

# Kombinovaná liečba artériovej hypertenzie u diabetikov 2. typu

Doc. MUDr. Zbynek Schroner, PhD.

SchronerMED, s. r. o., Interná a diabetologická ambulancia, Košice

Diabetes mellitus (DM) je často asociovaný s artériovou hypertenziou, ktorá postihuje približne 50 – 70 % diabetikov 2. typu a 30 – 40 % diabetikov 1. typu. Je významným rizikovým faktorom mikroangiopatických aj makroangiopatických komplikácií DM. Liečba artériovej hypertenzie u pacientov s DM je intervenciou založenou na dôkazoch. Dôležité sú nefarmakologické opatrenia. Základom farmakologickej liečby sú blokátory systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAS). Vo väčšine prípadov je nutné podávať kombinovanú liečbu. Na prevenciu vzniku a progresie kardiovaskulárnych (KV) komplikácií pri DM 2. typu je nutný multifaktoriálny prístup spočívajúci nielen v optimalizácii glykemickej kompenzácie, ale tiež v agresívnej liečbe hlavne artériovej hypertenzie a dyslipoproteinémií. V súčasnosti už máme aj na Slovensku k dispozícii tzv. „polypill“, čiže novú fixnú kombináciu na liečbu artériovej hypertenzie a dyslipidémie.

**Kľúčové slová:** artériová hypertenzia, diabetes mellitus, liečba, multifaktoriálny prístup

## Combination therapy of arterial hypertension in type 2 diabetics

Diabetes mellitus (DM) is often associated with arterial hypertension, which affects approximately 50 – 79 % of type 2 diabetics and 30 – 40 % of type 1 diabetics. It is important risk factor of microangiopathic and macroangiopathic complications of DM. Treatment of arterial hypertension is intervention based on evidence. Non-pharmacological strategies are very important. Renin-angiotensin-aldosterone (RAS) blockers are preferred in pharmacological therapy. Combination treatment is necessary in majority of cases. Multifactorial approach, which means not only tight glycaemic control, but also aggressive treatment of arterial hypertension and dyslipoproteinemias, is obligatory in the prevention and progression of cardiovascular complications in type 2 DM. At present, in clinical market also in Slovakia we can use „polypill“, new fixed combination to the treatment of arterial hypertension and dyslipidemia.

**Key words:** arterial hypertension, diabetes mellitus, treatment, multifactorial approach

Via pract., 2017, 14(5): 233–235

## Úvod

Diabetes mellitus (DM) je často asociovaný s artériovou hypertenziou. Artériová hypertenzia postihuje približne 50 – 70% diabetikov 2. typu a 30 – 40% diabetikov 1. typu. Je výrazným rizikovým faktorom mikroangiopatických aj makroangiopatických komplikácií DM (1). Z 345 475 dispenzarizovaných diabetikov na Slovensku v roku 2015 malo artériovú hypertenziu 193 690 pacientov (2). Existujú rozdiely v patogenéze artériovej hypertenzie u diabetikov 1. typu verus hypertenzie u pacientov s DM 2. typu. U diabetikov 1. typu je artériová hypertenzia zvyčajne sekundárna v dôsledku diabetckej nefropatie. Hypertenzia sa tu manifestuje v čase vzniku mikroalbuminúrie. Iná je situácia u diabetikov 2. typu, u ktorých je hypertenzia často prítomná už v čase diagnózy DM. V patogenéze artériovej hypertenzie pri DM 2. typu významnú úlohu hrá inzulínová rezistencia, obezita, ale aj diabetická nefropatia. Predpokladá sa zvýšenie sympatikovej nervovej aktivity a reabsorpcie nátria pri hyperinzulinémii, ktorá je kompenzačným fenoménom inzulínovej rezistencie (1).

## Liečba artériovej hypertenzie u diabetikov: súčasný stav a novinky

Liečba artériovej hypertenzie je jednoznačne intervenciou založenou na dôkazoch. Už vý-

**Tabuľka 1.** Prísna kontrola krvného tlaku 144/82 mmHg verus menej prísna kontrola krvného tlaku 154/87 mmHg znížila riziko (3)

|  |           |
|--|-----------|
| všetkých diabetických komplikácií o 24 % | p = 0,005 |
| mikrovaskulárnych komplikácií o 37 %     | p = 0,009 |
| cievnej mozgovej príhody o 44 %          | p = 0,013 |

sledky štúdie UKPDS 38 (The United Kingdom Prospective Diabetes Study) z roku 1998 dokázali zníženie výskytu komplikácií diabetu u pacientov s prísnou kontrolou (TK < 150/ 85 mmHg) verus menej prísnou kontrolou tlaku krvi (TK < 180/105 mmHg) V tabuľke 1 sú uvedené niektoré dôležité závery štúdie UKPDS 38 pre klinickú prax (3).

Pri následnom 10-ročnom sledovaní obidvoch skupín pacientov, po strate rozdielu medzi hodnotami TK v skupinách, benefit predchádzajúceho zlepšenia TK nepretrvával. Čiže z hľadiska zníženia výskytu chronických diabetických komplikácií je dôležitá dlhodobá optimálna kontrola TK (4).

Cieľom antihypertenzívneho ramena štúdie ADVANCE (The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation) bolo zistiť vplyv pridania

fixnej kombinácie perindopril/indapamid alebo placebo k aktuálnej štandardnej liečbe vrátane iných antihypertenzívnych liekov na výskyt vasculárnych príhod v širokom spektre pacientov s DM 2. typu s vysokým kardiovaskulárnym (KV) rizikom. Do tejto štúdie boli zaradení pacienti s DM 2. typu vo veku  $\geq$  55 rokov, s anamnézou makrovaskulárnej alebo mikrovaskulárnej komplikácie DM 2. typu alebo aspoň s jedným ďalším rizikovým faktorom vaskulárneho ochorenia. Randomizovaných bolo 11 140 pacientov. Priemerný vek zaradených pacientov bol 66 rokov a priemerné trvanie DM 2. typu bolo 8 rokov. Priemerné obdobie sledovania pacientov v tejto štúdii bolo 4,3 roka. Liečba fixnou kombináciou perindopril/indapamid (TK: 135/75 mmHg) verus placebová skupina (TK: 140/77 mmHg) viedla k zníženiu rizika vaskulárnych príhod bez ohľadu na individuálnu hodnotu TK a súčasne podávanú liečbu. Zvýšenie mortality na KV príhody zistené v tejto štúdii bolo pravdepodobne spôsobené vyšším výskytom hypoglykémii (5).

Cieľom štúdie ACCORD: BP (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes: Blood Pressure) bolo zistiť, či hodnoty systolického krvného tlaku < 120 mmHg verus < 140 mmHg vedú k zníženiu výskytu KV príhod u diabetikov

**Tabuľka 2.** Najnovšie odporúčania ADA pre liečbu artériovej hypertenzie u diabetikov (7)

**Ciele liečby:** TK < 140/90 mmHg (u niektorých TK < 130/80 mmHg), personalizovaný prístup v liečbe artériovej hypertenzie podľa fenotypu, podobný najnovším odporúčaniam manažmentu hyperglykémie pri DM 2. typu (ADA/EASD)

**Liečba:** TK > 140/90 mmHg: okrem nefarmakologickej liečby (zníženie nadmernej hmotnosti, zníženiu príjmu soli, alkoholu, zvýšenie príjmu draslíka, zvýšenie fyzickej aktivity) nutná aj iniciácia farmakologickej liečby

Väčšinou je potrebná kombinácia dvoch a viac antihypertenzív

ACE inhibítor/AT1 blokátor (nie spolu) by mal byť štandardnou súčasťou kombinovanej liečby a mal by byť preferovaný aj v monoterapii, ak je dostatočne účinná

Ak sa v liečbe používajú ACE inhibítory, AT1 blokátory, eventuálne diuretiká: nutné pravidelné monitorovanie GF a tiež kália v sére

*ACE – angiotenzín konvertujúci enzým, AT1 blokátory – blokátory angiotenzínových receptorov typu 1, DM – diabetes mellitus, GF – glomerulová filtrácia, TK – tlak krvi*

2. typu s vysokým KV rizikom. Porovnanie štandardnej (mSTK 134 mmHg) a intenzívnej (mSTK 119 mmHg) antihypertenzívnej liečby viedlo k nevýznamnému rozdielu rizika kombinovaného primárneho ukazovateľa (nefatálny infarkt myokardu – IM, nefatálna náhla cievna mozgová príhoda – NCMP, smrť z KV príčiny): -12 %;  $p = 0,2$ . Zaznamenané bolo štatisticky významné zníženie rizika NCMP (sekundárny ukazovateľ) v skupine intenzívnej liečby: -41 %,  $p = 0,01$ . V ramene s intenzívnou liečbou bol zistený zvýšený výskyt závažných nežiaducich účinkov (synkopa, hypotenzia, dysrytmie, elektrolytové poruchy) (6).

Kým na základe epidemiologických štúdií a post-hoc skupinových analýz randomizovaných štúdií sa javila u diabetikov ako optimálna cieľová hodnota krvného tlaku < 130/80 mmHg, hypertenzné rameno štúdie ACCORD nepotvrdilo prínos zníženia krvného tlaku diabetikov na tieto hodnoty, a následne boli zmenené odporúčania na cieľové hodnoty identické s hodnotami u jedincov bez diabetu, a to < 140/90 mmHg (7, 8).

Retrospektívna analýza pacientov s vysokým KV rizikom (vrátane pacientov s DM 2. typu) v štúdiách ONTARGET a INVEST zistila, že prospech zo zníženia STK na < 130 mmHg je založený na redukcii rizika NCMP, riziko IM sa nemení a riziko smrti z KV príčiny sa nemení alebo dokonca stúpa (9, 10, 11).

Avšak štúdia SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial), v ktorej bolo randomizovaných 9 250 vysokorizikových pacientov, avšak bez DM,

**Tabuľka 3.** Najdôležitejšie odporúčania Českej spoločnosti pre hypertenziu na liečbu artériovej hypertenzie u diabetikov (8)

Dôležité sú nefarmakologické opatrenia, obzvlášť zníženie hmotnosti a príjmu sodíka

Dobrá kontrola DM je dôležitá pre úspech antihypertenzívnej liečby

Nutná je komplexná intervencia všetkých RF vrátane podávania statínov

V liečbe sú preferované blokátory RAS

Často nutná kombinovaná liečba

Cieľová hodnota TK je asi 130/80 mmHg

*DM – diabetes mellitus, RAS – renín-angiotenzínový systém, RF – rizikové faktory, TK – tlak krvi*

zistila, že docielenie STK < 120 mmHg verus < 140 mmHg (136 verus 121 mmHg) významne znížilo: primárny KV výsledok (IM, akútny koronárny syndróm – AKS, CMP, chronické srdcové zlyhávanie – ChZS, KV mortalita) o 25 % ( $p < 0,001$ ) a samotnú KV mortalitu o 43 % ( $p < 0,005$ ). Benefity z „intenzívnejšej“ kontroly TK prevýšili v tejto štúdií možné potenciálne riziká (12).

V tabuľke 2 sú najnovšie odporúčania ADA (American Diabetes Association) na liečbu artériovej hypertenzie u diabetikov (7). Najdôležitejšie odporúčania Českej spoločnosti pre hypertenziu na liečbu artériovej hypertenzie u diabetikov sú uvedené v tabuľke 3 (8).

### Kombinovaná antihypertenzívna liečba u diabetikov

- Len u 10 – 20 % vystačíme s monoterapiou blokátormi RAS.
- Kombinácia s blokátormi kalciového kanála (BKK): preferovaná kombinácia – štúdia ACCOMPLISH, ASCOT. V štúdií ASCOT (Anglo-Scandinavian Cadiac Outcomes Trial) bolo z celkového počtu 19 257 randomizovaných pacientov až 27 % diabetikov. Preto môžeme jej výsledky (-11 % celková mortalita, -24 % KV mortalita) v prospech kombinácie amlodipín ± perindopril verus atenolol ± bendroflumetiazid do istej miery extrapolovať aj na skupinu diabetikov (13).
- Kombinácia s betablokátormi (BB), hlavne s vazodilatačným účinkom (pacienti s ICHS, po prekonanom IM, pri CHSZ): carvedilol, nebivolol.
- Kombinácia s nízkodávkovanými diuretikami: starší pacienti, pacienti so SZ, vhodné hlavne do trojkombinácie – štúdia ADVANCE.
- Ťažké formy hypertenzie: malá dávka spiro-laktónu – dôležité je pravidelné monitorovanie renálnych funkcií.
- Centrálné pôsobiace látky (látky II. generácie – rilmenidín, moxonidín) (14).

### Antihypertenzívna liečba u diabetikov v špecifických situáciách (14)

- Gravidita: metyldopa, BKK, BB
- Glaukóm: BB
- Mitrálna stenóza: BB
- Mitrálna insuficiencia: ACEi (inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu), BKK, diuretiká
- Čierna rasa: diuretiká, BKK

### Význam multifaktoriálneho prístupu v liečbe pacientov s diabetes mellitus

DM 1. typu a predovšetkým DM 2. typu sú spojené s vysokou morbiditou a mortalitou na KV ochorenia. Celkovo približne 2/3 pacientov s diabetom 2. typu zomiera práve na kardiovaskulárne ochorenia. K združeným ochoreniam, ktoré sú často asociované s DM, patrí okrem artériovej hypertenzie aj dyslipoproteinémia (DLP), prokoagulačný stav, obezita. Všetky tieto stavy predstavujú významné rizikové faktory pre rozvoj KV ochorení u pacientov s DM (15). V súčasnosti je hlavným cieľom komplexnej liečby pacientov s DM 2. typu znížiť ich celkové KV riziko. K prevencii vzniku a progresie KV komplikácií pri DM 2. typu je nutný multifaktoriálny prístup, spočívajúci nielen v optimalizácii glykemickkej kompenzácie, ale tiež v agresívnej liečbe hlavne artériovej hypertenzie a DLP. 7,8 rokov trvajúca intenzívna liečba v zmysle multifaktoriálnych intervencií viedla u diabetikov 2. typu s mikroalbuminúriou v štúdií STENO-2, aj s následným 13-, 3- a 21-ročným sledovaním, k významnému zníženiu rizika KV príhod, KV a celkovej mortality v porovnaní s konvenčnou liečbou (16, 17, 18). V súčasnosti máme už aj na Slovensku k dispozícii tzv. „polypill“, čiže novú fixnú kombináciu na liečbu hypertenzie a dyslipidémie. Fixná kombinácia atorvastatín + originálny perindopril + amlodipín umožňuje zjednodušenie liečby z pohľadu počtu tabletiiek, tiež aj zlepšenie adherencie a účinnejšiu kontrolu hypertenzie a dyslipidémie v dôsledku synergie týchto molekúl. Vedie tiež k zníženiu celkového KV rizika. V liečbe AH a HLP u diabetikov majú z klinických randomizovaných štúdií všetky tri zložky tejto fixnej kombinácie dôkazy o svojej účinnosti a bezpečnosti (19, 20, 21, 22, 23).

### Literatúra

1. Schroner Z. *Diabetes mellitus v skratke*. Oriens; 2002: 72.
2. NCZI. Činnosť diabetologických ambulancií v roku 2015.
3. UK Prospective diabetes study (UKPDS) Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ*. 1998; 317: 703–713.

4. Holman RR, Paul SK, Bethel A, et al. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1565–1576.
5. ADVANCE Collaborative group. Effects of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *Lancet*. 2007; 370: 829–840.
6. Cushman WC, et al. for the ACCORD Study Group. Effects of intensive blood pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1575–1582.
7. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. Jan 2017; 40: Suppl.1.
8. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Vnitř. Léč*. 2012; 58(10): 785–801.
9. Sleight P, Redon J, Verdecchia P, et al. Prognostic value of blood pressure control in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens*. 2009; 27: 1360–1369.
10. Redon J, Mancia G, Sleight P, et al. ONTARGET Investigators. Safety and efficacy of low blood pressure among patients with diabetes: subgroup analyses from ONTARGET. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59: 74–83.
11. Oparil S. Hypertension in 2010. New challenges in blood pressure goals and assessment. *Nat. Rev. Cardiol*. 2011; 8: 73–75.
12. The SPRINT Research Group. Randomised trial of intensive versus standard blood pressure control. *NEJM*. 2015; 373: 2103–2116.
13. Dahlöf P, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005.
14. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the ESH and of the ESC. *Eur. Heart J*. 2013; 34: 2159–2219.
15. Fábryová Ľ. Arteriálna hypertenzia a diabetes mellitus – pohľad diabetológa. *Via practica*. 2011; 8(4): 156–160.
16. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003; 348: 383–393.
17. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *Engl J Med*. 2008; 358: 580–591.
18. Gaede P, Oellgaard J, Carstensen B, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria. 21 years follow-up of STE-NO-2 randomised trial. *Diabetologia*. 2016; 59(11): 2298–2307.
19. Verma S, Leiter LA, Lonn EM, et al. Perindopril in diabetes perspective from the EUROPA substudy. PERSUADE. *Eur. Heart J*. 2005; 26: 1347–1349.
20. Hatala R, Pella D, Hatalová K, et al. Optimization of blood pressure treatment with fixed-combination perindopril/amlodipine in patients with arterial hypertension. *Clin Drug Investig*. 2012; 32(9): 603–612.
21. Bertrand ME, Vlachopoulos CH, Mourad J. Triple combination therapy for global cardiovascular risk: atorvastatin, perindopril and amlodipine. *Am. J. Cardiovas. Drugs*. 2016. Publ. online June 2, 2016.
22. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischemic heart disease and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003; 326: 1423–1427.
23. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a metaanalysis of prevalence and clinical consequences. *Eur. Heart J*. 2013; 34: 2940–2948.

**Doc. MUDr. Zbynek Schroner, PhD.**

SchronerMED, s. r. o., Interná  
a diabetologická ambulancia  
Pod horou 53, 040 16 Košice  
zbynek.schroner@gmail.com

