



Nadciśnienie tętnicze u chorych z cukrzycą - groźny duet.

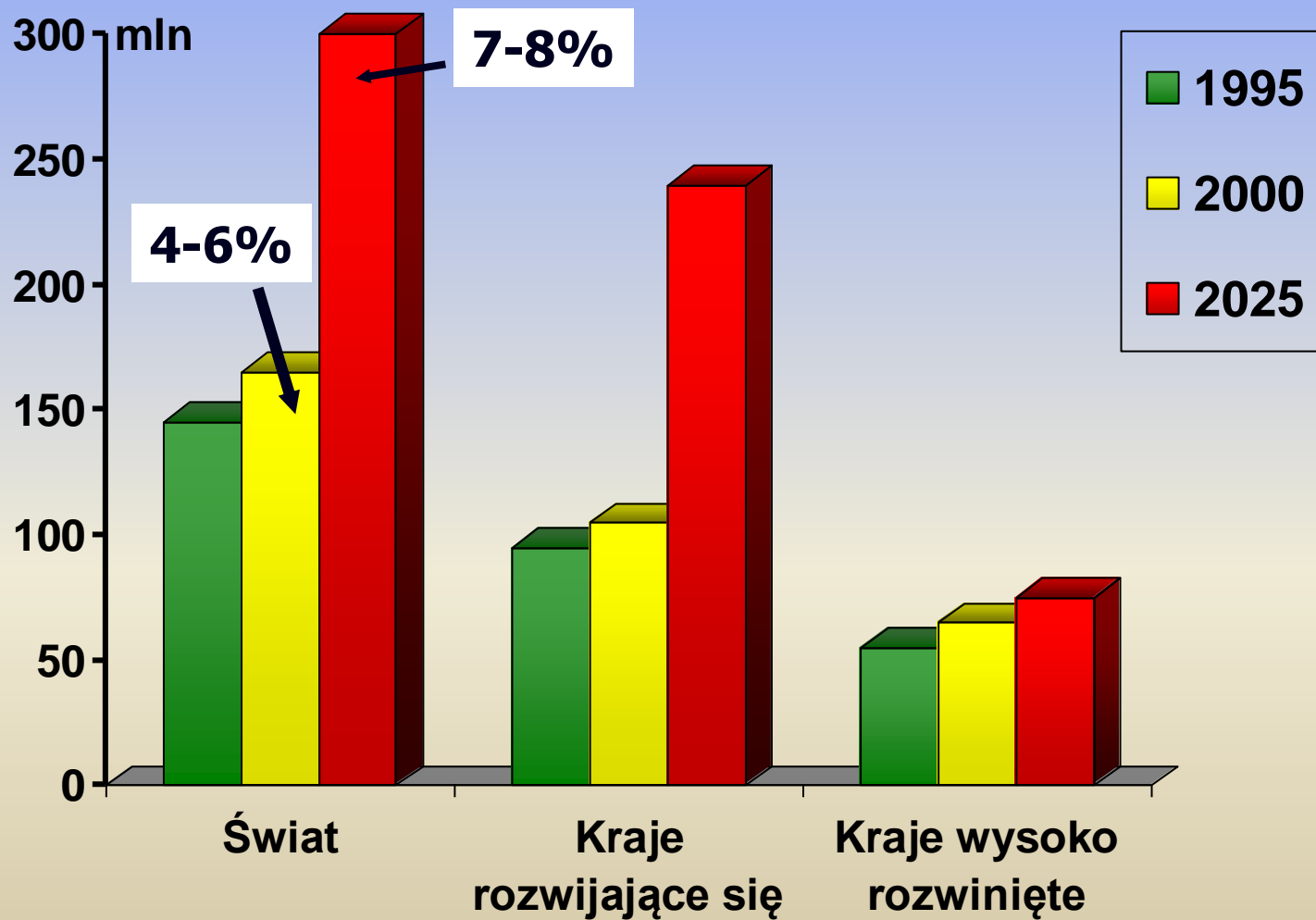
prof. Włodzimierz J. Musiał

Plan wykładu

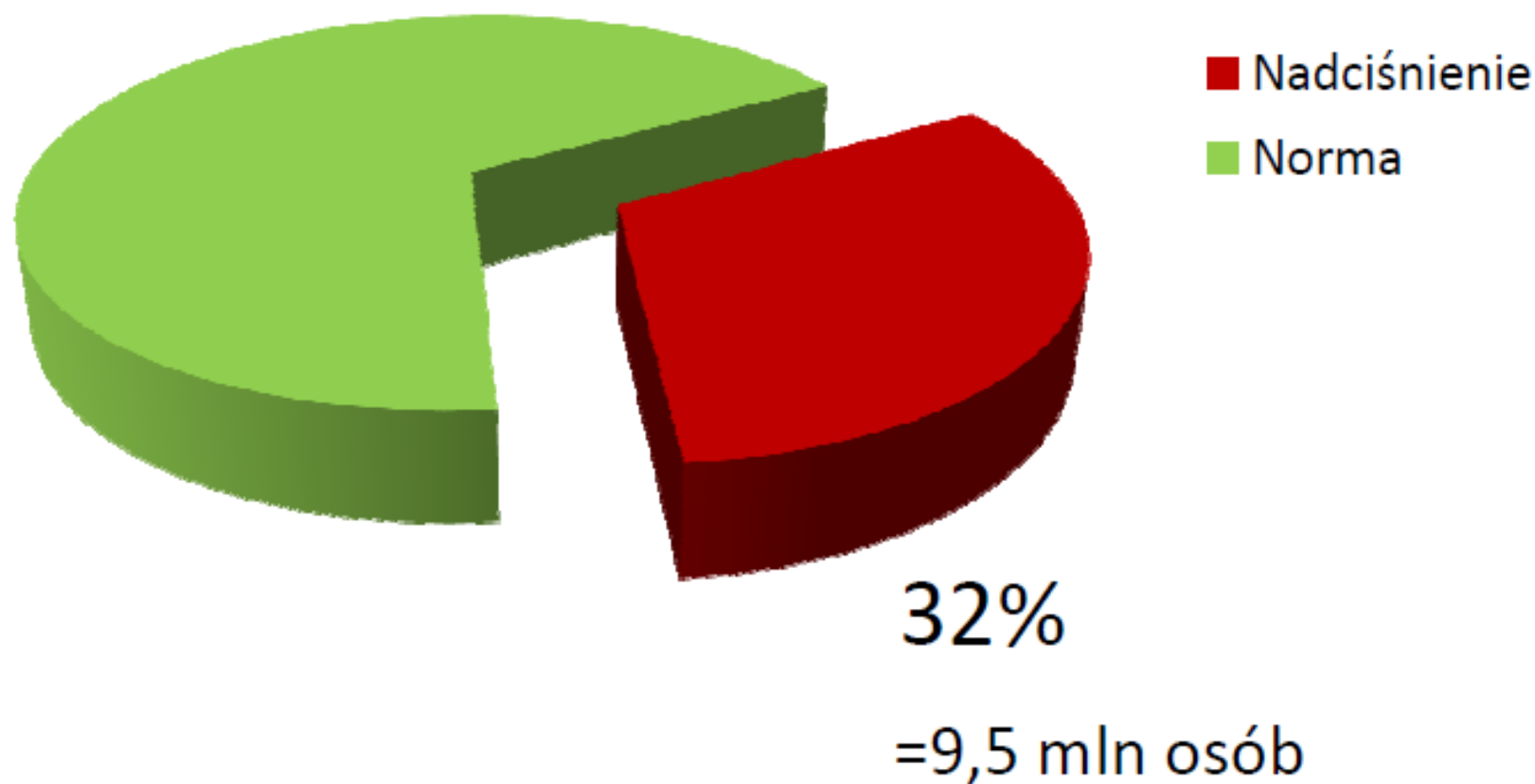
- **Epidemiologia**
- **Jaki wpływ ma współwystępowanie nadciśnienia u chorych z cukrzycą**
- **Do jakich wartości obniżać ciśnienie krwi ?**
- **Jakie leki hipotensyjne są najkorzystniejsze?**
- **Znaczenie terapii skojarzonej**
- **Leki hipotensyjne a ryzyko rozwoju cukrzycy**
- **Nowe nefarmakologiczne metody leczenia opornego nadciśnienia**
- **Podsumowanie**

Cukrzyca u osób dorosłych

Częstość DM t 2 w Polsce 5,4%

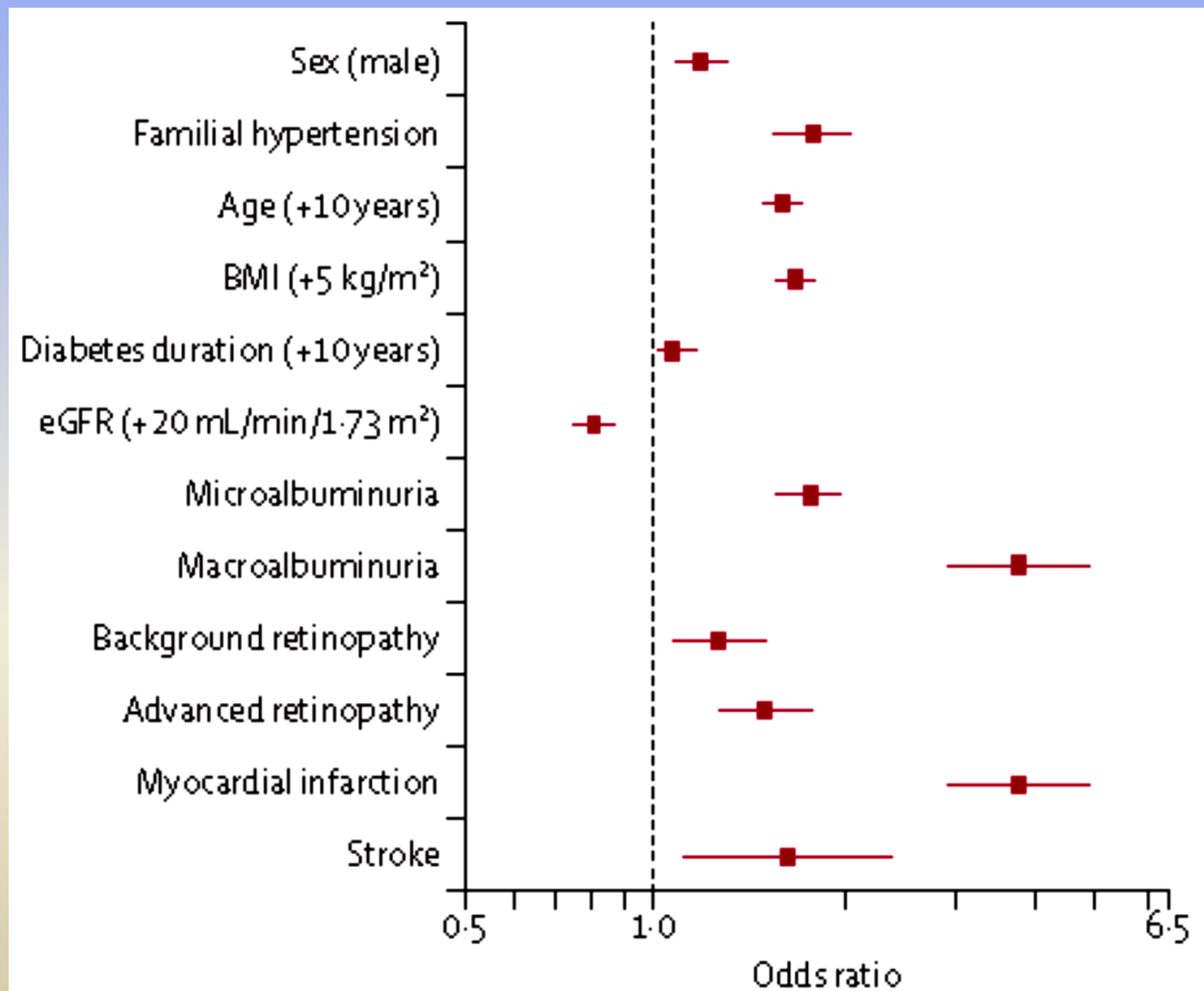


Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego ($\geq 140/90$ mmHg)



Jakie czynniki sprzyjające wystąpieniu nadciśnienia u chorych z cukrzycą

(15 773 chorych z DM t. 2)



Concomitant diseases and selected cardiovascular complications in hospitalised patients with hypertension and diabetes

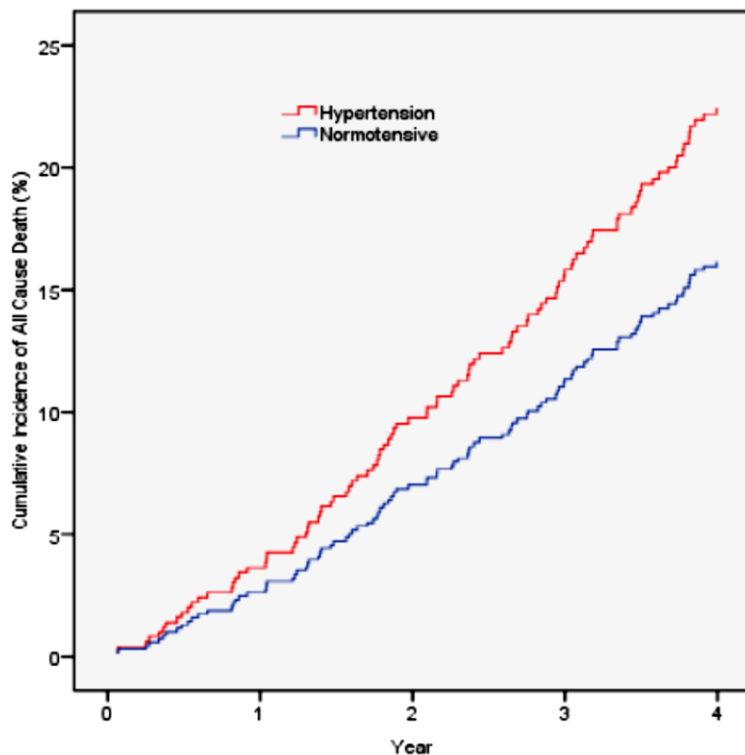
Table 1. Rates of selected comorbidities and complications in the DM+ and DM- groups

Parameter	DM+ group (n = 637)	DM- group (n = 1876)	p
Age (years)	70 ± 9.7	68 ± 11.4	0.0001
Gender (women/men)	326 (51.3%)/309 (48.7%)	813 (43.4%)/1063 (56.7%)	0.0004
Previous myocardial infarction	78 (12.3%)	155 (8.3%)	0.002
Ischaemic heart disease	214 (33.7%)	550 (29.3%)	NS
Heart failure	278 (43.8%)	667 (35.5%)	0.0001
Atrial fibrillation	221 (34.8%)	464 (24.7%)	0.03
Previous stroke	42 (6.6%)	84 (4.4%)	0.03
Total cholesterol [mg/dL]	170 ± 71.5	179 ± 49.0	0.0002
LDL cholesterol [mg/dL]	101 ± 44.5	107.9 ± 42.9	0.001
HDL cholesterol [mg/dL]	43.4 ± 14.6	46.9 ± 19.7	0.0002
Triglycerides [mg/dL]	153 ± 72.4	137.1 ± 74.4	0.0004
eGFR [mL/min/1.73 m ²]	51.42 ± 19.82	56.94 ± 16.08	0.0001
Blood glucose [mg/dL]	150 ± 66.83	100 ± 39.3	0.0001
Left ventricular ejection fraction (%)	46 ± 13	50 ± 16	0.0001
Left ventricular hypertrophy [mm]	221 (34.8%)	577 (30.7%)	NS

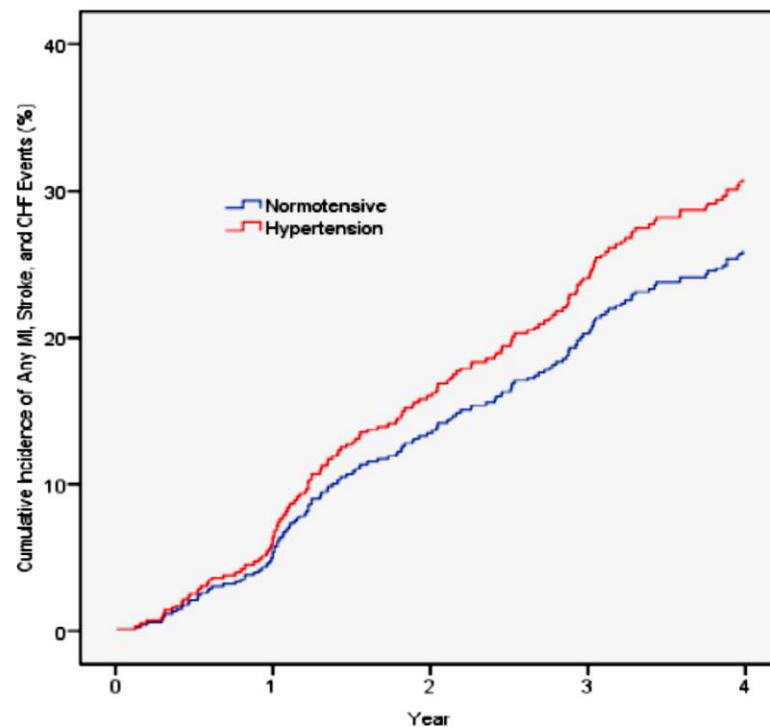
DM – diabetes mellitus; NS – not significant

Częstość zgonów i zdarzeń S-N u chorych z DM w zależności od współistnienia nadciśnienia tętniczego

All cause death



Any MI, Stroke, CHF events



1145 chorych badania Framingham > 35 r.z. z DM bez wywiadu S-N

Częstość zgonów i zdarzeń S-N u chorych z DM w zależności od współistnienia nadciśnienia tętniczego

1145 chorych >35 r.z. z badania Framingham z DM bez wywiadu S-N

W badaniu epidemiologicznym nadciśnienie tętnicze odpowiedzialne było za 30% zgonów i 25 % zdarzeń S-N u chorych z cukrzycą. Sama cukrzyca odpowiadała za 7% zgonów i 9% zdarzeń S-N.

Chen G. Hypertension 2011, 57, 891-897.

Słabnie koncepcja z. metabolicznego (ściśłego powiązania cukrzycy, nadciśnienia i choroby niedokrwiennej serca). Cukrzyca jest nadal czynnikiem ryzyka miażdżycy, ale zapobieganie miażdżycy należy skoncentrować na kontroli ciśnienia i lipidów niezależnie od obecności cukrzycy.

Komentarz redakcyjny Torp-Pedersen Ch, Jeppesen J.

- **Epidemiologia**
- **Jaki wpływ ma współwystępowanie nadciśnienia u osób z cukrzycą**
- **Do jakich wartości obniżać ciśnienie krwi ?**
- **Jakie stosować leki hipotensyjne?**
- **Rola terapii skojarzonej**
- **Leki hipotensyjne a ryzyko rozwoju cukrzycy**
- **Nowe nefarmakologiczne metody leczenia opornego nadciśnienia**
- **Podsumowanie**



**THE
HOT
STUDY**

**Hypertension
Optimal
Treatment**

International Study

Do jakich wartości należy obniżać ciśnienie krwi ?

Największą redukcję powikłań ze strony układu krążenia uzyskuje się przez obniżenie RR_{rozk} poniżej wartości optymalnej ok. 83 mmHg. Dalsze obniżanie ciśnienia poniżej tej wartości było bezpieczne.

Intensywne obniżanie ciśnienia tętniczego jest wyjątkowo korzystne u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i DM.

UKPDS: Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca

- Ścisła kontrola ciśnienia tętniczego (< 144/82 mmHg):
captopril, atenolol, diuretyk (kombinacja 1, 2, 3 lekowa)
redukcja powikłań cukrzycowych o typie
 - mikroangiopatii (nefropatia, retinopatia)
 - makroangiopatii (ChNS, choroby naczyń obwodowych)
 - 24% ogólnych następstw cukrzycy
 - 32% zgonów z powodu cukrzycy
 - 44% udarów
 - 37% mikroangiopatii
- Większość pacjentów do ścisłej kontroli RR wymaga schematu 3 lekowego
 - Redukcja ryzyka sercowo-naczyniowego była w znacznie większym stopniu zależna od kontroli RR niż glikemii

Kontrola glikemii a powikłania S-N u chorych z DM t. 2 – program UKPDS

Z wydłużonej, 10-letniej obserwacji chorych po zakończeniu badania UKPDS wynika, że intensywne leczenie hipoglikemizujące od początku DM t.2 powoduje, prawdopodobnie dzięki tzw. *pamięci metabolicznej*, długotrwały efekt ochronny pacjenta przed powikłaniami.

Zaprzestanie intensywnej terapii przeciwnadciśnieniowej wywołuje szybki powrót zagrożenia wynikającego z nadciśnienia.

Zalecenia (2003) – American College of Physicians –
American Society of Internal Medicine:

Ścisła kontrola nadciśnienia tętniczego w leczeniu cukrzycy typu 2

1. Ścisła kontrola ciśnienia tętniczego musi stanowić priorytet w postępowaniu z chorym na cukrzycę typu 2
2. Należy dążyć do uzyskania u chorych na cukrzycę ciśnienia **<135/80** mmHg

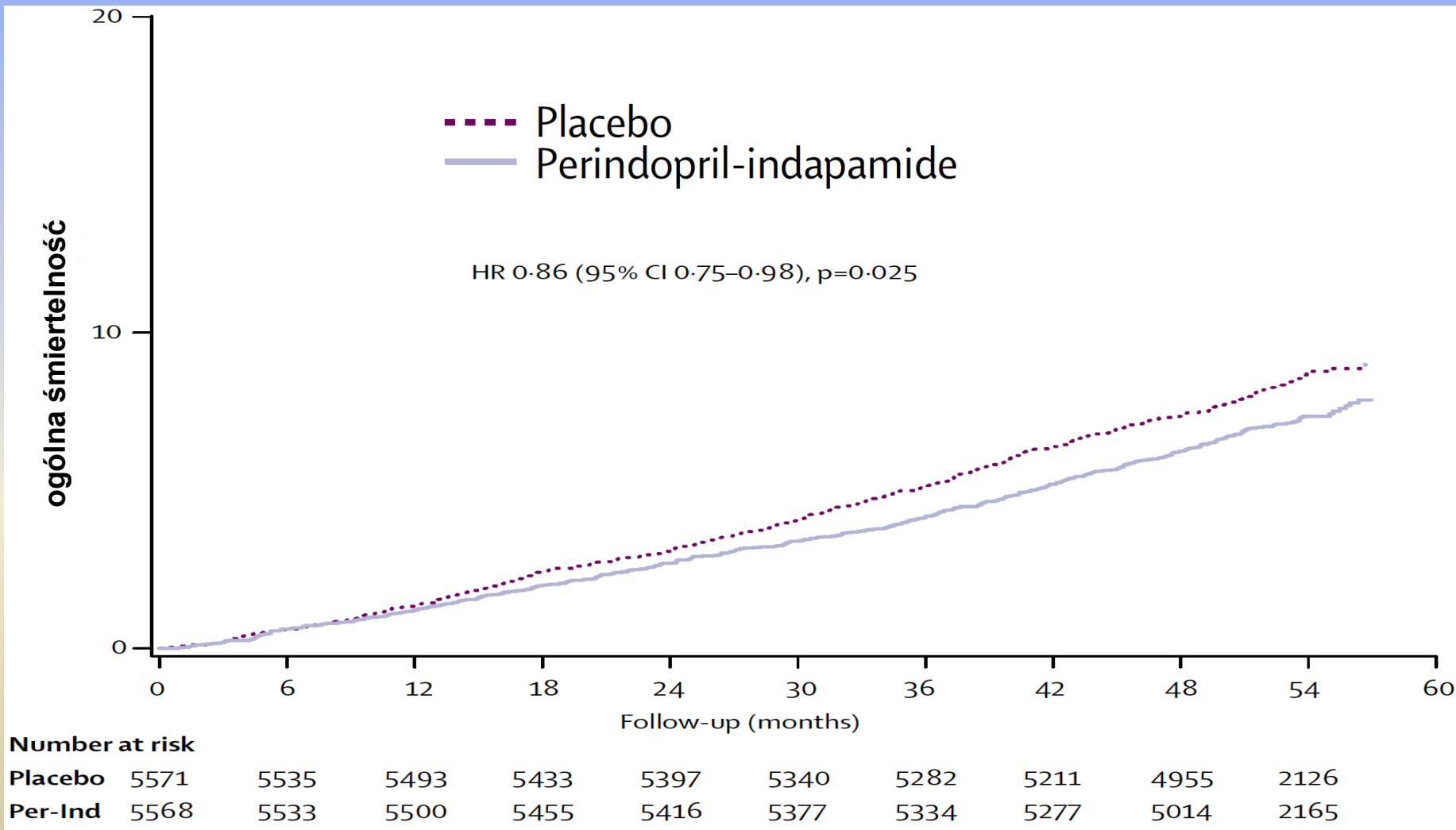
(HOT, UKPDS)

3. U większości chorych na cukrzycę lekami pierwszego wyboru do kontroli ciśnienia tętniczego mogą być **DIURETYKI TIAZYDOWE** lub **INHIBITORY ACE**

(ALLHAT, HOPE)

ADVANCE Action in Diabetes and Vascular Disease

Czy intensywne, złożone, hipotensyjne leczenie u chorych z cukrzycą przynosi dodatkowe korzyści?



ADVANCE

- **Terapia hipotensyjna lekiem złożonym (indapamid/perindopril) u pacjentów z DM zmniejsza śmiertelność ogólną głównie poprzez redukcję śmiertelności sercowo-naczyniowej, nie wpływa na częstość powikłań makronaczyniowych**
- **Uzyskane korzyści są niezależne od wieku, płci, wysokości RR i obecności nadciśnienia w wywiadzie, a także kontroli cukrzycy i przyjmowanych leków hipotensyjnych**
- **Leczenie hipotensyjne ma najsilniejszy wpływ na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego w cukrzycy**
- **Kontrolę ciśnienia należy utrzymać przez wiele lat (UKPDS-PTM)**
- **Największe korzyści odnoszą pacjenci leczeni intensywnie kompleksowo – terapia hipotensyjna i hipoglikemizująca**

ACCORD

The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
3 badania kliniczne w jednym programie badawczym

Cel badania: ocena powikłań makro- i mikronaczyniowych u osób z cukrzycą typu 2 poprzez próbę agresywnego podejścia do:

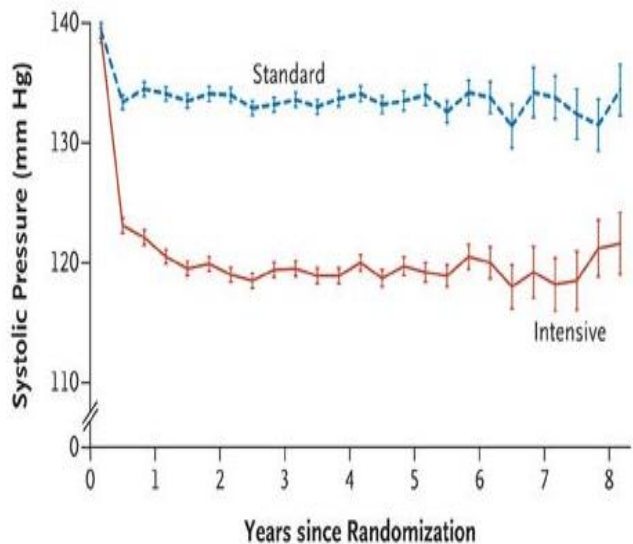
Hyperglikemii

Dyslipidemii

Podwyższonego
ciśnienia tętniczego

ACCORD – BP

The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes



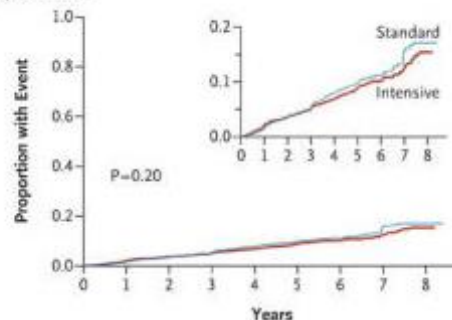
Mean No. of Medications Prescribed

Intensive	3.2	3.4	3.4	3.5	3.5	3.5	3.4	3.4
Standard	1.9	2.1	2.1	2.2	2.2	2.3	2.3	2.3

No. of Patients

Intensive	2174	2071	1973	1792	1150	445	156	156
Standard	2208	2136	2077	1860	1241	504	203	201

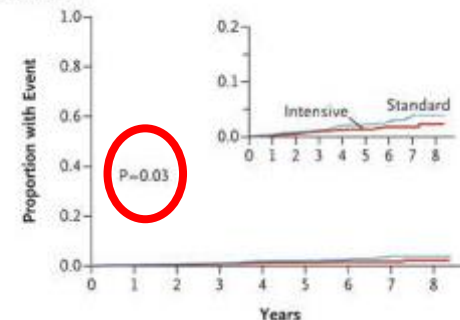
A Primary Outcome



No. at Risk

Intensive	2362	2273	2182	2117	1770	1080	298	175	80
Standard	2371	2274	2196	2120	1793	1127	358	195	108

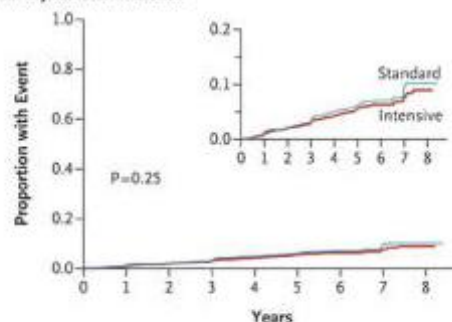
B Nonfatal Stroke



No. at Risk

Intensive	2362	2291	2223	2174	1841	1128	313	186	88
Standard	2371	2287	2235	2186	1879	1196	382	215	114

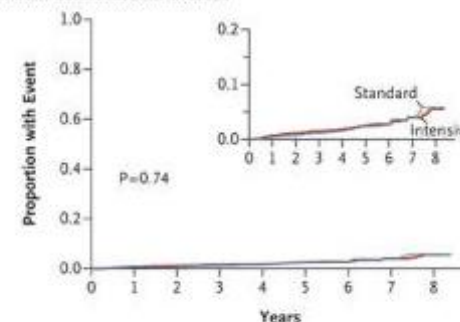
C Nonfatal Myocardial Infarction



No. at Risk

Intensive	2362	2278	2190	2133	1787	1087	299	177	82
Standard	2371	2278	2208	2141	1818	1145	365	201	112

D Death from Cardiovascular Disease



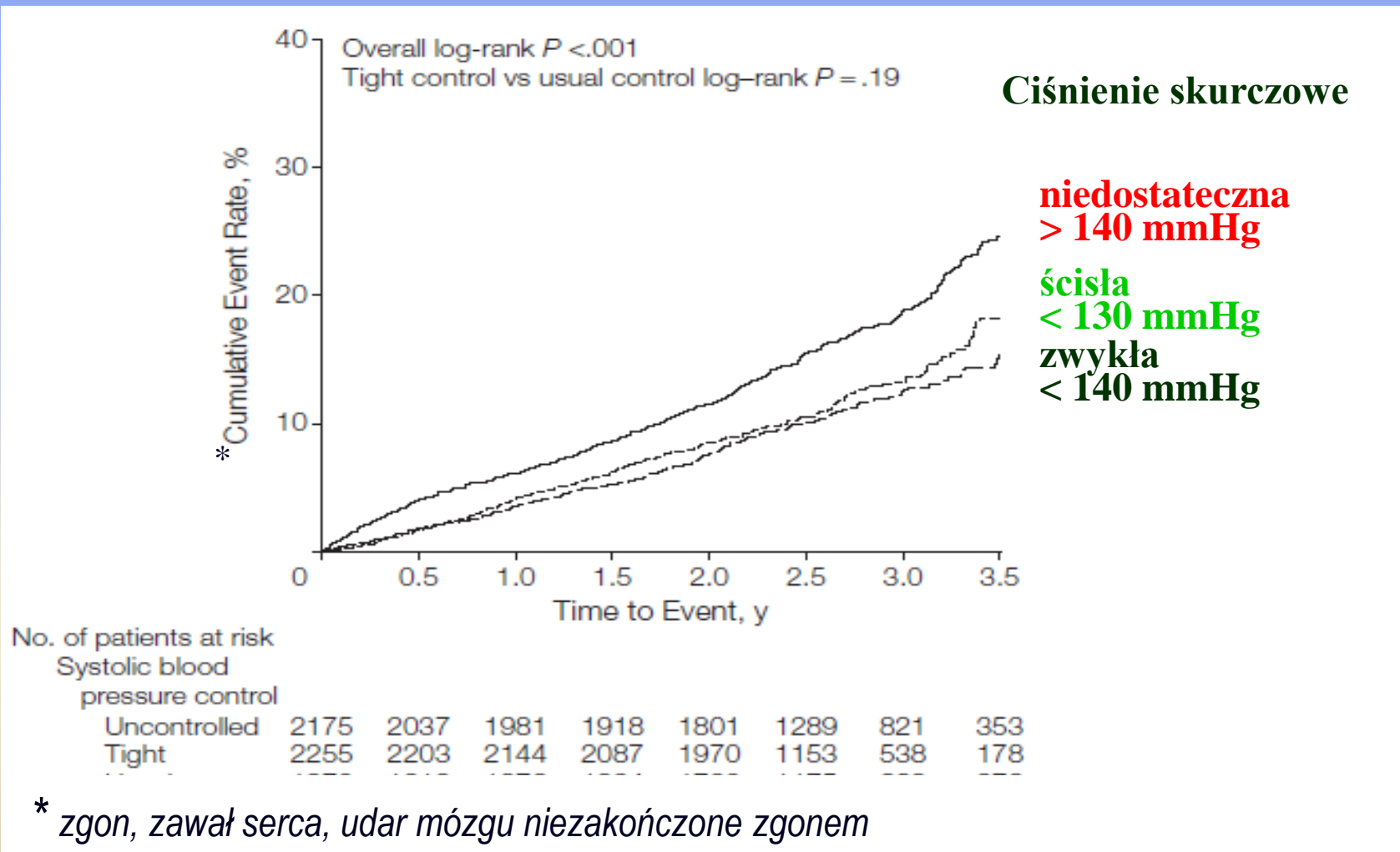
No. at Risk

Intensive	2362	2304	2252	2201	1870	1143	317	188	91
Standard	2371	2313	2268	2218	1922	1220	393	221	118

Średnie wartości skurczowego ciśnienia krwi

Pierwotny punkt końcowy i jego składowe

Ścisła kontrola RR u chorych z DM i ChNS nie przynosi korzyści!



W 6400 osobowej podgrupie osób z DM badania INVEST nie stwierdzono korzyści z obniżania RR poniżej 130/80 mmHg.

European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012)

The Fifth Joint 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)

Cel leczenia NT

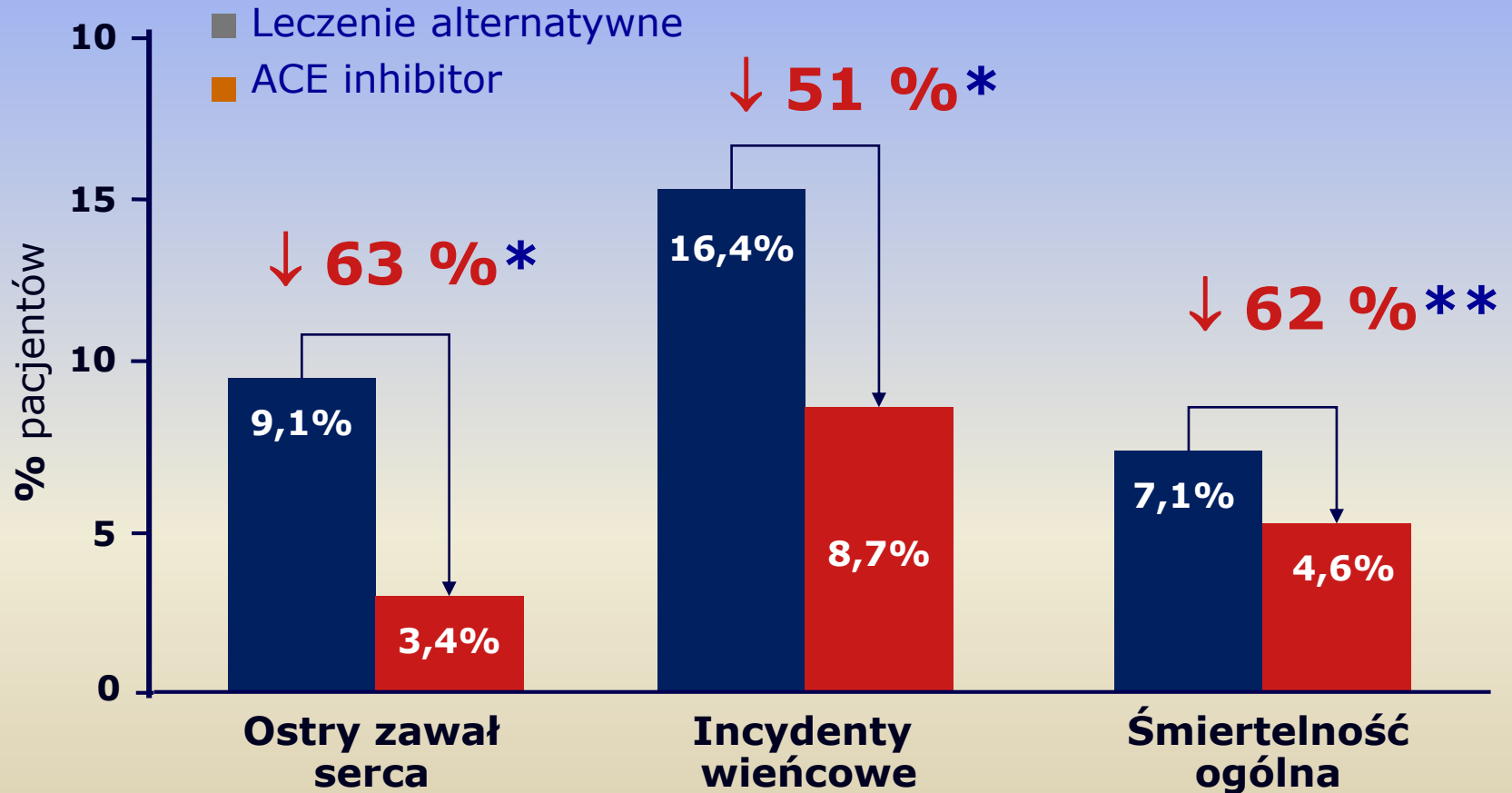
< 140/90 mmHg

cukrzyca:

< 140/85 mmHg

- **Epidemiologia**
- **Jaki wpływ ma współwystępowanie nadciśnienia u chorych z cukrzycą**
- **Do jakich wartości obniżać ciśnienie krwi ?**
- **Jakie leki hipotensyjne są najkorzystniejsze?**
- **Znaczenie terapii skojarzonej**
- **Leki hipotensyjne a ryzyko rozwoju cukrzycy**
- **Nowe nefarmakologiczne metody leczenia opornego nadciśnienia**
- **Podsumowanie**

Metaanaliza badań porównujących leczenie hipotensyjne u osób z cukrzycą (ABCD, CAPPP, FACET)



* $p < 0,0001$

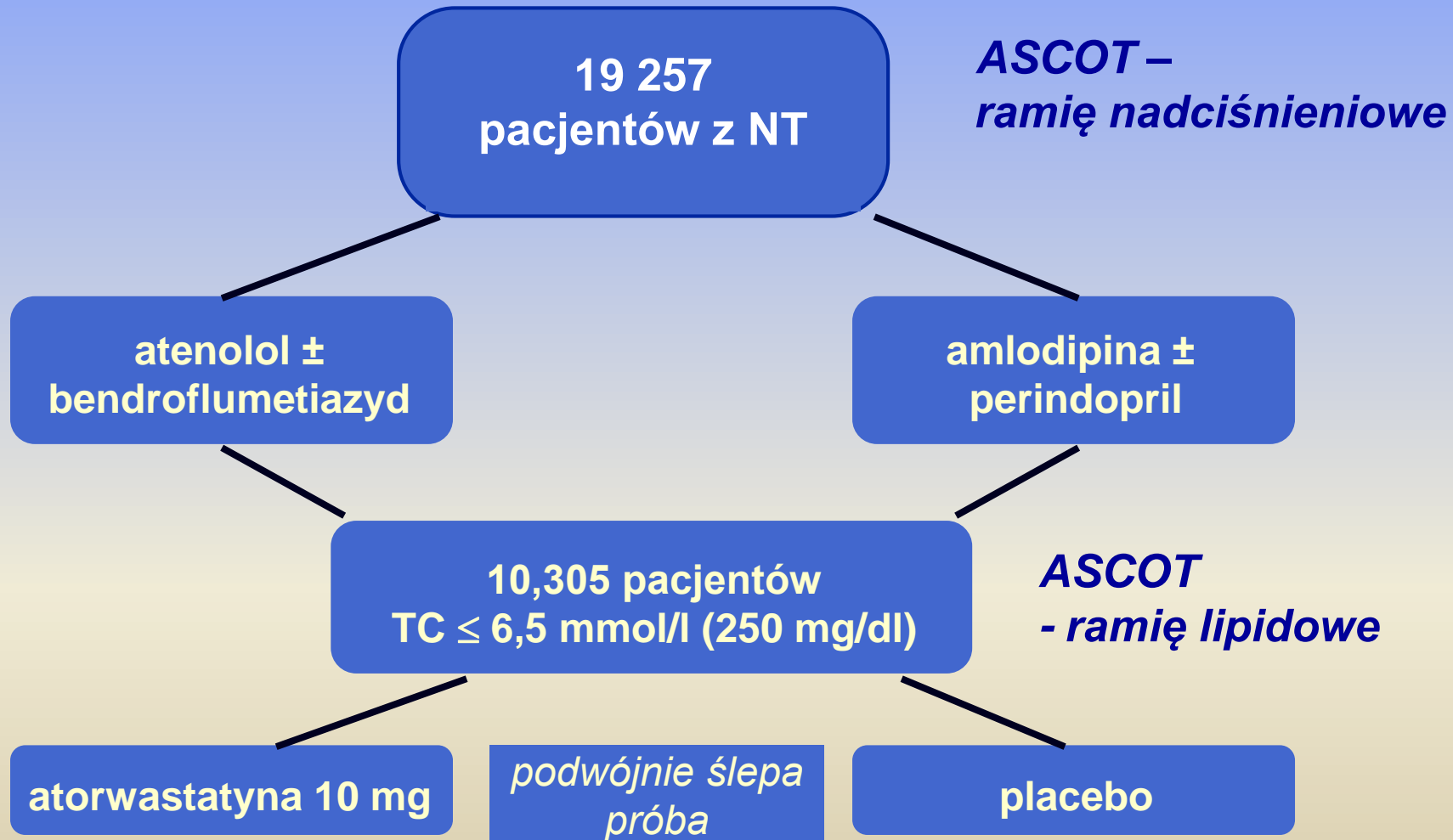
** $p = 0,01$

Metaanaliza badań ABCD, CAPPP, FACET

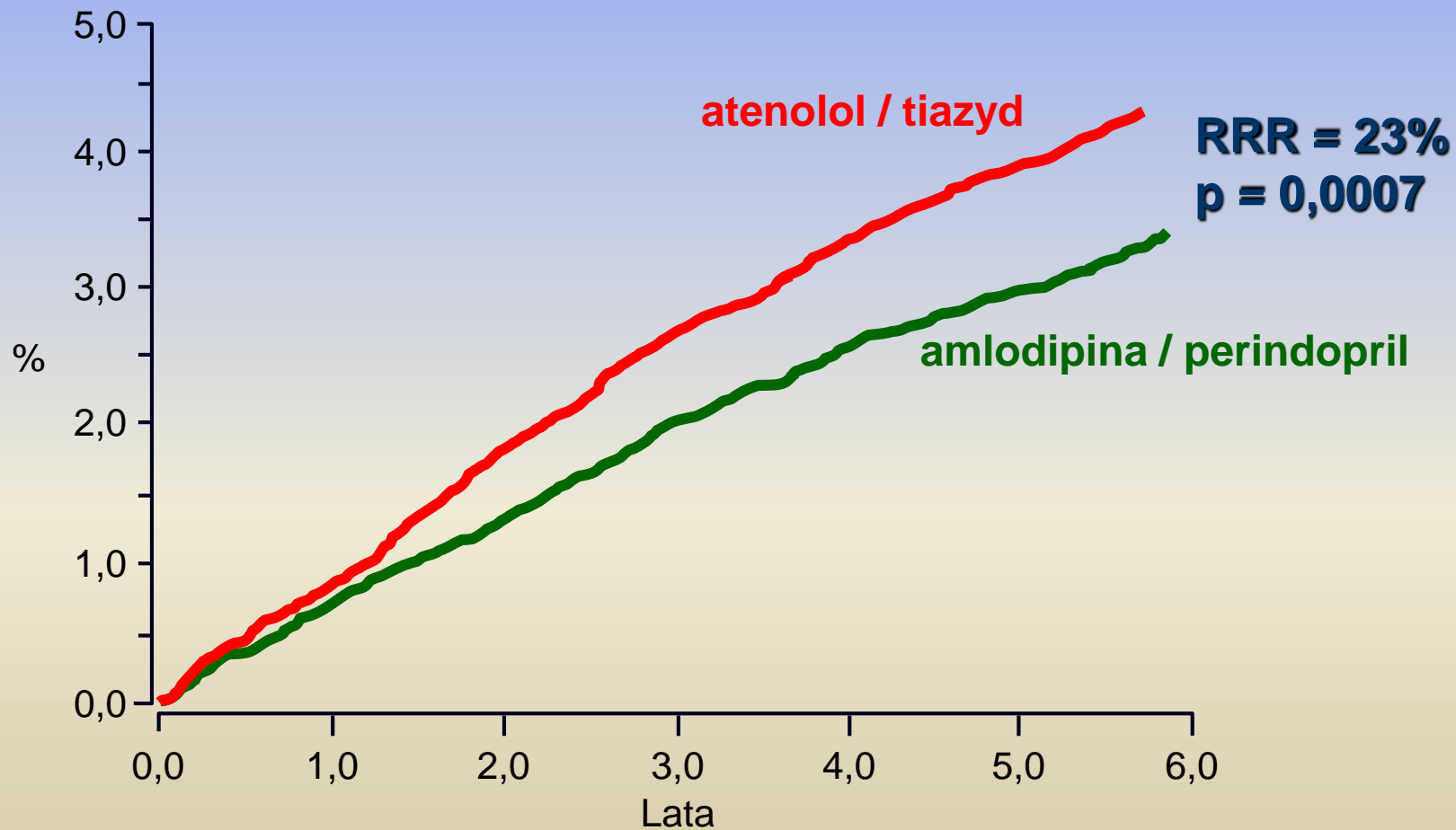
Wnioski:

- Przy tej samej redukcji ciśnienia tętniczego jak leczenie alternatywne, ACE inhibitory stosowane u osób z cukrzycą istotnie redukują częstość występowania powikłań sercowo-naczyniowych.
- Korzyści ze stosowania ACE inhibitorów w leczeniu nadciśnienia tętniczego w cukrzycy są większe niż wynika to z samej redukcji wartości RR.
- Wyniki metaanalizy wskazują, że **ACE inhibitor** powinien być **lekiem pierwszego wyboru** w leczeniu nadciśnienia tętniczego u osób z cukrzycą.

Założenia badania

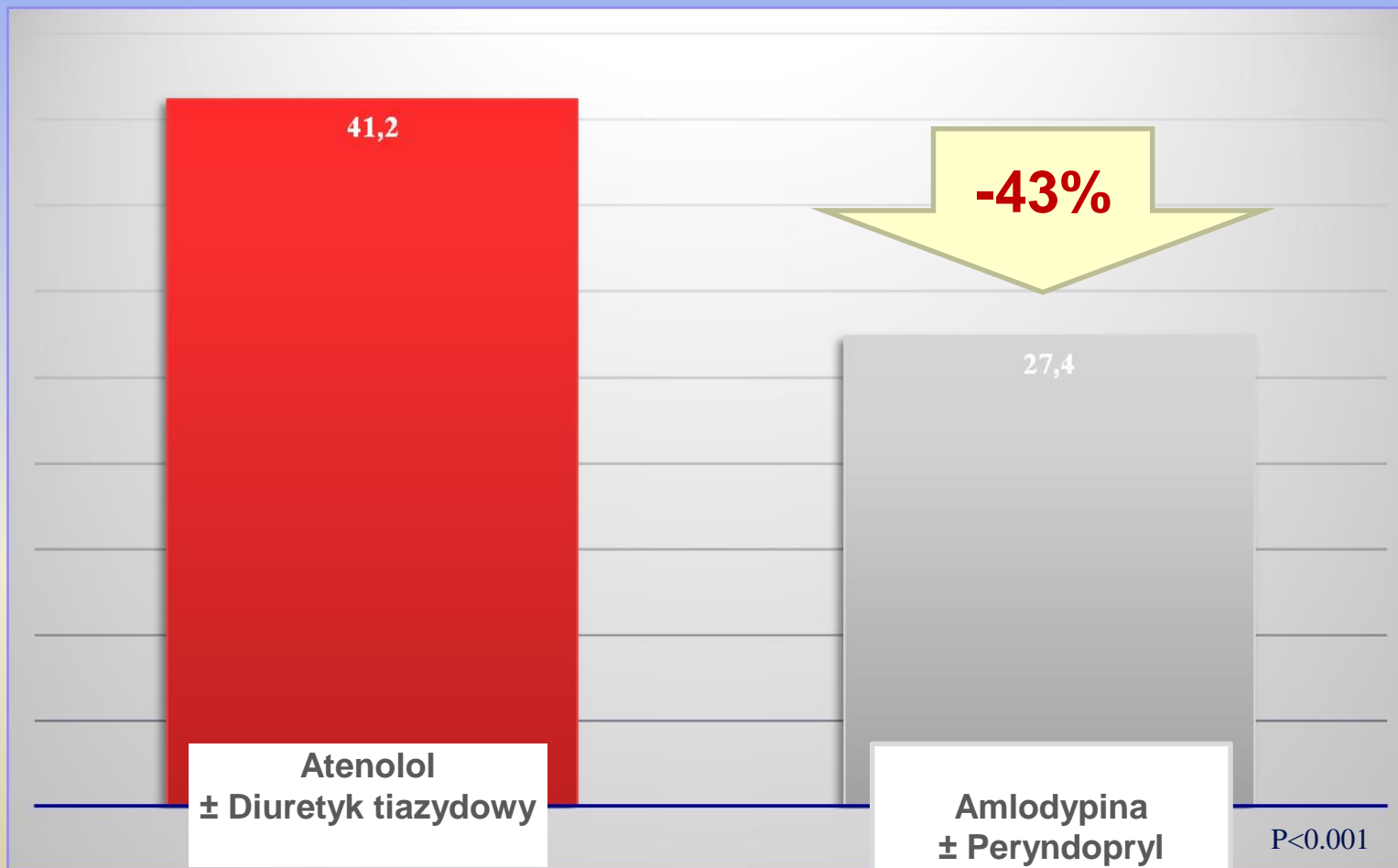


Udar mózgu



Badanie ASCOT

- częstość rozwoju opornego NT w zależności od stosowanego 2-lekowego schematu leczenia

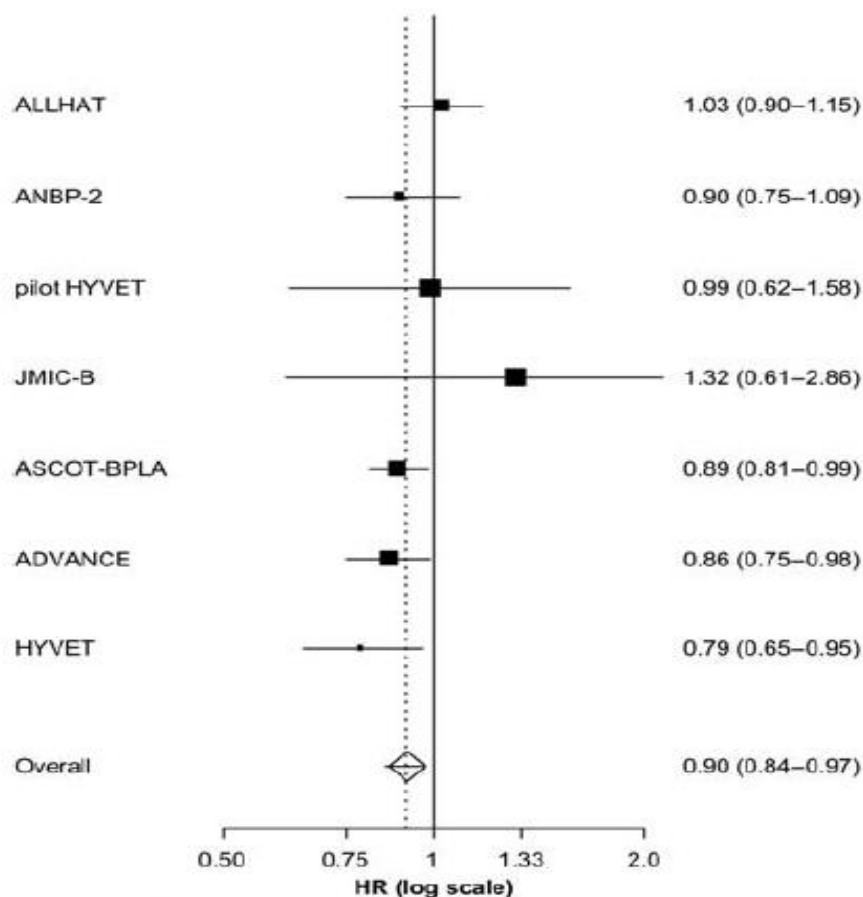


Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients

Laura C. van Vark^{1*}, Michel Bertrand², K. Martijn Akkerhuis¹, Jasper J. Brugts¹, Kim Fox³, Jean-Jacques Mourad⁴, and Eric Boersma¹

ACE-I

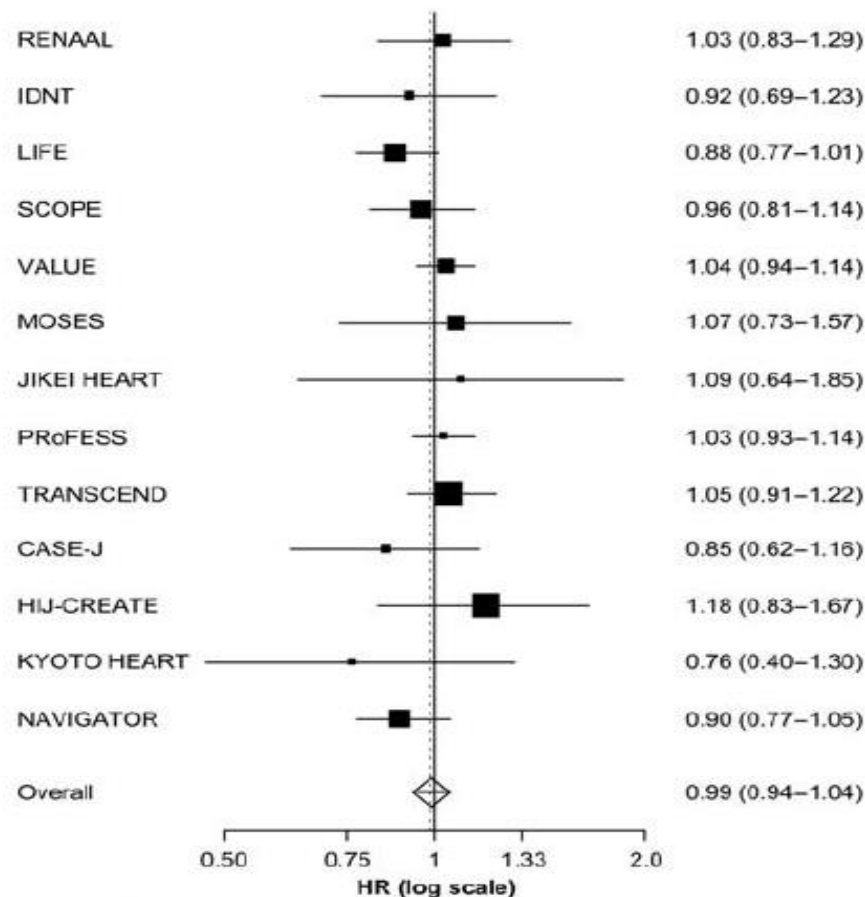
All-cause mortality HR (95% CI)
(random effects model)



P for heterogeneity 0.310; *I*² 16%

ARB

All-cause mortality HR (95% CI)
(random effects model)



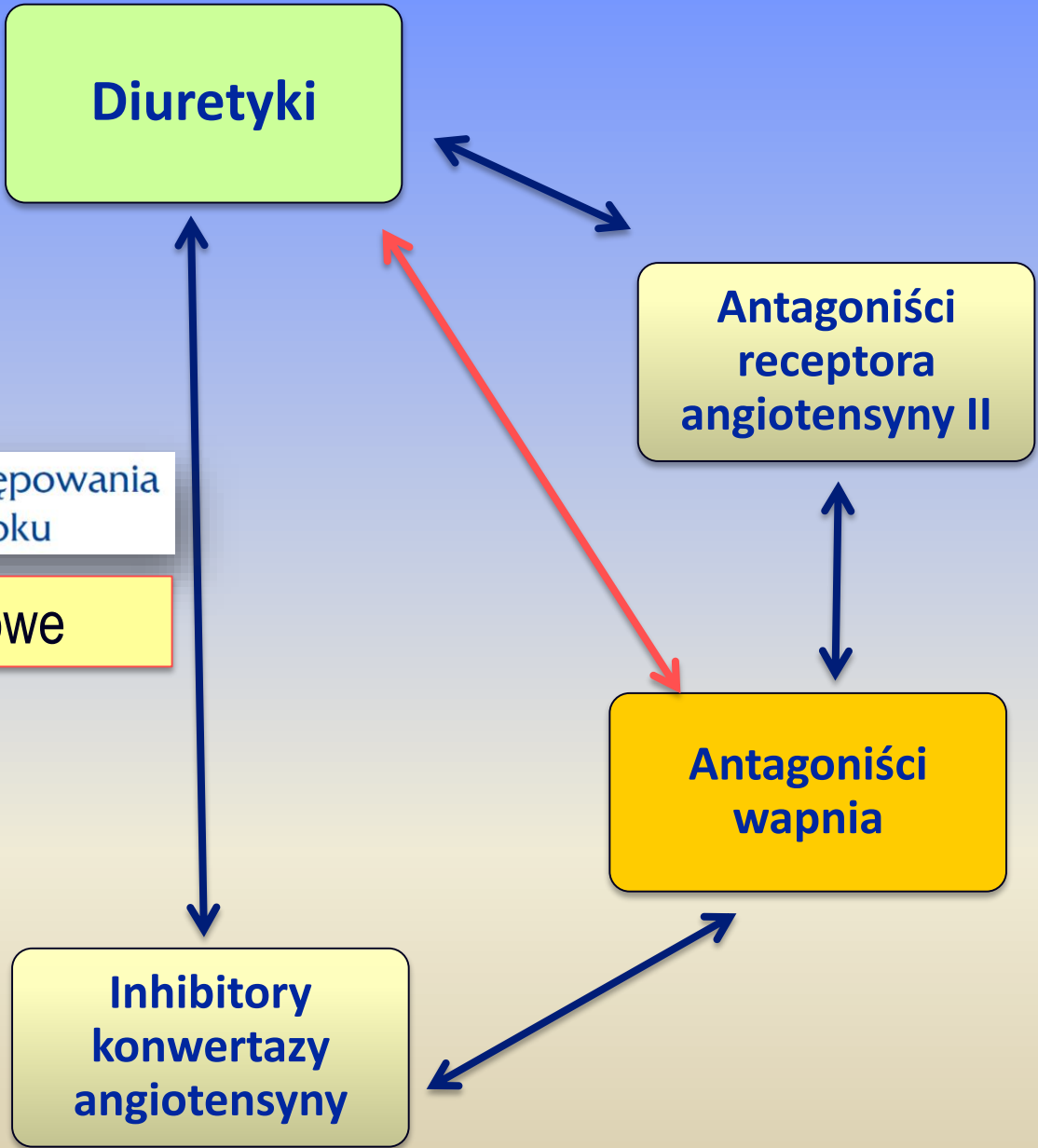
P for heterogeneity 0.631; *I*² 0%

- **Epidemiologia**
- **Jaki wpływ ma współwystępowanie nadciśnienia u chorych z cukrzycą**
- **Do jakich wartości obniżać ciśnienie krwi ?**
- **Jakie leki hipotensyjne są najkorzystniejsze?**
- **Znaczenie terapii skojarzonej**
- **Leki hipotensyjne a ryzyko rozwoju cukrzycy**
- **Nowe nefarmakologiczne metody leczenia opornego nadciśnienia**
- **Podsumowanie**

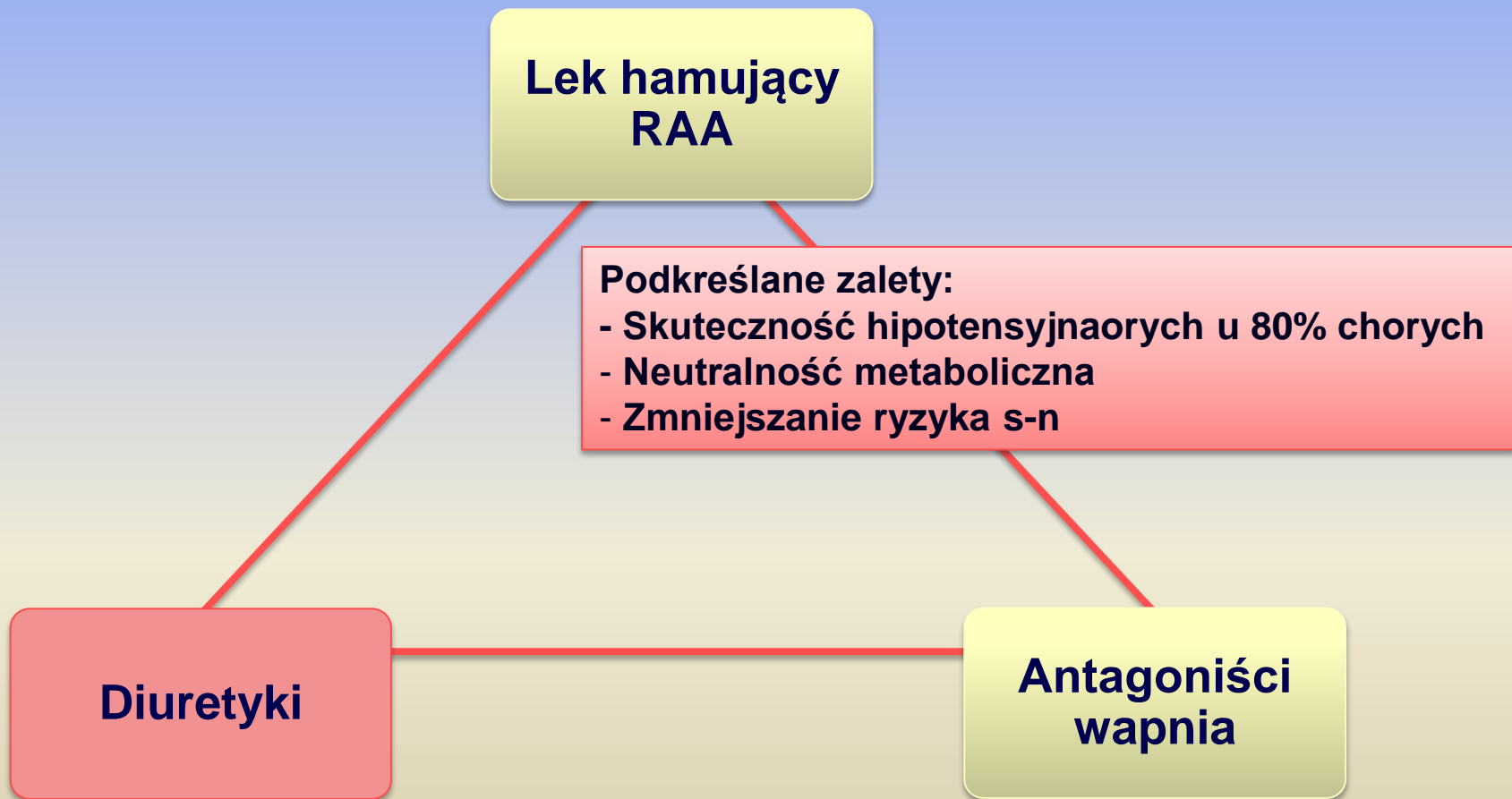


Wytyczne ESH/ESC dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym w 2013 roku

Preferowane połączenia lekowe

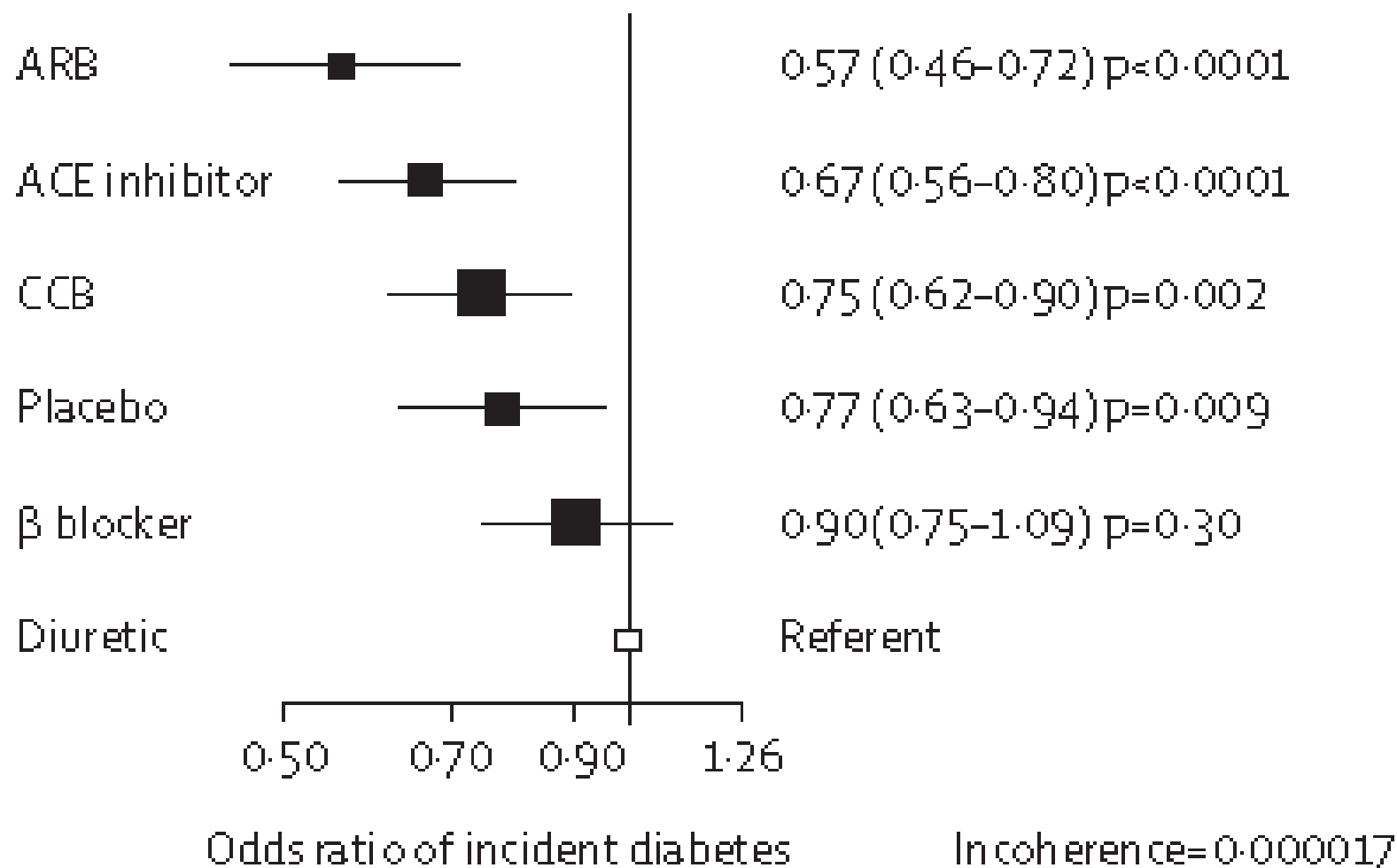


Preferowane połączenia lekowe



- **Epidemiologia**
- **Jaki wpływ ma współwystępowanie nadciśnienia u chorych z cukrzycą**
- **Do jakich wartości obniżać ciśnienie krwi ?**
- **Jakie leki hipotensyjne są najkorzystniejsze?**
- **Znaczenie terapii skojarzonej**
- **Leki hipotensyjne a ryzyko rozwoju cukrzycy**
- **Nowe nefarmakologiczne metody leczenia opornego nadciśnienia**
- **Podsumowanie**

Ryzyko rozwoju cukrzycy w trakcie leczenia hipotensyjnego (metaanaliza 22 badań, 143 tys. chorych)



Effects of Different Blood Pressure–Lowering Regimens on Major Cardiovascular Events in Individuals With and Without Diabetes Mellitus

Results of Prospectively Designed Overviews of Randomized Trials

*Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration**

- Wydaje się, że wpływ leków hipotensyjnych na rozwój cukrzycy jest mało istotny, w porównaniu do korzystnego działania na redukcję powikłań S-N.
- Należy jednak ograniczyć stosowanie β -adrenolityków, które w chorobach S-N nie mają szczególnej przewagi nad innymi, a pogarszają kontrolę glikemii i wpływają na rozwój cukrzycy.
- Jeśli konieczne za najlepsze uważa się β -adrenolityki wykazujące dodatkowo efekt wazodilatacyjny.

Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes

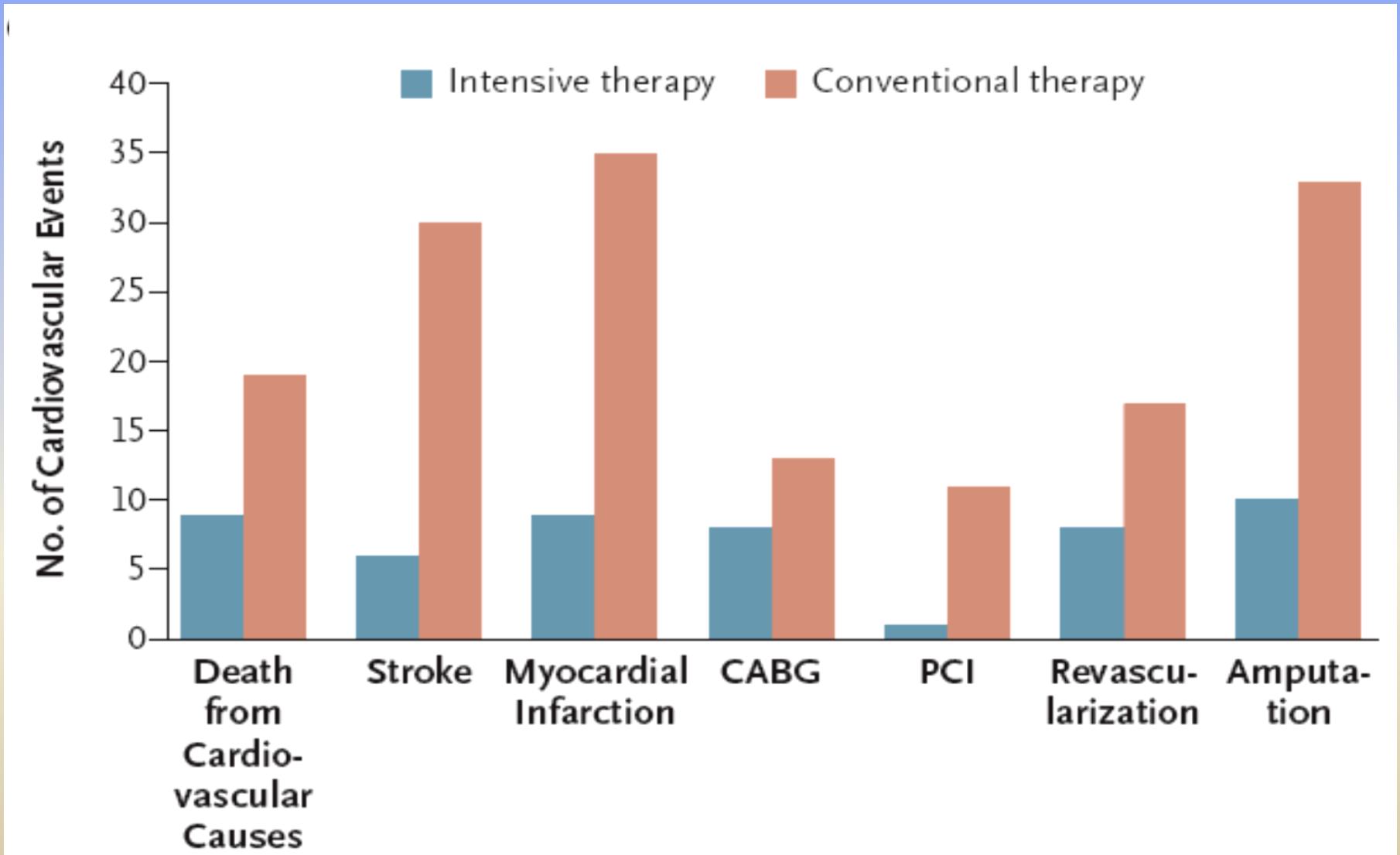
STENO 2

Wieloczynnikowe intensywne leczenie cukrzycy typu 2 zmniejsza o ok. 50% łączne ryzyko powikłań o charakterze mikro- i makroangiopatii.

Jest to postępowanie dwukrotnie skuteczniejsze niż terapia ukierunkowana na tylko jeden z podstawowych czynników ryzyka (np. hiperlipidemii czy dyslipidemii, nadciśnienia tętniczego, mikroalbuminurii).

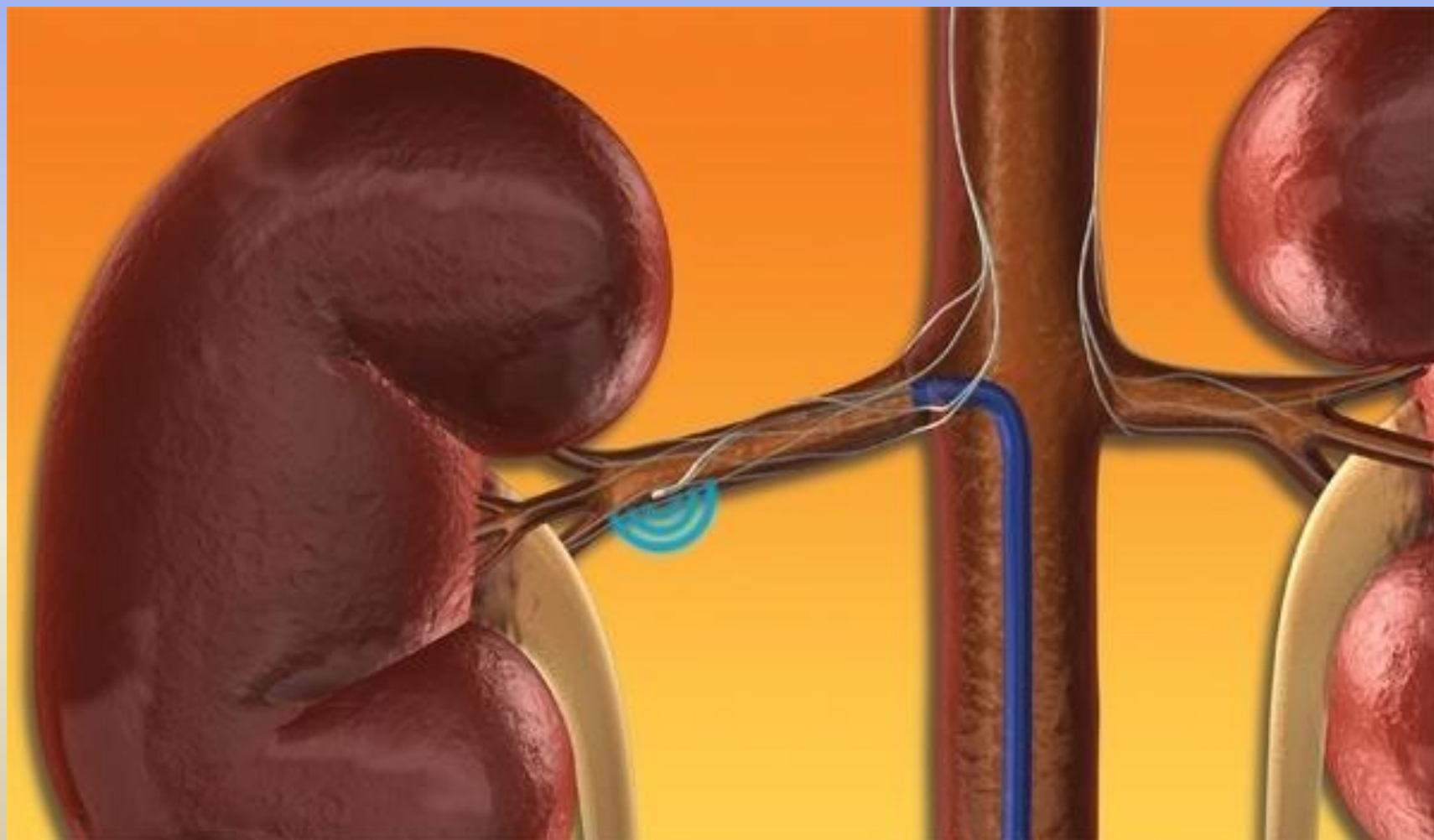
STENO-2

przedłużona obserwacja po zakończeniu badania (śr. 5,5 roku)



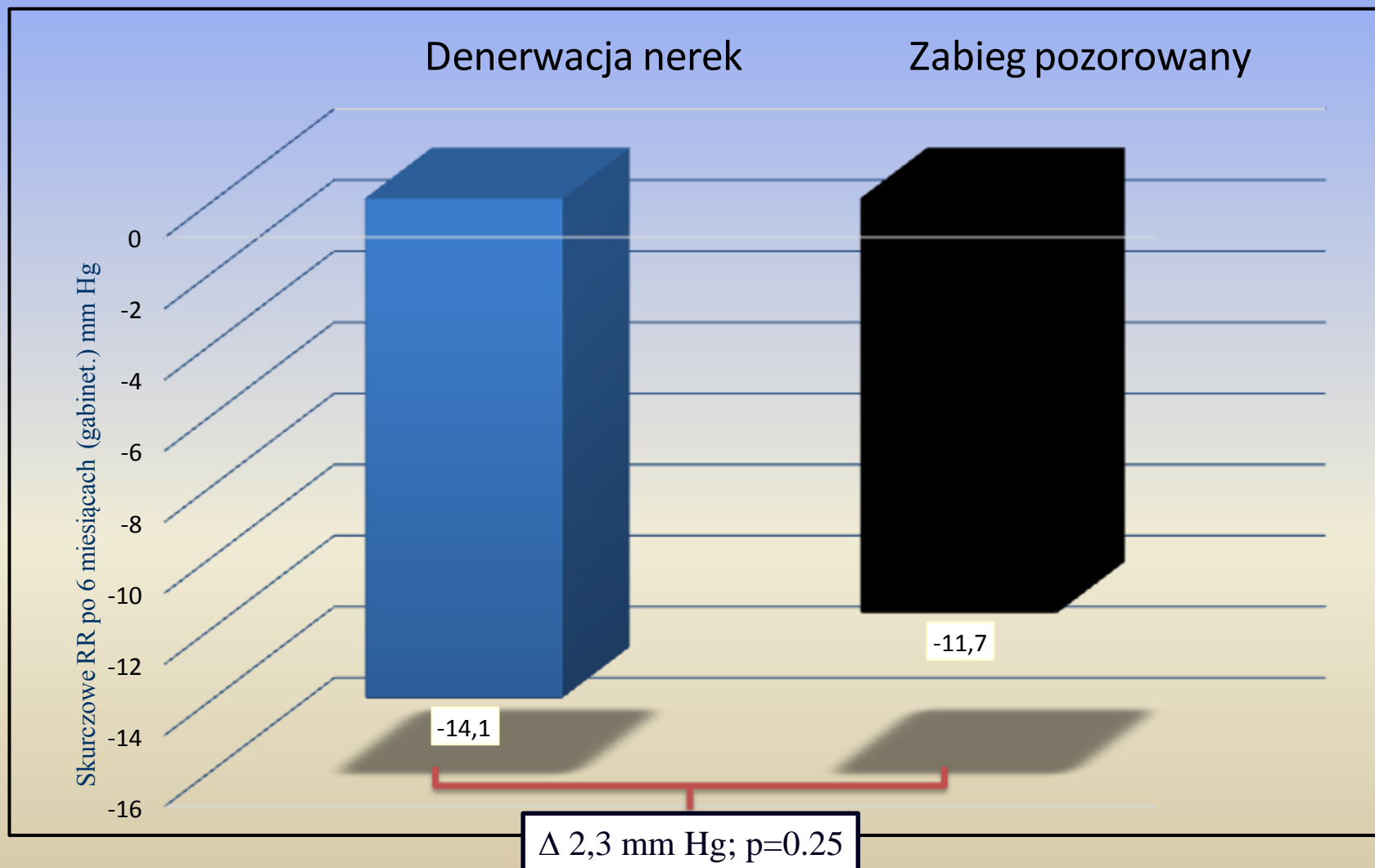
- **Epidemiologia**
- **Jaki wpływ ma współwystępowanie nadciśnienia u chorych z cukrzycą**
- **Do jakich wartości obniżać ciśnienie krwi ?**
- **Jakie leki hipotensyjne są najkorzystniejsze?**
- **Znaczenie terapii skojarzonej**
- **Leki hipotensyjne a ryzyko rozwoju cukrzycy**
- **Nowe nefarmakologiczne metody leczenia opornego nadciśnienia**
- **Podsumowanie**

Zabieg denerwacji nerek w leczeniu opornego nadciśnienia tętniczego



Symplicity HTN 3 – Główny punkt końcowy

Obniżenie skurczowego RR w pomiarach klinicznych po 6 miesiącach



Podsumowanie

- Nadciśnienie tętnicze współistnieje z cukrzycą u ok. 2/3 chorych. 4-krotnie zwiększa ryzyko chorób układu S-N. Ryzyko śmierci rośnie o >50%.
- Celem leczenia nadciśnienia u chorych z cukrzycą pozostaje obniżenie wartości RR < 140/85mmHg.
- Konieczna jest zarówno modyfikacja stylu życia, leczenie nefarmakologiczne jak i farmakoterapia.
- Inhibitory układu R-A-A oraz tiazydopodobne leki moczopędne są lekami z wyboru u większości pacjentów z cukrzycą. Często niezbędne jest kojarzenie 3-4 leków.
- Korzystny efekt leków hipotensyjnych na zdarzenia s-n jest ważniejszy od niekorzystnego wpływu na gospodarkę węglowodanową.

