

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* 2002, 25, supl. A, S71–S73

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 © 2002 by *American Diabetes Association, Inc.*  
ADA nie odpowiada za poprawność tłumaczenia

*Diabetologia Praktyczna* 2002, tom 3, supl. A, A103–A107  
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  $\leq 80$  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  $\beta$ -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  $\beta$ -adrenergiczne. W grupie pacjentów otrzymujących leki  $\beta$ -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 pozwolą 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  $\beta$ -adrenergiczne i lekami moczopędnymi nie zwiększały śmiertelności spowodowanej chorobami układu sercowo-naczyniowego. Jednak ponieważ wydaje się, że inhibitory ACE i leki blokujące receptory  $\beta$ -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  $\beta$ -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  $\alpha$ -adrenergiczne i diuretyków pętlowych na odległe powikłania cukrzycy. Jedną z gałęzi badania ALLHAT, obejmującą grupę pacjentów otrzymujących  $\alpha$ -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  $\alpha$ -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 i leki blokujące receptory angiotensyny są lekami z wyboru w hamowaniu postępu nefropatii cukrzycowej u chorych z mikroalbuminurią lub jawną klinicznie nefropatią. Istnieją również dowody skuteczności leków  $\beta$ -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  $\beta$ -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.  $\alpha$ -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  $\geq 130$  mm Hg lub rozkurczowe  $\geq 80$  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	$\geq 140$	$\geq 90$

- 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  $\geq 140$ , rozkurczowe  $\geq 90$  mm Hg) należy zalecić zmianę stylu życia i rozpocząć leczenie farmakologiczne;
- leczenie można rozpoczynać za pomocą inhibitorów ACE, ARB, leków blokujących receptory  $\beta$ -adrenergiczne lub leków moczopędnych. W leczeniu skojarzonym stosuje się również inne grupy leków;
- u chorych z nadciśnieniem tętniczym i mikroalbuminurią lub jawną klinicznie albuminurią należy przede wszystkim rozważyć leczenie inhibitorami ACE lub ARB, uwzględniając tolerancję organizmu;
- 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  $\beta$ -adrenergiczne do leczenia skojarzonego pozwala zmniejszyć śmiertelność w grupie chorych po przebyłym niedawno zawale serca.

#### Dowody klasy B:

- u chorych na cukrzycę należy dążyć do osiągnięcia docelowego skurczowego ciśnienia krwi < 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 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 cho-

roby 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.