



Osobitosti liečby artériovej hypertenzie u pacientov s diabetes mellitus 2. typu

MUDr. Kristína Hudecová, PhD.¹, Dominik Kovalík²

¹Ústav farmakológie a klinickej farmakológie, Lekárska fakulta Univerzity Komenského, Bratislava

²Lekárska fakulta Univerzity Komenského, Bratislava

Abstrakt

Liečba artériovej hypertenzie u pacientov s diabetes mellitus 2. typu predstavuje nielen medicínsky, ale aj celospoločenský problém. Artériová hypertenzia, diabetes mellitus a metabolický syndróm sú tri nezávislé entity, ktoré svojou koexistenciou výrazne prispievajú k zvýšeniu kardiovaskulárneho rizika. Artériová hypertenzia spolu s dyslipidémiou, abdominálnou obezitou, diabetom a fajčením je jedným z najzávažnejších rizikových faktorov cievnych mozgových príhod, ischemickej choroby srdca a ďalších prejavov aterosklerózy. Alarmujúca je skutočnosť, že uvedené rizikové faktory môžu postupne nadobudnúť až „rozmer“ vedúcej príčiny srdcového zlyhávania so zachovanou ejekčnou frakciou. Určité osobitosti liečby artériovej hypertenzie u diabetikov vo svetle súčasnej medicíny dôkazov zdôrazňujú často sa opakujúci princíp nevyhnutnosti dôsledne liečiť všetky prítomné komorbidity pacienta.

Kľúčové slová: artériová hypertenzia, diabetes mellitus 2. typu, farmakologický manažment.

Abstract

The treatment of arterial hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus is not only a medical problem, but also a social problem. Arterial hypertension, diabetes mellitus and metabolic syndrome create three independent entities. Their coexisting presence significantly contributes to cardiovascular risk increase. Arterial hypertension together with dyslipidaemia, abdominal obesity, diabetes mellitus and smoking is one of the most serious risk factors for stroke, ischemic heart disease and other manifestations of atherosclerosis. It is alarming that these risk factors can gradually increase to the dimension in which they become a leading cause of heart failure with preserved ejection fraction. Some specificities of arterial hypertension treatment in patients with 2 diabetes mellitus according to current evidence based medicine emphasise the important principle of concomitant treatment of all patient's risk factors.

Key words: arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, pharmacological management.

Úvod

Artériová hypertenzia je najčastejšou príčinou ochorení kardiovaskulárneho systému (KVS) a vo vyspelých štátoch predstavuje závažný zdravotný problém. Celosvetovo je jednou z vedúcich príčin predčasného úmrtia. Svetová zdravotnícka organizácia odhaduje, že z celkového počtu 1,13 miliárd ľudí s hypertenziou je liečených menej ako jeden z piatich. Za hlavné príčiny zvyšujúcej sa prevalence artériovej hypertenzie sa považuje nezdravá výživa, nedostatok pohybu, zvýšená konzumácia alkoholu a fajčenie. Prítomnosť artériovej hypertenzie a diabetes mellitus 2. typu (DM2) môžeme často vidieť u našich pacientov ako dva základné faktory zvýšeného kardiovaskulárneho rizika. Výskyt diabetu za posledné tri desaťročia celosvetovo dramaticky vzrástol, a to takmer vo všetkých krajinách.

Artériová hypertenzia a diabetes mellitus

Pomerne veľa pacientov s artériovou hypertenziou má glukózovú intoleranciu a hyperinzulinémiu. Medzi nimi však zdanlivo nie je kauzálna súvislosť, pretože úprava hypertenzie nezlepšuje glukózovú intoleranciu ani hyperinzulinémiu a hypertenzia nie je pozorovaná u pacientov s inzulínómom. Z patofyziologického hľadiska však existujú určité spoločné „menovatele“ týchto dvoch patologických procesov. Inzulínová rezistencia a hyperinzulinémia môžu priamou cestou prispieť k zvýšeniu krvného tlaku, a to prostredníctvom zvýšenia aktivity katecholamínov, nezávisle od plazmatickej koncentrácie glukózy. Zvýšená hladina plazmatického inzulínu môže zvýšiť krvný tlak aj prostredníctvom inzulínom sprostredkovanej reabsorpcie sodíka v renálnych tubuloch.⁽¹⁾

Hypertenzia a inzulínová rezistencia ako súčasť metabolického syndrómu

Určité súvislosti naznačujú vzťah medzi súčasťami metabolického syndrómu a inzulínovou rezistenciou. Inzulínová rezistencia je charakterizovaná vysokou hladinou inzulínu v plazme, ktorý však nie je schopný účinne znížiť hladinu glukózy. To sa deje v dôsledku neschopnosti bunky odpovedať na inzulínovú stimuláciu kvôli prereceptorovým, receptorovým, alebo postreceptorovým zmenám. Inzulínová rezistencia sa líši v rôznych orgánoch, čo je dôležité v klinickej manifestácii dysfunkcie beta buniek pankreasu a zhoršenej sekrécie inzulínu. Inzulínová rezistencia je preto spájaná s diabetes mellitus 2. typu a zvýšeným rizikom kardiovaskulárnych ochorení.⁽¹⁾

Medzi obezitou (u osôb s BMI >30) a hypertenziou existuje dobre zdokumentovaná spojitosť. Obezita prispieva k hypertenzii a hyperinzulinémii, zatiaľ čo redukcia hmotnosti tieto ochorenia značne zlepšuje. Centrálné uložený telesný tuk je významnejším determinantom zvýšeného krvného tlaku ako telesný tuk na periférii. Existuje priama korelácia medzi zmenou telesnej hmotnosti a zmenou krvného tlaku za určitý čas. Je známe, že 60% dospelých hypertonikov má nadváhu o viac ako 20%. Odhaduje sa, že 60–70% hypertenzie u dospelých môže byť priamo pripísaných nadmernej adipozite.⁽²⁾ Hypertenzia a dyslipidémia sa často vyskytujú spoločne v spojitosti s inzulíno-

vou rezistenciou. Inzulínová rezistencia je tiež asociovaná s nerovnováhou v endotelálnej produkcii mediátorov, ktoré regulujú agregáciu krvných doštičiek, koaguláciu, fibrinolýzu a tonus cievnej steny. Približne 25–50% neobéznych, nediabetických hypertenzných osôb je rezistentných na inzulín. Konštelácia inzulínovej rezistencie, abdominálnej obezity, hypertenzie a dyslipidémie vytvára metabolický syndróm (Obr. 1). Konglomeráciou týchto rizikových faktorov narastá riziko pre chronické srdcové ochorenie, cievnu mozgovú príhodu, aj úmrtnosť na tieto ochorenia. Metabolický syndróm môže byť čiastočne polygénne dedičný, expresia syndrómu je však modifikovaná aj faktormi prostredia, ako napríklad stupeň fyzickej aktivity a výživy. Citlivosť tkanív na inzulín stúpa a krvný tlak klesá ako odpoveď na zníženie telesnej hmotnosti.^(2,3)

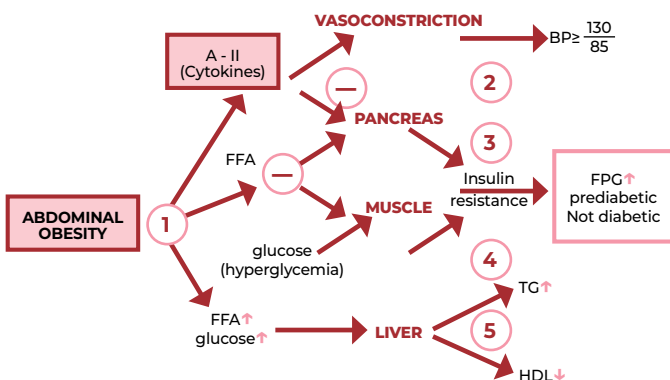
Stratifikácia kardiovaskulárneho rizika u pacientov s DM 2. typu

Pacienti s DM2 majú dvojnásobne až štvornásobne vyššie riziko výskytu ischemickej choroby srdca (IChS) a ischemickej cievnej mozgovej príhody a 1,5 až 3,6-násobne vyššiu úmrtnosť. Diabetes mellitus 2. typu je tiež rizikovým faktorom srdcového zlyhávania, periférnej artériovej nedostatočnosti a mikrovaskulárnych komplikácií, ktoré ovplyvňujú kvalitu a dĺžku života pacientov. Odhaduje sa, že pacienti s cukrovkou majú zníženú očakávanú dĺžku života o 4–8 rokov v porovnaní s jedincami bez cukrovky.⁽⁴⁾ Zvýšené relatívne riziko kardiovaskulárnych príhod súvisiacich s cukrovkou je u žien. Úroveň rizika je vyššia u pacientov s dlhotrvajúcim diabetom a mikrovaskulárnymi komplikáciami, vrátane ochorenia obličiek. V európskych usmerneniach je uvedená kategorizácia kardiovaskulárneho rizika pre pacientov s diabetes mellitus (Tab. 1).⁽⁵⁾

Aké by mali byť cieľové hodnoty krvného tlaku u diabetikov?

Zníženie krvného tlaku <140/90 mmHg preukázalo v randomizovaných kontrolovaných štúdiách u pacientov s DM značné prínosy, ako zníženie rizika cievnych mozgových príhod, koronárnych príhod a ochorenia obličiek. V metaanalýze 13 randomizovaných kontrolovaných štúdií, ktoré zahŕňali pacientov s DM alebo pre-DM, zníženie systolického tlaku na 131–135 mmHg znížilo riziko úmrtnosti na všetky príčiny o 13%, zatiaľ čo intenzívnejšia kontrola krvného tlaku (<130 mmHg) bola spojená s redukciami prípadov cievnej mozgovej príhody.⁽⁶⁾ V metaanalýze autorov Emdina a Rahimiho antihypertenzná liečba významne

Obrázok 1 – Schéma rozvoja metabolického syndrómu (podľa Opie, 2007).



A-II- angiotenzín-II,
FFA (free fatty acids) – volné mastné kyseliny,
BP (blood pressure) – krvný tlak,
FPG (fasting plasmatic glucose) – plazmatická glukóza nalačno,
TG – triglyceridy,
HDL (high density lipoproteins) – lipoproteíny s vysokou hustotou.

Tabuľka 1 – Kategorizácia kardiovaskulárneho rizika u pacientov s DM (podľa Cosentino et al., 2020).

*Pacienti s DM a so známym KVS ochorením alebo s DM a s poškodením cieľových orgánov (proteinúria/porucha funkcie obličiek s eGFR <30/ml/min/1,73m²/hypertrofia ľavej komory/retinopatia)

*Pacienti s DM a tromi a viacerými hlavnými rizikovými faktormi (vek/hypertenzia/fajčenie/obezita)

*Pacienti s DM1 s včasným nástupom ochorenia alebo s trvaním diabetu >20 rokov

*Väčšina ostatných pacientov s DM s trvaním DM >10 rokov, bez poškodenia cieľových orgánov, s ďalším rizikovým faktorom

*Pacienti s DM 2. typu mladší ako 50 rokov, s trvaním diabetu <10 rokov, bez iných rizikových faktorov

Veľmi vysoké KVS riziko

10-ročné riziko úmrtia na KVS ochorenie >10%

Vysoké KVS riziko 10-ročné riziko úmrtia na KVS ochorenie 5–10%

Stredné KVS riziko 10-ročné riziko úmrtia na KVS ochorenie <5%

Tabuľka 2 – Odporúčania ESC pre manažment krvného tlaku u diabetikov (upravené podľa Cosentino et al., 2020).

- * Farmakologická liečba sa odporúča u diabetikov pri hladine krvného tlaku >140/90 mmHg
- * Odporúča sa, aby bol každý pacient s hypertenziou a diabetom liečený individuálnym prístupom.
Cieľom je hodnota sKT 130 mmHg a <130 mmHg, ak to pacient toleruje, ale nie <120 mmHg
- * U pacientov >65 rokov je cieľový sKT 130–139 mmHg
- * Odporúčaná cieľová hodnota dKT je <80 mmHg, ale nie <70 mmHg
- * Cieľová hodnota sKT u pacientov s vysokým rizikom cerebrovaskulárnej príhody, alebo po jej prekonaní <130 mmHg

sTK – systolický tlak krvi
dTK – diastolický tlak krvi

znižila mortalitu, výskyt koronárneho ochorenia srdca, srdcového zlyhania a mozgovej príhody pri dosiahnutom priemernom systolickom krvnom tlaku (STK) 138 mmHg, zatiaľ čo výskyt iba cievnej mozgovej príhody sa významne znížil pri priemernom tlaku 122 mmHg.⁽⁷⁾ U pacientov s DM, ktorí dostávajú lieky znižujúce hladinu krvného tlaku sa odporúča, aby bol tzv. „office“ tlak krvi cielený na úroveň systolického krvného tlaku 130 mmHg a nižšie, ak je tolerovaný. U pacientov nad 65 rokov by mala byť cieľová úroveň systolického TK na hranici 130–140 mmHg, ak je tolerovaná. U pacientov s DM by nemala hodnota systolického TK kulminovať výrazne pod 120 mmHg a hodnota diastolického TK by mala byť pod úrovňou 80 mmHg.^(5,8)

Možnosti liečby artériovej hypertenzie u pacientov s diabetes mellitus 2. typu

Úprava životného štýlu

Úprava životného štýlu je dôležitou zložkou liečby hypertenzie. Znižuje krvný tlak, zvyšuje účinnosť niektorých antihypertenzív, podporuje metabolické procesy v ľudskom tele, zlepšuje funkciu ciev a znižuje riziko kardiovaskulárnych príhod. Pacienti s diabetom a systolickým krvným tlakom >120 mmHg a diastolickým krvným tlakom >80 mmHg, majú vysoké riziko rozvoja hypertenzie a jej sprievodných komplikácií. Úprava životného štýlu u týchto pacientov môže zabrániť, alebo oddialiť rozvoj hypertenzie s potrebou farmakologickej liečby.⁽⁹⁾ V štúdií DASH (Dietary Approach to Stop Hypertension), ktorá hodnotila vplyv zdravých stravovacích návykov u pacientov bez diabetu, boli preukázané podobné antihypertenzívne účinky zdravého stravovania ako účinky farmakologickej monoterapie.⁽¹⁰⁾ Poradenstvo v oblasti životného štýlu dokumentovalo prínos u pacientov s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi, vrátane diabetu, zvýšenými hladinami krvného tlaku, lipidov, glukózy nalačno aj hmotnosti.^(10,11)

Samotná úprava životného štýlu spočíva v redukcii nadmernej telesnej hmotnosti prostredníctvom obmedzenia kalorického príjmu, zníženia príjmu sodíka na úroveň <2300 mg/deň, zvýšenej konzumácie ovocia a zeleniny a nízkotučných mliečnych výrobkov. Odporúča sa vyhýbať nadmernej konzumácii alkoholu, abstinencia od fajčenia, znížiť čas strávený sedením a zvýšiť úroveň telesnej aktivity.⁽¹²⁾ Redukcia príjmu sodíka síce nebola testovaná v kontrolovaných klinických skúškach u ľudí s diabetom, ale výsledky štúdií pri primárnej hypertenzii ukázali zníženie systolického krvného tlaku o 5 mmHg a diastolického krvného tlaku o 2–3 mmHg pri redukcii príjmu sodíka z 4600 mg/deň na 2300 mg/deň. Redukcia príjmu sodíka v strave môže tiež zlepšiť odpoveď na užívanie antihyper-

tenzív, vzhľadom na objemovú zložku hypertenzie.⁽⁹⁾ Mierne intenzívna fyzická aktivita, ako 30–45 minút rýchlej chôdze, počas väčšiny dní v týždni, preukázateľne znižuje hladinu krvného tlaku. Bolo dokázané, že zníženie telesnej hmotnosti o 1 kilogram je spojené so znížením krvného tlaku o 1 mmHg.⁽¹³⁾ Podľa štúdie Look AHEAD, pacienti, ktorí schudli 5–10% zo svojej telesnej hmotnosti, mali významnú šancu na zníženie krvného tlaku o 5 mmHg.⁽¹⁴⁾ Užívanie antihypertenzív pri súčasnej pravidelnej fyzickej aktivite môže v niektorých prípadoch vyžadovať úpravu dávok betablokátorov, ktoré betablokádou môžu znížiť kapacitu cvičenia. Diuretiká môžu zvýšiť riziko dehydratácie pri súčasnom potení. Fyzická aktivita by ale mala byť podporovaná u každého pacienta, odhliadnuc od jeho veku. Základom je prispôsobiť jej charakter a intenzitu funkčnej zdatnosti pacienta.⁽⁹⁾

Farmakologická liečba

Podľa odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti z roku 2019 je pri krvnom tlaku >140/90 mmHg vrátane nevyhnutná popri nefarmakologickej liečbe aj liečba farmakologická. Základom liečby hypertenzie sú skupiny liekov, u ktorých bolo preukázané zníženie rizika kardiovaskulárnych príhod u pacientov s diabetom.

Počiatočná liečba hypertenzie u diabetikov závisí od jej závažnosti. U pacientov s krvným tlakom medzi 140/90 mmHg a 159/99 mmHg môže byť iniciovaná liečba jedným farmakomom. U pacientov s krvným tlakom nad 160/100 mmHg je odporúčané začať farmakologickú liečbu dvomi antihypertenzívami.^(5,15) Adekvátna kontrola krvného tlaku si často vyžaduje liečbu viacerými antihypertenzívami. Pre zlepšenie compliance a adherencie pacientov k liečbe je vhodné zvažovať kombináciu dvoch alebo viacerých antihypertenzív v jednej tablete.⁽⁵⁾

Štúdia SHIELD (The Study of Hypertension and the Efficacy of Lotrel in Diabetes) preukázala na vzorke 214 pacientov, že pri podaní kombinovanej terapie ACE inhibítora a blokátora vápnikového kanála dosiahol väčší podiel účastníkov cieľové hodnoty krvného tlaku do troch mesiacov, a to 63% oproti 37% pri monoterapii ACE inhibítormom.⁽¹⁵⁾

Štúdia STITCH (The Simplified Treatment Intervention to Control Hypertension) na vzorke 2000 pacientov s diabetom aj bez diabetu s priemerným tlakom krvi 160/95 mmHg porovnávala podávanie samotného ACE inhibítora a kombinácie ACE inhibítora s tiazidovým diuretikom. Podiel pacientov, ktorí dosiahli krvný tlak 140/90 mmHg po 6 mesiacoch bol vyšší v skupine s kombinovanou liečbou oproti monoterapii ACE inhibítormom (65% vs. 53%).⁽¹⁶⁾ Najčastejšia odporúčaná kombinácia je teda kombinácia

ACEI alebo ARB s blokátorom vápnikového kanála a/alebo diuretikom.

Blokátory renín-angiotenzín-aldosterónového systému

Benefity blokátorov renín-angiotenzínového systému (RAAS) sú dobré známe u pacientov s chronickou ICHS, ktorí majú navyše hypertenziu, DM, nefropatiu s proteinúriou, dysfunkciu ľavej komory alebo srdcové zlyhávanie. V sekundárnej prevencii sa jedná o pokles závažnej kardiovaskulárnej morbidity a mortality o 20%.⁽¹⁷⁾ Dosiahnutie stabilnej kontroly TK ACE inhibítormi alebo santonami u pacientov s chronickou obličkovou chorobou (CKD - chronic kidney disease) a hypertenziou môže významne oddialiť progresiu do pokročilého štádia CKD. U pacientov s CKD a DM, ktorí majú hypertenziu (TK >130/80 mmHg) a proteinúriu (rozvoj diabetickej nefropatie) by sa ako liečba prvej voľby mali použiť ACEI alebo ARB, ak je hodnota pomeru albumín/kreatinín v moči (ACR – albumin-to-creatinin ratio) >3 mg/mmol.⁽¹⁸⁾ Blokáda renín-angiotenzínového systému znižuje progresiu CKD aj u normotenzných pacientov s DM, ktorí majú abnormálne hladiny pomeru albumín/kreatinín v moči. U pacientov s chronickým obličkovým ochorením bez DM, ktorých hladiny TK nie sú v cieľovej hodnote, je prvou voľbou ACEI alebo ARB, ak je hladina ACR v moči trvale vyššia ako 30 mg/mmol s cieľom zabrániť progresii do pokročilého štádia CKD. V oboch prípadoch, ak je to potrebné, by sa mala dávka ACEI alebo ARB postupne titrovať pri súčasnom sledovaní možných vedľajších účinkov, medzi ktoré patrí najmä ortostatická hypotenzia a hyperkaliémia.⁽¹⁸⁾ Pri pacientoch bez albuminúrie je riziko progresívneho ochorenia obličiek nižšie a nebola zistená významne lepšia kardioprotekcia pri užívaní ACEI alebo ARB oproti iným antihypertenzívam.⁽⁹⁾ U normotenzných pacientov so zachovalou funkciou ľavej komory nie sú výsledky mortalitných štúdií úplne jednoznačné, ale niektoré veľké štúdie preukázali priaznivý dopad liečby na prognózu a výskyt kardiovaskulárnych príhod pre ramipril, perindopril a telmisartan. Ramipril môže tiež prispieť k úprave hodnôt glykémie k normoglykémii, avšak významne neznižuje incidenciu DM.⁽¹⁹⁾ Dôsledný monitoring hladín draslíka a kreatinínu v sére, ako aj glomerulárnej filtrácie (eGFR – Estimated glomerular filtration rate) približne 2 týždne po zahájení alebo upitracii dávky ACEI, ARB alebo diuretika na odsledovanie možného rozvoja hyperkaliémie alebo podstatného zníženia eGFR, je nevyhnutný. Podstatný pokles eGFR alebo zvýšenie hladiny sérového kreatinínu (>25%) môže naznačovať objemovú depléciu. Súčasné užívanie nesteroidných protizápalových liekov alebo preexistujúce renovaskulárne ochorenie si vyžaduje ďalšie prehodnotenie liečby. Táto skupina pacientov s vyšším rizikom by mala byť starostlivo sledovaná a v niektorých prípadoch môže byť potrebná redukcia dávky, prípadne vysadenie lieku a korekcia vzniknutej hyperkaliémie.⁽¹⁸⁾ Použitie kombinácie ACEI a ARB sa neodporúča pre nepreukázaný prínos v rámci zníženia kardiovaskulárneho rizika a zvýšenie mieru nepriaznivých účinkov (hyperkaliémia, synkopa, akút-

ne poškodenia obličiek).⁽²⁰⁾ Ďalšou vhodnou kombináciou je ACE inhibítor/ARB s blokátorom vápnikových kanálov najmä u pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom, s DM 2. typu, manifestnou aterosklerózou, nefropatiou a metabolickým syndrómom.

Betablokátory a diuretiká

V liečbe artériovej hypertenzie u diabetikov sa môžu použiť aj betablokátory. Ich použitie sa však odporúča pri komitantnej ischemickej chorobe srdca a/alebo srdcovom zlyhávaní. Doposiaľ nebolo preukázané zníženie mortality pri liečbe vysokého krvného tlaku za neprítomnosti jednej z uvedených komorbidít.⁽²¹⁾ Kombinácia betablokátora a diuretika môže podporiť rozvoj DM, a preto je nevyhnutná opatrnosť, pokiaľ táto kombinácia nie je nevyhnutne potrebná z inej indikácie. Pri neivolole bolo preukázané, že neovplyvňuje inzulínovú senzitivitu u pacientov s metabolickým syndrómom.⁽²²⁾

Vhodnou voľbou netiazidového diuretika je indapamid pre jeho metabolickú neutralitu. Má priamy vazodilatačný účinok, nátriuretické a diuretické vlastnosti. Väzba do cievej steny je zabezpečená lipofilitou, kde spôsobí vazodilataciu, a tým pokles periférnej cievej rezistencie. Diuretický účinok sa prejaví vo vyšších dávkach.⁽²³⁾ Indapamid na rozdiel od tiazidových diuretik neovplyvňuje významne plazmatický objem, prietok krvi obličkami ani glomerulárnu filtráciu (indikujeme ho však u pacientov s glomerulárnou filtráciou >0,5 ml/s/1,73m²). U hypertenzných diabetikov bol popísaný priaznivý účinok indapamidu na diabetickú mikroalbuminúriu.^(17,23) Svojím komplexným účinkom je v kombinácii s ACE inhibítormi vhodným diuretikom na korekciu diastolickej dysfunkcie u pacientov s HFpEF (Heart failure preserved ejection fraction), ktorá rezultuje z koncentrickej hypertrofie ľavej komory a zvýšeného afterloadu pri nedostatočne kontrolovanej hypertenzii.

Blokáda aldosterónu spironolaktómom alebo eplerenómom sa odporúča u pacientov po infarkte myokardu, ktorí majú diabetes mellitus alebo srdcové zlyhávanie s redukovanou ejekčnou frakciou.⁽¹⁷⁾

Inhibítory sodíkovo-glukozového kotransportéra 2 (gliflozíny)

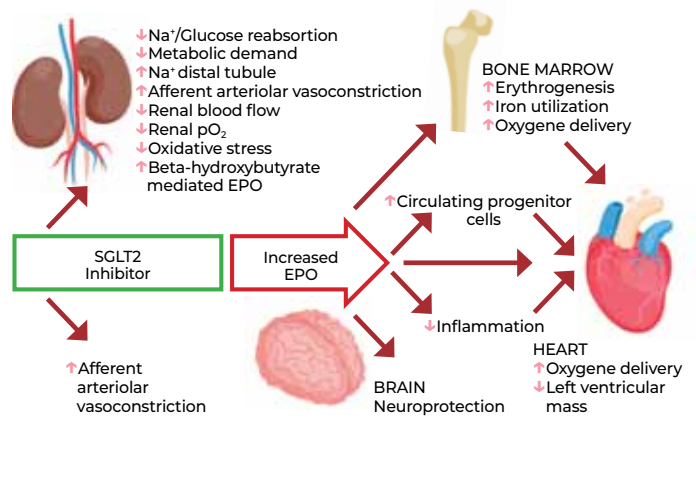
Sľubnú cestu v liečbe diabetikov (aj nediabetikov) s pridruženým ochorením KVS systému predstavujú SGLT2 inhibítory.⁽²⁴⁾ Pôsobia nezávisle na inzulíne a znižujú renálnu reabsorpciu glukózy v proximálnom tubule obličky.⁽²³⁾ Doposiaľ je známych niekoľko mechanizmov kardioprotektivity a nefroprotektivity týchto farmák (Obr. 2). Patrí sem protizápalové pôsobenie, zníženie oxidačného stresu, antitrombotický efekt a inhibícia sympatiky (noradrenalín upreguluje SGLT2, SGLT2 inhibítory inhibujú tyrozín hydroxylázu a noradrenalín). Medzi ďalšie rezultujúce účinky patrí redukcia intravaskulárneho a intersticiálneho objemu, zníženie preloadu a mierne zníženie afterloadu, zníženie obsahu sodíka v tkanivách, zlepšenie metabolizmu myokardu (zvýšená oxidácia voľných mastných kyselín, zvýšenie produkcie ATP myokardom), stimulácia tvorby erythropoetínu v obličkách, ktorá má ďalšie kardiovasku-

lárne benefity, zvýšená reabsorpcia magnézia a horčika. Tak ako všetky farmaká, aj tieto lieky majú určité svoje obmedzenia a kontraindikácie (napr. pokročilé štádium obličkového zlyhania, riziko genitálnych, aj močových infekcií).⁽²³⁾ Napriek tomu možno očakávať, že ich využitie v liečbe prinesie značný benefit pre pacientov so združeným kardiometabolickým rizikom.^(24,25,26)

Záver

Pacienti s ochorením diabetes mellitus 2. typu a artérovou hypertenziou predstavujú v súčasnosti pomerne veľkú a zároveň „krehkú“ skupinu obyvateľstva. So zvyšujúcou sa životnou úrovňou a priemerným vekom dožívania možno predpokladať rastúci trend tohto fenoménu. So stále zlepšujúcou sa kvalitou liečby ischemickej choroby srdca v rámci primárnej aj sekundárnej prevencie, ako aj pomerne rýchlo dostupnej koronárnej intervencie pri akútnych koronárnych príhodách, možno predpokladať, že incidencia srdcového zlyhávania na podklade systolickej dysfunkcie nebude mať výrazne rastúci trend. Na druhej strane, artériová hypertenzia, DM, obezita a s ňou často súvisiaca znížená fyzická aktivita sa môžu stať superiornými rizikovými faktormi v rozvoji srdcového zlyhávania so zachovanou ejekčnou frakciou. Ako už bolo veľakrát spomínané, liečba všetkých pridružených och-

Obrázok 2 – Schematické znázornenie mechanizmu účinku SGLT2 inhibítorov (podľa Mazer et al., Circulation 2020).



rení s cieľom minimalizovať možný výskyt potenciálne závažných KVS príhod zostáva mimoriadne dôležitá. Novým prínosom zrejme budú aj SGLT2 inhibítory, a to nielen u pacientov s diabetes mellitus.

Použitá literatúra

- Han TS, Lean ME 2016. A clinical perspective of obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *JRSM cardiovascular disease* 2016, Feb 25;5:2048004016633371.
- Jameson et al. 2018. Harrison's principles of internal medicine. 20th edition. Vol. 1,2. New York: McGraw - Hill Education, 4048 s. ISBN 978-1259644030.
- Opie LH. Metabolic Syndrome. *Circulation*. 2007 Jan 23;115(3):e32-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.
- Bertoluci MC, Rocha VZ. Cardiovascular risk assessment in patients with diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2017. *Diabetol Metab Syndr*. 2017 Apr 20;9:25.
- Cosentino F, Grant PJ et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2020 Jan 7;41(2):255-323.
- Bangalore S, Kumar S et al. 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 Jun 21;123(24):2799-810.
- Emdin CA, Rahimi K et al. Blood Pressure Lowering in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2015 Feb 10;313(6):603-15.
- Williams B, Mancia G et al. Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Blood Pressure* 2018 Dec;27(6):314-340.
- De Boer IH., Bangalore S et al. Diabetes and Hypertension: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes* 2017 Sep;40(9):1273-1284.
- Azadbakht L, Nafiseh Rashidi PF et al. Effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) eating plan on cardiovascular risks among type 2 diabetic patients: a randomized crossover clinical trial. *Diabetes Care* 2011 Jan;34(1):55-7.
- Lin JS, O'Connor EA et al. 2014. Behavioral Counseling to Promote a Healthy Lifestyle for Cardiovascular Disease Prevention in Persons With Cardiovascular Risk Factors: An Updated Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014 Aug. Report No.: 13-05179-EF-1.
- Young DR, Hivert MF et al. Sedentary Behavior and Cardiovascular Morbidity and Mortality: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation* 2016 Sep 27;134(13):e262-79.
- Semlitsch T, Jeitler K et al. Long-term effects of weight-reducing diets in people with hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016 Mar 2;3(3):CD008274. doi: 10.1002/14651858.CD008274.pub3.
- Wing RR, Lang W et al. 2011. Benefits of Modest Weight Loss in Improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011 Jul;34(7):1481-6.
- Bakris GL, Weir MR et al. Achieving Goal Blood Pressure in Patients With Type 2 Diabetes: Conventional Versus Fixed-Dose Combination Approaches. *J Clin Hypertens (Greenwich)* May-Jun 2003;5(3):202-9.
- Feldman RD, Zou GY et al. A Simplified Approach to the Treatment of Uncomplicated Hypertension: A Cluster Randomized, Controlled Trial. *Hypertension* 2009 Apr;53(4):646-53.
- Vitovec J, Špinar J et al. Léčba kardiovaskulárných onemocnění. Grada Publishing 2018, počet stran 208, ISBN (print) 978-80-271-0624-0
- Grill AK, Brimble S 2018. Approach to the detection and management of chronic kidney disease: What primary care providers need to know. *Canadian family physician Medecin de famille canadien* 2018 Oct;64(10), 728-735.
- Bosch J, Yusuf S et al. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006 Oct 12;355(15):1551-62.
- Makani H, Bangalore S et al. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2013 Jan 28;346:f360. doi: 10.1136/bmj.f360.
- Ettehad D, Emdin CA et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 2016 Mar 5;387(10022):957-967.
- Ayers K, Byrne LM et al. Differential Effects of Nebivolol and Metoprolol on Insulin Sensitivity and Plasminogen Activator Inhibitor in the Metabolic Syndrome. *Hypertension Hypertension* 2012 Apr;59(4):893-8.
- Vitovec J, Špinar J et al. Farmakoterapie kardiovaskulárných onemocnění. 3., zcela přepracované a doplněné vydání. Grada Publishing 2017, počet stran 256, ISBN (print) 978-80-247-4713-2
- Wanner C, Marx N. SGLT2 inhibitors: the future for treatment of type 2 diabetes mellitus and other chronic diseases. *Diabetologia*. 2018 Oct; 61(10): 2134-2139.
- Lopaschuk GD, Verma S. Cardiovascular Benefits of Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors: A State-of-the-Art Review, *JACC Basic Transl Sci*. 2020 Jun 22;5(6):632-644.
- Mazer CD, Connelly PW et al. Effect of empagliflozin on erythropoietin levels, iron stores and red blood cell morphology in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Circulation* 2020 Feb 25; 141(8): 704-707.