

Léčba hypertenze u diabetika

prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.

III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Výskyt arteriální hypertenze je u diabetiků zejména 2. typu podstatně častější než u ne-diabetické populace a její účinná léčba může významným způsobem přispět ke snížení makro- i mikrovaskulárních komplikací u těchto pacientů. V článku podrobně diskutujeme praktický přístup k léčbě arteriální hypertenze u pacientů s diabetem včetně cílových hodnot krevního tlaku a algoritmu výběru vhodných antihypertenziv. Léčba arteriální hypertenze je zde vysvětlována v kontextu dalších nezbytných nefarmakologických i farmakologických opatření, jejichž kombinace může v konečném důsledku vést ke snížení kardiovaskulární mortality diabetiků i výskytu mikrovaskulárních komplikací u těchto pacientů.

Klíčová slova: arteriální hypertenze, diabetes mellitus, systém renin-angiotenzin-aldosteron, glykemie.

Interní Med. 2010; 12(5): 247–251

Úvod

Dostupné statistické údaje ukazují, že v posledních 20 letech došlo ke zdvojnásobení počtu diabetiků v České republice a jejich počet i nadále výrazně stoupá. Podle epidemiologických údajů Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR bylo v České republice k 31. 12. 2008 hlášeno celkem 760 470 diabetiků, z nichž 706 150 (92,8 %) bylo klasifikováno jako diabetici 2. typu. Zbývající část pacientů připadá na diabetes mellitus 1. typu, respektive další méně frekventní typy diabetu (gestační diabetes, diabetes typu MODY, diabetes při onemocněních pankreatu a další). Znamená to, že diabetes 2. typu se zásadním způsobem podílí na výskytu dlouhodobých diabetických komplikací. Podobně alarmující je nárůst počtu pacientů s obezitou často kombinovanou s dalšími patofyziologickými odchylkami v rámci tzv.

metabolického *syndromu nebo syndromu inzulínové rezistence*. Tento syndrom je tvořen kombinací obezity (zejména viscerální), inzulínové rezistence/diabetes mellitus 2. typu, arteriální hypertenze, dyslipidemie a řady dalších souvisejících metabolických odchylek. Přítomnost metabolického syndromu je z klinického hlediska velmi významná, protože výrazně zvyšuje riziko vzniku aterosklerózy a jejích komplikací (1). **Výskyt arteriální hypertenze je u diabetiků 2. typu podstatně častější než u běžné populace.** Léčba arteriální hypertenze je tak u těchto pacientů „denním chlebem“ prakticky všech lékařů, kteří o diabetiky 2. typu pečují.

Hlavním problémem, který výrazně snižuje délku i kvalitu života pacientů s diabetem a výrazně zvyšuje náklady na jejich léčbu, jsou chronické komplikace diabetu. Tyto kompli-

kace můžeme rozdělit na **makroangiopatické neboli makrovaskulární** (akcelerovaná ateroskleróza tepenného řečiště v různých lokalizacích) a **mikroangiopatické neboli mikrovaskulární**, které jsou specifické pro diabetes a mohou vést ke vzniku diabetické nefropatie, retinopatie a neuropatie. Při kombinaci mikro- a makrovaskulárních komplikací může dojít k rozvoji obávaného syndromu diabetické nohy. Makrovaskulární komplikace (ischemická choroba srdeční, ischemická choroba dolních končetin a cévní mozkové příhody) jsou u diabetiků podstatně častější než u nediabetiků a mnohdy mají také těžší průběh, což souvisí s vyšším stupněm aterosklerotického postižení i výskytem dalších přidružených onemocnění. Cílem léčby diabetika tak musí být vždy nejen zlepšení vlastní kompenzace diabetu, ale také intervence všech rizikových faktorů, které mohou ovlivnit výskyt mikro- i makrovaskulárních komplikací. Zásadním faktorem podílejícím se na vzniku obou typů diabetických komplikací je arteriální hypertenze, jejíž výskyt je zejména u diabetiků 2. typu podstatně častější než u nediabetické populace. Optimální kompenzace krevního tlaku tak může zásadním způsobem ovlivnit životní prognózu diabetika i rozvoj dlouhodobých komplikací.

Komplexní ovlivnění kardiovaskulárního rizika u diabetika

Součástí komplexního ovlivnění kardiovaskulárního rizika u diabetika je kromě vlastní léčby diabetu celá řada přístupů zahrnujících snížení hmotnosti, zvýšení fyzické aktivity, zanechání kouření, antiagregační léčbu, ale především léčba arteriální hypertenze a dyslipidemie.

Režimová opatření jsou pro úspěšnou léčbu diabetika zcela zásadní. Klinická zkušenost nám však ukazuje, že pro většinu pacientů je velmi obtížné tato opatření dlouhodobě dodržovat. Farmakologická intervence je tak nezbytná prakticky u všech diabetiků 2. typu. Z hlediska léčby diabetické dyslipidemie platí, že kardiovaskulární riziko diabetiků je vždy vysoké a farmakologickou léčbu zahajujeme ihned po stanovení diagnózy. Optimální hodnoty lipidů jsou u diabetiků nižší než u nediabetiků. Obvykle se snažíme dosáhnout hodnoty celkového cholesterolu pod 4,5 mmol/l, LDL cholesterolu pod 2,5 mmol/l a triglyceridů pod 1,7 mmol/l. Jednoznačné důkazy stran ovlivnění mortality a kardiovaskulárních komplikací existují pro podávání statinů, zatímco podávání fibrátů vede u diabetiků zřejmě k příznivému ovlivnění mikroangiopatických komplikací, zatímco snížení mortality a výskytu makrovaskulárních komplikací zatím nebylo při podávání fibrátů jednoznačně prokázáno.

Epidemiologické studie jednoznačně ukazují, že výskyt diabetických mikro- i makroangiopatických komplikací stoupá se zhoršením kompenzace diabetu. Zdálo by se tedy logické, že těsná kompenzace povede ke snížení obou typů komplikací. Studie publikované v posledních letech však ukazují, že situace je o něco složitější. Obecně platí, že zlepšení kompenzace diabetu snižuje výskyt mikrovaskulárních komplikací, a to jak u pacientů s nově diagnostikovaným diabetem, tak u pacientů dlouhodobě neuspokojivě kompenzovaných, u kterých se podařilo dosáhnout dlouhodobého zlepšení kompenzace. Snížení mikrovaskulárních komplikací přitom zřejmě přímo nesouvisí s konkrétním typem zvolené antidiabetické léčby. Z hlediska makrovaskulárních komplikací máme

k dispozici výsledky dlouhodobého sledování pacientů ve studii **UKPDS**, která srovnávala vliv těsnější a méně těsné kompenzace u diabetiků 2. typu. Tato studie ukázala, že těsnější kompenzace diabetu již od diagnózy onemocnění vede k postupnému snížení makrovaskulárních komplikací, které se zvyrazňuje s prodlužující dobou sledování pacientů. Zajímavým faktem je zjištění, že i deset let po ukončení studie, kdy se kompenzace obou sledovaných skupin již nelišila, stále přetrvávalo výrazné snížení výskytu makrovaskulárních komplikací u původně těsněji kompenzované skupiny. Toto snížení přetrvává i více než deset let po ukončení studie, kdy se již kompenzace diabetu v původně intenzivněji léčené skupině neliší od kompenzace v původně méně intenzivně léčené skupině. Toto zjištění vedlo k formulaci hypotézy o tzv. **glykemické paměti**, tedy přetrvávání dlouhodobých kardioprotektivních účinků těsné kompenzace diabetu bezprostředně po diagnóze.

Novější studie (**ACCORD, ADVANCE, VADT**) provedené u dlouhodobě neuspokojivě kompenzovaných diabetiků 2. typu naopak neprokázaly, že by zlepšení kompenzace diabetu u těchto pacientů mnohdy s již rozvinutými komplikacemi vedlo k významnému snížení kardiovaskulární mortality. Naopak, ve studii **ACCORD** byla dokonce zjištěna zvýšená mortalita pacientů v intenzivně léčené skupině, což vedlo k zastavení diabetologické větve studie. Ostatní studie zvýšené mortalitní riziko u intenzivně léčených dlouhodobě neuspokojivě kompenzovaných diabetiků nepotvrdily. Nepochybně však platí, že i v rámci vlastní léčby diabetu je zásadní individualizovaný přístup. Zatímco diabetici s prvozáchytem diabetu 2. typu bez přítomných komplikací by měli být kompenzováni co nejtěsněji se snahou o prakticky

normální hladiny glykémie, u diabetiků s dlouhodobě neuspokojivě kompenzovaným diabetem, staršího věku s již přítomnými komplikacemi jsou cíle kompenzace méně těsné a prioritou je především bezpečnost léčby s preferencí léků chránících β -buňky a nezpůsobujících hypoglykémii. V současné době mezi tyto léky patří především glitazony a léky založené na ovlivnění inkretinů (gliptiny, GLP-1 agonisté).

Jak léčit arteriální hypertenzi u diabetika: jsou všechna antihypertenziva stejně účinná?

Podobně jako u antidiabetik v poslední době sledujeme nejen jejich účinnost na snížení glykémie a glykovaného hemoglobinu, ale i vliv na kardiovaskulární komplikace, měli bychom při volbě antihypertenziva u diabetika kromě účinnosti při snížení krevního tlaku a kardiovaskulárních komplikací brát v úvahu i metabolické účinky antihypertenziv. Tato otázka se jako zásadní jeví především u diabetiků 2. typu, kde je etiopatogeneze vzniku inzulinové rezistence úzce provázána i se vznikem arteriální hypertenze, a hlavním systémem podílejícím se na vzniku arteriální hypertenze je systém renin-angiotenzin-aldosteron (RAS). Přestože použití léků ze všech pěti základních tříd antihypertenziv (ACE inhibitory, blokátory kalciových kanálů, diuretika, betablokátory a antagonisté angiotenzinových receptorů/AT1 blokátory) dokáže u diabetiků účinně snížit krevní tlak i výskyt kardiovaskulárních komplikací, **léky blokující RAS, tedy především inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE) a blokátory AT1 receptoru (sartany), jsou vzhledem k pozitivním metabolickým a výraznějším nefroprotektivním účinkům pro diabetiky výhodnější.**

Praktická doporučení pro léčbu arteriální hypertenze u diabetika

Z praktického pohledu musíme při léčbě arteriální hypertenze u diabetika vycházet ze tří základních otázek: při jakém krevním tlaku začít s farmakologickou léčbou, jaké léky zvolit na prvním místě a jak je kombinovat a jakou cílovou hodnotu krevního tlaku bychom se měli snažit dosáhnout. ***Ještě než se budeme podrobněji věnovat farmakologickým opatřením, považujeme za nutné zdůraznit, že léčba hypertenze u diabetika (zejména 2. typu) zahrnuje vždy také opatření nefarmakologická – zvláště snížení hmotnosti, zvýšení fyzické aktivity a snížení příjmu soli.***

Podle současných standardů České diabetologické společnosti pro léčbu DM 2. typu by cílové hodnoty krevního tlaku u diabetiků měly být pod 130/80 mm Hg u pacientů bez proteinurie, respektive pod 125/75 mm Hg při proteinurii nad 1 g/24 u diabetu 2. typu či mikroalbuminurii u diabetu 1. typu. Podobně platná doporučení České společnosti pro hypertenzi uvádějí cílové hodnoty TK < 130/80 mm Hg a konstatují, že antihypertenzní léčba je vhodná u hypertenze i u vysokého normálního TK (systolický tlak v rozmezí 130–139 mm Hg a diastolický tlak v rozmezí 85–89 mm Hg). Upřednostňována je podle doporučení České společnosti pro hypertenzi blokáda systému RAS (pomocí inhibitorů angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE) nebo blokátorů AT1 receptorů – sartanů). Zejména u obézních diabetiků je často nutná kombinační léčba. Mikroalbuminurie je indikací pro terapii blokátory RAS bez ohledu na hodnoty TK.

Nejnovější doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi včetně českého komentáře pro-

fesora Widimského k těmto doporučením však rozebírají tuto otázku podrobněji a konstatují, že důkazy pro zahájení antihypertenzní terapie u diabetiků s vyšším normálním tlakem jsou ne zcela přesvědčivé a že prakticky není důvod upřednostňovat cílovou hodnotu systolického tlaku pod 130 mm Hg.

Antihypertenzivní léčba navíc podle současných poznatků ovlivňuje výskyt různých typů diabetických komplikací různě intenzivně. Nezpochybnitelný je vliv antihypertenzivní léčby na makrovaskulární komplikace (například studie HOPE s ramipilem a řada dalších). Nedávno ukončená studie ACCORD však neprokázala, že by snížení krevního tlaku do normálních hodnot bylo účinnější než snížení systolického tlaku pod hodnotu 140 mm Hg. Intenzivnější léčba krevního tlaku však byla spojena s vyšším rizikem nežádoucích účinků.

Z hlediska mikrovaskulárních komplikací je snížení krevního tlaku velmi účinné při prevenci respektive zpomalení progresu diabetické nefropatie. Podstatně méně je však důkazů stran ovlivnění retinopatie (dle studie UKPDS spíše jen v časných stádiích jejího vzniku) a prakticky nejsou důkazy o vlivu léčby arteriální hypertenze na vznik diabetické neuropatie.

Z praktického hlediska bychom měli vycházet ze stávajících doporučení České diabetologické společnosti a společnosti pro hypertenzi a snažit se u diabetiků dosáhnout cílových hodnot krevního tlaku pod 130/80 mm Hg u pacientů bez proteinurie, respektive pod 125/75 mm Hg při proteinurii nad 1 g/24 u diabetu 2. typu či mikroalbuminurii u diabetu 1. typu. Přestože metaanalýzy prokázaly, že všechny třídy antihypertenziv vedou při účinném snížení krevního

tlaku k účinné ochraně před kardiovaskulárními komplikacemi z metabolického hlediska, je možné do značné míry stanovit určité pořadí nasazení antihypertenziv u diabetiků. **Léky první volby jsou blokátory RAS (ACE inhibitory respektive sartany), které mají kromě antihypertenzivního účinku prokazatelně lepší ochranný efekt při vzniku diabetické nefropatie.** Kombinační léčba hypertenze je u diabetiků nutná velmi často. Metabolicky nejvýhodnější se zde jeví kombinace ACE inhibitoru či sartanu s metabolicky neutrálním blokátorem kalciového kanálu. Z hlediska compliance může být jistě výhodné použití kombinovaných preparátů (např. Triasyn – kombinace ramiprilu s felodipinem či Prestance – kombinace perindoprilu s amlodipinem), jako lék třetí volby se pak z hlediska potenciace antihypertenzivního účinku nabízí diuretikum. Betablokátory by u diabetiků spíše neměly být podávány v rámci primární trojkombinace antihypertenziv vzhledem k mírně nepříznivým účinkům na metabolismus glukózy. Jasně jsou však indikovány u diabetiků s ICHS, respektive srdečním selháním. U diabetiků s výraznou proteinurií může být odůvodněná kombinace ACE inhibitoru se sartanem (patřící i vzhledem k vyššímu výskytu nežádoucích účinků primárně do rukou nefrologů), respektive podávání inhibitorů reninu, které však zatím nemají doklady o příznivém ovlivnění kardiovaskulární mortality a morbidit. U obtížně kompenzovatelné hypertenze u diabetiků bychom při vícečetné kombinační léčbě neměli zapomínat na možnost použití α -blokátorů, respektive centrálně působících blokátorů imidazolinových receptorů. Obě skupiny mohou být výhodné rovněž pro svou me-

tabolickou neutralitu. Mají však relativně méně dokladů o příznivém ovlivnění kardiovaskulární mortality a morbidit.

Z hlediska komplexního ovlivnění kardiovaskulárního rizika považujeme u diabetika 2. typu za zásadní včasné zahájení léčby arteriální hypertenze i diabetu s dosažením krevního tlaku pod 130/80 a hodnoty glykovaného hemoglobinu pod 5,3 % (u mladších pacientů s prvozáchytet diabetu optimálně pod 4,5 %) a intenzivní hypolipidemické léčby s cílovou hodnotou celkového cholesterolu pod 4,5 mmol/l. Podobně zásadní je kombinace uvedených farmakologických intervencí s režimovými opatřeními, která musíme pacientům vždy opakovaně zdůrazňovat – tedy snížení hmotnosti, pravidelná fyzická aktivita, zanechání kouření a omezení přísunu soli v potravě.

Poděkování: podpořeno MZOVFN2005.

Literatura

1. Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 286–288.
2. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2007. *Cor Vasa* 2008; 50(1): K3–K16.
3. Přehodnocení evropských doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze: strategický dokument Evropské společnosti pro hypertenzi. *Journal of Hypertension* 2009; 27: 2121–2158.
4. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu. http://www.diab.cz/modules/Standardy/dm2_2009.pdf.

Úplný seznam citací je k dispozici u autora.

prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.

III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08, Praha 2
mhalu@lf1.cuni.cz
