

# Nadciśnienie tętnicze w cukrzycy



Dr hab. med. Dariusz Moczulski

Klinika Chorób Wewnętrznych  
i Nefrodiabetologii UM w Łodzi

## W SKRÓCIE

Nadciśnienie tętnicze występuje częściej u chorych na cukrzycę niż u osób bez cukrzycy. Sugeruje się nawet wspólną patogenę nadciśnienia tętniczego i cukrzycy typu 2, choć poza wynikami badań epidemiologicznych nie ma pewnych dowodów na słuszność tej teorii.

**N**adciśnienie tętnicze jest istotnym czynnikiem ryzyka późnych powikłań mikro- i makronaczyniowych, dlatego u chorych na cukrzycę powinno być jak najwcześniej rozpoznane i już od momentu rozpoznania leczone metodami farmakologicznymi. Nie należy odwlekać farmakoterapii, stosując na początku tylko metody nefarmakologiczne. U wielu pacjentów z cukrzycą, szczególnie typu 2, nadciśnienie tętnicze występuje już w chwili rozpoznania cukrzycy, a u wielu trwa od lat.

U osób bez cukrzycy celem leczenia nadciśnienia tętniczego jest redukcja ryzyka sercowo-naczyniowego. U chorych na cukrzycę kolejnym ważnym celem jest ograniczenie ryzyka późnych powikłań mikronaczyniowych. Kontrola nadciśnienia tętniczego ma największy wpływ na zapobieganie powikłaniom nerkowym: rozwojowi i postępowi przewlekłej choroby nerek. Dowody na jej skuteczność w profilaktyce późnych powikłań cukrzycy, takich jak retinopatia i neuropatia, są mniej przekonujące.

Nie ma jednoznacznych ustaleń co do tego, od jakich wartości ciśnienia należy rozpoznawać nadciśnienie tętnicze u chorych na cukrzycę. U pozostałych osób rozpoznaje się je wtedy, gdy wartość skurczowego ciśnienia tętniczego wynosi  $\geq 140$  mmHg, a rozkurczowego  $\geq 90$  mmHg. Do tej pory proponowano, aby u chorego na cukrzycę rozpoznawać nadciśnienie tętnicze, gdy skurczowe ciśnienie tętnicze wynosi  $\geq 130$  mmHg, a rozkurczowe  $\geq 80$  mmHg. Celem leczenia nadciśnienia

tętniczego u tych pacjentów było obniżenie ciśnienia tętniczego do  $< 130$  mmHg dla ciśnienia skurczowego i  $< 80$  mmHg dla rozkurczowego.

Wyniki badań ACCORD BP (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Blood Pressure), opublikowane w marcu 2010 r.,<sup>1</sup> nie dostarczyły dowodów na to, że obniżenie ciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę typu 2 z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego do wartości skurczowego ciśnienia tętniczego  $< 120$  mmHg przynosi większe korzyści niż obniżenie go do wartości  $< 140$  mmHg. Przeanalizowano wpływ obniżenia ciśnienia tętniczego na występowanie śmiertelnych i niezakończonych zgonem powikłań sercowo-naczyniowych. Wyniki tego badania mogą w najbliższym czasie wpłynąć na zmianę zaleceń dotyczących docelowych wartości w leczeniu nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę. Prawdopodobnie zostaną one podwyższone z wcześniejszych  $< 130/80$  mmHg do  $< 140/90$  mmHg, czyli takich, jakie obowiązują dla osób bez cukrzycy. U wielu chorych na cukrzycę trudno osiągnąć przyjmowane dziś za docelowe wartości ciśnienia tętniczego 130/80 mmHg.

## Diagnostyka

U pacjenta z cukrzycą ciśnienie tętnicze należy mierzyć podczas każdej wizyty. Jeśli podwyższone ciśnienie tętnicze stwierdzi się u badanego po raz pierwszy, pomiar należy powtórzyć innego dnia. Powtarzające się podwyższone

Tabela 1. Klasyfikacja wartości ciśnienia tętniczego (mmHg) według zaleceń European Society of Hypertension i European Society of Cardiology

Kategoria	skurczowe		rozkurczowe
Optymalne	<120	i	<80
Prawidłowe	120-129	lub	80-84
Wysokie prawidłowe	130-139	lub	85-89
Nadciśnienie tętnicze 1. stopnia	140-159	lub	90-99
Nadciśnienie tętnicze 2. stopnia	160-179	lub	100-109
Nadciśnienie tętnicze 3. stopnia	≥180	lub	≥110
Izolowane skurczowe nadciśnienie tętnicze	≥140	i	<90

wartości ciśnienia tętniczego pozwalają na rozpoznanie nadciśnienia tętniczego.

W tabeli 1 podano klasyfikację wartości ciśnienia tętniczego według zaleceń European Society of Hypertension i European Society of Cardiology.<sup>2</sup>

## Leczenie

Na terapię nadciśnienia tętniczego składają się dwa elementy: leczenie nefarmakologiczne oraz leczenie farmakologiczne. U chorego na cukrzycę należy od początku zastosować oba te elementy.

## Postępowanie nefarmakologiczne

Leczenie nefarmakologiczne polega na zmianie stylu życia, która powinna obejmować następujące działania:

- zaprzestanie palenia tytoniu
- redukcję masy ciała
- ograniczenie spożycia alkoholu
- podjęcie aktywności fizycznej
- ograniczenie spożycia soli
- zwiększenie spożycia owoców i warzyw oraz zmniejszenie spożycia tłuszczów, szczególnie nasyconych.

Wpływ postępowania nefarmakologicznego na ciśnienie tętnicze jest bardzo zróżnicowany u poszczególnych osób. Nie należy oczekiwać, że pacjentom uda się na długo zmienić dotychczasowe przyzwyczajenia. U każdego pacjenta z cukrzycą, u którego rozpoznamy nadciśnienie tętnicze, należy więc od razu rozpocząć leczenie farmakologiczne.

## Farmakoterapia

### Rozpoczęcie leczenia i wartości docelowe

U chorych na cukrzycę leczenie nadciśnienia należy rozpocząć, gdy ciśnienie tętnicze wynosi  $\geq 140/90$  mmHg. Nie ma dziś dostatecznych dowodów poświadczających celowość leczenia przy wartościach  $130/80$  mmHg.<sup>3</sup> Może być ono jednak zalecane u osób, u których zwiększone wydalanie albumin z moczem występuje jako objaw cukrzycowej choroby nerek.

Zasadności leczenia ciśnienia tętniczego do osiągnięcia wartości  $< 130/80$  mmHg, zalecanej do tej pory u pacjentów z cukrzycą, nie potwierdziły wyniki wiarygodnych badań. Jest to cel trud-

ny do osiągnięcia, szczególnie u chorych na cukrzycę typu 2. Należy pamiętać, że wczesne rozpoznanie nadciśnienia tętniczego i dzięki temu wczesne rozpoczęcie leczenia jest skuteczniejsze niż wdrażanie go u chorych na cukrzycę, u których wystąpiły już choroby układu krążenia i późne powikłania cukrzycy.

## Wybór leku

U chorych na cukrzycę, podobnie jak u osób bez cukrzycy, powinno się w tym celu korzystać z leków z pięciu podstawowych grup. Leki z każdej z nich mogą być stosowane zarówno na początku terapii, jak i jako kontynuacja leczenia, w monoterapii lub w skojarzeniu z innym lekiem.

Do podstawowych grup leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego należą:

- inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (inhibitory ACE)
- antagoniści receptorów dla angiotensyny II (sartany)
- tiazydowe leki moczopędne
- antagoniści wapnia
- $\beta$ -adrenolityki.

Tylko u niewielu chorych na cukrzycę udaje się osiągnąć cel w leczeniu nadciśnienia tętniczego za pomocą tylko jednego leku.

## Leki preferowane w cukrzycy

Lekami preferowanymi w leczeniu nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę są inhibitory ACE i sartany. Leki blokujące układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) powinny być zawsze włączone do leczenia, jeśli tylko nie są przeciwwskazane, ponieważ zmniejszają ryzyko wystąpienia i postępu cukrzycowej choroby nerek. Jeśli lek z jednej z tych dwóch grup nie jest tolerowany, należy go zmienić na lek z drugiej grupy. Działania niepożądane obserwuje się częściej przy stosowaniu inhibitorów ACE niż sartanów. Najczęstszym objawem niepożądanym przy stosowaniu inhibitorów ACE jest suchy kaszel. Wdrażając lek blokujący układ RAA, należy po kilku dniach skontrolować stężenie kreatyniny i potasu w surowicy, ponieważ w rzadkich przypadkach może dojść do upośledzenia czynności wydalniczej nerek lub do hiperkaliemii.

Leki blokujące układ RAA mają szczególnie duży wpływ na zapobieganie progresji cukrzycowej choroby nerek. U chorych na

cukrzycę typu 1 i 2, nawet bez nadciśnienia tętniczego, ale ze zwiększonym wydalaniem albumin w moczu, powinno się wdrożyć lek z grupy inhibitorów ACE lub sartanów. Są one jednak przeciwwskazane u kobiet w ciąży i planujących ciążę.

Inhibitory ACE powinny być stosowane u pacjentów z cukrzycą typu 1 i z nadciśnieniem tętniczym, nawet jeżeli wydalanie albumin z moczem jest prawidłowe.

Istnieją przekonujące dowody na to, że sartany spowalniają postęp cukrzycowej choroby nerek u chorych na cukrzycę typu 2 z upośledzoną czynnością wydalniczą nerek.

Nie ma uzasadnienia dla równoczesnego stosowania inhibitorów ACE i sartanów. W badaniu ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) nie stwierdzono dodatkowych korzyści ze stosowania leczenia skojarzonego telmisartanem i ramiprylem w docelowych dawkach w stosunku do samego ramiprylu.<sup>4</sup> Przy równoczesnym stosowaniu obu leków częściej obserwowano działania niepożądane. Częściej konieczne było przeprowadzanie zabiegu hemodializy z powodu ostrej niewydolności nerek i częściej dochodziło do podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy niż w przypadkach stosowania samego ramiprylu.

Jeśli u pacjenta z cukrzycą rozpoczniemy leczenie nadciśnienia tętniczego od zastosowania inhibitora ACE i nie osiągniemy docelowej wartości ciśnienia tętniczego, kolejnym zalecanym lekiem jest diuretyk tiazydowy. W badaniu ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: preterAx and diamicoN-MR Controlled Evaluation) stosowanie leczenia skojarzonego indapamidem i peryndoprylem okazało się bardzo korzystne, gdyż zmniejszyło ryzyko powikłań cukrzycy.<sup>5</sup> Leczenie skojarzone tymi lekami miało największy wpływ na zmniejszenie ryzyka rozwoju lub postępu cukrzycowej choroby nerek. Warunkiem wdrożenia diuretyku tiazydowego jest jednak  $GFR \geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Jeśli wartość  $GFR$  wynosi  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, należy zastosować diuretyk pętlowy, np. furosemid lub torasemid.

Innym leczeniem skojarzonym zalecanym w terapii nadciśnienia tętniczego u chorego na cukrzycę jest połączenie inhibitora ACE z antagonistą wapnia, np. amlodypiną. W badaniu ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) wykazano korzystniejsze działanie połączenia inhibitora ACE – benazeprylu – z amlodypiną niż połączenia benazeprylu z hydrochlorotiazidem.<sup>6</sup> Analizowano wpływ leczenia nadciśnienia tętniczego na ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego niezakończonego zgonem, udaru mózgu niezakończonego zgonem, hospitalizacji z powodu choroby wieńcowej, resuscytacji po nagłym zatrzymaniu krążenia i rewaskularyzacji tętnic wieńcowych. W badaniu ACCOMPLISH wzięło udział tylko 60% pacjentów z cukrzycą. Nadal nie jest pewne to, czy połączenie benazeprylu z amlodypiną okazałoby się korzystniejsze, gdyby porównano je z połączeniem benazeprylu z indapamidem, a nie z hydrochlorotiazidem.

W leczeniu nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę możemy więc zastosować antagonistę wapnia jako drugi lek, jeśli za po-

mością leku blokującego układ RAA nie osiągniemy docelowych wartości ciśnienia tętniczego. Antagonista wapnia może zostać włączony również jako trzeci lek u osób stosujących już leki blokujące układ RAA i diuretyk tiazydowy. Dopiero jako czwarty lek powinno się włączyć  $\beta$ -adrenolityk. Wyjątkiem są tu wskazania kardiologiczne do jego stosowania, takie jak choroba wieńcowa, niewydolność serca lub zaburzenia rytmu serca. Leki  $\alpha$ -adrenolityczne powinny zostać włączone dopiero wtedy, gdy nie osiągnięto celu terapeutycznego, stosując leki z omówionych powyżej pięciu grup. U niektórych pacjentów z cukrzycą mogą istnieć wskazania do stosowania antagonistów aldosteronu, na przykład spironolaktonu. Lek ten należy stosować bardzo ostrożnie, ponieważ przy skojarzeniu go z inhibitorem ACE albo z sartanem zwiększa się ryzyko hiperkaliemii. Jest ono szczególnie duże u osób odwodnionych z powodu wymiotów, biegunki lub przerwy w spożywaniu posiłków.

### Niestosowanie się pacjenta do zaleceń

Mimo starań lekarza terapia nadciśnienia tętniczego jest często nieskuteczna z powodu niewystarczającej współpracy ze strony pacjenta: niedostatecznego stosowania się do zaleceń lekarza i nieścisłego przestrzegania schematu leczenia, np. dawki i czasu przyjęcia leku. Niestosowanie się do zaleceń wynika z tego, że pacjenci zazwyczaj nie odczuwają żadnych dolegliwości z powodu podwyższonego ciśnienia tętniczego, a rozpoczęciu farmakoterapii często towarzyszą działania niepożądane. Aby zwiększyć stopień stosowania się chorego do zaleceń, wybierając lek, należy w większym stopniu zwracać uwagę na te działania. Należy również stosować takie leki, które można przyjmować tylko raz na dobę. Ułatwi to pacjentowi przestrzeganie schematu leczenia. Jeśli leki wymagają zażywania co najmniej dwa razy na dobę, bardzo prawdopodobne jest, że druga i kolejne dawki w ciągu dnia zostaną pominięte.

Na każdym etapie terapii należy zwracać na to szczególną uwagę. Poprawę w tym zakresie można uzyskać poprzez:

- informowanie pacjenta o ryzyku związanym z nadciśnieniem tętniczym oraz o korzyściach płynących ze skutecznego leczenia
- dostarczanie pacjentowi prostej instrukcji pisemnej i ustnej dotyczącej leczenia nadciśnienia tętniczego
- określenie jasnego celu leczenia
- przekazywanie informacji dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego również rodzinie pacjenta
- wykorzystywanie pomiarów ciśnienia tętniczego wykonywanych przez pacjenta w domu
- zwracanie szczególnej uwagi na działania niepożądane leku (nawet jeżeli są niewielkie)
- gotowość do szybkiej zmiany dawki lub rodzaju leku
- rozmawianie z pacjentem o regularnym zażywaniu leków i zadawanie pytań dotyczących problemów związanych z terapią
- dobranie leku tak, aby jego cena była dostosowana do możliwości finansowych pacjenta.

### Inercja terapeutyczna

Innym częstym zjawiskiem w leczeniu nadciśnienia tętniczego jest inercja terapeutyczna. Polega ona na braku intensyfikacji leczenia

nadciśnienia tętniczego przez lekarza, nawet wtedy, gdy stwierdzi on, że stosując dotychczasową terapię, nie osiągnięto docelowych wartości ciśnienia tętniczego. Przyczyny takiego postępowania są bardzo złożone. Często lekarz nie intensyfikuje leczenia, ponieważ nie chce zrażać do siebie pacjenta. Chory nie zgłasza dolegliwości i jest zdziwiony, że lekarz chce mu przepisać kolejny lek. Inercja terapeutyczna jest szczególnie częsta w przypadku chorób przebiegających bez objawów klinicznych, takich jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca czy zaburzenia lipidowe.

## Podsumowanie

U chorego na cukrzycę należy jak najwcześniej rozpoznać nadciśnienie tętnicze i wdrożyć leczenie farmakologiczne. Cel leczenia nadciśnienia tętniczego w tej grupie pacjentów nie jest jednoznacznie określony; nie ma dowodów na to, że obniżenie ciśnienia skurczowego do wartości <130 mmHg jest korzystniejsze niż obniżenie go do wartości <140 mmHg. W leczeniu nadciśnienia tętniczego u chorego na cukrzycę należy w pierwszej kolejności wdrożyć inhibitor ACE lub sartan. Nie ma dowodów na korzystne działanie leczenia skojarzonego za pomocą inhibitora ACE i sartanu. Nie powinno się stosować inhibitorów ACE i sartanów u kobiet w ciąży ani planujących ciążę.

### Piśmiennictwo:

1. ACCORD Study Group; Cushman WC, Evans GW, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85.
2. 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). *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
3. 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.

## Najważniejsze badania kliniczne

**ADVANCE** (Action in Diabetes and Vascular Disease: preterAx and DiamicoN-MR Controlled Evaluation)

Połączenie indapamidu z peryndoprylem powodowało zmniejszenie ryzyka powikłań cukrzycy, leczenie miało największy wpływ na zmniejszenie ryzyka rozwoju lub postępu cukrzycowej choroby nerek.

**ACCORD BP** (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Blood Pressure)

Podczas badania analizowano, czy u chorych na cukrzycę typu 2 z dużym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych obniżenie ciśnienia tętniczego do wartości <120 mmHg jest korzystniejsze niż obniżanie go do <140 mmHg. Nie wykazano, aby miało korzystniejszy wpływ na redukcję najważniejszych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego do wartości <120 mmHg zmniejszało jedynie ryzyko udaru mózgu, zarówno śmiertelnego, jak i niezakończonego zgonem. Aby jednak zapobiec jednemu udarowi mózgu, należałoby leczyć intensywnie 89 chorych przez 5 lat.

© 2010 Medical Tribune Polska Sp. z o.o.

4. ONTARGET Investigators; Yusuf S, Teo KK, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
5. Patel A; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, et al. 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;370:829-40.
6. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417-28.