

Léčba hypertenze u pacientů s diabetes mellitus a ischemickou chorobou dolních končetin

M. Souček

II. interní klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Souhrn: V současné době je dobře znám dopad určitých typů antihypertenziv na metabolismus sacharidů a jejich vztah k diabetes mellitus 2. typu. Z tohoto hlediska se jako nejlepší pro léčbu hypertenze jeví ACE inhibitory, AT₁-blokátory a I1 imidazolinoví agonisté, kteří zlepšují inzulinovou senzitivitu. V druhé řadě jsou blokátory kalciových kanálů zejména dihydropyridinového typu, které jsou metabolicky neutrální. Metabolicky nepříznivé je naopak působení beta-blokátorů a diuretik, zejména thiazidových. Je-li jejich použití např. pro určitá přidružená onemocnění přesto žádoucí, je vhodné volit beta-blokátory ze skupiny kardioselektivních nebo ze skupiny s ISA aktivitou, které zasahují do metabolismu sacharidů a lipidů méně, a diuretika volit nejvýše do kombinace v malých dávkách zejména z kalium šetřících látek nebo metabolicky zřejmě neutrálního indapamidového typu. V případě beta-blokátorů kardioselektivního typu lze zejména pro pacienty s ischemickou chorobou srdeční říci, že jejich kardioprotektivní účinek bude většinou nad nežádoucím metabolickým potenciálem převažovat. Vzhledem k obtížnosti dosažení cílových hodnot je třeba maximálně využívat kombinační terapii, kde základem mají být AT₁-blokátory nebo ACE inhibitory do kombinace s blokátory kalciového kanálu nebo diuretiky. Důkazy máme ze studií, které byly ukončeny v posledním období. Pacienti s ischemickou chorobou dolních končetin mají vysoké kardiovaskulární riziko, které je potencováno hypertenzní chorobou. Snížení krevního tlaku je důležitější než vlastní volba antihypertenziva.

Klíčová slova: antihypertenzní léčba – diabetes mellitus – kombinační terapie – kardiovaskulární riziko – ischemická choroba dolních končetin

Treatment of hypertension in patients with diabetes mellitus and lower limb ischemia

Summary: The impact of some types of antihypertensives on carbohydrate metabolism and their association with type 2 diabetes is well-known. In this respect, ACE inhibitors, AT₁ blockers or I1 imidazoline agonists, known to improve insulin sensitivity, are the first line therapeutic choice. Metabolism-neutral calcium channel blockers, particularly the dihydropyridines, are the second in line of therapeutic options. On the other hand, beta-blockers and diuretics, thiazide in particular, exert negative effect on carbohydrate metabolism. Should their use be still desirable, e. g. due to co-morbidities, it is advisable to select cardio-selective beta-blockers or beta-blockers with ISA activity, since the effect of these agents on carbohydrate and lipid metabolism is less significant. Diuretics should then be used only in combination therapy and in small doses; potassium-sparing or metabolically neutral indapamide derivatives should be selected. The benefit of cardioprotectivity, gained from the treatment with cardioselective beta-blockers will, particularly in patients with ischemic heart disease, usually outweigh the risk of metabolic adverse effects. Combination therapy, using AT₁ blockers or ACE inhibitors in combination with calcium channel blockers or diuretics, should be utilized to its full potential in order to ensure that target values are achieved. Recently completed studies provide the evidence to support this approach. Hypertension in patients with lower limb ischemia increases the already high cardiovascular risk in these patients. Blood pressure reduction as such is more important than a specific antihypertensive.

Key words: antihypertensive treatment – diabetes mellitus – combination therapy – cardiovascular risk – lower limb ischemia

Úvod

Hypertenze se vyskytuje u pacientů s diabetes mellitus 1,5–3krát častěji než u těch, kteří diabetes nemají [1]. Pacienti s diabetes mellitus (DM) umírají v 65% na kardiální onemocnění a cévní mozkové příhody (CMP), přičemž hypertenze představuje hlavní rizikový faktor pro tyto makrovaskulární komplikace [2]. Hypertenze navíc významně zvyšuje riziko mikrovaskulárních komplikací, kam patří nefropatie a retinopatie. Již studie UKPDS 38 prokázala, že přísná kontrola hypertenze souvisí s významným poklesem rizika vzniku cévní mozkové

příhody, makrovaskulárních komplikací a mortalitou spojenou s diabetem [2]. Ve studii HOT (Hypertension Optimal Treatment) byl u pacientů s diabetem sledován 50% pokles kardiovaskulárních příhod při dosažení diastolického krevního tlaku < 80 mm Hg ve srovnání s těmi, kteří dosáhli pouze poklesu < 90 mm Hg. Kontrola krevního tlaku (TK) je u pacientů s diabetem zcela zásadní.

Cílová hodnota krevního tlaku u pacientů s DM

Doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi a Evropské kardiologické

společnosti (ESH/ESC) z roku 2007 [3] uvádějí za cílové hodnoty léčby u diabetiků hodnoty < 130/80 mm Hg. Tytéž hodnoty platí pro pacienty s kardiovaskulárním nebo renálním onemocněním (stav po IM, stav po CMP, renální dysfunkce). Bohužel tato doporučení nevycházela z prospektivních randomizovaných studií, ale studií observačních. Zanchetti et al provedl rozbor prospektivních studií léčby hypertenze a zjistil mimo jiné, že snížení TK u diabetiků pod 130/80 mm Hg postrádá přesvědčivé důkazy. Cílové hodnoty TK na základě současné evidence by neměly být

nižší než 130/80 mm Hg. Podle přehodnocení doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze z roku 2009 to znamená, že u pacientů s hypertenzí a diabetes mellitus se má dosáhnout hodnoty 130–139/80–85 mm Hg [5].

Kdy se má zahájit léčba hypertenze u diabetiků

Farmakologická léčba hypertenze u pacientů s diabetes mellitus je indikována v případě krevního tlaku $\geq 140/90$ mm Hg anebo u vysokého normálního krevního tlaku se známkami subklinického orgánového poškození (SOP). Mezi SOP patří hypertrofie levé komory srdeční, sonograficky prokázané ztlustění arteriální stěny (tloušťka intimy-medie společné karotidy $\geq 0,9$ mm nebo přítomnost aterosklerotického plátu), poměr kotníkového/brachiálního TK pod 0,9, aortální (karotido-femorální) rychlost pulzové vlny nad 12 m/s, mírný vzestup sérové koncentrace kreatininu (muži 115–133 μmol , ženy 107–124 μmol), nízká glomerulární filtrace (< 60 ml/min/1,73 m²) a mikroalbuminurie.

Léčba

Doporučení ESH/ESC z roku 2007 pro léčbu hypertenze u pacientů s DM bylo založeno na výsledcích metaanalýzy prokazující stejný účinek antihypertenziv z jednotlivých tříd. Každý antihypertenzní lék, který je schopen snížit krevní tlak u diabetika, je účinný v prevenci kardiovaskulárních onemocnění. Nicméně inhibitory ACE a sartany by měly být léky první volby u nemocných s DM, neboť kromě snížení krevního tlaku mají příznivý vliv na inzulinovou senzitivitu, zlepšují fibrinolytickou aktivitu a snížením hladin angiotenzinu II tlumí jeho stimulující vliv na sympatický nervový systém. Léčba hypertenze inhibitory ACE vede rovněž ke snížení výskytu nově vzniklého DM ve srovnání s jinými skupinami antihypertenziv a snížení orgánového poškození. Rovněž základem pro vhodné kombinace léků jsou antihypertenziva blokující systém renin-angiotenzin, neboť tyto látky mají specifický nefroprotek-

tivní efekt. Studie ADVANCE [6] jediná velká studie zaměřená na diabetiky, sledovala efekt kombinace diuretika indapamidu a ACE inhibitoru perindoprilu ke stávající antihypertenzní medikaci. Výsledkem byl pokles krevního tlaku doprovázený malým, nicméně signifikantním snížením kombinovaného endpointu makro- a mikrovaskulárních komplikací (9%), dále významným 14% poklesem celkové mortality a 21% redukcí renálních příhod, jako je proteinurie, mikroalbuminurie, zdvojnásobení sérového kreatininu, nutností dialýzy či transplantace ledviny. Studie ACCOMPLISH [7], přestože nebyla primárně zaměřena na diabetiky, zahrnovala z celkového počtu 11 tisíc pacientů 60% diabetiků. Srovnávala efekt ACE inhibitoru benazeprilu, v kombinaci buď s blokátorem kalciového kanálu amlodipinem nebo s hydrochlorothiazidem, a zjistila lepší účinek kombinace ACE inhibitoru s blokátorem kalciových kanálů (BKK). Při známém negativním metabolickém působení thiazidových diuretik na inzulinovou senzitivitu by právě vysoký podíl nemocných s diabetem ve studii mohl vysvětlit překvapivě velký rozdíl mezi studii osvědčenou léčbou kombinací inhibitorů ACE a diuretika na jedné straně a kombinací inhibitorů ACE a BKK na straně druhé. Jinými vysvětleními jsou relativně nižší dávka diuretika použita ve studii a také volba hydrochlorothiazidu, který nebyl ve studiích prokazujících kardiovaskulární benefity léčby thiazidy používán. Studie ACCOMPLISH přináší důležitou informaci. Vysoce riziková nemocní (zejména diabetici) mají významný profit z kombinací léčby hypertenze založené na inhibitorech ACE a BKK. Do klinické praxe se zavádí kombinace inhibitoru ACE perindoprilu s blokátorem kaliových kanálů amlodipinem. Obě účinné látky jsou široce využívány v léčbě nejen hypertenze, ale i stabilní ischemické choroby srdeční. O účelnosti této fixní kombinace jsme se měli možnost přesvědčit v řadě studií, přičemž pravděpodobně nejvýznamnější

jsou studie ASCOT-BPLA [8] a EUROPA (European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) [9]. Ve studii ASCOT se jednalo o první přímé porovnání dvou antihypertenzních režimů s cílem prokázat rozdíl v celkové mortalitě a kardiovaskulární morbiditě. Studie zahrnovala soubor ($n = 19\,257$) pacientů s hypertenzí, u kterých byly další kardiovaskulární rizikové faktory. Pacienti byli randomizováni do skupiny léčené „moderními léky“ amlodipinem a perindoprilem a „klasické terapii“ atenololem a bendroflumethiazidem. Cílovou hodnotou TK bylo $< 140/90$ mm Hg a u pacientů s diabetem $< 130/80$ mm Hg. Rozdíl v kardiovaskulární i celkové mortalitě mezi oběma skupinami byl statisticky významný ve prospěch kombinace perindopril/amlodipin a studie ASCOT byla předčasně ukončena s mediánem sledování 5,5 roku. Rozdíl v mortalitě z jakékoliv příčiny byl 11% ve prospěch skupiny perindopril/amlodipin, 24% rozdíl v kardiovaskulární mortalitě, 13% rozdíl ve výskytu koronárních příhod a 23% ve výskytu fatálních i nefatálních cévních mozkových příhod. Studie ASCOT rovněž prokázala snížení rizika nově vzniklého DM o 30% ve prospěch kombinace perindopril a amlodipin. Další výhodnou a metabolicky neutrální skupinou antihypertenziv do kombinace jsou I1 imidazolinoví agonisté (rilmenidin, moxonidin).

Jaké je postavení beta-blokátorů a thiazidových diuretik?

Beta-blokátorům jako lékům první volby bychom se měli v léčbě DM vyhnout pro jejich vedlejší účinky. Především vyšší výskyt nově vzniklého diabetes mellitus, nepříznivé ovlivnění váhy, ovlivnění inzulinové senzitivity a změnám v lipidovém profilu. Avšak tyto účinky jsou minimální nebo zcela chybí při užití beta-blokátorů s vazodilatačním účinkem, jako jsou carvedilol a nebivolol.

Taktéž diuretika vedou k vyššímu výskytu nově vzniklého diabetes mellitus a mají další nepříznivé metabolické

účinky, především thiazidová diuretika ve vyšších dávkách. Proto jejich užití jako léku první volby není doporučováno u pacientů s DM.

Kontrola glykemie

Ve studii UKPDS mělo snížení hodnot glykemie za následek významný pokles výskytu mikrovaskulárních komplikací, jak vyplynulo z porovnání intenzivně léčené skupiny diabetiků s kontrolní skupinou léčenou obvyklým způsobem. Incidence IM se snížila o 16%, tato změna však nebyla statisticky významná.

ESH/ESC z roku 2007 uvádí i cílové hodnoty krevního cukru a HbA_{1c}. Vhodná je těsná glykemická kontrola, sérové hodnoty glukózy pod 6,0 mmol/l a HbA_{1c} méně než 6,5% minimalizují makro- i mikrovaskulární komplikace. Od té doby byly publikovány dvě velké studie, které srovnávaly těsnou a standardní glykemickou kontrolu. Jednalo se o studii ADVANCE [6] a ACCORD [10]. Ve studii ADVANCE byla navržena ke zjištění efektu těsné kontroly glykemie (HbA_{1c} < 6,5%) pomocí podávání gliklazidu-MR a další dostupné farmakologické terapie proti standardní léčbě diabetu, a to u pacientů s terapií hypertenze kombinací indapamidu s perindopilem nebo bez ní. Po průměrné době sledování 4,3 roku činila průměrná hodnota HbA_{1c} v intenzivně léčené skupině 6,5%, v kontrolní skupině 7,3%. Kombinovaný ukazatel zahrnující výskyt makrovaskulárních a mikrovaskulárních komplikací vykazoval v intenzivně léčené skupině významný pokles o 10%, naproti tomu se nepodařilo prokázat významný vliv na incidenci IM a CMP ani na úmrtnost z kardiovaskulárních příčin. Taktéž ve studii ACCORD nedošlo v intenzivně léčené skupině k významnému poklesu cílového ukazatele složeného z výskytu úmrtí, IM a CMP, přestože bylo dosaženo ještě většího poklesu glykovaného hemoglobinu < 6%. Výsledkem intervence bylo sice snížení incidence srdečního infarktu, nicméně celková mortalita statisticky významně vzrostla

o 35%, což vedlo k předčasnému ukončení větve s těsnou kontrolou. Příčina zvýšené úmrtnosti však zůstává neobjasněna a v úvahu přichází závažné hypoglykemie. Výsledky studie naznačují, že snížení glykovaného hemoglobinu z 8% na 6,5%, které trvá pět let, nemá významný vliv na incidenci IM, CMP ani úmrtí z KV příčin. Dosud není známo, do jaké míry může mít příznivý účinek redukce vyšších hodnot HbA_{1c}. Z toho vyplývá, že rozvoj aterosklerózy a vznik makrovaskulárních komplikací diabetu je komplexní proces, který nelze zastavit ani významně zpomalit pouze úpravou hodnot glykemie. Jedině léčba zaměřená na větší počet rizikových faktorů se podle současných znalostí jeví jako účinná metoda prevence. Studie Steno-2 prokázala, že po intenzivní léčbě trvající 7,8 roků, která byla zaměřena na úpravu glykemie, krevního tlaku i lipidového spektra a zahrnovala inhibitor ACE nebo blokátory AT₁ pro angiotenzin II, kyselinu acetylsalicylovou, ve srovnání s konvenční terapií došlo k významnému snížení cílového ukazatele o 53%. Mortalita zůstala významně snížena o 46% i během následného sledování, které trvalo 13,5 roku [11]. Další takovou studií je UKPDS [12], kde se během dalších 10 let projevoval vliv předchozí desetileté intenzivní kontroly diabetu.

Léčba hypertenze u nemocných s ischemickou chorobou dolních končetin (ICHDK)

Současná evropská doporučení pro léčbu hypertenze se ICHDK nevěnují. V rámci léčby je zmíněno, že beta-blokátory jsou zařazeny do možných kontraindikací, a naopak blokátory kalciových kanálů jsou zmíněny jako výhodná léková skupina. Studie ELSA prokázala, že blokátory kalciových kanálů zpomalují progresi aterosklerózy v oblasti karotických tepen [13]. Využívání inhibitorů ACE u pacientů s ICHDK může mít kromě snížení krevního tlaku další příznivé účinky. Studie HOPE prokázala jasný přínos z užívání 10 mg ramiprilu, i když pokles krevního

tlaku byl jen 3/2 mm Hg. Diuretika a AT₁-blokátory nemají kontrolované studie prokazující prodloužení klaudikační vzdálenosti. Součástí komplexní léčby hypertenziků s ICHDK musí být antiagregační terapie a statiny.

Závěr

Závěrem lze říci, že multifaktoriální intervence může výrazně snížit KV riziko, přičemž největší význam mají antihypertenziva a statiny. Snížování glykemie, jak prokazují studie z poslední doby, také vede k redukci KV rizika u pacientů s DM. Počet KV příhod klesá přibližně o 10–15% na 1% HbA_{1c}. Pro mortalitu nejsou výsledky tak přesvědčivé a je třeba studií, které trvají déle než 10 let. Léčba by měla být individuální s ohledem na možné hypoglykemie a nárůst hmotnosti.

Literatura

1. Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P. American Diabetes Association. Hypertension management in adults with diabetes. Diabetes Care 2004; 27 (Suppl 1): S65–S67.
2. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ 1998; 317: 703–713.
3. Mancia G, de Backer G, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2007; 28: 1462–1536.
4. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lower? A critical reappraisal. J Hypertens 2009; 27: 923–934.
5. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens 2009; 27: 2121–2158.
6. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet 2007; 370: 829–840.
7. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Be-

nazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417–2428.

8. Nadar S, Lim HS, Beevers DG et al. Lipid lowering in hypertension and heart protection: observation from the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) and the Heart Protection Study. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 815–817.

9. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–788.

10. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. Action to Control Cardiovascular risk in

Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–2559.

11. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 580–591.

12. Holmann RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-years follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577–1589.

13. Zanchetti A, Bond MG, Henning M et al. European Lacidipine Study on Atherosclerosis investigators. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine

Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002; 106: 2422–2427.

14. Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–153.

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

www.fnusa.cz

e-mail: miroslav.soucek@fnusa.cz

Doručeno do redakce: 16. 2. 2010