

# KONTROLA KREVNÍHO TLAKU U DIABETIKŮ S ISCHEMICKOU CHOROBOU SRDEČNÍ

J. Špinar, J. Vítovec

## Souhrn

Podáváme přehled názorů na cílový krevní tlak v evropských a amerických doporučeních za posledních 25 let. Subanalýza studie INVEST, výsledky studie ACCORD či ABCD však ukazují, že těsná kontrola krevního tlaku není nutná a že vhodný krevní tlak pro diabetiky je 130–139 mmHg s nutností kontroly i diastolického krevního tlaku, který by neměl klesnout pod 70 mmHg. Farmakologická léčba vysokého normálního tlaku tedy nemá opodstatnění, to ale nemění doporučení, že každý diabetik by měl užívat ACE inhibitory v prevenci komplikací.

## Klíčová slova

diabetes mellitus – hypertenze – ACE inhibitory

## Abstract

**Blood pressure monitoring in diabetic patients with ischemic heart disease.** We provide an overview of opinions regarding the target blood pressure values in European and American guidelines over the last 25 years. However, subanalysis of the INVEST study and the results of the ACCORD and ABCD studies suggest that tight monitoring of blood pressure is not required and that a suitable blood pressure for diabetic patients ranges from 130 to 139 mmHg with the need to monitor diastolic blood pressure that should not fall below 70 mmHg. Consequently, pharmacological treatment of high normal pressure is not substantiated, although this does not affect the recommendation that each diabetic should take ACE inhibitors to prevent complications.

## Keywords

diabetes mellitus – hypertension – ACE inhibitors

## Úvod

Optimální kontrola hypertenze u nemocných s diabetes mellitus a/nebo ischemickou chorobou srdeční je opakovaným tématem mnoha diskuzí, článků, symposií na odborných setkáních kardiologů, diabetologů, internistů či praktických lékařů.

V roce 1977 první zpráva tzv. Joint National Committee on Prevention, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC I) označila krevní tlak  $\geq 150$  mmHg jako hypertenzi, při tlaku 90–104 mmHg se má zvažovat léčba a při tlaku  $< 90$  mmHg má pacient normotenzii. V roce 1984 ta samá zpráva zvaná JNC III dělí hypertenzi na mírnou, střední a těžkou a především poprvé informuje, že diabetici nejspíše tvoří speciální populaci, ne kterou je třeba se zaměřit. V roce 1993 vydává Joint National Committee již pátou zprávu (JNC V) a v ní upozorňuje, že krevní tlak diabetiků by měl být snížen pod 130/85 mmHg. Toto doporučení je založeno především na podskupině 1 501 diabetiků ve studii Hypertension Optimal Treat-

ment (HOT), v níž byly ve větvi se snahou snížit krevní tlak pod 80 mmHg kardiologické příhody nemocných ( $n = 501$ ) v menší míře než u nemocných s méně těsnou kontrolou krevního tlaku nad 80 mmHg.

Data z anglické studie United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) ukázala, že u pacientů s hypertenzí a diabetes mellitus má těsná kontrola krevního tlaku menší výskyt mikro- i makrovaskulárních komplikací. V roce 2002 Americká diabetologická asociace (ADA) doporučuje, že cílový tlak pro diabetiky má být méně než 130/80 mmHg, a to potvrzuje i ve svých doporučeních v roce 2010.

Epidemiologická data ukazují vzestup kardiologické mortality již od tlaku 110/80 mmHg, proto ADA navrhuje, aby neexistoval práh pro krevní tlak u diabetiků, a doporučuje snižování krevního tlaku i při hodnotách normotenze, tedy pod 140/90 mmHg. V roce 2003 Joint National Committee publikuje již sedmou zprávu (JNC VII), ve které doporučuje krevní tlak u diabetiků snižovat pod

130/80 mmHg a toto přejímá i většina národních společností. Americká kardiologická společnost v roce 2007 přejímá toto doporučení od ADA a rozšiřuje je i na pacienty s ischemickou chorobou srdeční, tedy na pacienty po infarktu myokardu, se stabilní i nestabilní anginou pectoris. Není zmíněno, zda je doporučená hodnota vhodná i pro nemocné se srdečním selháním ischemické etiologie, ale explicitně vyloučení tito nemocní nejsou.

Studie Verdechij CARDIO-SIS publikovaná v Lancetu v roce 2009 potvrzuje, že těsná kontrola krevního tlaku pod 130 mmHg je spojena s menším výskytem hypertrofie levé komory a menším výskytem kardiologických komplikací. Naopak jiné práce toto nepotvrzují a rozvíjí se diskuze o J křivce – tedy zda existuje dolní hranice krevního tlaku pro systolu i pro diastolu a zda je tato hranice stejná pro pacienty bez doprovodných onemocnění, pro pacienty s diabetes mellitus a pro pacienty s ischemickou chorobou srdeční.

ESH/ESC doporučení z roku 2007 konstatují, že diabetes mellitus 2. typu je asi 20krát častější než diabetes mellitus 1. typu a že prevalence hypertenze u diabetes mellitus 2. typu je 70–80 % [1]. Dále konstatují, že koexistence hypertenze a diabetes zvyšuje riziko kardiologických i renálních komplikací a že velmi citlivým markerem prvních známek postižení je mikroalbuminurie. Nezpochybnitelné taktéž je, že snižování krevního tlaku u hypertenzivních diabetiků vedlo ke snížení kardiologických komplikací prakticky ve všech studiích, které zahrnuly všechny třídy antihypertenziv, tedy diuretika, betablokátory, Ca blokátory, ACE inhibitory i sartany, a tedy že podstatný je pokles krevního tlaku per se. Z některých metaanalýz pak vyplynulo, že diabetici profitují z léčby hypertenze dokonce více než nediabetici. Z doporučení poté vyznělo, že začít s léčbou se má již u vysokého normálního tlaku, přičemž cílový

tlak je menší než 130/80 mmHg a lékem volby by měly být ACE inhibitory (ACE-I).

Doporučení pro vysoký normální tlak znějí: farmakologická antihypertenzní léčba má být zvážena u nemocných s vysokým normálním tlakem při přítomnosti mikroalbuminurie. Všechna antihypertenziva by měla být zvažována s vědomím, že betablokátory a diuretika nejsou léky první volby, protože zhoršují inzulinovou rezistenci.

Doporučení pro léčbu hypertenze u diabetiků jsou shrnuta v tab. 1.

Naše národní doporučení publikovaná v lednu 2008 pak ve shodě s evropskými píší [2,3]:

- Nefarmakologická opatření jsou vhodná zejména u diabetes mellitus 2. typu, zvláště snížení hmotnosti a snížení příjmu Na. Cílové hodnoty TK jsou  $\leq 130/80$  mmHg. Antihypertenzní léčba vhodná u hypertenze i vysokého normálního TK.
- Blokáda systému RAS (ACE-I nebo AT1-blokátory) je preferovaná. Často je nutná kombinační terapie. Mikroalbuminurie je indikací pro terapii (blokátory RAS) bez ohledu na hodnoty TK. U diabetiků s ohledem na vysoké KV riziko provádíme komplexní intervenci všech RF včetně podávání statinů.

V roce 2009 vydává stejný kolektiv autorů guidelines ESC/ESH i tzv. „Přehodnocení evropských doporučení“, kde se uvádí [4,5]:

- Zahájení farmakologické léčby je doporučeno v případě středně těžké a těžké hypertenze. Pro první stupeň hypertenze (140–159/90–99 mmHg) v případě, že nefarmakologická intervence je neúspěšná.
- Nedostatečné je také oprávnění pro doporučení farmakologické léčby vysokého normálního krevního tlaku 130–139/85–89 mmHg u diabetiků. I zde panuje všeobecná shoda o prospěšnosti, evidence based medicine (EBM) však chybí a neexistuje velká mortalitní studie v této indikaci.
- Omylem vzniklo i doporučení pro farmakologickou léčbu vysokého normálního krevního tlaku u pacientů po cévní mozkové příhodě. Toto bylo založeno na subanalýze studie PROGRESS. V této studii ale byla hypertenze definována jako systolický krevní tlak více než 160 mmHg. Pro farmakologickou léčbu při TK 130–139/85–89 mmHg u nemocných po cévní mozkové příhodě tedy nemáme EBM a není ani doporučena na základě všeobecné shody.
- Přestože existuje pět velkých klinických studií, které sledovaly prospěšnost léčby vy-

sokého normálního tlaku u nemocných s ischemickou chorobou srdeční, je doporučení v této indikaci nejasné. Důvodem je především to, že antihypertenziva zde byla podávána z jiného důvodu než pokles krevního tlaku (např. ACE-I u normotenzních ischemiků – HOPE, EUROPA, PEACE).

- Léčebný cíl: systolický krevní tlak  $< 140$  mmHg a diastolický krevní tlak  $< 90$  mmHg platí pro celou populaci bez ohledu na věk. Při pohledu na klinické studie je však zřejmé, že neexistuje jediná velká klinická studie, která by sledovala prospěšnost léčby snížením TK pod 140 mmHg u starších osob. Doporučení pro léčbu je zde tedy založeno na všeobecném souhlasu o prospěšnosti, ne však na evidence based medicine (EBM).
- Velké dokončené klinické studie (HOT, VALUE, INVEST, ON TARGET) ukazují prospěch z léčby, pokud je dosaženo krevního tlaku  $< 140/90$  mmHg. Ve studii HOT byl nejmenší výskyt kardiovaskulárních příhod při tlaku 138/82 mmHg. Důkazy pro snižování krevního tlaku pod 130 mmHg však nepřinesla žádná studie, naznačen byl trend pro CMP ve studii ON TARGET.
- Obdobně doporučení pro snižování krevního tlaku pod 130/80 mmHg u diabetiků a/nebo ischemiků není podloženo velkými klinickými studiemi a je pouze spekulativní.
- Existence J křivky nebyla nikdy potvrzena. Přesto je jasné, že musí existovat spodní hranice krevního tlaku, pod kterou by další snížení již bylo nebezpečné. Epidemiologické studie ukazují vzestup kardiovaskulárních příhod od tlaku 110/70 mmHg, intervenční studie ukazují, že vhodný cílový tlak se zdá být 120–140/70–80 mmHg.
- Klinické studie mohou tvrdit jen limitovaný počet let (z důvodů ekonomických, medicínských i sociálních), proto použití dat z klinických studií do dlouhodobé prognózy nemoc-

ného zůstane vždy spekulativní a má mnohé limity.

- U nemocných s diabetes mellitus informace o vhodnosti snižování krevního tlaku  $< 130/80$  mmHg a o vhodnosti zahájení farmakologické léčby u vysokého normálního tlaku zůstávají spekulativní a nebyly potvrzeny žádnou velkou klinickou studií. Studie ADVANCE prokázala snížení kardiovaskulárních komplikací při použití kombinace ACE-I + indapamid, studie ACCOMPLISH pak u 11 000 hyperteniků ukázala větší účinnost kombinace ACE-I + Ca blokátor než ACE-I + diuretikum. Zahájení léčby je možné kterýmkoliv antihypertenzivem, při užití dvoj-kombinace by měl být vždy přítomen blokátor systému renin-angiotenzin-aldosteron.

Na podzim 2009 na kongrese AHA v Atlantě jsou pak prezentovány a následně v roce 2010 publikovány výsledky subanalýzy The International Verapamil SR-Trandolapril Study (INVEST) [6]. Autoři vycházeli z předpokladu, že u diabetiků, u nichž se snížil systolický krevní tlak pod 130 mmHg, bude větší snížení kardiovaskulárních příhod než u nemocných s krevním tlakem 130–139 mmHg. Celkem bylo takto analyzováno 6 400 (28 %) nemocných, u kterých byla diagnóza diabetes mellitus stanovena na začátku studie. Výsledky shrnuje tab. 2.

Pokles krevního tlaku nebyl ovlivněn faktem, zda byl nemocný ve větvi s atenololem či verapamilem, ve skupině s TKs  $< 130$  mmHg byl pokles o 22,5 mmHg, ve skupině s TKs 130–139 mmHg byl pokles 17,8 mmHg a ve skupině s TKs  $\geq 140$  mmHg byl pokles 12,9 mmHg.

Subanalýza studie INVEST tedy nepotvrdila, že by těsná kontrola krevního tlaku byla spojena s lepší prognózou nemocných, a pokles pod 140/90 mmHg se zdá být zcela dostatečný.

**Tab. 1. Doporučení ESC/ESH pro léčbu hypertenze diabetiků 2007.**

1. Intenzivní nefarmakologická léčba má být podpořena, včetně redukce hmotnosti.
2. Cílem je dosáhnout tlaku  $< 130/80$  mmHg, farmakologická léčba má být zahájena i při vysokém normálním krevním tlaku.
3. Všechna základní antihypertenziva jsou vhodná, kombinační léčba bude často nutná.
4. Cílem léčby je i ochrana ledvin, zde mají přídatný účinek blokátory systému renin-angiotenzin.
5. Lék ze skupiny blokátorů systému renin-angiotenzin by měl být preferován v monoterapii a neměl by chybět v žádné kombinaci.
6. Mikroalbuminurie je jasným důvodem pro farmakologickou léčbu i u vysokého normálního tlaku.
7. Léčebná strategie má zahrnovat ovlivnění všech rizikových faktorů, včetně podávání statinů.
8. Vzhledem k častější posturální hypotenzii krevní tlak by měl být měřen i ve stoje.

**Tab. 2. Výsledky studie INVEST u diabetiků. Primární cíl: celková mortalita, nefatální infarkt myokardu (IM), nefatální cévní mozková příhoda (CMP).**

	TKs < 130 mmHg n = 2 255	TKs 130–139 mmHg n = 1 970	TKs ≥ 140 mmHg n = 2 175	P
primární cíl n (%)	286 (12,7 %)	149 (12,6 %)	431 (19,8 %)	< 0,001
celková mortalita n (%)	248 (11,0 %)	201 (10,2 %)	334 (15,4 %)	< 0,001
nefatální IM n (%)	29 (1,3 %)	26 (1,3 %)	67 (3,1 %)	0,008
nefatální CMP n (%)	22 (1,0 %)	26 (1,3 %)	52 (2,4 %)	0,001
IM n (%)	108 (4,8 %)	100 (5,1 %)	185 (8,5 %)	< 0,001
CMP n (%)	34 (1,5 %)	33 (1,7 %)	70 (3,2 %)	< 0,001

Podobné výsledky přináší i studie ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), která sledovala 4 733 nemocných [7]. Těsná kontrola TKs pod 120 mmHg bude účinnější než TKs 120–139 mmHg. Rozdíl v systolickém krevním tlaku byl značný. U těsné kontroly byl průměrný TKs 119 mmHg a u běžné kontroly 133,5 mmHg. Ani tento rozdíl 14,5 mmHg však nevedl ke snížení celkové ani kardiovaskulární mortality. Snížen byl pouze výskyt fatálních i nefatálních cévních mozkových příhod.

Na závěr vzpomeňme i deset let starou studii ABCD (Appropriate Blood pressure Control in Diabetes), kde v těsné kontrole bylo dosaženo krevního tlaku 132/78 mmHg, v méně těsné 138/86 mmHg a autoři opět nepozorovali žádný rozdíl v ovlivnění mortality, infarktu myokardu, cévní mozkové příhody, srdečního selhání, ale ani retinopatie, nefropatie či neuropatie [8].

## Závěr

**Zdá se, že těsná kontrola krevního tlaku u diabetiků nemá opodstatnění a doporučený krevní tlak by mohl být 130–139 mmHg**

**systoly. To ale nic nemění na faktu, že všichni diabetici by měli dostávat ACE inhibitory, pokud je tolerují, ne z pohledu kontroly krevního tlaku, ale z pohledu prevence diabetických komplikací.**

*Práce byla podpořena VVZ MŠMT 0021 622 402.*

## Literatura

1. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 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: 1105–1187.
2. Widimský J jr., Cifková R, Špinar J et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2007. *Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Cor Vasa* 2008; 50: K3–K16.
3. Widimský J jr., Cifková R, Špinar J et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2007. *Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Vnitř Lék* 2008; 54: 101–118.
4. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei L et al. European Society of Hypertension. Reappraisal of European Gui-

delines on Hypertension Management: a European Society of Hypertension Task Force Document. *J Hypertens* 2009; 27: 2121–2158.

5. Špinar J, Souček M. Přehodnocení doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze. *Vnitř Lék* 2010; 56: 157–161.
6. 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.
7. Cushman WC, Evans GW, Byington RP et al. ACCORD Study Group. Effects of Intensive Blood Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1575–1585.
8. Estacio RO, Jeffers BW, Gittford N et al. Effect of Blood Pressure Control on Diabetic Microvascular Complications in Patients with Hypertension and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23(Suppl 2): 854–864.

**prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC<sup>1</sup>**  
**prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Interní kardiologická klinika FN Brno-Bohunice  
<sup>2</sup>l. interní kardiologická klinika FN u sv. Anny  
a LF MU, Brno  
jspinar@fnbrno.cz