

POROVNANIE KLINICKÉHO STAVU A FARMAKOTERAPIE U PACIENTOV S HYPERTENZIOU A SÚČASNE S DIABETOM MELLITOM A PACIENTOV S HYPERTENZIOU BEZ DIABETU

Miriam Bittnerová¹, Andrea Vojčíková¹, Lívía Magulová², Marta Porubská³, Jana Sirotiaková², Ján Kyselovič¹

¹ Katedra farmakológie a toxikológie, Farmaceutická fakulta UK, Bratislava

² II. interná klinika, Fakultná nemocnica, Nitra

³ Neštatná diabetologická ambulancia, Nitra

Účel štúdie: Prevalencia hypertenzie je u diabetikov 1,5- až 2-krát vyššia ako v nediabetickej populácii. Súčasný výskyt hypertenzie a diabetu mellitu zvyšuje riziko vzniku závažných kardiovaskulárnych komplikácií. Cieľom tejto štúdie bolo zhodnotiť klinický stav a antihypertenzívnu farmakoterapiu pacientov s esenciálnou hypertenziou (EH) a diabetom mellitom (DM) v porovnaní so skupinou pacientov s hypertenziou bez diabetu. Súčasne porovnať adekvátnu kontrolu krvného tlaku (TK) po roku liečby v oboch skupinách podľa merania klasickým tlakomerom a 24-hodinovým ambulantným monitorovaním TK (ABPM).

Metódy: V retrospektívnej štúdií sme analyzovali zdravotné záznamy celkovo 95 pacientov s liečenou hypertenziou (40 pacientov s liečeným DM 1. alebo 2. typu a 55 pacientov bez DM) vo veku 37 až 80 rokov. V oboch skupinách sme hodnotili vek, BMI, biochemické parametre (glykémia, celkový cholesterol), pridružené ochorenia, stupeň EH, TK nameraný v ambulancii lekára (klinický TK) a pri ABPM (monitorovaný TK), percento pacientov s dobre kontrolovaným TK podľa hodnôt klinického a monitorovaného TK, zastúpenie dipperov a nondipperov a antihypertenzívnu farmakoterapiu.

Výsledky: U pacientov s hypertenziou a DM sme zaznamenali vyššie hodnoty BMI, plazmatickej glukózy a ťažší stupeň EH. Z pridružených ochorení sa vyskytovala v oboch skupinách najmä dyslipoproteinémia. Zaznamenali sme významne zvýšený klinický systolický TK (sTK) a monitorovaný denný sTK a diastolický TK u pacientov s EH a DM oproti pacientom bez DM. V oboch skupinách bolo porovnateľné zastúpenie nondipperov. Podľa klinického TK bolo u pacientov s hypertenziou a DM 59% pacientov s adekvátne kontrolovaným TK, podľa ABPM to bolo 23% pacientov, u pacientov bez DM to bolo 72%, resp. 47% pacientov. V preskripcii dominovala kombinovaná terapia s hlavným zastúpením ACE inhibítorov v oboch skupinách pacientov.

Záver: Pacienti s hypertenziou a diabetom sú rizikovou skupinou, u ktorej je problematické dosiahnuť odporúčané cieľové hodnoty TK, a to i napriek kombinovanej liečbe. Značná disproporcía zistená pri zhodnotení TK pomocou dvoch metód potvrdzuje, že kontrola TK pomocou ABPM je nevyhnutná pre adekvátne posúdenie efektívnosti liečby najmä u tejto skupiny pacientov.

Kľúčové slová: esenciálna hypertenzia, diabetes mellitus, antihypertenzívna farmakoterapia, ambulantné monitorovanie krvného tlaku.

CLINICAL CONDITION AND PHARMACOTHERAPY IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND DIABETES IN COMPARED TO PATIENTS WITHOUT DIABETES

Aim of study: The prevalence of hypertension is 1,5 to 2-fold higher in patients with diabetes. Incidence of hypertension in association with diabetes increases risk of development of serious cardiovascular complication. The aim of our study was to evaluate clinical condition and pharmacotherapy of patients with essential hypertension (EH) and diabetes mellitus (DM) in comparison to patients without diabetes. In both groups, we also compared control of blood pressure (BP), which was measured by conventional technique and 24-hour blood pressure monitoring (ABPM).

Method: Medical records of 95 patients with treated hypertension (40 patients with DM 1.type or 2.type and 55 hypertensives without DM) in 37 to 86 years of age were analysed retrospectively. In both groups we evaluated age, BMI, biochemical parameters (total cholesterol, glucose), concomitant disease, stage of hypertension, blood pressure values measured in physician's office (clinic BP) and by ABPM (monitored BP), percentage of patients with well-controlled BP, number of dippers and nondippers and used antihypertensive therapy.

Results: We noticed higher BMI, plasmatic level of glucose and more serious stage of hypertension in hypertensives with diabetes. Dyslipoproteinemia was present as the most frequent concomitant disease in both groups. Higher clinic systolic BP, also daytime ambulatory systolic and diastolic BP was recorded in hypertensives with diabetes in comparison to group without DM. Number of nondippers was comparable in both groups. 59% of hypertensives with DM had well-controlled BP according to conventional measurements, but it was 23% of patients by ABPM. It was 72%, respectively 47% in second group of patients. Both groups were treated with two or more drugs and ACE-inhibitors were the main antihypertensive agents in pharmacotherapy.

Conclusion: Hypertensive patients with diabetes are a high risk group with difficult achievement of target blood pressure levels in spite of combined therapy. Great disproportion found in evaluation of target blood pressure by two techniques supports the need of ABPM control for assessing therapy effectivity in this hypertensive group.

Key words: essential hypertension, diabetes mellitus, antihypertensive therapy, ambulatory blood pressure monitoring.

Úvod

Arteriálna hypertenzia (AH) je napriek nárastu diagnostických a hlavne liečebných postupov neustále medicínskym problémom prispievajúcim k značnej kardiovaskulárnej morbidite a mortalite. Dostatočná redukcia vysokého krvného tlaku je nevyhnutná, a to obzvlášť u pacientov, ktorých hypertenzia je komplikovaná aj ďalšími pridruženými ochoreniami ako sú dyslipoproteinémia alebo diabetes mellitus (1).

Výskyt hypertenzie u diabetikov je 2-krát častejší v porovnaní s nediabetickou populáciou, a to najmä u diabetikov 2. typu (DM). Vysoké percento komplikácií u týchto pacientov je spôsobené práve hypertenziou, keďže koexistencia AH a diabetu (1. alebo 2. typu) významne zvyšuje riziko cievnych mozgových príhod, ischemickej choroby srdca, chronického zlyhania srdca a ischemickej choroby dolných končatín, a zodpovedá tiež za zvýšenú kardiovaskulárnu úmrtnosť (2). Je preto potrebné hypertenziu a diabetes diagnostikovať a liečiť veľmi skoro a efektívne. Podľa štúdie UKPDS (1998) je prísna kontrola krvného tlaku (TK) u pacientov s hypertenziou a DM 2. typu klinicky dôležitejšia z hľadiska redukcie mortality vo vzťahu k diabetu a cievnej mozgovej príhode, ako prísna kontrola glykémie. Výsledky tejto štúdie ukázali, že každá redukcia systolického TK o 10 mmHg viedla priemerne k 15% poklesu mortality v súvislosti s diabetom, k 11% poklesu infarktu myokardu a 13% poklesu výskytu mikrovaskulárnych komplikácií ako napríklad retinopatie alebo nefropatie (3). Ako americké, tak i európske „guidelines“ odporúčajú cieľové hodnoty TK <130/80 mmHg pre hypertenziu pri diabetes mellitus. Kontrola hypertenzie spolu s proteínúriou sú krokmi, ktoré najviac napomáhajú pri reálnej ochrane pacientov s DM 2. typu (2).

Cieľom našej práce preto bolo zhodnotiť klinický stav a antihypertenzívnu farmakoterapiu pacientov s esenciálnou hypertenziou (EH) a diabetom mellitom (DM) v porovnaní so skupinou pacientov s hypertenziou bez diabetu. Súčasne porovnať adekvátnu kontrolu krvného tlaku (TK) po roku liečby v oboch skupinách podľa merania klasickým tlakomerom a 24-hodinovým ambulantným monitorovaním TK (ABPM).

Materiál a metódy

Predkladanú štúdiu sme uskutočnili v spolupráci s II. internou klinikou Fakultnej nemocnice a neštatnou diabetologickou ambulanciou v Nitre. Retrospektívne sme hodnotili zdravotné záznamy pacientov v ambulantnej starostlivosti spolupracujúcich zariadení. Výber pacientov bol podmienený diagnózou liečená esenciálna hypertenzia (I10) so súčasne koexistujúcim liečeným diabetom, 1. typu (E10) alebo 2. typu (E11) a liečená hypertenzia bez

diabetu podľa Medzinárodnej klasifikácie chorôb, 10. revízia (4). Kritériom na zaradenie do štúdie bola dokumentácia liečby hypertenzie minimálne počas jedného roka a vyšetrenie TK metódou 24-hodinového ambulantného monitorovania krvného tlaku (ABPM) v priebehu liečby.

Do štúdie bolo celkovo zaradených 95 pacientov vo veku 37 až 80 rokov, ktorých sme na základe prítomnosti, resp. neprítomnosti DM rozdelili na 2 skupiny: pacienti s hypertenziou a DM a hypertenonici bez DM.

Zo zdravotných záznamov sme hodnotili základné charakteristické údaje: vek, pohlavie, index telesnej hmotnosti (BMI, kg/m²), stupeň EH (klasifikácia podľa ESH/ESC, 2003), prítomné pridružené ochorenia, plazmatické hladiny biochemických parametrov (glukóza, kreatinín, celkový cholesterol, HDL-cholesterol, triacylglyceroly – TAG), vstupné hodnoty (pri 1. návšteve pacienta v spolupracujúcom zariadení) systolického (STK) a diastolického (DTK) tlaku krvi a hodnoty po ročnej terapii namerané klasickou metódou v ordinácii lekára (klinický TK). V ordinácii lekára sa TK meral pacientom po rannom užití liekov jednorázovo na oboch horných končatinách pomocou ortuťového sphygmomanometra. Vo výsledkoch uvádzame klinický TK ako priemer hodnôt krvných tlakov nameraných na ľavej končatine pacientov (tabuľka 1).

Na vyšetrenie 24-hodinového ambulantného monitorovania krvného tlaku sa použili prístroje ABPM-04 (Meditech, Hungary) a CUSTO SCREEN

100 Ergoline (Custo med GmbH, Germany), ktoré pracujú na princípe oscilometrie. Meranie krvného tlaku počas 24 hodín sa uskutočňovalo v pravidelných 30-minutových intervaloch počas dňa (6.30–22.30 hod.) i noci (22.30–6.30 hod). V priebehu monitorovania sa zachovali štandardné podmienky odporúčené výrobcom. Žiadny z pacientov neuvádzal prácu v nočných zmenách alebo inú nočnú aktivitu. Pacienti boli verbálne poučení o priebehu monitorovania, pričom im bolo odporúčené vykonávať bežné denné aktivity. Po skončení monitorovania boli údaje z prístroja prenesené do počítača s príslušným softwarom na štatistické spracovanie nameraných hodnôt TK (monitorovaný TK). Z ABPM sme hodnotili priemerne 24-hodinové, denné a nočné hodnoty systolického a diastolického TK, pulzový tlak (rozdiel systolického a diastolického TK) a tepovú frekvenciu. Pri ABPM sa udávajú normálne hodnoty TK: priemerné 24-hodinové hodnoty TK <125/80 mmHg, denné <135/85 mmHg a nočné <120/70 mmHg (5). Zo záznamov ABPM sme ďalej analyzovali dipper/nondipper status. Optimálny pokles TK v noci oproti denným hodnotám o 10–20% sa dosahuje u „dipperov“. Nedostatočný nočný pokles TK („nondipper“) súvisí s vyšším rizikom výskytu kardiovaskulárnych a cerebrovaskulárnych komplikácií hypertenzie (6, 7). Informácie o liečbe sme analyzovali v oboch skupinách pacientov pri prvej návšteve (vstup) a po roku sledovania (výstup) ako z hľadiska kvantitatívneho (počet užívaných antihy-

Tabuľka 1. Základná charakteristika pacientov s esenciálnou hypertenziou (EH) a diabetom mellitom (DM)

	pacienti s EH a DM (n = 40)	pacienti bez DM (n = 55)
	priemer ± SD	
vek [roky]	60 ± 8	59 ± 11 ns
muži/ženy [počet]	11/29	14/41
BMI [kg/m ²]	31 ± 4	28 ± 3 **
	n (%)	n (%)
< 25	1 (2,5)	10 (18)
≥ 25	17 (42,5)	21 (38)
≥ 30	22 (55)	24 (44)
Pridružené ochorenia		
diabetes mellitus 1. typ	8 (20)	–
diabetes mellitus 2. typ	32 (80)	–
dyslipoproteinémia	31 (78)	55 (100)
stupeň EH (ESH/ESC, 2003)		
mierna	10 (25)	25 (45)
stredne ťažká	24 (60)	13 (24)
ťažká	2 (5)	–
izolovaná systolická EH	3 (7,5)	3 (5)
neuveďený	1 (2,5)	14 (25)

** p = 0,0056 BMI pacienti s EH a DM vs. pacienti bez DM, ns – nesignifikančný rozdiel, n – počet pacientov

pertenzív) tak aj kvalitatívneho (zastúpenie jednotlivých farmakologických skupín antihypertenzív).

Pri zbere a spracovaní uvedených individuálnych údajov sa zachovali všetky podmienky pre ich ochranu.

Štatistické hodnotenie výsledkov

Získané výsledky sme štatisticky hodnotili *Wilcoxonovým testom*. Štatistickú analýzu sme urobili pomocou GraphPad InStat version 3.00 for Windows XP, GraphPad Software, San Diego California USA. Hodnoty v tabuľkách sú prezentované ako priemery a smerodajné odchýlky, prípadne je uvedený rozsah hodnôt ako interval minimálnej a maximálnej hodnoty. Za hladinu významnosti sme považovali $p < 0,05$.

Výsledky

Zo sledovaného súboru 95 pacientov priemerného veku 60 rokov bolo 40 pacientov s hypertenziou (EH) a súčasne s diabetes mellitus (DM) a 55 pacientov s hypertenziou bez diabetu. V skupine pacientov s EH a DM sme zaznamenali signifikantne vyššie BMI v porovnaní s druhou skupinou (31 vs. 28 kg/m², $p = 0,0056$). Z diabetickej skupiny patrilo 55 % pacientov do kategórie obeznych (BMI ≥ 30 kg/m²). Z pridružených ochorení sa v skupine hypertenikov s DM (8 pacientov s DM 1. typu a 32 s DM 2. typu) vyskytovala dyslipoproteinémia u 78 % pacientov. V skupine pacientov bez DM bola diagnostikovaná mierna hypertenzia u 66 % a stredne ťažká u 34 % pacientov. V skupine s DM sa vyskytovala najmä stredne ťažká hypertenzia (60 %). Základná charakteristika súboru vzhľadom na vek, pohlavie, stupeň ochorenia a pridružené ochorenia je uvedená v tabuľke 1. Výsledky vybraných biochemických parametrov prezentuje tabuľka 2. Zaznamenali sme signifikantný rozdiel v plazmatickej hladine glukózy u pacientov s EH a DM v porovnaní so skupinou hypertenikov bez DM (8,2 vs. 5,8 mmol/l, $p < 0,0001$).

Krvný tlak nameraný klasickou metódou v ambulancii lekára (ortuťový sfgymomanometer, klinický TK) sme hodnotili ako hodnoty zaznamenané u pacienta pri prvej návšteve spolupracujúceho zariadenia (vstup) a po roku terapie (výstup). Priemerné hodnoty vstupného TK skupiny pacientov s EH a DM boli 149 mmHg systolický a 92 mmHg diastolický. Po roku terapie poklesol TK tejto skupiny o 3 mmHg ako systolický tak aj diastolický. V skupine pacientov bez DM sme zaznamenali signifikantný pokles TK po roku terapie zo vstupných hodnôt 145/90 mmHg na hodnoty 140/86 mmHg ($p = 0,0098$). Pri monitorovaní krvného tlaku počas 24 hodín v skupine pacientov s diabetom sa namerali tieto priemerné hodnoty TK (monitorovaný TK): 24-hodinový 149/82 mmHg, den-

Tabuľka 2. Priemerné hodnoty biochemických parametrov v sledovaných skupinách

biochemické parametre	pacienti s EH a DM (n = 40)	pacienti bez DM (n = 55)	
	priemer \pm SD		
glukóza [mmol/l]	8,2 \pm 2,6	5,8 \pm 0,7	$p < 0,0001$
kreatinín [μ mol/l]	83,3 \pm 17,7	82,1 \pm 13,0	$p = 0,72$
celkový cholesterol [mmol/l]	5,9 \pm 1,3	5,7 \pm 1,1	$p = 0,37$
HDL-cholesterol [mmol/l]	1,3 \pm 0,5	1,3 \pm 0,3	$p = 0,81$
triacylglyceroly [mmol/l]	2,0 \pm 0,9	1,9 \pm 0,7	$p = 0,55$
n – počet pacientov, SD – smerodajná odchýlka			

Tabuľka 3. Hodnoty krvného tlaku (TK) namerané v ambulancii lekára pri vstupnej kontrole (vstup) a po roku terapie (výstup)

klinický TK [mmHg]	pacienti s EH a DM (n = 40)		pacienti bez DM (n = 55)	
	vstup	výstup	vstup	výstup
	priemer \pm SD			
systolický	149 \pm 15	146 \pm 17 ns	145 \pm 14	140 \pm 9 **
diastolický	92 \pm 8	89 \pm 8 #	90 \pm 9	86 \pm 5 *
tepová frekvencia [tep/min]	77 \pm 7	77 \pm 6 ns	77 \pm 7	77 \pm 5 ns
n – počet pacientov, SD – smerodajná odchýlka, # $p = 0,048$ vstupný diastolický TK vs. výstupný diastolický TK hypertenikov s diabetom, ** $p = 0,0098$ vstupný systolický TK vs. výstupný systolický TK pacientov bez DM, * $p = 0,015$ vstupný diastolický TK vs. výstupný diastolický TK pacientov bez DM, ns – nesignifikantný rozdiel				

Tabuľka 4. Priemerné hodnoty monitorovaného krvného tlaku pacientov s EH a DM v porovnaní so skupinou bez DM

monitorovaný TK [mmHg]	pacienti s EH a DM (n = 40)	pacienti bez DM (n = 55)	
	priemer \pm SD		
priemerný 24-hodinový TK			
systolický	149 \pm 30	134 \pm 14	$p < 0,0001$
diastolický	82 \pm 10	77 \pm 9	$p = 0,0036$
pulzový	67 \pm 14	58 \pm 13	$p = 0,0019$
tepová frekvencia [tep/min]	72 \pm 10	66 \pm 9	$p = 0,0052$
priemerný denný TK			
systolický	151 \pm 18	137 \pm 14	$p < 0,0001$
diastolický	85 \pm 11	80 \pm 10	$p = 0,015$
pulzový	66 \pm 14	57 \pm 9	$p = 0,0002$
tepová frekvencia [tep/min]	76 \pm 11	70 \pm 10	$p = 0,0077$
priemerný nočný TK			
systolický	145 \pm 22	129 \pm 15	$p < 0,0001$
diastolický	76 \pm 11	70 \pm 10	$p = 0,0076$
pulzový	69 \pm 17	58 \pm 11	$p = 0,0001$
tepová frekvencia [tep/min]	66 \pm 10	60 \pm 8	$p = 0,0042$
n – počet pacientov, SD – smerodajná odchýlka			

ný 151/85 mmHg, nočný 145/76 mmHg. V skupine pacientov bez DM boli priemerné hodnoty monitorovaného TK (24-hodinový, denný a nočný TK) signifikantne nižšie (tabuľka 4).

V ďalšom kroku sme hodnotili početnosť dosiahnutia cieľových hodnôt krvného tlaku v sledovaných skupinách a to podľa klinického TK po roku terapie, t. j. TK $< 140/90$ mmHg a podľa ABPM, t. j. monitorovaný denný TK $\leq 135/85$ mmHg. Výsledky prezentuje obrázok 1.

Na základe prítomnosti dostatočného nočného poklesu bolo v skupine pacientov s EH a DM diag-

nostikovaných 60 % a v skupine bez diabetu to bolo 55 % rizikových pacientov – nondipperov (tabuľka 5).

Analýzou indikovanej antihypertenzívnej farmakoterapie sme zistili, že kombinovaná terapia dominovala v oboch skupinách pacientov pri prvej návšteve pacienta v ambulancii. Po roku liečby sa zvýšil počet pacientov užívajúcich kombináciu dvoch alebo viacerých antihypertenzív v oboch sledovaných skupinách. Výsledky dokumentuje tabuľka 6. Z hlavných skupín antihypertenzív boli vo vstupnej preskripcii skupiny s EH a DM zastúpené ACE-inhibítory, be-

Tabuľka 5. Zastúpenie dipperov a nondipperov vzhľadom na nočný pokles TK v sledovaných skupinách

dipping status	pacienti s EH a DM (n = 40)		pacienti bez DM (n = 55)	
	n	%	n	%
dipper	16	40	25	45
nondipper	24	60	30	55

n – počet pacientov

Tabuľka 6. Percentuálne zastúpenie pacientov v sledovaných skupinách vzhľadom na užívaný počet antihypertenzív

	pacienti s EH a DM (n = 40)		pacienti bez DM (n = 55)	
	vstup	výstup	vstup	výstup
	%			
bez farmakoterapie	10	3	6	4
monoterapia	12	3	16	12
dvojkombinácia	23	25	36	40
troj- a viackombinácia	55	69	42	44

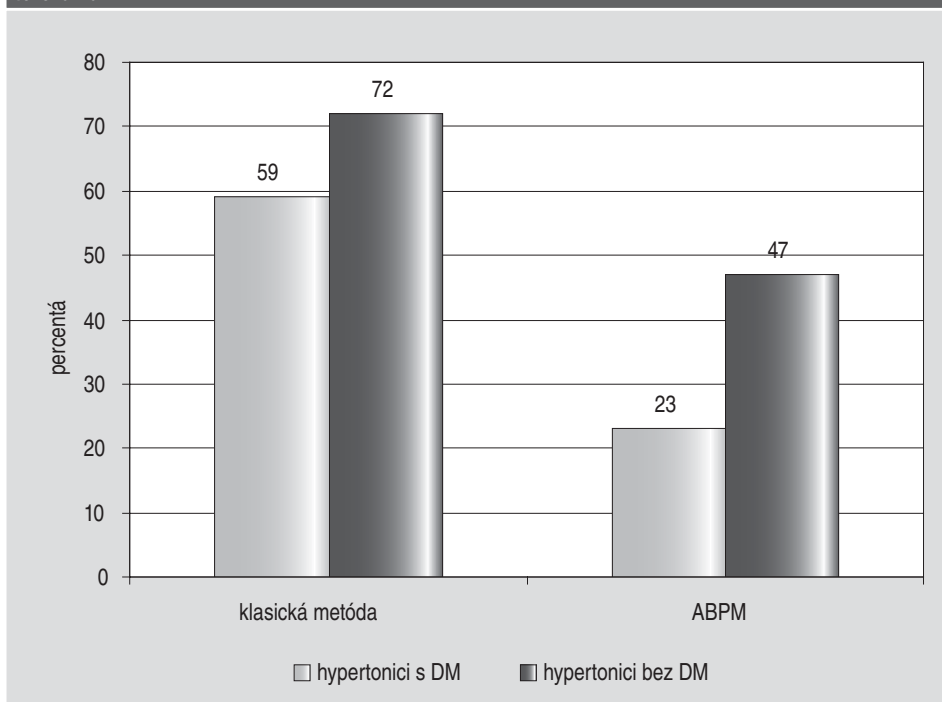
n – počet pacientov

Tabuľka 7. Porovnanie jednotlivých skupín antihypertenzív v sledovaných skupinách

	pacienti s EH a DM (n = 40)		pacienti bez DM (n = 55)	
	vstup	výstup	vstup	výstup
	%			
ACEI	56	78	67	68
BB	50	56	56	56
BVK	43	47	38	40
DIUR	47	63	22	28
AAT1	13	22	7	8
AIR	23	34	35	30

n – počet pacientov, ACEI – inhibitory angiotenzín konvertujúceho enzýmu, BB – betablokátoary, BVK – blokátory kalciového vstupu, DIUR – diuretiká, AAT1 – antagonisty AT₁-receptorov pre angiotenzín, AIR – agonisty imidazolových receptorov

Obrázok 1. Percentuálne zastúpenie pacientov s adekvátnou kontrolou krvného tlaku podľa merania klasickou metódou a podľa priemerných denných hodnôt z 24-hodinového ambulantného monitorovania TK



tablokátory, diuretiká, blokátory kalciového vstupu, agonisty imidazolových receptorov a blokátory AT₁ receptorov. V skupine bez diabetu bolo poradie antihypertenzív vo vstupnej preskripcii takéto: ACE-inhibitory, betablokátoary, blokátory kalciového vstupu, agonisty imidazolových receptorov, diuretiká a blokátory AT₁ receptorov. Po roku farmakoterapie sa poradie antihypertenzív v preskripcii v skupine bez diabetu nezmenilo aj napriek nárastu kombinovanej terapie. Poradie vo výstupnej preskripcii pacientov s diabetom bolo: ACE-inhibitory, diuretiká, betablokátoary, blokátory kalciového vstupu, agonisty imidazolových receptorov a blokátory AT₁ receptorov (tabuľka 7).

Diskusia

Mnohé epidemiologické štúdie preukázali, že riziko kardiovaskulárnej úmrtnosti je u diabetikov 1,5- až 2-krát vyššie ako u nediabetikov (8). Sledovali sme klinický stav, kontrolu tlaku krvi a antihypertenzívnu farmakoterapiu u ambulantne liečených pacientov s esenciálnou hypertenziou a koexistujúcim diabetom mellitom a u pacientov s hypertenziou bez diabetu. Zamerali sme sa na porovnanie klinického stavu vzhľadom na prítomné rizikové faktory a terapiu týchto skupín pacientov, keďže vysoké percento komplikácií u diabetikov je spôsobených práve hypertenziou (9).

Do štúdie bolo zaradených 95 pacientov s hypertenziou, z nich malo 40 prítomný diabetes mellitus 1. alebo 2. typu. V skupine pacientov s hypertenziou a diabetom sme zaznamenali výskyt viacerých rizikových faktorov pre rozvoj kardiovaskulárnych komplikácií. Nádvalu prípadne obezitu, malo až 96% pacientov z tejto skupiny. Krahulec a spol. (2002) analyzovali výskyt rizikových faktorov u novodiagnostikovaných pacientov s DM 2. typu na Slovensku a zistili, že 88% pacientov malo nadmernú telesnú hmotnosť, pričom 44% bolo obéznych (10). Je známe, že obezita je silným rizikovým faktorom kardiovaskulárnych ochorení ako ischemická choroba srdca a cieвна mozgová príhoda (11, 12). Redukcia telesnej hmotnosti u pacientov s nadváhou vedie k poklesu krvného tlaku a má priaznivé účinky i na pridružené rizikové faktory ako sú inzulínová rezistencia, diabetes a dyslipoproteinémia (2). Okrem nadmernej hmotnosti pacienti s hypertenziou a diabetom v našej štúdií mali zvýšenú hladinu glukózy a hranične zvýšené hladiny celkového cholesterolu. Výsledky biochemických parametrov naznačujú, že diabetes a ani dyslipoproteinémia neboli u väčšiny pacientov dostatočne kontrolované. Všeobecne pritom platí, že zvýšená plazmatická hladina glukózy, vyššie hladiny celkového a LDL cholesterolu a zvýšený index telesnej hmotnosti sa spájajú so zvýšeným rizikom koronárnej choroby srdca (13, 14). Viac

ako polovica pacientov zo skupiny s hypertenziou a DM v našej štúdií mala diagnostikovaný 2. stupeň (stredne ťažká) hypertenzie, naopak v skupine bez diabetu prevážovala mierna hypertenzia, 1. stupeň. Ako stupeň hypertenzie tak aj koexistujúce ochorenia a prítomnosť mnohých rizikových faktorov charakterizujú hodnotenú populáciu a naznačujú závažnosť stavu pacientov s hypertenziou a súčasne s diabetom.

Po ročnej terapii sa znížil klinický TK pacientov s hypertenziou a DM z pôvodnej hodnoty 149/92 mmHg o 3 mmHg ako systolický, tak aj diastolický TK. Signifikantný pokles krvného tlaku po roku terapie sme zaznamenali v skupine bez diabetu. Podľa ESH/ESC (2003) hodnota krvného tlaku, ktorá sa podarí dosiahnuť liečbou, významným spôsobom ovplyvňuje výsledný stav a prognózu diabetika. Agresívna liečba hypertenzie u diabetika 2. typu má protektívny účinok voči kardiovaskulárnym príhodám (2). Podľa štúdie UKPDS (1998) u pacientov s DM 2. typu by sa mal znížiť krvný tlak vždy, ak je to možné, na hodnoty 130/80 mmHg (3). V našej štúdií sme pri hodnotení kontroly TK z meraní klasickou metódou v ambulancii, pričom v oboch skupinách sme za cieľové hodnoty považovali TK menší ako 140/90 mmHg, zistili v skupine s hypertenziou a DM 59% a v nediabetickej skupine 72% úspešnosť po roku antihypertenzívnej terapie. Ak by sme však hodnotili kontrolu TK u diabetikov podľa známych európskych odporúčaní, teda TK < 130/80 mmHg, percento úspešnosti by bolo pravdepodobne oveľa nižšie. Na porovnanie, v štúdií INVEST dosiahlo cieľové hodnoty TK viac ako 40% liečených pacientov s hypertenziou a diabetom (15). Tieto výsledky potvrdzujú, že dosiahnutie cieľových hodnôt TK u diabetikov je reálne. Na druhej strane zhodnotenie dobrej kontroly TK pomocou ABPM ukázalo iné výsledky a súčasne výraznejšie percentuálne rozdiely v sledovaných skupinách. Mohlo to byť podmienené aj tým, že nami zistený priemerný denný monitorovaný TK pacientov s hypertenziou a DM (151/85 mmHg) bol odlišný ako klinický TK (146/89 mmHg) nameraný v ambulancii lekára po roku terapie. Priemernú dennú hodnotu TK \leq 135/85 mmHg, ktorá sa považuje za optimálnu pri ABPM, dosiahlo takmer 50% pacientov bez DM a len 23% pacientov s hypertenziou a DM. Tieto výsledky poukazujú na skutočnosť, že rutinné meranie TK v ambulancii pravdepodobne nie je dostatočujúce pre posúdenie optimálnosti užívanej farmakoterapie a celkového kardiovaskulárneho rizika, predovšetkým takej špecifickej skupiny ako sú pacienti s hypertenziou a diabetom. Chau a Bauducan (1992) priniesli zaujímavé výsledky, keď porovnávali dve skupiny diabetikov 2. typu, ktoré sa líšili prítomnosťou, či neprítomnosťou hypertenzie. Autori štúdie zistili, že pri meraní TK v ambulancii mali obe

skupiny porovnateľné hodnoty krvného tlaku, avšak pri ABPM sa zaznamenali významné rozdiely. Pacienti s hypertenziou a diabetom v tejto štúdií mali pri ABPM vyššie hodnoty TK ako v stave bdenia, tak aj v spánkovom období (16). V našej štúdií sme zaznamenali pri ABPM podobné výsledky v porovnaní so skupinou bez diabetu. Nenašli sme však výrazné rozdiely v skupinách vzhľadom na adekvátny nočný pokles TK. V skupine s hypertenziou a DM sme identifikovali 60% a v skupine bez diabetu 57% rizikových pacientov nondipperov. Naše výsledky sú porovnateľné s výsledkami Cuspidiho a spol. (2006), kde identifikovali v skupine pacientov s hypertenziou a diabetom 58% nondipperov, avšak v skupine s hypertenziou bez diabetu len 21% rizikových pacientov (17).

V ďalšom kroku sme hodnotili štruktúru antihypertenzívnej terapie. Zistili sme, že z hľadiska počtu užívaných liekov mala hlavné zastúpenie v oboch sledovaných skupinách, ako na začiatku štúdie tak i po roku, kombinácia troch alebo viacerých antihypertenzív. Aj naše výsledky teda potvrdzujú už známu skutočnosť o potrebe kombinovanej liečby na dosiahnutie želaného hodnoty TK, ktorú priniesla štúdia HOT (18). Hodnotenie preskripcie z hľadiska zastúpenia jednotlivých antihypertenzívnych skupín potvrdilo dominantné postavenie ACE inhibítorov v terapii ako diabetických, tak i nediabetických pacientov s hypertenziou v našom súbore. Výsledky štúdie CAPPP (*Captopril Prevention Project*) potvrdili, že inhibítory ACE sú vhodnou skupinou, keďže môžu predchádzať rozvoju diabetu u hypertenikov, a súčasne u vysoko rizikových pacientov s diabetom znížiť riziko infarktu myokardu, cievej mozgovej príhody, kardiovaskulárnej a celkovej mortality (19). Indikácia inhibítorov ACE pre liečbu hypertenzie u pacientov

s diabetom 1. alebo 2. typu zodpovedá posledným európskym (2) i americkým odporúčaniam (20). V nediabetickej skupine sa poradie indikovaných antihypertenzív (ACE inhibítory, betablokátoary, blokátoary kalciového vstupu, agonisty imidazolových receptorov, diuretiká a antagonisty AT₁-receptorov) v priebehu roka nezmenilo. Zmenu v preskripcii sme zaznamenali u pacientov s hypertenziou a s diabetom, v ktorých vstupnej terapii boli betablokátoary druhou najčastejšie predpisovanou skupinou, avšak vo výstupnej terapii ich vystriedali diuretiká, vrátane indapamidu a metipamidu, ktoré sú zvlášť vhodné na liečbu diabetikov (21). Celkovo však môžeme konštatovať, že zvolená terapia zodpovedala klinickému stavu sledovaných pacientov.

Záver

Pacienti s hypertenziou a súčasným diabetom boli vysoko rizikovou skupinou, u ktorej dosiahnutie dobrej kontroly TK je komplikovanejšie v porovnaní s hypertenikmi bez diabetu. Z tohto dôvodu je opodstatnené presunúť k tejto skupine pacientov väčšie terapeutické úsilie a využívanie nových liečebných stratégií (preferencia sartanov), keďže aj výsledky veľkých štúdií preukázali, že účinná liečba hypertenzie a dôrazné zníženie krvného tlaku u diabetikov má zásadný význam. Intenzívna medikamentózna liečba by však mala byť overená pomocou ABPM, aby sa potvrdila efektívnosť zvolenej terapie.

PharmDr. Miriam Bittnerová
Katedra farmakológie a toxikológie, FaF UK
Odbojárov 10, 832 32 Bratislava
e-mail: bittnerova@fpharm.uniba.sk

Literatúra

- Janičková Žďárská D. Diabetes mellitus ve vztahu ke kardiovaskulárním chorobám. *Interní Med* 2005;7:332–335.
- 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;11:1011–1053.
- Adler AI, Stratton IM, Neil HAW et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:412–419.
- VADEMECUM českých a slovenských farmaceutických prípravkov. Spofa Pharmaceutica, Praha v spolupráci s BERISS Martin: Medzinárodná štatistická klasifikácia chorôb 10. revízie 1992:670.
- Cífková R, Horký K, Widimský J sr et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2004. <http://www.hypertension.cz/>
- O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988;2:397.
- Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990;81:528–536.
- Simonson DC. Etiology and prevalence of hypertension in diabetic patients. *Diabetes Care* 1988;11(10):821–827.
- Olišovský J. Hypertenze a diabetes mellitus. *Interní Med* 2002;3:102–104.
- Krahulec B, Vozár J, PSDVKDS. Výskyt rizikových faktorov a vaskulárných komplikácií u novodiagnostikovaných pacientov s diabetes mellitus 2. typu. *Vnitř Lék* 2002;48:1031–1038.
- Krauss RM, Winston M. Obesity. Impact on cardiovascular disease. *Circulation* 1998;98:1472–1476.
- Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ et al. Primary Prevention of Ischemic Stroke. A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: Cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke* 2006;37:1583–1633.

13. Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci E et al. Body size and fat distribution as predictors of coronary heart disease among middle-aged and older US men. *Am J Epidemiol* 1995;141(12):1117–27.
14. Kannel WB, Wilson PWF, Nam B-H, D'Agostino RB. Risk stratification of obesity as a coronary risk factor. *Am J Cardiol* 2002;90:697–701.
15. Bakris GL, Gaxiola E, Messerli FH et al for the INVEST Investigators. Clinical outcomes in the diabetes cohort of the International Verapamil SR-Trandolapril Study. *Hypertension* 2004;44:637–642.
16. Chau NP, Bauduceau B, Vilar J, Gautier D. Ambulatory blood pressure is still elevated in treated hypertensive diabetic subjects compared with untreated diabetic subjects with the same office blood pressure. *J Hum Hypertens* 1992;6(2):91–94.
17. Cuspidi C, Meani S, Lonati L et al. Short-term reproducibility of a non-dipping pattern in type 2 diabetic hypertensive patients. *J Hypertens* 2006;24(4):647–653.
18. Hansson L, Zanchetti A. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*; 1998;351:1755–1762.
19. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen et al for the Captopril Prevention Project (CAPP) study group. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353:611–616.
20. Joint National Committee on Detection, Prevention, and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. NIH Publication, May 2003; No.03–5233.
21. Widimský J a kol. *Hypertenze*. 2. vydanie, TRITON s.r.o, 2004:590.