

Aktuální názory na terapii hypertenze u pacientů s diabetes mellitus

MUDr. Josef Macháček

Interní klinika KNTB, a.s. Zlín

Diabetes mellitus a arteriální hypertenze jsou rizikové faktory, které významně ovlivňují KV prognózu a prevalenci chronického renálního selhávání. Jejich současný výskyt toto riziko potencuje. Léčba hypertenze tyto komplikace významně ovlivňuje. Jako cílová hodnota se doporučuje sTK mezi 130–139 mm Hg. Základem farmakologické léčby jsou léky ovlivňující RAAS. Je důležité aktivně pátrat po rizikových faktorech, provádět screeningová vyšetření (stanovení mikroalbuminurie, oční pozadí) a sledovat efekt léčby – ambulantní monitorování TK (ABPM).

Klíčová slova: hypertenze, diabetes mellitus, léčba, komplikace.

Current views on management of hypertension in patients with diabetes mellitus

Diabetes mellitus and arterial hypertension are risk factors that significantly affect cardiovascular prognosis and prevalence of chronic renal failure. Their co-occurrence potentiates this risk. The management of hypertension significantly affects these complications. Blood pressure between 130 and 139 mm Hg has been recommended as target level. RAAS-acting drugs are the mainstay of pharmacological treatment. It is important to actively search for risk factors, perform screening tests (evaluation of microalbuminuria, the fundus of the eye, Holter BP) and monitor the therapeutic effect.

Key words: hypertension, diabetes mellitus, treatment, complications.

Interní Med. 2012; 14(5): 195–198

Úvod

Prevalence a incidence pacientů s diabetes mellitus (DM) stále stoupá. Dle statistik v České republice bylo v roce 2010 evidováno 783 321 osob s cukrovkou, tj. 7,5 % celé naší populace, a předpokládá se, že v brzké době bude léčen pro diabetes mellitus každý desátý občan ČR. Je důležité si uvědomit, že s narůstajícím počtem nemocných stoupá i výskyt komplikací – od roku 2000 se zvýšil o 42 % počet nemocných s onemocněním ledvin, o 22 % počet diabetických retinopatií atd.

Diabetes mellitus je nezávislým rizikovým faktorem kardiovaskulárních onemocnění. Současný výskyt diabetu a arteriální hypertenze spolu s dalšími rizikovými faktory (hyperlipoproteinémie, obezita atd.) ještě více toto kardiovaskulární riziko potencuje – 3x vyšší riziko ICHS, 2x vyšší riziko CMP a úmrtí, urychluje progresi nefropatie atd. V případě současného výskytu hypertenze a diabetu se každé zvýšení systolického a diastolického tlaku o 5 mm Hg rovná zvýšení rizika nefatální kardiovaskulární příhody o 20 % (1).

Hypertenze se vyskytuje cca 2x častěji u diabetiků než v nediabetické populaci a prevalence hypertenze a diabetu stoupá s věkem. Prevalence arteriální hypertenze závisí taktéž na typu diabetu. V případě DM 1. typu je zvýšení krevního tlaku spojeno se vznikem diabetických mikrovaskulárních komplikací, hlavně diabetické

nefropatie. To znamená, že v době, kdy je DM 1. typu diagnostikován, se krevní tlak pohybuje v rozmezí normálních hodnot. Naproti tomu u DM 2. typu je prevalence hypertenze vysoká – pohybuje se kolem 70 % a současně s přítomností známek diabetické nefropatie stoupá až k 90 % a často o několik let předchází manifestaci DM 2. typu společně s dalšími složkami metabolického syndromu. Často se u pacientů s DM 2. typu setkáváme s izolovanou systolickou hypertenzí (2).

Patofyziologie

Vznik hypertenze u diabetu je kombinací genetické predispozice, vnějších vlivů a řady dalších patofyziologických mechanismů ovlivněných hyperglykemií. Velký vliv dle současných poznatků má inzulinová rezistence, která vzniká v důsledku změněného působení inzulinu na úrovni svalové buňky kosterního svalstva (nadměrná stimulace angiotenzinového receptoru AT1 snižuje expresi inzulin senzitivního glukózového transportéru GLUT-4, zajišťujícího vstup glukózy do skeletálního svalstva na úrovni buněčné membrány) a pravděpodobně také nadměrnou tvorbou produktů vznikajících v tukové tkáni – př. adiponektin, rezistin, leptin atd. Vlivem inzulinové rezistence dochází k relativní kompenzatorní hyperinzulinemii, která zvyšuje tubulární resorpci sodíku v ledvinách, snižuje vazodilatační účinek inzulinu v kosterním sval-

stvu a zvyšuje aktivitu sympatiku. Další patofyziologický faktor je nárůst objemu intravazální tekutiny (kromě dekompenzace diabetu provázené vysokou glykosurií) v souvislosti s aktivací systému renin – angiotenzin – aldosteron (RAAS) a v důsledku zvýšené reabsorpce profiltrované glukózy v proximálním tubulu regulované společným transportérem pro sodík a glukózu. Jak DM, tak i arteriální hypertenze nezávisle na sobě působí změny v mikro- a makrovaskulárním cévním řečišti. Jde jednak o ovlivnění remodelace cévní stěny, vzestup periferního cévního odporu, ztrátu elasticity tepen ve smyslu zvýšené tuhosti, na níž se podílí glykace proteinů s potenciací aterosklerotickými změnami a konečně i nezanedbatelný vliv endoteliální dysfunkce. To vše vede ke zvýšení centrálního tlaku a následně zpočátku diastolické dysfunkci a posléze remodelaci levé komory srdeční s dalšími dopady. V rámci diabetické nefropatie dochází ke zvýšení intraglomerulárního tlaku jednak v důsledku preglomerulární kapilární vazodilatace vyvola-

Tabulka 1. Studie UKPDS: snížení sledovaných parametrů vlivem intenzivní léčby hypertenze u diabetiků

Úmrtí způsobená diabetem	- 24 %
Infarkty myokardu	- 21 %
Cévní mozkové příhody	- 44 %
Mikrovaskulární komplikace	- 37 %
Srdeční selhání	- 37 %

né hyperglykemií, tak i zvýšením postglomerulárního odporu při vazokonstrikci vyvolané angiotenzinem II (3, 4).

Vyšetření u diabetiků s hypertenzí

Měření krevního tlaku patří k základním vyšetřením prováděným při každé kontrole diabetika v ambulanci. Bohužel však stále platí, že ne všichni diabetici jsou správně léčeni a pouze ani ne celá polovina diabetiků dosahuje optimálních hodnot krevního tlaku. Je nutné se nespokojit pouze s jednou hodnotou TK naměřenou při kontrole, ale vysvětlit pacientovi důležitost a zároveň jednoduchost domácího selfmonitoringu tlaku. Naměřené hodnoty v ambulantní praxi mohou být falešně vysoké – př. syndrom bílého pláště atd., ale i falešně dobré. U pacientů s diabetickou autonomní neuropatií je charakteristická dysfunkce baroreceptorů spojená se sklonem k hypotenzii (vhodné hodnotit i posturální reakci při ambulatorním měření krevního tlaku). Další nepříznivý jev taktéž souvisí s poruchou baroreceptorů – snížením jejich senzitivity – kdy nedochází k poklesu tlaku v nočních hodinách (non-dipping typ). U těchto pacientů dochází k časnému rozvoji postižení ledvin – mikroalbuminurii. S výhodou využíváme u diabetiků 24hodinového ambulantního monitorování krevního tlaku – jednak k ověření efektu léčby, tak právě i např. k odhalení neuspokojivých nočních hodnot TK. Ke screeningu patří samozřejmě i preventivní vyšetřování mikroalbuminurie – dle doporučení České diabetologické společnosti 1x za 6 měsíců – které taktéž může časně upozornit na vznik diabetické nefropatie či primárně neuspokojivě kompenzované hypertenze. Dalším relativně jednoduchým a dostupným vyšetřením je kontrola očního pozadí prováděná minimálně 1x ročně.

I u diabetiků se můžeme setkat vzácně se sekundární hypertenzí, na kterou bychom měli pomyslet především u mladších jedinců, léčbou rezistentní hypertenze či hypertenze spojené s iontovou dysbalancí. Porucha metabolismu glukózy může být spojena např. s hyperkorticismem, feochromocytomem nebo hyperaldosteronismem.

Léčba hypertenze u diabetiků

Snížení krevního tlaku u diabetiků s hypertenzí je velmi důležité, neboť podle řady studií vede ke snížení výskytu kardiovaskulárních komplikací včetně celkové a kardiovaskulární mortality a ke zpomalení progresu renálního selhání. K úpravě krevního tlaku je nutno často použít dvoj- či vícekombinaci antihypertenziv. Vznik

komplikací u diabetu nezávisí pouze na výšce krevního tlaku, ale i na kompenzaci vlastního diabetu, proto se snažíme volit léky metabolicky výhodné, nebo alespoň neutrální. Je třeba se zaměřit i na léčbu dalších faktorů – hyperglykemie, dyslipidemie, mikroalbuminurie, cévní postižení dolních končetin atd. (5).

Nefarmakologická léčba

Základem léčby hypertenze při diabetu jsou režimová opatření. Redukce hmotnosti ovlivňuje jak krevní tlak, tak zlepšuje i metabolické parametry. Je vhodné zdůraznit, že i vcelku reálný pokles hmotnosti o 5 % výchozí váhy snižuje kardiovaskulární mortalitu o 25 %. Jako účelné se jeví i konzultace s nutričním terapeutem stran složení stravy. Celkový přísun soli by se měl pohybovat do 5 g/den. Důležitá je pravidelná fyzická aktivita po celý týden v trvání cca 45 min. denně, která nejenom zlepšuje kompenzaci DM, přispívá k redukci hmotnosti, ale i ovlivňuje příznivě lipidové spektrum zvýšením HDL cholesterolu. Samozřejmostí je zanechání kouření a nepřekračování kardioprotektivní dávky alkoholu do 20 g/den.

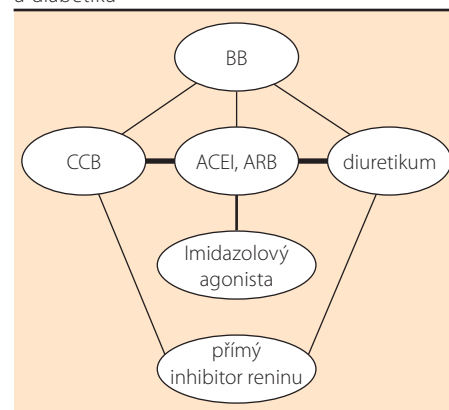
Farmakologická léčba

Nutno volit preparáty neovlivňující již přítomné metabolické změny (hyperurikemie, dyslipidemie, inzulinorezistence), přítomná jiná onemocnění (CHOPN, ICH DKK, renální insuficience) nebo zvyšovat riziko či maskovat příznaky hypoglykemie nebo kompenzační reakce těla na ni (2).

Diuretika – účinně snižují krevní tlak, ale mají i celou řadu nepříznivých metabolických změn – hyperurikemie, hyperglykemie, dyslipidemie, iontová dysbalance. Diabetogenní efekt má zejména skupina thiazidových diuretik. Příčinou inzulinorezistence při léčbě diuretiky je hyperaktivace systému RAAS v důsledku objemových změn vyvolaných ztrátou tekutin a následnou aktivací kompenzačních mechanismů. Z diuretik volíme spíše metabolicky neutrální preparáty, př. indapamid. Pokud je třeba doplnit thiazidy, snažíme se nepřekračovat dávku 12,5 mg/den. Diuretika vždy volíme v kombinaci s blokátory RAAS, kdy se minimalizuje diabetogenní efekt této lékové skupiny (aktivace RAAS) a zároveň částečně antagonizuje jejich kaliuretický účinek. Furosemid indikujeme u pacientů se známkami renální či kardiální insuficience, při nefrotickém syndromu atd.

Betablokátory (BB) – hlavně neselektivní BB nejsou metabolicky neutrální (ovlivnění inzulinorezistence, lipidového spektra, rozpoznání

Graf 1. Kombinační léčba hypertenze u diabetiků

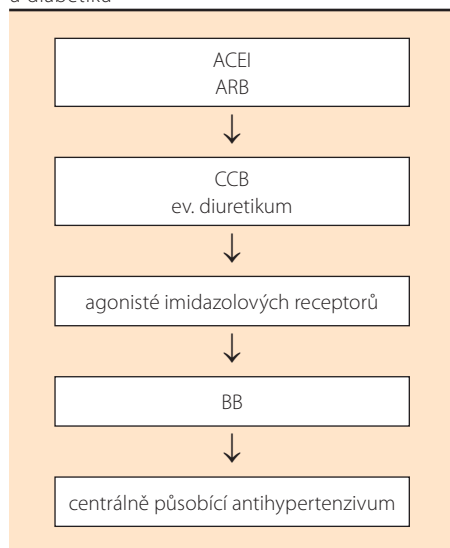


hypoglykemie, vazokonstrikční efekt). Za vhodné se považují kardioselektivní BB (př. acebutol, betaxolol x cave metoprolol, acebutol – zhoršení inzulinové senzitivity) nebo BB s přidruženým vazodilatačním efektem – př. carvediol, nebivol. Dle studií (př. ASCOT) nepatří BB do základu antihypertenzní léčby u diabetiků. Naopak u pacientů v sekundární prevenci (ICHs, po překonaném infarktu myokardu) snižují KV mortalitu a jsou v malé dávce v kombinaci s ACE-I či malou dávkou diuretika vhodné u této cílové skupiny diabetiků.

Blokátory kalciového kanálu (CCB) – jsou výhodné díky své metabolické neutralitě. Působí vazodilataci a tím zvyšují dodávku inzulinu a glukózy do tkání a zároveň zvyšují inzulinovou senzitivitu. Tento efekt je podpořen kombinací s ACE-I, které navíc kompenzují negativní vliv CCB na glomerulární filtraci a renální hemodynamiku. Volíme preparáty dihydropyridinového typu s protražovaným účinkem (př. amlodipin, lacidipin, nitrendipin), z nedihydropyridonových pak verapamil.

Inhibitory systému renin – angiotenzin – aldosteron (RAAS) – jsou považovány za základ léčby hypertenze u diabetiků, poněvadž hrají významnou úlohu v patofyziologii hypertenze a orgánových komplikací diabetu. Dle velkých multicentrických studií prokázaly výraznější kardiovaskulární a renální projektivní účinek u diabetiků ve srovnání s jinými antihypertenzivy. Jsou metabolicky neutrální, mají nižší riziko ortostatické hypotenze, zachovávají cirkadiální regulaci krevního tlaku, nemaskují příznaky hypoglykemie (6). Mezi skupiny zasahující do RAAS patří inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE-I), blokátory angiotenzinového AT1 receptoru (ARB), inhibitory aldosteronu a blokátory reninu. Dříve preferované užití AT1 blokátorů u pacientů s DM 2. typu (více dat o nefroprotektivě AT1 z klinických studií) a ACE-I u diabetiků 1. typu již dnes není rozlišováno (7). Z ACE-I vo-

Graf 2. Algoritmus léčby hypertenze u diabetiků



líme preparáty s 24hodinovým účinkem. Z nežádoucích účinků ACE-I se objevuje častěji sklon k hyperkalemii, kašel. V průběhu léčby je vhodné monitorovat kalemii a při zahájení léčby i hodnoty sérového kreatinu a v případě jeho elevace pomýšlet na renovaskulární hypertenzi. Inhibitory aldosteronu (spironolakton) používáme jako doplňkové léky v léčbě hypertenze u diabetiků. Mají stejně jako ostatní skupiny ovlivňující RAAS kardi- a nefroprotektivní vliv. Inhibitory reninu (aliskiren) poskytují nejkomplexnější blokádu RAAS zásahem na samém začátku RAAS, mají silný antiproteinurický efekt u diabetiků s nefropatií. Je možná kombinace s diuretikem, ev. CCB. Na základě výsledků studie ALTITUDE EMA v prosinci 2011 zahájila přehodnocení poměru přínosů a rizik při léčbě tímto preparátem v kombinaci s ACE-I či AT1 a doporučila u diabetiků kombinační léčbu aliskirenu s ACEI či AT1 nezačínat (možné vyšší riziko CMP, renálních komplikací, hyperkalemie). Vzhledem k nedostatečným datům nelze aliskiren zatím považovat za antihypertenzivum první volby (x výsledky studie AVOID).

Centrálně působící antihypertenziva – hlavně agonista imidazolinových receptorů monoxidin (v dávce 0,2–0,6 mg/den) a rilmenidin (1–2 mg/den). Jsou metabolicky neutrální, zlepšují inzulinovou rezistenci, lipidové spektrum, jsou váhově neutrální, mají antialbuminurický efekt.

Alfa1-adrenergní blokátory – př. doxazosin, prazosin, terazosin. Jsou metabolicky neutrální, s výhodou podávání na noc pro riziko ortostatické hypotenze. Jsou indikovány k léčbě refrak-

terní hypertenze v rámci 4- či vícekombinace. Dle studie ALLHAT není doxazosin indikován u nemocných s manifestním nebo i latentním srdečním selháním.

Kombinační léčba hypertenze u diabetiků: kombinace ACE-I a ARB – dle dat ze studií (př. ONTARGET) nelze touto kombinací dosáhnout většího efektu ve srovnání s maximální dávkou inhibitoru v monoterapii. Kombinace ACEI či ARB s inhibitorem reninu – dle dat ze studie ALTITUDE je riziková. Kombinace ACEI, ARB či inhibitoru reninu s diuretikem – vhodná u těžších forem hypertenze, viz výše léčba diuretiky, data ze studií (př. ADVANCE). Kombinace ACEI či ARB s CCB – výhodná, dle dat ze studií (př. ACCOMPLISH, ASCOT, INVEST) účinnější z hlediska zpomalení progresu makrovaskulárních komplikací a nefropatie. Kombinace ACEI či ARB s BB (selektivní s vazodilatačním efektem) – vhodná u pacientů s latentní či manifestní ICHS. Kombinace ACEI či ARB s agonisty imidazolinových receptorů – výhodné vzhledem k potenciaci antialbuminurického efektu.

Cílové hodnoty arteriálního tlaku u diabetiků

Dle doporučení ESH z roku 2007 bylo doporučeno dosáhnout cílové hodnoty sTK u diabetiků s hypertenzí pod 130 mm Hg, nicméně tato doporučení nebyla podpořena žádnou prospektivní randomizovanou studií (8). Dle dat ze studie ACCORD (2010) snížení sTK pod 120 mm Hg (v intenzivní větvi průměrný TK 119,3/64,4 mm Hg) nevedlo k významnému snížení primárního kombinovaného cíle (nefatální IM, nefatální CMP, KV úmrtí) ani k poklesu KV nebo celkové mortality proti standardní léčbě (ve standardně léčené větvi průměrný TK 133,5/70,5 mm Hg). Pouze výskyt CMP a známky renální dysfunkce byly příznivě ovlivněny v intenzivně léčené skupině. Dle současných doporučení je vhodné udržovat sTK u diabetiků mezi 130–139 mm Hg s výjimkou pacientů vysokým rizikem CMP či pacientů po CMP, kde je vhodné snížit sTK pod 130 mm Hg. Výsledky studie ACCORD BP odpovídají i výsledkům studie ADVANCE či jsou podpořeny retrospektivní analýzou diabetiků ze studie INVEST (9, 10).

Závěr

1. Diabetes mellitus a arteriální hypertenze jsou významné rizikové faktory, které ovlivňují KV prognózu.

2. Cílová hodnota sTK u diabetiků by se měla pohybovat v rozmezí 130–139 mm Hg, snížení sTK pod 130 mm Hg není spojeno se zlepšením KV prognózy. Pouze u diabetika s vysokým rizikem CMP či po prodělané CMP je vhodné snížit sTK pod 130 mm Hg.
3. V léčbě hypertenze u diabetiků často používáme antihypertenziva či kombinace antihypertenziv, která nejenom zlepšují hodnoty sTK, ale i významně zlepšují KV prognózu či renální funkce. Jako výhodná se jeví kombinace léků zasahujících do RAAS v kombinaci CCB.
4. Je třeba aktivně pátrat po rizikových faktorech, provádět screeningová vyšetření (stanovení mikroalbuminurie, oční pozadí) a sledovat efekt léčby (ABPM).

Literatura

1. 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.
2. Psaty BM, Furberg CD, Kuller LH, et al. Association between blood pressure level and the risk of myocardial infarction, stroke, and total mortality. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1183–1192.
3. Charvát J, Kvapil M. Hypertenze u nemocných s diabetes mellitus – Jak ovlivnit kardiovaskulární riziko? *Medicína po promoci* 2011; 2.
4. Souček M. Hypertenze u pacienta s diabetes mellitus. *Vnitřní lékařství* 2010; 56(Suppl 9): 995–999.
5. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force documents. *J Hypertens* 2009; 27: 2121–2158.
6. Reboli G, Gentile G, Angeli F, Verdecchia P. Choice of ACE inhibitor combinations in hypertensive patients with type 2 diabetes: update after recent clinical trials. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5: 411–427.
7. Ozaki N, Nomura Y, Sobajima H, et al. Comparison of the effects of three angiotensin II receptor type 1 blocker on metabolic parameters in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Intern Med* 2010; 21: 236–239.
8. Nissen PM. ACCORD and Risk-Factor Control in Type-2 Diabetes. *N Engl J Med* 2010; 362: 1628–1630.
9. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA* 2010; 304: 61–68.
10. Widimský J. Jaké jsou optimální hodnoty systolického tlaku u diabetiků? Studie ACCORD Blood Pressure dokončena. *Cor Vasa* 2010; 52: 700–705.

Článek přijat redakcí: 31. 1. 2012

Článek přijat k publikaci: 20. 4. 2012

MUDr. Josef Macháček

Interní klinika KNTB, a.s. Zlín
Havlíčkovo nábřeží 600, 760 01 Zlín
machacek@bnzlin.cz