

JAKÁ JE SITUACE V LÉČBĚ HYPERTENZE U PACIENTŮ S METABOLICKÝM SYNDROMEM?

doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno

Kombinaci klinických a biochemických faktorů, která tvoří metabolický syndrom, je věnována značná pozornost z důvodů jeho vysoké a stále stoupající prevalence v celé populaci i jasné souvislosti syndromu se zvýšeným rizikem onemocnění srdce a cévních mozkových příhod. Prvořadým terapeutickým postupem je úprava životního stylu (změna stravy a fyzické aktivity), ovšem u řady pacientů jsou indikovány i další terapeutické postupy zahrnující farmakologické ovlivnění krevního tlaku, obezity, lipidů a glukózy. Základem léčby hypertenze je blokáda renin-angiotenzinové osy (ACEi, sartany), která často musí být kombinována s dalšími antihypertenzivy, především metabolicky neutrálními.

Klíčová slova: metabolický syndrom, kardiovaskulární riziko, renin angiotenzinová osa, ACEi, sartany, metabolicky neutrální antihypertenziva.

WHAT IS THE SITUATION IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH HYPERTENSION AND METABOLIC SYNDROME?

Combination of clinical and metabolic factors that constitute metabolic syndrome has been explored thoroughly because of its high and constantly increasing prevalence in general population and clear relation of the syndrome to increased prevalence of cardiovascular diseases. The most important intervention is a life style change (dietary and physical activity modification), however in a number of patients further intervention including pharmacotherapy is indicated to influence blood pressure, obesity, lipids and blood sugar. The basic treatment of hypertension includes the blockade of renin-angiotensin system (ACE-inhibitors, sartans), that are frequently combined with other antihypertensive medications preferably metabolically neutral.

Key words: metabolic syndrome, cardiovascular risk, renin-angiotensin system, ACE-inhibitors, sartans, metabolically neutral antihypertensives.

Interní. Med. 2008; 10 (2): 58–61

Metabolický syndrom (MS) se stává celosvětově, zejména však ve vyspělých zemích, jedním z hlavních a stále významnějších zdravotních problémů. Je to dáno jeho narůstajícím zastoupením v populaci v souvislosti s prodlužujícím se věkem a nevhodnou životosprávou (stres, přejídání, nedostatek pohybu, kouření) a prokázaným výrazně negativním vztahem k rozvoji aterosklerózy a ke kardiovaskulární mortalitě a morbiditě.

Odhaduje se, že ve vyspělých zemích je tímto syndromem postiženo asi 25–40% bílé populace (7). Podle české epidemiologické studie MONIKA provedené u populace ve věku 25–64 let (10) se MS vyskytuje u 24,4% žen a u 32% mužů. Přitom diagnostická kritéria pro MS nejsou jednotně unifikována a lze předpokládat jejich další úpravy ve smyslu doplnění a spíše zpřísnění.

Stran kardiovaskulárního rizika bylo prokázáno, že postižení MS mají minimálně 2krát až 3krát vyšší úmrtnost na kardiovaskulární onemocnění, tj. především na ischemickou chorobu srdeční nebo cévní mozkovou příhodu. Přitom jsou známy způsoby účinné prevence vzniku, respektive léčby a prevence následků, metabolického syndromu, které by tak mohly představovat významný zdravotní přínos.

MS je charakterizován kombinací jednotlivých rizikových faktorů (viscerální obezita, změny

glukózového metabolismu, lipidového metabolismu a vyššími hodnotami krevního tlaku).

Definice: NCEP (National Cholesterol Education Program) ATP III (Adult Treatment III). Tři patologické hodnoty z následujících kritérií splňují definici MS (4):

- obvod pasu: muži > 102 cm (94), ženy > 88 cm (80)
- triglyceridy: $\geq 1,7$ mmol/l
- HDL-cholesterol: muži < 1,0, ženy < 1,3 mmol/l
- krevní tlak: $\geq 130/\geq 85$ mm Hg
- glykemie: $\geq 5,6$ mmol/l.

Je charakterizován (5):

- vysokým výskytem ve středním a vyšším věku (30–40%),
- kardiovaskulární morbidita a mortalita je významně vyšší než u jedinců bez MS,
- je zde 3–6krát vyšší riziko vzniku nového diabetes mellitus,
- vyšší riziko vzniku hypertenze.

Často souvisí se subklinickým poškozením cílových orgánů (mikroalbuminurie, snížení glomerulární filtrace) a poškozením cílových orgánů (vyšší tuhostí arterií, hypertrofií levé komory srdeční, diastolickou dysfunkcí a zvětšením levé síně, změnami na karotidách).

MS je také často spojen s vyšší hladinou zánetlivé aktivity (hsCRP), což může dále přispívat k progresi aterosklerózy a působit další zhoršení kardiovaskulárního rizika (5).

Základem léčby vysokého krevního tlaku u pacientů s MS je změna životního stylu. V případě, že nedosáhneme cílových hodnot krevního tlaku (TK), přidáváme farmakologickou léčbu, kde mají přednost antihypertenziva metabolicky neutrální anebo antihypertenziva, jejichž účinek metabolické poruchy zlepšuje.

Nefarmakologická léčba hypertenze v rámci metabolického syndromu (MS)

Základní režimová opatření zůstávají hlavním předpokladem úspěšné prevence kardiovaskulárních onemocnění v rámci MS spojeného s hypertenzí. Patří sem především:

- pravidelná životospráva s respektováním cirkadiálního rytmu a prevence psychického stresu,
- pokles váhy o 7–10% během 6–12 měsíců (snížený kalorický příjem o 500–1 000 kalorií/den),
- racionální, vyvážená a pravidelná střídavá strava – kontrola energetického příjmu, prevence příjmu živočišných tuků a restrikce příjmu soli,
- dostatečná pohybová aktivita, respektive její zvýšení (30 min. denně – střední fyzická zátěž),

- prevence abúzu alkoholu,
- důsledné vyvarování se či zanechání kouření.

Změna životního stylu s pozitivním dopadem je dokumentována například v „Diabetes Prevention Program“, kde prevalence metabolického syndromu poklesla během 3,2 roku při uplatnění režimových opatření z 51 % na 43 %, zatímco v kontrolní skupině se prevalence MS zvýšila z 55 % na 61 % (12).

Farmakologická léčba hypertenze v rámci MS

K léčbě MS obecně přistupujeme tak, že léčíme již vyvinuté rizikové faktory – především hypertenzi, diabetes mellitus, dyslipidemii a obezitu. Volíme takové léky, o kterých je podle „medicíny postavené na důkazech“ známo, že snižují kardiovaskulární riziko, respektive brání progresi DM – to vše s požadavkem na minimální nežádoucí účinky.

Farmakologická léčba krevního tlaku je indikována podle „Společných doporučení českých odborných společností pro Prevenci kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku“ (1) již na hladině tzv. vysokého normálního krevního tlaku, tj. 130–139/85–89 mm Hg. Je to dáno nakupením rizikových faktorů v rámci MS, kdy absolutní kardiovaskulární riziko je na tzv. vysoké hladině významnosti, tj. rovno a více než 5 % v nejbližších 10 letech. Dále je to dáno přítomností DM a již diagnostikovanými známkami poškození cílových orgánů. V případech, kdy absolutní kardiovaskulární riziko posoudíme jako menší, zahajujeme farmakologickou antihypertenzní léčbu až podle výsledku zavedených režimových opatření od opakovaně zvýšené hladiny krevního tlaku 140/90 mm Hg a výše (2).

Cílové hodnoty krevního tlaku při antihypertenzní léčbě v rámci metabolického syndromu jsou stanoveny obecně na dosažení hladiny < 130/80 mm Hg, tj. stejně jako např. u pacientů s manifestním diabetes mellitus 2. typu, respektive obecně pacientům s celkovým kardiovaskulárním rizikem vysokého stupně. Pacienti by měli být edukováni o nutnosti dosažení těchto cílových hodnot krevního tlaku a vedeni k pravidelným domácím kontrolám krevního tlaku.

Volba antihypertenziva u pacienta s metabolickým syndromem

V léčbě hypertenze u osob s MS bychom měli volit antihypertenziva ev. jejich kombinaci podobně jako u nemocných s diabetes mellitus. Inhibitory ACE a sartany by měly být léky první volby u nemocných s MS, neboť kromě snížení krevního tlaku mají příznivý vliv na inzulinovou senzitivitu, zlepšují fibrinolytickou aktivitu a snížením hladin angiotenzinu II tlumí jeho stimulující vliv na sympatický nervový systém. Léčba hypertenze ACE-I vede rovněž ke sniže-

ní výskytu nově vzniklého DM ve srovnání s jinými skupinami antihypertenziv a snížení orgánového poškození. V roce 1998 to byla studie CAPPP, která prokázala, že captopril byl stejně účinný v prevenci kardiovaskulární morbidity a mortality jako diuretika nebo betablokátory. Diabetes mellitus se objevil méně často ve skupině léčené captoprilem (6). Studie STOP Hypertension-2 potvrdila, že u starších osob s hypertenzí jsou inhibitory ACE stejně účinné v prevenci kardiovaskulární morbidity a mortality jako blokátory kalciového kanálu nebo konvenční terapie diuretika nebo betablokátory (3). Studie UKPDS prokázala, že z hlediska mikro- i makrovaskulárních komplikací je pro pacienta důležitější účinná léčba TK než kompenzace diabetu (13). Studie HOPE prokázala výrazný přínos z léčby ramiprilem u diabetiků. Především našla nižší incidenci diabetu v průběhu trvání studie (11). Sartany jsou doporučovány u diabetiků 2. typu jako léky první volby, vzhledem k tomu, že mohou mít kardio-metabolický efekt. Kromě inhibice renin-angiotenzinového systému dokáží zároveň selektivně modifikovat PPAR γ receptory, a tím příznivě ovlivnit i lipidový a glukózový metabolismus podobně jako thiazolidindiony. Blokátory

RAS bychom měli kombinovat s blokátory kalciových kanálů. Ve studii ASCOT se jasně prokázalo, že léčba kombinací novějších antihypertenziv (amlodipin a perindopril) u hypertoniků se středně vysokým kardiovaskulárním rizikem měla lepší účinek na snížení výskytu všech kardiovaskulárních příhod i na celkovou mortalitu oproti léčbě standardními antihypertenzivy (atenolol a thiazidové diuretikum) a významně snížila riziko vzniku nového diabetu (8). Také kombinace inhibitorů ACE s blokátory kalciových kanálů (především non-dihydropyridinového typu) má účinek nejen na snížení TK, ale i na inzulinovou rezistenci. V kombinační terapii s blokátory RAS můžeme také využít nízkou dávku thiazidových diuretik jako druhý nebo třetí lék. Další výhodnou a metabolicky neutrální skupinou antihypertenziv do kombinace jsou 11-imidazolinoví agonisté (rilmenidin, moxonidin).

Jaké je postavení betablokátorů a thiazidových diuretik?

Betablokátorům jako lékům první volby bychom se měli v léčbě MS vyhnout pro jejich vedlejší účinky, především vyšší výskyt nově vzniklého diabetes

Tabulka 1. Vliv hlavních skupin antihypertenziv na metabolickou kontrolu a na ovlivnění inzulinové rezistence vs případné nežádoucí účinky a kontraindikace

léková skupina	metabolická kontrola	vybraná rizika
blokátory AT1	metabolicky příznivé zlepšení inzulinové senzitivity oddálení manifestace DM 2. typu snížení aktivity systému RAS snížení aktivity SNS vazba na PPAR γ receptory (telmisartan)	riziko zhoršení renálních funkcí KI: gravidita hyperkalemie bilaterální stenóza renálních tepen
inhibitory ACE	metabolicky příznivé zlepšení inzulinové senzitivity oddálení manifestace DM 2. typu snížení aktivity systému RAS snížení aktivity SNS	kašel riziko zhoršení renálních funkcí KI: gravidita hyperkalemie bilaterální stenóza renálních tepen
11-imidazolinoví agonisté	metabolicky příznivé zlepšení inzulinové senzitivity snížení aktivity SNS	sucho v ústech
blokátory kalciových kanálů	metabolicky neutrální oddálení manifestace DM 2. typu (verapamil)	periferní otoky KI: (verapamil, diltiazem) místní srdeční selhání AV blokáda II.–III. stupně
betablokátory	metabolicky nepříznivé zhoršení inzulinové senzitivity zhoršení lipidového profilu větší výskyt manifestního DM 2. typu vs „pozitivní“ snížení aktivity SNS astma bronchiale (CHOPN)	zhoršení bronchiální obstrukce erektilní dysfunkce zhoršení ICHDKK KI: AV blokáda II.–III. st.
diuretika (zejména thiazidová vyšší dávky)	metabolicky nepříznivé	posturální hypotenze hypokalemie (thiazidy) KI: dna (thiazidy) renální selhání (thiazidy) hyperkalemie (kalium šetřící)

RAS – renin-angiotenzinový systém, SNS – sympatický nervový systém, ICHDKK – ischemická choroba dolních končetin

mellitus, nepříznivé ovlivnění váhy, ovlivnění inzulinové senzitivity a změny v lipidovém profilu. Avšak tyto účinky jsou minimální nebo zcela chybí při užití betablokátorů s vazodilatačním účinkem, jako jsou carvedilol a nebivolol (5).

Taktéž diuretika vedou k vyššímu výskytu nově vzniklého diabetes mellitus a mají další nepříznivé metabolické účinky, především thiazidová diuretika ve vyšších dávkách. Proto jejich užití jako léku první volby není doporučováno u pacientů s MS.

Bohužel v současné době nemáme větší studie, které by přinesly výsledky o léčbě vysokého krevního tlaku u MS.

Můžeme tedy shrnout, že v současné době je dobře znám dopad určitých typů antihypertenziv na metabolismus sacharidů, potažmo lipidů, a jejich vztah např. k metabolické kontrole při manifestním diabetes mellitus 2. typu. Z tohoto hlediska se jako nejlepší jeví ACE inhibitory, AT₁-blokátory a I1-imi-dazolinové agonisté, které zlepšují inzulinovou senzitivitu. V druhé řadě jsou blokátory kalciových kanálů zejména dihydropyridinového typu, které jsou metabolicky neutrální. Metabolicky nepříznivé je naopak působení betablokátorů a diuretik zejména thiazidových. Je-li jejich použití např. pro určitá přidružená onemocnění přesto žádoucí, je vhodné volit betablokátory ze skupiny kardioselektivních nebo ze skupiny s ISA aktivitou, které zasahují do metabolismu sacharidů a lipidů méně, a diuretika volit nejvýše do kombinace v malých dávkách zejména z kalium šetřících látek nebo metabolicky zřejmě neutrálního indapamidového typu. V případě betablokátorů

kardioselektivního typu lze zejména pro pacienty s ischemickou chorobou srdeční říci, že jejich kardio-protektivní účinek bude většinou nad nežádoucím metabolickým potenciálem převažovat.

Vzhledem k obtížnosti dosažení cílových hodnot je třeba maximálně využívat kombinací terapií, kde základem mají být AT₁-blokátory nebo ACE inhibitory (9).

Závěr

Hypertenzním jedincům s MS by měla být věnována maximální pozornost vzhledem k vysoké prevalenci v populaci, k častému poškození cílových orgánů a zvýšeným markerům zánětlivé aktivity.

Literatura

1. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE Project. *Eur Heart J* 2003; 11: 987–1003.
2. Cifková R, Horký K, Widimský J sr., et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2004. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Vnitř Lék* 2004; 50: 709–722.
3. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338: 1281–1285.
4. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–2497.
5. Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105–1187.
6. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: Captopril Prevention Project (CAPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 611–616.
7. Kereciakes DJ, Willerson JT. Metabolic syndrome epidemic. *Circulation* 2003; 108: 1552–1553.
8. Nadar S, Lim HS, Beevers DG, et al. Lipid lowering in hypertension and heart protection: observation from the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) and the Heart Protection Study. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 815–817.
9. Nevriks J, Souček M. Metabolický syndrom a hypertenze. *Remedia* 2006; 16: 146–151.
10. Pelikanová T. Metabolický syndrom. *Vnitř Lék* 2003; 49: 900–906.
11. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor ramipril on cardiovascular events in high risk patients. *New Engl J Med* 2000; 324: 145–153.
12. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Finnish Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343–1350.
13. UK prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in Type 2 diabetes. UKPDS38. *BMJ* 1998; 317: 703–713.

V péči o tyto pacienty by měla být zdůrazněna nefarmakologická léčba a farmakologická vždy pokud je hodnota krevního tlaku 140/90 mm Hg a vyšší. Lékem první volby jsou blokátory renin-angiotenzinové osy (ACE-I, sartany). Pokud je léčba nedostatečná, je třeba kombinovat tyto léky s blokátory kalciového kanálu, centrálně působícími léky (rilmenidin, moxonidin, urapidil) ev. s malou dávkou thiazidového diuretika.

doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny
Pekářská 53, 656 91 Brno
e-mail: miroslav.soucek@fnusa.cz

Novinky v gastroenterologii a hepatologii / Julius Špičák a kolektiv

Kniha podává podrobný přehled zásadních novinek v daném oboru od základní teorie až po chirurgickou léčbu. Zaměřeným specifickým publikací je značná podrobnost, aktuálnost a důraz na vědecký přístup. Jedná se proto o publikaci vysoce odbornou. Některá z témat dosud nebyla v našich zemích domácími autory systematicky a podrobně zpracována. Takovými tématy jsou například: Genetika alkoholického poškození jater, Kapslová endoskopie, Mukosektomie, Výběr na čekací listinu transplantace jater a Cystická onemocnění pankreatu. Autorský kolektiv je složen z odborníků mladší a střední generace, kteří mají s danou problematikou velkou osobní a prezentační zkušenost. Kniha je určena všem gastroenterologům, hepatologům, všeobecným internistům a chirurgům.

B5, pevná vazba, 442 stran, cena 645 Kč, 965 Sk, kat. číslo 3013

KONTAKT: U Průhonu 22, 170 00 Praha 7, tel.: 220 386 511, 512, 603 262 018, fax: 220 386 400,
www.grada.cz

