

## Léčba hypertenze u pacientů s diabetes mellitus 2. typu

Renata Cífková<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Centrum kardiovaskulární prevence, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze a Thomayerova nemocnice, vedoucí prof. MUDr. Renata Cífková, CSc.

<sup>2</sup> II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, přednosta prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.

<sup>3</sup> Mezinárodní centrum klinického výzkumu, Brno, mezinárodní koordinátor prof. Francisco Lopez-Jimenez, M.D.

### Abstrakt

Pro diabetiky má snížení krevního tlaku zásadní význam. Léčba hypertenze má být vždy iniciována u diabetiků s krevním tlakem  $\geq 140/90$  mm Hg. U pacientů s vysokým normálním krevním tlakem (130–139/85–89 mm Hg) lze léčbu hypertenze doporučit, pouze pokud je přítomna mikroalbuminurie. Ve světle současných poznatků lze tedy doporučit cílovou hodnotu systolického krevního tlaku v rozmezí 130–139 mm Hg, pokud možno spíše k dolní hranici tohoto rozmezí. Pokud se cílových hodnot krevního tlaku nedosáhne režimovými opatřeními, je indikována farmakoterapie. Většina diabetiků potřebuje k dosažení cílových hodnot kombinaci antihypertenziv, jejíž součástí by měly být inhibitory ACE nebo AT<sub>1</sub>-blokátory. Součástí komplexní terapie je agresivní ovlivňování ostatních rizikových faktorů, zejména lipidů. Nízká dávka kyseliny acetylsalicylové není v současné době diabetikům bez manifestního kardiovaskulárního onemocnění doporučována.

**Klíčové slová:** antiagregační léčba – AT<sub>1</sub>-blokátory – cílová hodnota krevního tlaku – hypolipidemika – inhibitory ACE – mikroalbuminurie – nefroprotektce

### Antihypertensive medication in type 2 diabetics

#### Abstract

A key component of diabetes management is a reduction in blood pressure (BP). Antihypertensive medication should be initiated in all diabetics with BP  $\geq 140/90$  mm Hg. In diabetic patients with high normal BP (130–139/85–89 mm Hg), antihypertensive therapy can be recommended only in those with microalbuminuria. Based on data emerging from the latest clinical trials, the systolic BP goal should be 130–139 mm Hg, if possible, closer to the lower limit of this range. In cases where lifestyle modifications have failed to achieve BP goals, drug treatment is indicated. To achieve BP goals, most diabetics require a combination of antihypertensive drugs which should include an ACE inhibitor or an angiotensin receptor blocker. Comprehensive BP management includes aggressive modification of the other risk factors, in particular lipids. Low-dose aspirin is currently not recommended in diabetics without overt cardiovascular disease.

**Key words:** ACE inhibitors – angiotensin receptor blockers – antiplatelet therapy – goal blood pressure – microalbuminuria – nephroprotection – lipid-lowering drugs

### Úvod

Diabetes mellitus je nezávislým rizikovým faktorem kardiovaskulárních (KV) onemocnění u obou pohlaví. American Heart Association (AHA) uznala již v roce 1999 vysoké riziko diabetu a prohlásila diabetiky za osoby se stejným absolutním rizikem koronární příhody jako osoby bez diabetu s prokázanou ischemickou chorobou srdeční (ICHS) [1]. Stejný přístup byl uplatněn i v našich společných doporučeních Prevence ischemické choroby srdeční v dospělém věku [2] a Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku [3].

Současná nová evropská doporučení pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění v klinické praxi (verze 2012)

[4] rozdělují diabetiky podle jejich celkového KV-rizika do dvou skupin:

- diabetici s velmi vysokým rizikem (diabetici 1. nebo 2. typu, kteří mají minimálně jeden KV-rizikový faktor nebo známky subklinického orgánového poškození, např. mikroalbuminurie 30–300 mg/24 hod)
- diabetici s vysokým rizikem (diabetici 1. nebo 2. typu bez dalších KV-rizikových faktorů a bez známek subklinického orgánového poškození)

Kardiovaskulární riziko spojené s diabetem je vyšší u žen, u nichž přítomnost diabetu eliminuje jejich nižší náchylnost ke KV-chorobám.

Hypertenze se vyskytuje cca 1,5–2krát častěji u diabetiků než u nediabetické populace. Prevalence hypertenze i diabetu výrazně stoupá s věkem, neboť s věkem také stoupá zastoupení tukové tkáně, zejména viscerálního tuku, a u většiny osob značně klesá i fyzická aktivita. Přítomnost hypertenze u diabetiků významně zvyšuje riziko KV-komplikací.

### Výskyt hypertenze u diabetes mellitus

Výskyt a přirozený průběh hypertenze se výrazně liší podle typu diabetu. V době, kdy je diabetes 1. typu diagnostikován, je krevní tlak obvykle normální a pohybuje se v rozmezí normálních hodnot i dalších 5–10 let. Diabetes mellitus 1. typu je provázen hypertenzí nejčastěji, pokud se objeví nefropatie. Naproti tomu prevalence hypertenze u diabetiků 2. typu i v nepřítomnosti mikroalbuminurie je velmi vysoká (71 %) a výrazně stoupá až na 90 %, objeví-li se mikroalbuminurie. Vzestup krevního tlaku u diabetiků 2. typu je ve vztahu k obezitě, snížení fyzické aktivity a stárnutí. Velmi často se vyskytuje izolovaná systolická hypertenze. V patogenezi arteriální hypertenze u diabetu 2. typu se velmi pravděpodobně uplatňuje hyperinzulinemie.

### Riziko hypertenze a diabetu

Současný výskyt hypertenze a diabetu (1. a 2. typu) významně zvyšuje riziko cévních mozkových příhod, ICHS, srdečního selhání a ischemické choroby dolních končetin, a v důsledku toho i riziko úmrtí. Mikroalbuminurie je časnou známkou renálního poškození i indikátorem zvýšeného KV-rizika. Hypertenze také akceleruje rozvoj diabetické retinopatie. Hodnoty krevního tlaku při léčbě významně ovlivňují prognózu diabetiků. Progresivní snižování ledvinových funkcí u diabetiků s hypertenzí, zvláště při současně přítomné proteinurii, může být zpomaleno léčbou hypertenze.

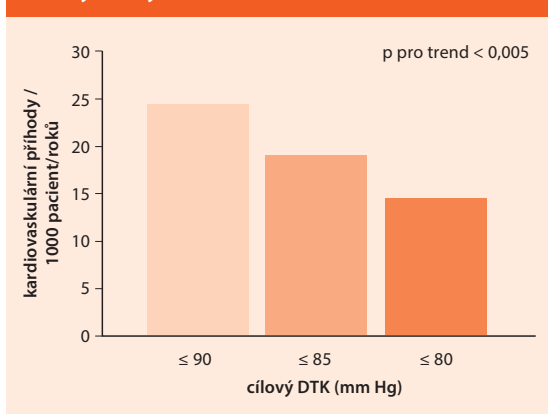
Většina diabetiků umírá na makrovaskulární komplikace a nepřítomnost hypertenze je spojena s lepším dlouhodobým přežíváním.

### Léčebné cíle

Základním cílem léčby hypertenze je snížení KV-morbidity a mortality. To vyžaduje kromě snížení krevního tlaku i agresivní ovlivnění všech reverzibilních rizikových faktorů, jako je kouření, dyslipidemie a diabetes, a odpovídající léčbu v případě poškození cílových orgánů nebo přítomnosti manifestních kardiovaskulárních či renálních onemocnění. Současná doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi a Evropské kardiologické společnosti pro léčbu arteriální hypertenze [5] uvádějí při stanovení celkového KV-rizika diabetes jako samostatné kritérium, jehož přítomnost je spojena s vysokým KV-rizikem, a to již v rozmezí hodnot vysokého normálního krevního tlaku (130–139/85–89 mm Hg).

Snížení krevního tlaku má u diabetiků zásadní význam. Studie HOT (Hypertension Optimal Treatment) našla u diabetiků s cílovým diastolickým tlakem < 80 mm Hg poloviční výskyt velkých KV-příhod ve srovnání se skupinou

Graf. Výsledky studie HOT u diabetiků



s cílovým diastolickým krevním tlakem < 90 mm Hg (graf) [6]. Tento nálezn je i v souladu se studií UKPDS, která rovněž prokázala menší výskyt makro- i mikrovaskulárních komplikací u diabetiků s agresivněji léčenou hypertenzí [7]. Studie UKPDS také prokázala, že diabetici více profitují z léčby hypertenze než z ovlivňování glykemie.

### Cílové hodnoty krevního tlaku a prahové hodnoty pro zahájení farmakologické léčby

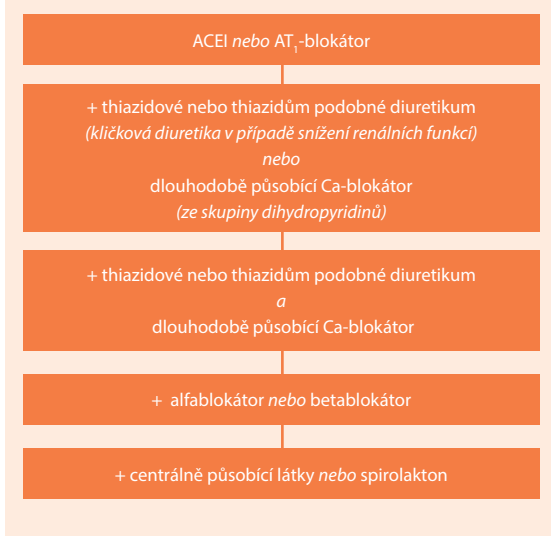
Poslední americká [8] a evropská doporučení pro hypertenzi [5] se shodují v cílovém krevním tlaku pro diabetiky < 130/80 mm Hg. U pacientů s proteinurií > 1 g/den je podle těchto doporučení žádoucí dosažení ještě nižších hodnot krevního tlaku.

Evropská společnost pro hypertenzi uveřejnila v roce 2009 své stanovisko k přehodnocení některých aspektů léčby arteriální hypertenze [9]. V případě diabetu je v tomto dokumentu konstatováno, že chybí důkazy pro zahajování antihypertenzní léčby u pacientů s vysokým normálním krevním tlakem (TK). Léčba hypertenze má být vždy iniciována u diabetiků s TK ≥ 140/90 mm Hg. Léčbu hypertenze u pacientů s vysokým normálním TK lze doporučit, pokud je přítomna mikroalbuminurie, kterou může antihypertenzní léčba příznivě ovlivnit.

Rovněž tradičně doporučovaná cílová hodnota krevního tlaku < 130/80 mm Hg není podložena důkazy z velkých klinických studií, a uvedených cílových hodnot nebylo ve většině těchto studií dosaženo. Studie ACCORD-BP (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Blood Pressure) [10], ve které byli pacienti s diabetem 2. typu náhodným způsobem zařazeni do skupiny s cílovou hodnotou systolického TK < 120 mm Hg (intenzivní léčba), nebo do skupiny standardně léčené s cílem dosáhnout systolického TK < 140 mm Hg, neprokázala větší snížení sledovaných KV-příhod ve skupině intenzivně léčené. Závažné nežádoucí účinky v souvislosti s antihypertenzní léčbou se naopak vyskytovaly častěji ve skupině intenzivně léčené.

Ve světle současných poznatků lze tedy doporučit cílovou hodnotu systolického krevního tlaku v rozmezí 130–139 mm Hg, pokud možno spíše k dolní hranici

### Schéma. Algoritmus léčby hypertenze u pacientů s diabetem



tohoto rozmezí [11]. Toto doporučení je podpořeno i metaanalýzou 13 randomizovaných klinických studií [12]. Přesná cílová hodnota systolického krevního tlaku však zatím nebyla definována.

Evropská doporučení pro prevenci KV-onemocnění v klinické praxi (verze 2012) [4] a nejnovější americké směrnice pro léčbu diabetu vydávané každoročně American Diabetes Association (ADA) [13] se shodují v cílové hodnotě diastolického TK, který by měl být < 80 mm Hg.

### Nefarmakologická léčba

Základem léčby hypertenze při diabetu jsou režimová opatření, která lze doporučit všem diabetikům 2. typu bez ohledu na výši krevního tlaku. Důsledně prováděná režimová opatření mohou vést k normalizaci hodnot krevního tlaku u diabetiků s vysokým normálním tlakem (STK 130–139 nebo DTK 85–89 mm Hg) nebo s hypertenzí 1. stupně (STK 140–159 nebo DTK 90–99 mm Hg). U pacientů léčených antihypertenzivou režimová opatření přispívají k lepší kontrole hypertenze, ev. ke snížení dávek či počtu antihypertenziv.

Základem režimových doporučení u diabetiků s hypertenzí a nadváhou nebo obezitou je snížení hmotnosti. Konzumace soli by neměla přesahovat 5 g/den a strava by měla být bohatá na kalium podobně jako ve studii DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) [14]. Spotřeba alkoholu by neměla přesahovat 20 g/den u mužů a 10 g/den u žen (odpovídá 2, resp. 1 standardnímu alkoholickému nápoji). Kompenzaci diabetu a hodnotu krevního tlaku může příznivě ovlivnit zvýšení fyzické aktivity.

### Farmakoterapie

Naprostá většina diabetiků s hypertenzí potřebuje k dosažení cílových hodnot krevního tlaku kombinaci antihypertenziv; je možno použít všechny účinné a dobře

tolerované látky. Metaanalýza velkých klinických studií u diabetiků [15] ukazuje, že všechny základní skupiny antihypertenziv zabraňují vzniku KV-komplikací a lze je tedy doporučit pro léčbu. Pokud jsou v kombinaci použity menší dávky dvou léků, je menší pravděpodobnost nežádoucích účinků. **Blokátor systému renin-angiotenzin** by měl být **vždy součástí kombinace** vzhledem ke svému výjimečnému nefroprotektivnímu účinku. Praktický návod pro kombinaci antihypertenziv ukazuje schéma. Kombinace inhibitoru ACE a AT<sub>1</sub>-blokátoru není standardně doporučována, protože nebylo prokázáno další snížení KV-rizika, a naopak tato duální blokáda systému renin-angiotenzin byla spojena s vyšším výskytem nežádoucích účinků, zejména renálních komplikací [16].

Studie ADVANCE [17] prokázala, že rutinní podání fixní kombinace perindoprilu (2–4 mg denně) a indapamidu (0,625–1,25 mg denně) diabetikům 2. typu snižuje riziko úmrtí, mikro- a makrovaskulárních komplikací o 9 %. Rozdíly v krevním tlaku mezi aktivně léčenou a placebovou skupinou činily 5,4/2,2 mm Hg.

Studie ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension), do které bylo zařazeno 60 % diabetiků, ukázala, že fixní kombinace benazeprilu a amlodipinu byla spojena s výrazně větším snížením rizika KV-příhod ve srovnání s fixní kombinací benazeprilu a hydrochlorothiazidu [18].

### Význam blokády systému renin-angiotenzin-aldosteron

Nefroprotektivita u diabetiků 2. typu byla nejprve prokázána pro inhibitory ACE, blokátory kalciových kanálů nebo jejich kombinaci, později pro AT<sub>1</sub>-blokátory (sartany).

Studie HOPE prokázala u diabetiků výrazný přínos léčby ramiprilem [19].

Ravidova [20] studie ukázala, že diabetici s proteinurií i při normálních hladinách krevního tlaku výrazně profitují z dlouhodobé léčby enalaprilem.

Blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron má zásadní význam v léčbě hypertenze u diabetiků se zvlášť vysokým KV-rizikem. Ve studii LIFE [21], která zahrnuje hypertoniky s hypertrofií levé komory, byla u podskupiny diabetiků prokázána větší účinnost losartanu (ve srovnání s atenololem) na snížení KV-morbidity a mortality. Výsledky studie BENEDICT [22] dokumentují větší účinnost inhibitoru ACE než blokátoru kalciových kanálů v prevenci nebo zpomalení progresu mikroalbuminurie u hypertoniků s diabetem.

Byla publikována řada studií, které našly nižší incidenci diabetu u hypertoniků léčených novějšími antihypertenzivou (nejčastěji inhibitory ACE nebo AT<sub>1</sub>-blokátory, ev. blokátory kalciových kanálů) ve srovnání s placebem nebo s konvenční léčbou, nejčastěji představovanou diuretiky nebo betablokátory, případně v kombinaci (tab.).

Některé studie také prokázaly, že léčba hypertenze inhibitory ACE nebo AT<sub>1</sub>-blokátory snižuje riziko fibrilace síní, zejména u pacientů po infarktu myokardu a se

Tab. Přehled účinku léků na riziko incidence diabetes mellitus

studie	léčba	trvání (roky)	relativní riziko	p
<b>ACEI nebo AT<sub>1</sub>-blokátory vs placebo</b>				
CHARM	AT <sub>1</sub> -blokátory vs placebo	3,1	0,78	0,02
HOPE	ACEI vs placebo	4,5	0,66	< 0,001
PEACE	ACEI vs placebo	4,8	0,83	0,01
SCOPE	ACEI vs placebo (konvenční léčba)	3,7	0,81	0,09
SOLVD	ACEI vs placebo	2,9	0,26	< 0,0001
<b>ACEI nebo AT<sub>1</sub>-blokátory vs konvenční léčba</b>				
ALLHAT	ACEI vs diuretikum	4	0,70	< 0,001
ALPINE	AT <sub>1</sub> -blokátory vs diuretikum	1	0,13	0,30
CAPP	ACEI vs betablokátor/diuretikum	6,1	0,86	0,39
LIFE	AT <sub>1</sub> -blokátor vs betablokátor	4,8	0,75	< 0,001
STOP-2	ACEI vs betablokátor/diuretikum	4	0,96	0,77
<b>BKK vs konvenční léčba</b>				
ALLHAT	BKK vs diuretikum	4	0,84	0,04
INSIGHT	BKK vs diuretikum	3	0,77	0,02
INVEST	BKK vs betablokátor	2,7	0,85	0,004
NORDIL	BKK vs betablokátor/diuretikum	4,5	0,87	0,14
STOP-2	BKK vs betablokátor/diuretikum	4	0,97	0,83
ASCOT	BKK vs betablokátor/diuretikum	5,5	0,70	0,001
<b>ACEI nebo AT<sub>1</sub>-blokátory vs BKK</b>				
STOP-2	ACEI vs BKK	4	0,98	0,91
VALUE	AT <sub>1</sub> -blokátor vs BKK	4,2	0,77	< 0,0001

ACEI – inhibitor ACE; BKK – blokátory kalciových kanálů; převzato z Nilsson et al. J Hypertens 2006; 24(12): 2478–2482 [33]

srdečním selháním, příp. u pacientů s EKG hypertrofií levé komory.

Na základě výsledků studie ONTARGET [16] byla schválena nová indikace pro podávání telmisartanu, kterou je KV-prevence u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a prokázaným orgánovým poškozením. Preventivní podávání telmisartanu je rovněž indikováno u pacientů s manifestním aterosklerotickým KV-onemocněním (anamnéza ICHS nebo cévní mozkové příhody, nebo ischemická choroba dolních končetin).

### Diuretika

Podávání malých dávek thiazidových diuretik (tj. 12,5–25 mg hydrochlorthiazidu či chlorthalidonu) je spojeno pouze s určitým malým rizikem metabolických odchylek (zásah do metabolismu glycidů, lipidů, hypokalemie, hypomagnezemie). Studie SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) [23] prokázala, že diabetici s izolovanou systolickou hypertenzí, léčení chlorthalidonem (v dávce 12,5–25 mg denně), profitovali z léčby dokonce více než hypertonici bez diabetu. V neposlední řadě thiazidová diuretika výrazně potencují účinek inhibitorů ACE a AT<sub>1</sub>-blokátorů.

Nethiazidová chlorsulfonylová diuretika (metipamid, indapamid) nezasahují do lipidového ani glycidového metabolismu, a lze je proto s výhodou použít u diabetiků.

### Betablokátory

Betablokátory jsou látky s prokázanou kardioprotektivitou. Kardioselektivní betablokátory jsou lékem volby

u diabetiků s ICHS, kteří z této léčby profitují dokonce více než nediabetici. Betablokátory mají určité negativní metabolické účinky a mohou maskovat některé příznaky hypoglykemie, jako jsou palpitace, tremor a anxieta. Naproti tomu pocení, jako další symptom hypoglykemie, může být dokonce zvýrazněno. Hypoglykemie se vyskytuje velmi vzácně u diabetiků 2. typu. Může se vyskytovat u některých diabetiků 1. typu. Maskování hypoglykemie je však méně časté u kardioselektivních betablokátorů.

Inzulínová rezistence a hyperglykemie jsou potenciální nežádoucí účinky, které jsou uváděny v souvislosti s podáváním betablokátorů. V dříve citované studii UKPDS [7] nebyl v hladinách HbA<sub>1c</sub> mezi atenololovou a kaptoprilovou větví po 9 letech sledování rozdíl.

Betablokátory navozují mírné zvýšení sérové koncentrace triglyceridů a snížení HDL-cholesterolu. Tyto negativní vlastnosti jsou opět více vyjádřeny u neselektivních betablokátorů.

Postavení betablokátorů jako jedné z 5 základních skupin antihypertenziv pro iniciaci léčby hypertenze v posledních letech výrazně oslabilo. Kromě výsledků studií LIFE a ASCOT [24] k tomu přispělo i několik meta-analýz, které ukázaly, že betablokátory nebyly schopny účinně zabránit komplikacím hypertenze, zejména cévním mozkovým příhodám.

Přes všechny tyto výhody by betablokátory rozhodně neměly být odpírány diabetikům s manifestní ICHS. Mohou být kontraindikovány u některých velmi labilních diabetiků 1. typu. Podle současných evropských doporučení jsou **betablokátory indikovány u všech diabetiků**

**s akutními koronárními syndromy [25].** Rovněž diabetici se srdečním selháním mají být léčeni betablokátry, které byly ověřeny ve velkých klinických studiích (karvedilol, bisoprolol, metoprolol ZOC, nebivolol).

### Blokátory kalciového kanálu

Blokátory kalciového kanálu jsou výhodné díky metabolické neutralitě, v kombinaci s inhibitory ACE dokonce zlepšují inzulinovou senzitivitu. Obavy z vyšší KV-morbidity a mortality při podávání blokátorů kalciových kanálů u diabetiků zcela rozptýlily studie SYST-EUR [26] a INSIGHT [27]. Studie INVEST [28] prokázala, že u hypertoniků s ICHS je léčba založená na kombinaci verapamilu SR a trandolaprilu srovnatelná s léčbou kombinující atenolol a hydrochlorthiazid. Kardiovaskulární morbidita a mortalita byla srovnatelná v obou léčených skupinách i u diabetiků.

### Alfablokátory

Z metabolického hlediska jsou pro léčbu hypertenze u diabetiků velmi výhodné alfablokátory, neboť jsou buď metabolicky neutrální, nebo je jejich účinek dokonce pozitivní. Postavení doxazosinu bylo silně otřeseno předčasným ukončením doxazosinové (9 067 pacientů) a chlorthalidonové větve (15 268 pacientů) studie ALLHAT [29], do které bylo celkem zařazeno 42 448 hypertoniků. Na základě výsledků studie ALLHAT není doxazosin doporučován v monoterapii jako antihypertenzivum první linie, rozhodně by neměl být podáván nemocným s manifestním nebo latentním srdečním selháním. I nadále je doxazosin indikován při benigní hypertrofii prostaty. Zůstává však velmi užitečným lékem v kombinaci antihypertenziv, zejména jako čtvrtý nebo pátý lék do kombinace u nemocných se závažnou nebo rezistentní hypertenzí.

### Hypolipidemická a protidestičková léčba

Hlavním cílem léčby hypertenze u diabetiků je snížení KV-komplikací. Součástí komplexního přístupu k těmto vysoce rizikovým nemocným je protidestičková a hypolipidemická léčba. Evropská doporučení pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění v klinické praxi (verze 2012) považují diabetiky s hypertenzí za pacienty s velmi vysokým KV-rizikem, u kterých je žádoucí dosáhnout cílových hodnot LDL-cholesterolu < 1,8 mmol/l [4]. Přesvědčivé důkazy existují pro statiny, zatímco studie ověřující přínos léčby fibráty u diabetiků nepřinesly jednoznačné výsledky.

Protidestičková terapie (zejména kyselinou acetylsalicylovou – ASA v nízkých dávkách) je indikována u pacientů s již prodělanou KV-příhodou (pokud u nich nehrozí zvýšené riziko krvácivých komplikací), neboť bylo prokázáno, že snižuje riziko cévní mozkové příhody a infarktu myokardu. Podávání nízkých dávek ASA je u hypertoniků vhodné zahájit až po dosažení uspokojivé kontroly krevního tlaku.

Postavení protidestičkové léčby u osob bez manifestního KV-onemocnění bylo v poslední době výrazně

oslabeno. Byl prokázán častý výskyt nežádoucích účinků, zejména závažného velkého krvácení [30].

Jediná randomizovaná klinická studie, která se zabývala otázkou, zda přidání nízké dávky ASA k antihypertenzní léčbě snižuje výskyt velkých KV-příhod, byla studie HOT [6]. ASA sice významně snížila výskyt velkých KV-příhod o 15 % ( $p = 0,03$ ), zejména infarktu myokardu, ale za cenu vyššího výskytu závažného nefatálního krvácení (zejména do trávicího traktu). Post-hoc analýza studie HOT [31] zahrnující vypočtenou glomerulární filtraci (GF) ukázala přínos z nízké dávky ASA, zejména u pacientů s vypočtenou GF < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. U této podskupiny hypertoniků je přínos z léčby ASA větší než riziko velkého krvácení.

Metaanalýza 157 studií u diabetiků bez manifestního KV-onemocnění neprokázala jasný přínos z léčby; aspirin snižoval riziko infarktu myokardu u mužů, ale nikoliv u žen [32]. **Nízká dávka kyseliny acetylsalicylové není v současné době doporučována u osob s diabetem bez průkazu kardiovaskulárního onemocnění [4].**

### Závěr

Pro diabetiky má zásadní význam snížení krevního tlaku. Léčba hypertenze má být vždy iniciována u diabetiků s krevním tlakem  $\geq 140/90$  mm Hg. Léčbu hypertenze u pacientů s vysokým normálním krevním tlakem lze doporučit, pokud je přítomna mikroalbuminurie. Ve světle současných poznatků lze tedy doporučit cílovou hodnotu systolického krevního tlaku v rozmezí 130–139 mm Hg, pokud možno spíše k dolní hranici tohoto rozmezí. Přesná cílová hodnota krevního tlaku však zatím nebyla definována. Pokud se cílových hodnot krevního tlaku nedosáhne režimovými opatřeními, je indikována farmakoterapie. Většina pacientů potřebuje k dosažení cílových hodnot kombinaci antihypertenziv, jejíž součástí by měly být inhibitory ACE nebo AT<sub>1</sub>-blokátory.

Součástí komplexní terapie hypertoniků s diabetem je agresivní ovlivňování ostatních rizikových faktorů, zejména lipidů. Protidestičková léčba (zejména kyselinou acetylsalicylovou v nízkých dávkách) je indikována u pacientů s již proběhlou kardiovaskulární příhodou, pokud u nich nehrozí zvýšené riziko krvácivých komplikací. Nízká dávka kyseliny acetylsalicylové není v současné době doporučována diabetikům bez manifestního kardiovaskulárního onemocnění.

### Literatura

1. A Joint Editorial Statement by the American Diabetes Association; the National Heart, Lung, and Blood Institute; the Juvenile Diabetes Foundation International; the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease; and the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100(10): 1132–1133.
2. Cífková R et al (členové společné pracovní skupiny). Prevence ischemické choroby srdeční v dospělém věku. *Cor Vasa* 2000; 42(10): K225–K234.
3. Cífková R, Býma S, Češka R et al (členové společné pracovní skupiny). Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku. Společné doporučení českých odborných společností. *Cor Vasa* 2005; 47(Suppl 9): 3–14.

4. Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (version 2012). The Fifth Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012; 33(13): 1635–1701.
5. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25(6): 1105–1187.
6. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effect of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized Trial. *Lancet* 1998; 351(9118): 1755–1762.
7. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317(7160): 703–713.
8. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289(19): 2560–2571.
9. 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(11): 2121–2158.
10. 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(17): 1575–1585.
11. Nilsson PM, Cifkova R, Kjeldsen SE. Treatment of hypertension in patients with Type 2 diabetes mellitus. *ESH Scientific Newsletter* 2010; 11(1R – revised version). Dostupné z WWW: <<http://www.eshonline.org>>.
12. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation* 2011; 123: 2799–2810.
13. Standards of Medical Care in Diabetes – 2013. *Diabetes Care* 2013; 36(Suppl 1): S11–S66.
14. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM et al (DASH-Sodium Collaborative Research Group). Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001; 344(1): 3–10.
15. Turnbull F, Neal B, Algert C (eds) et al (Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration). Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005; 165(12): 1410–1419.
16. Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al (ONTARGET Investigators). Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358(15): 1547–1559.
17. Patel A (ed) 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(9590): 829–840.
18. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K et al (the ACCOMPLISH Investigators). Cardiovascular events in patients with diabetes and hypertension receiving renin-angiotensin system blockade plus diuretic or a calcium channel blocker. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(1): 77–85.
19. The HOPE Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355(9200): 253–259.
20. Ravid M, Land R, Rachmanini R, Lischner M. Long term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a 7-year follow-up study. *Arch Intern Med* 1996; 156(3): 286–289.
21. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359(9311): 1004–1010.
22. Ruggenenti P, Fassì A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP (Brusegan Bergamo Nephrologic Diabetes Complication Trial BENELECT Investigators). Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351(19): 1941–1951.
23. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA et al (Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group). Effect of diuretic based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1996; 276(23): 1886–1892.
24. Dahlöf B, Sever P, Poulter NR et al (the ASCOT Investigators). 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 multi-centre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9489): 895–906.
25. Rydén L, Standl E, Bartnik M et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28(1): 88–136.
26. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhäger WH et al. Effect of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and hypertension *N Engl J Med* 1999; 340(9): 677–684.
27. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double blind treatment with a long acting calcium channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS Study: Intervention as a goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356(9227): 366–372.
28. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): A randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290(21): 2805–2816.
29. ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2000; 283(15): 1967–1975.
30. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295(3): 306–313.
31. Jardine MJ, Ninomiya T, Perkovic V et al. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(12): 956–965.
32. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 339: b4531. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1136/bmj.b4531>>.
33. Nilsson PM, Cifkova R, Kjeldsen SE (eds) et al. HYPERLINK „[http://journals.lww.com/jhypertension/Citation/2006/12000/European\\_Society\\_of\\_Hypertension\\_Scientific.28.aspx](http://journals.lww.com/jhypertension/Citation/2006/12000/European_Society_of_Hypertension_Scientific.28.aspx)“ European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management: Prevention of type 2 diabetes mellitus with antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006; 24(12): 2478–2482.

**prof. MUDr. Renata Cífková, CSc.**

✉ [renata.cifkova@ftn.cz](mailto:renata.cifkova@ftn.cz)

Centrum kardiovaskulární prevence 1. LF UK v Praze  
a Thomayerova nemocnice, Praha

[www.ftn.cz](http://www.ftn.cz)

II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie

1. LF UK v Praze a VFN, Praha

[www.vfn.cz](http://www.vfn.cz)

Mezinárodní centrum klinického výzkumu, Brno

[www.fnusa-icrc.org/cz](http://www.fnusa-icrc.org/cz)

*Doručeno do redakce dne 20. dubna 2013*

*Přijato po recenzi dne 2. května 2013*