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI)*. Na konferencji *Diagnostyka choroby wieńcowej u chorych na cukrzycę* pod auspicjami *American Diabetes Association* zalecono wykonywanie testu wysiłkowego lub adekwatnego badania nieinwazyjnego u chorych na cukrzycę, którzy przekroczyli 35 rok życia i zamierzają przystąpić do programu intensywnych ćwiczeń fizycznych. Nie jest to konieczne u chorych bez objawów klinicznych, rozpoczynających lekkie ćwiczenia, na przykład spacer. W zaleceniach JNC VI także zaprzestanie palenia tytoniu oraz zmniejszenie spożycia alkoholu są wymieniane jako czynniki zdecydowanie korzystne w przypadku chorych na cukrzycę.

Dane dotyczące farmakologicznego leczenia nadciśnienia tętniczego

Istnieje wiele badań, w których wykazano korzystny wpływ leczenia farmakologicznego w porównaniu z placebo na zmniejszenie częstości powikłań, w tym incydentów sercowo-naczyniowych i mikroangiopatii: retinopatii i progresji nefropatii. Badano skuteczność różnych grup leków, w tym inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin converting enzyme*), leków blokujących receptory angiotensynowe (ARB, *angiotensin receptors blockers*),

leków moczopędnych i blokujących receptory β -adrenergiczne stosowanych w ramach leczenia początkowego. Wszystkie badane leki wykazały większą skuteczność w porównaniu z placebo, należy jednak zaznaczyć, że w wielu wypadkach zakładane docelowe wartości ciśnienia tętniczego uzyskano dopiero po zastosowaniu leczenia skojarzonego składającego się z 2 lub 3 leków. Podsumowując, wyniki badań dowodzą wyraźnego zmniejszenia liczby powikłań sercowo-naczyniowych i mikroangiopatii pod wpływem farmakologicznego leczenia nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę.

Jedynie nieliczne badania porównują skuteczność różnych grup leków w terapii chorych z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym. Badanie UKPDS — *Hypertension in Diabetes Study* nie wykazało znaczących różnic między skutecznością inhibitorów ACE i leków blokujących receptory β -adrenergiczne. W grupie pacjentów otrzymujących leki β -adrenolityczne nieznacznie częściej przerywano leczenie ze względu na działania niepożądane, w tym wzrost masy ciała. Z drugiej strony wykazano, że leki z tej grupy zmniejszają śmiertelność w grupie chorych po zawale serca.

Wielokrotnie stwierdzano, że inhibitory ACE i ARB opóźniają wystąpienie i hamują postęp nefropatii cukrzycowej. W badaniu MICROHOPE dowiedziano ponadto, że zmniejszają one częstość powikłań sercowo-naczyniowych. Uważa się, że zależy to od innych czynników niż zmniejszenie ciśnienia tętniczego. Być może podobny efekt występuje także w innych grupach leków.

Zaobserwowano zwiększenie częstości incydentów wieńcowych u chorych leczonych dihydropirydynowymi blokerami kanału wapniowego (DCCB, *dihydropyridine calcium channel blockers*) w porównaniu z inhibitorami ACE. Obecnie trwają badania, między innymi *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT), które powinny ostatecznie wyjaśnić ten problem. Z kolei na podstawie wyników badań HOT i *Systolic Hypertension in Europe* (Syst-Eur) stwierdzono, że dihydropirydynowe blokery kanału wapniowego w połączeniu z inhibitorami ACE, lekami blokującymi receptory β -adrenergiczne i lekami moczopędnymi nie zwiększały śmiertelności spowodowanej chorobami układu sercowo-naczyniowego. Jednak ponieważ wydaje się, że inhibitory ACE i leki blokujące receptory β -adrenergiczne są skuteczniejsze niż DCCB w zapobieganiu zawałowi serca oraz niewydolności krążenia, zaleca się stosowanie DCCB w leczeniu skojarzonym z inhibitorami ACE i lekami blokującymi receptory β -adrenergiczne, ale nie w monoterapii. Niedihydropirydynowe blokery kanału wapniowego

(non-DCCB, *non-dihydropyridine calcium channel blockers*), na przykład werapamil i diltiazem, mogą zmniejszać częstość incydentów wieńcowych oraz, jak wykazano w badaniach krótkoterminowych, wydalanie albumin.

Nie przeprowadzono długoterminowych badań dotyczących wpływu leków blokujących obwodowe lub ośrodkowe receptory α -adrenergiczne i diuretyków pętlowych na odległe powikłania cukrzycy. Jedną z gałęzi badania ALLHAT, obejmującą grupę pacjentów otrzymujących α -bloker, przerwał komitet bezpieczeństwa i monitorowania danych ze względu na wzrost częstości świeżo rozpoznanej niewydolności krążenia. Wprawdzie przyczyna mogła leżeć również w uprzednim odstawieniu inhibitora ACE lub leku moczopędnego, niemniej jednak korzystniejsze wydaje się stosowanie α -blokerów jako leków drugiego rzutu, jeśli leczenie standardowe okazało się nieskuteczne lub istnieją określone wskazania — na przykład łagodny rozrost stercza.

Podsumowanie

Istnieje silny związek epidemiologiczny między nadciśnieniem tętniczym towarzyszącym cukrzycy a powikłaniami cukrzycy. Wyniki badań klinicznych kontrolowanych placebo dowodzą, że rokowanie ulega poprawie u chorych, u których pod wpływem leczenia farmakologicznego obniżono ciśnienie tętnicze do wartości docelowych poniżej 130/80 mm Hg. Nie ulega wątpliwości, że w wielu wypadkach uzyskanie takich wartości jest możliwe jedynie dzięki zastosowaniu leczenia skojarzonego. Wydaje się, że osiągnięcie docelowego ciśnienia tętniczego krwi przy minimalnych działaniach niepożądanych i kosztach leczenia ponoszonych przez chorego jest istotniejsze niż dobór określonej grupy leków przeciwnadciśnieniowych.

Wyniki licznych badań wskazują, że inhibitory ACE zmniejszają częstość wielu powikłań cukrzycy, zarówno mikro-, jak i makroangiopatycznych. Dlatego, zgodnie ze stosowaną obecnie praktyką kliniczną, zaleca się ich stosowanie w charakterze leków pierwszego rzutu u chorych na cukrzycę typu 1 lub 2 z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym. Inhibitory ACE u chorych na cukrzycę typu 1 i 2 i leki blokujące receptory angiotensyny u chorych na cukrzycę typu 2 są lekami z wyboru w hamowaniu postępu nefropatii cukrzycowej u chorych z mikroalbuminurią lub jawną klinicznie nefropatią. Istnieją również dowody skuteczności leków β -adrenolitycznych i moczopędnych w tej grupie chorych. Ze względu na kontrowersje dotyczące mniejszej skuteczności dihydropirydynowych blokerów kanału wapnio-

wego w zapobieganiu incydentom wieńcowym i niewydolności krążenia oraz hamowaniu postępu nefropatii cukrzycowej w porównaniu z inhibitorami ACE, blokerami receptora angiotensyny, lekami β -adrenolitycznymi i diuretykami, leki tej grupy należy stosować jako terapię drugiego rzutu u pacjentów źle tolerujących preferowane grupy leków lub wymagających dodatkowego leczenia w celu osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego. Pozostałe grupy leków stosuje się wyłącznie w przypadku występowania określonych wskazań (np. α -blokery u chorych z łagodnym rozrostem serca) lub jeśli leki pierwszego rzutu okazały się nieskuteczne lub wywołują działania niepożądane o znacznym nasileniu. Należy kontrolować w regularnych odstępach czasu ciśnienie tętnicze krwi, reakcję ortostatyczną, czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy.

Leczenie należy dostosowywać indywidualnie, uwzględniając: schorzenia towarzyszące, koszt terapii, działania niepożądane oraz osobiste preferencje pacjenta.

Zalecenia

Zalecenia dotyczące rozpoczęcia leczenia i docelowego ciśnienia tętniczego w terapii dorosłych chorych na cukrzycę i nadciśnienie tętnicze przedstawiono w tabeli 1.

Badania kontrolne i diagnostyka

Stanowisko ekspertów

- Ciśnienie tętnicze krwi należy mierzyć podczas każdej wizyty kontrolnej chorego na cukrzycę; jeśli ciśnienie skurczowe jest ≥ 130 mm Hg lub rozkurczowe ≥ 80 mm Hg, pomiar należy potwierdzić innego dnia.

Tabela 1. Wskazania do rozpoczęcia leczenia i docelowe wartości ciśnienia tętniczego w terapii dorosłych chorych na cukrzycę i nadciśnienie tętnicze

	Ciśnienie skurczowe	Ciśnienie rozkurczowe
Wartość docelowa [mm Hg]	< 130	< 80
Zmiana stylu życia (maks. 3 miesiące), jeśli nieskuteczna, rozpocząć farmakoterapię	130–139	80–89
Zmiana stylu życia + farmakoterapia	≥ 140	≥ 90

- Należy również wykonać pomiar ciśnienia tętniczego po zmianie pozycji chorego (próba ortostatyczna), aby wychwycić objawy neuropatii autonomicznego układu nerwowego.

Leczenie

Dowody klasy A

- W leczeniu chorych na cukrzycę należy dążyć do uzyskania docelowego rozkurczowego ciśnienia krwi < 80 mm Hg.
- Jeżeli wartości ciśnienia skurczowego zawierają się w granicach 130–139 mm Hg lub rozkurczowego w granicach 80–89 mm Hg, należy zalecić zmianę stylu życia na 3 miesiące, a w razie braku rezultatów, rozpocząć leczenie farmakologiczne.
- U chorych z nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie skurczowe ≥ 140 , rozkurczowe ≥ 90 mm Hg) należy zalecić zmianę stylu życia i rozpocząć leczenie farmakologiczne.
- Leczenie można rozpoczynać preparatem należącem do dowolnej grupy leków zalecanych w terapii nadciśnienia tętniczego. Wielokrotnie wykazywano jednak, że niektóre z nich (inhibitory ACE, leki blokujące receptory β -adrenergiczne i leki moczopędne) szczególnie skutecznie zmniejszają ryzyko wystąpienia CVD podczas leczenia niepowikłanego nadciśnienia tętniczego, dlatego rozpoczynając leczenie chętniej się je stosuje; jeżeli pacjent źle toleruje inhibitory ACE, można podawać ARB; można również stosować inne leki z wymienionych klas preferowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego lub z pozostałych klas leków, stosowanych w terapii tego schorzenia (A).
- W wypadku stosowania inhibitorów ACE lub ARB należy kontrolować funkcję nerek i stężenie potasu w osoczu (E).
- Nie przeprowadzono dokładnego porównania działania inhibitorów ACE i ARB u poszczególnych chorych, poniższe stwierdzenia potwierdzono w badaniach klinicznych:
 - u chorych na cukrzycę typu 1 bez/z nadciśnieniem tętniczym, z jakimkolwiek nasileniem albuminurii inhibitory ACE opóźniają progresję nefropatii (A);
 - u chorych na cukrzycę typu 2 z nadciśnieniem tętniczym i mikroalbuminurią inhibitory ACE i ARB opóźniają wystąpienie makroalbuminurii (A);
 - u chorych na cukrzycę typu 2 z nadciśnieniem tętniczym, makroalbuminurią (> 300 mg/d.), nefropatią lub niewydolnością nerek należy

zdecydowanie rozważyć stosowanie ARB. Jeżeli pacjent nie toleruje leków z danej grupy, należy je zastąpić lekami z innej grupy.

- U pacjentów po 55 roku życia z nadciśnieniem tętniczym lub innym czynnikiem ryzyka naczyniowego (palących tytoń, po przebytych chorobach układu sercowo-naczyniowego, z zaburzeniami lipidowymi lub mikroalbuminurią) należy rozważyć stosowanie inhibitorów ACE, jeśli nie występują przeciwwskazania.
- Włączenie leków blokujących receptory β -adrenergiczne do leczenia skojarzonego pozwala zmniejszyć śmiertelność w grupie chorych po przebytych niedawno zawałach serca.

Dowody klasy B

- U chorych na cukrzycę należy dążyć do osiągnięcia docelowego skurczowego ciśnienia krwi poniżej 130 mm Hg.

Dowody klasy C

- W przypadku chorych z mikroalbuminurią lub jawną klinicznie nefropatią, którzy nie tolerują inhibitorów ACE lub ARB, należy rozważyć stosowanie

wanie niedihydropirydynowych blokerów kanału wapniowego.

Zalecenia ekspertów

- U chorych otrzymujących inhibitory ACE lub ARB należy monitorować czynność nerek i stężenie potasu w osoczu.
- W przypadku chorych w starszym wieku z nadciśnieniem tętniczym wskazane jest stopniowe zmniejszenie ciśnienia krwi, aby uniknąć powikłań.
- Jeżeli leczenie skojarzone za pomocą trzech grup leków, w tym leków moczopędnych, nie pozwala osiągnąć docelowych wartości ciśnienia tętniczego oraz jeżeli występują cechy zaawansowanej choroby nerek, należy chorego skierować do ośrodka specjalistycznego.

PIŚMIENNICTWO

1. Arauz-Pacheco C., Parrott M.A., Raskin P.: The treatment of hypertension in adult patients with diabetes (Technical Review). *Diabetes Care* 2002; 25: 134–147.
2. Bakris G.L., Williams M., Dworkin L. i wsp.: Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. *Am. J. Kid. Dis.* 2000; 36: 646–661.