

ARTYKUŁ POGŁĄDOWY

Natalia Słabiak-Błaż, Andrzej Więcek

Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Leczenie nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę

Treatment of arterial hypertension in patients with diabetes mellitus

Streszczenie

Nadciśnienie tętnicze bardzo często występuje u chorych na cukrzycę typu 2 i w istotny sposób przyczynia się do zwiększenia ryzyka śmiertelności ogólnej i śmiertelności z powodu powikłań sercowo-naczyniowych w tej grupie pacjentów. Najnowsze wytyczne zalecają obniżenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z cukrzycą do wartości < 130/80 mm Hg (a u osób > 65. roku życia do wartości < 140/80 mm Hg), ale nie mniejszych niż 120/70 mm Hg. Leczenie preferencyjnie należy zaczynać od stosowania dwóch leków hipotensyjnych w postaci preparatu łączonego (leku blokującego układ RAA z antagonistą wapnia), a w dalszej kolejności wskazane jest dodanie diuretyku tiazydopodobnego. W ostatnich latach potwierdzono pozycję leków blokujących układ RAA w terapii nadciśnienia tętniczego u pacjentów z cukrzycą jako leków mających szczególnie korzystne właściwości kardio- i nefroprotektoryjne. Ważnym odkryciem dokonany w ostatnich kilku latach jest wykazanie właściwości hipotensyjnych oraz kardio- i nefroprotektoryjnych nowej grupy leków obniżających stężenie glukozy w surowicy, tj. inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (flozyn).

Słowa kluczowe

nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, leki blokujące układ RAA, inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2

Abstract

The presence of arterial hypertension in patients with diabetes mellitus is very common, and it substantially increases the risk of total and cardiovascular mortality in this group of patients. Current guidelines recommend a goal for antihypertensive treatment blood pressure value < 130/80 mmHg (in patients > 65 years old, blood pressure value < 140/90 mmHg), but not lower than < 120/70 mmHg. Initial pharmacologic treatment with two antihypertensive medications as a fixed tablet (preferentially RAS blocker with calcium antagonist) with thiazide-like diuretic as an additional drug is recommend. Results from recent years confirm the role of RAS blockers as first-line treatment in patients with diabetes, because they have additionally cardio- and nephroprotective properties. Recently it was also documented that treatment with a new class of antidiabetic drugs, namely sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors, may reduce blood pressure with additional cardio- and nephroprotective properties.

Key words

arterial hypertension, diabetes mellitus, RAS blockers, sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors

Nadciśnienie tętnicze występuje u ok. 2/3 pacjentów z cukrzycą typu 2 [1], a odsetek pacjentów z cukrzycą typu 1, u których współwystępuje nadciśnienie tętnicze, rośnie wraz z czasem od rozpoznania cukrzycy typu 1: od 5% po 10 latach poprzez 33% po 20 latach aż do 70% pacjentów po 40 latach [2]. Jak wykazano w badaniu Framingham, nadciśnienie tętnicze u pacjentów z cukrzycą wiąże się ze zwiększeniem śmiertelności ogólnej aż o 72% oraz zwiększeniem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych o 57% [3]. Nadciśnienie tętnicze jest więc jednym z najczęściej występujących usuwalnych czynników ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę. Wyniki badań klinicznych z randomizacją jednoznacznie wykazały wysoce korzystny wpływ leczenia przeciwnadciśnieniowego u chorych na cukrzycę typu 2 [4].

Ostatnie zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2019 r., Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2018 r. rekomendują obniżenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z cukrzycą do wartości < 130/80 mm Hg (a u osób > 65. roku życia < 140/80 mm Hg). W zaleceniach tych zwraca się również uwagę, aby nie dążyć do zmniejszenia wartości ciśnienia tętniczego < 120/70 mm Hg [5, 6]. Podkreśla się także szczególną wartość samodzielnych, domowych pomiarów ciśnienia tętniczego oraz całodobowej rejestracji ciśnienia tętniczego zarówno w celu rozpoznania, jak i oceny skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego u chorych z cukrzycą typu 2. Wymienione metody pomiaru ciśnienia tętniczego pozwalają także na wykrycie ukrytego nadciśnienia tętniczego oraz zidentyfikowanie pacjentów, u których nie dochodzi do odpowiedniego obniżenia ciśnienia tętniczego w ciągu nocy. Wykazano, że ukryte nadciśnienie tętnicze (tzw. nadciśnienie tętnicze maskowane) może występować u 29,3% pacjentów z cukrzycą typu 2, u których pomiary gabinetowe mieściły się w granicach normy [7]. Warto podkreślić, że wyższa wartość ciśnienia tętniczego w nocy jest istotniejszym czynnikiem wskazującym na ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowo-nerkowych niż wartości ciśnienia tętniczego w ciągu dnia [8]. Ważnym aspektem leczenia nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę jest także ocena występowania hipotensji ortostatycznej. Takie powikłanie może dotyczyć nawet 20–30% osób z cukrzycą, zwłaszcza w starszym wieku, ze współistniejącym przerostem gruczołu krokowego wymagającym stosowania α -blokerów. Należy podkreślić, że hipotensja ortosta-

tyczna jest związana z istotnie większym ryzykiem śmiertelności ogólnej czy wystąpienia choroby niedokrwiennej serca, niewydolności serca i udaru mózgu w porównaniu z chorymi, u których nie stwierdza się spadków ciśnienia tętniczego w trakcie pionizacji ciała [9].

Według aktualnych wytycznych leczenie nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę należy rozpocząć od połączenia dwóch leków hipotensyjnych, preferencyjnie w jednej tabletkie. Zalecane połączenie to lek blokujący układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (inhibitor konwertazy lub bloker receptora dla angiotensyny typu 2) z antagonistą kanału wapniowego lub diuretykiem tiazydowym/tiazydopodobnym (u pacjentów z eGFR < 30 ml/min/1,73 m² diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne nie są wskazane i należy rozważyć zastosowanie diuretyku pętlowego). Rozważenie monoterapii zarezerwowano dla chorych po 80. roku życia z zespołem kruchości, dla wybranych osób z niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym (m.in. osoby bez współistniejącej cukrzycy) i z nadciśnieniem tętniczym I stopnia oraz dla osób z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym i wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym.

W ostatnich latach przeprowadzono wiele badań klinicznych, które miały na celu ustalenie efektów leczenia przeciwnadciśnieniowego u chorych na cukrzycę. W badaniu SHEP (*Systolic Hypertension in the Elderly Program*) zastosowano małe dawki leku moczopędnego (chlortalidonu), co umożliwiło zmniejszenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2 w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo [10]. Podobnie w badaniu Syst-Eur u osób w wieku podeszłym z cukrzycą typu 2 i izolowanym nadciśnieniem tętniczym skurczowym podanie leku blokującego kanały wapniowe (nitrendypiny) umożliwiło znaczące zmniejszenie liczby powikłań sercowo-naczyniowych w ciągu 5 lat obserwacji w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo [11]. W badaniu HOT (*Hypertension Optimal Treatment Study*) oceniano wpływ intensywnego leczenia przeciwnadciśnieniowego przy zastosowaniu innego leku blokującego kanały wapniowe (felodypiny) u starszych chorych z cukrzycą typu 2 i nadciśnieniem tętniczym. Wykazano, że ścisła kontrola ciśnienia tętniczego pozwala na istotne zmniejszenie liczby powikłań sercowo-naczyniowych u tych chorych [12]. W badaniu UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) normalizacja ciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę typu 2 umożliwiła zmniejszenie

szenie ryzyka wystąpienia powikłań makro- i mikroangiopatycznych w ciągu co najmniej 8 lat leczenia [13]. Dotyczyło to szczególnie zmniejszenia u tych chorych ryzyka wystąpienia retinopatii oraz udarów mózgowych [13]. Na uwagę zasługuje również fakt, że w tym korzystnym działaniu leków przeciwnadciśnieniowych ważniejsza była sama normalizacja ciśnienia tętniczego niż rodzaj stosowanego leku. Podobny efekt uzyskano bowiem, stosując kaptopryl lub atenolol, chociaż należy podkreślić, że chorzy przyjmujący atenolol wymagali większych dawek doustnych leków przeciwcukrzycowych niż leczenia kaptoprylem. W metaanalizie opublikowanej przez Thomopoulosa i wsp., obejmującej 72 randomizowane badania i ponad 260 tys. pacjentów, jednoznacznie wykazano korzystne efekty leczenia nadciśnienia tętniczego u osób z cukrzycą w postaci zmniejszenia ryzyka wystąpienia udaru mózgu, choroby niedokrwiennej serca, niewydolności serca, schyłkowej niewydolności nerek oraz zmniejszenia śmiertelności ogólnej i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych [14]. W metaanalizie tej wykazano również, że leki blokujące układ RAA (inhibitory konwertazy oraz antagoniści receptora dla angiotensyny typu 2) są wśród leków przeciwnadciśnieniowych najbardziej efektywne w zmniejszaniu ryzyka sercowo-naczyniowego, śmiertelności ogólnej i z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz w zmniejszaniu ryzyka rozwoju schyłkowej niewydolności nerek u pacjentów z cukrzycą [14].

W ostatnim 10-leciu przeprowadzono kolejne badania kliniczne z randomizacją mające potwierdzić korzyści z leczenia przeciwnadciśnieniowego i określić optymalne wartości ciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę typu 2. W badaniu CAPPP (*Captopril Prevention Project*) porównano efekty leczenia inhibitorem konwertazy (kaptoprylem) i diuretykiem/ β -adrenolitykiem. Na podstawie tego badania, jak również innych badań prowadzonych u chorych na cukrzycę typu 2, takich jak STOP-2 oraz HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*), wykazano, że wartości ciśnienia tętniczego $> 160/90$ mm Hg są związane ze zwiększonym ryzykiem powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego [15]. Dodatkowo w badaniu HOPE wykazano, że leki blokujące układ RAA mogą mieć korzystniejsze działanie zmniejszające ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych niż inne leki przeciwnadciśnieniowe. Tak korzystne działanie leków hamujących układ RAA u chorych na cukrzycę i nadciśnienie tętnicze wykazano również w innym badaniu, w którym porównano efekty stosowania lozartanu oraz atenololu.

Chorzy leczeni lozartanem charakteryzowali się mniejszym przerostem lewej komory serca w badaniu EKG oraz mniejszą śmiertelnością w porównaniu z chorymi leczonymi atenololem [16]. W 5-letnim badaniu ABCD porównywano efekty mniej lub bardziej intensywnego leczenia przeciwnadciśnieniowego (średnie wartości $138/86$ mm Hg vs $132/78$ mm Hg) i wykazano znamienne mniejszą częstość zgonów w grupie leczonej intensywnie (5,5% vs 10,7%). W dodatkowej analizie podgrupy pacjentów, u których osiągnięto wartości ciśnienia tętniczego $128/75$ mm Hg, wykazano znamienne mniejszą albumiurię, wolniejszą progresję retinopatii oraz mniejszą częstość powikłań sercowo-naczyniowych [17]. Zgodnie z zaleceniami nie należy zmniejszać wartości ciśnienia tętniczego poniżej $120/70$ mm Hg. Badanie ROADMAP pokazało, że zbyt małe wartości ciśnienia tętniczego u chorych z cukrzycą typu 2 mogą zwiększać śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, szczególnie u chorych na nadciśnienie tętnicze z towarzyszącą chorobą niedokrwinną serca [18]. W ostatnich latach opublikowano wyniki dalszych badań nad skutecznością leczenia przeciwnadciśnieniowego u chorych na cukrzycę i nadciśnienie tętnicze, które jednoznacznie potwierdziły i ugruntowały naszą wiedzę na temat celowości obniżania ciśnienia tętniczego u tych chorych, a zwłaszcza skuteczności leków blokujących układ RAA. W badaniu ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*) zastosowano amlodypinę z perindoprylem w porównaniu z atenololem stosowanym łącznie z diuretykiem tiazydowym [19]. Badanie ASCOT przerwano jednak przedwcześnie ze względu na większą śmiertelność chorych leczonych atenololem i diuretykiem w ciągu 5,5 roku obserwacji. Podobnie w badaniach ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation*) oraz ADVANCE-ON stosowanie perindoprylu i indapamidu umożliwiło istotne zmniejszenie ryzyka powikłań makro- i mikronaczyniowych w porównaniu z placebo [20,21]. Największe korzyści odnieśli chorzy z ciśnieniem tętniczym skurczowym < 135 mm Hg. W ostatnio opublikowanym badaniu ACCORD-BP (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Lipid Trial*) oceniano wpływ intensywnego leczenia przeciwnadciśnieniowego (do wartości ciśnienia skurczowego < 120 mm Hg) w porównaniu ze standardowymi wartościami ciśnienia skurczowego (tj. < 140 mm Hg) [22]. Zaskoczeniem było stwierdzenie, że u chorych leczonych bardziej intensywnie częściej występowały poważne objawy niepożą-

dane w porównaniu z chorymi ze standardowymi wartościami ciśnienia tętniczego. Nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy tymi grupami chorych pod względem takich korzyści, jak zmniejszenie ryzyka udaru, zawału serca czy też ogólnej śmiertelności.

Niezwykle interesujące jest wykazanie właściwości hipotensyjnych nowo wprowadzonej grupy leków hipoglikemizujących – inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT-2), czyli tzw. flozyn. W badaniu EMPA-REG OUTCOME stwierdzono, że dołączenie do terapii empaglifozyny powoduje obniżenie ciśnienia skurczowego średnio o 4,2 mm Hg, a rozkurczowego o 1,8 mm Hg zarówno u osób z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym, jak i bez nadciśnienia, w porównaniu z grupą kontrolną [23]. Ponadto w grupie leczonej empagliflozyną istotnie zmniejszyła się śmiertelność ogólna i sercowo-naczyniowa. Mechanizm działania hipotensyjnego tych leków hipoglikemizujących jest prawdopodobnie wieloczynnikowy. Największe znaczenie mają najpewniej zmniejszenie wolemii poprzez nasilenie natriurezy, zmniejszenie masy ciała i zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w surowicy. Ponadto wykazano, że terapia empagliflozyną wiąże się z wolniejszą progresją przewlekłej choroby nerek [24].

Reasumując, należy stwierdzić, że chorzy na cukrzycę wymagają leczenia przeciwnadciśnieniowego wówczas, jeżeli mają wartości ciśnienia tętniczego > 140/90 mm Hg. Cel terapii to uzyskanie ciśnienia < 130/80 mm Hg, ale nie niższego niż 120/70 mm Hg. Większość badań klinicznych z randomizacją wskazuje również, że leki blokujące układ RAA wykazują u tych chorych korzystniejsze działanie nefro- i kardioprotekcyjne w porównaniu z innymi grupami leków przeciwnadciśnieniowych. Najnowsze badania potwierdzają skuteczność i celowość rozpoczęcia terapii od połączenia w jednej tabletkce dwóch leków: blokera układu RAA z antagonistą wapnia lub diuretykiem tiazydopodobnym. Nowe leki stosowane w leczeniu cukrzycy (np. inhibitory SGLT-2) wywierają korzystny wpływ na ciśnienie tętnicze. Ten fakt należy również uwzględnić w doborze leków u chorych na cukrzycę.

Piśmiennictwo

1. Ferrannini E, Cushman WC. Diabetes and hypertension: the bad companions. *Lancet* 2012; 380: 601-610.
2. Epstein M, Sowers JR. Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension* 1992; 19: 403-418.
3. Chen G, McAlister FA, Walker RL i wsp. Cardiovascular outcomes in framingham participants with diabetes the importance of blood pressure. *Hypertension* 2011; 57: 891-897.
4. Zanchetti A, Ruilope LM. Antihypertensive treatment in patients with type-2 diabetes mellitus: what guidance from recent controlled randomized trials? *J Hypertens* 2002; 20: 2099-2110.
5. 2019 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. *Clinical Diabetology* 2019; 8: 1-95.
6. Williams B, Mancia G, Spiering I i wsp. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertension* 2018; 36: 1953-2041.
7. Franklin SS, Thijs L, Li Y i wsp. Masked hypertension in diabetes mellitus: Treatment implications for clinical practice International Database on Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) Investigators. *Hypertension* 2013; 61: 964-971.
8. Hansen TW, Li Y, Boggia J i wsp. Predictive role of the nighttime blood pressure. *Hypertension* 2011; 57: 3-10.
9. Ricci F, Fedorowski A, Radico F i wsp. Cardiovascular morbidity and mortality related to orthostatic hypotension: a meta-analysis of prospective observational studies. *Eur Heart J* 2015; 36: 1609-1617.
10. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA i wsp. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA* 1996; 276: 1886-1892.
11. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhäger WH i wsp. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999; 340: 677-684.
12. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG i wsp. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755-1762.
13. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317: 713-20.
14. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 – Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2017; 35: 922-944.
15. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000; 355: 253-259.
16. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B i wsp. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in patient with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004-1010.