

Možnosti farmakoterapie hypertenze u pacientů s metabolickým syndromem

MUDr. Zuzana Stránská

3. interní klinika VFN a 1. LF UK v Praze

Prevalence metabolického syndromu (MS) je díky epidemii obezity na vzestupu. Jednotlivé složky MS se navzájem ovlivňují a společně s hypertenzí potencují riziko kardiovaskulárních onemocnění. V terapii hypertenze u MS by měly být upřednostňovány léky s příznivým metabolickým působením na ostatní složky MS. Farmakologická léčba hypertenze u osob s MS se řídí stejnými pravidly jako u diabetiků. Měla by být zahájena při hodnotě krevního tlaku $\geq 140/90$ mmHg. Přesná cílová hranice u diabetu dosud nebyla stanovena. Většina pacientů vyžaduje k dosažení poklesu pod $140/90$ mmHg kombinační léčbu s důrazem na upřednostnění terapie antihypertenzivy ze skupiny ovlivňující systém renin-angiotensin. V neposlední řadě je pro prognózu pacienta též důležité myslet i na farmakologické ovlivnění všech ostatních složek MS.

Klíčová slova: hypertenze, metabolický syndrom, diabetes mellitus 2. typu, obezita.

Alternatives for the pharmacotherapy of hypertension in patients with metabolic syndrome

Prevalence of metabolic syndrome (MS) is rising as a consequence of obesity epidemic. The components of MS are related to each other and together with hypertension represent a high risk for cardiovascular diseases. Antihypertensive drugs with favorable metabolic effect should be chosen for treatment of hypertension in MS. Treatment of hypertension in patients with MS follows the same rules as in diabetics. Pharmacotherapy is indicated when blood pressure values reach $\geq 140/90$ mmHg. In diabetics, the exact target for blood pressure has not been determined yet. A combination therapy is usually necessary to achieve a decrease of blood pressure under $140/90$ mmHg in patients with diabetes and ACE-I/sartans medication should be preferred. Finally, there is a prognostic relevance to involve the rest components of MS pharmacologically.

Key words: hypertension, metabolic syndrome, type 2 diabetes, obesity.

Interní Med. 2012; 14(6 a 7): 253–256

Úvod

Arteriální hypertenze (AH) je onemocnění velmi významné pro morbiditu a mortalitu populace. Jeho patogeneze je však stále nejasná. Vedle genetických faktorů jde o onemocnění asociované se sníženou fyzickou aktivitou a stárnutím (1). Zejména u žen je pozorován strmější vzestup systolického krevního tlaku v závislosti na věku (2), resp. u postmenopauzálních žen pak krevní tlak stoupá s délkou trvání menopauzy (3). Nepochybně jsou vztahy krevního tlaku k tzv.

metabolickému syndromu (MS) (4) – definice MS viz tabulka 1.

Hypertenze a obezita

Viscerální obezita patří k základním složkám MS a nepochybně se podílí na řízení krevního tlaku. Nadměrný hmotnostní přírůstek může zvyšovat riziko arteriální hypertenze o 65 až 75 % (5). Dále se pak na regulaci krevního tlaku podílejí patofyziologické děje mající s obezitou přímou souvislost. Jedná se o mechanismus aktivace

sympatického nervového systému na jedné straně a retenci sodíku zvýšením zpětné absorpce v ledvinách tubulech na straně druhé spolu se signifikantním vzestupem hladin plazmatického reninu, angiotensinogenu, angiotensinu II a aldosteronu. Svoje uplatnění v podobě zvýšeného potenciálu k poškození cévní stěny mají inzulinová rezistence a subklinický zánět a v neposlední řadě také leptin představuje možné spojení mezi obezitou a vznikem arteriální hypertenze (6, 7). Rovněž některé jiné adipokiny, jako např. angiotensinogen produkovaný tukovou tkání (7) nebo hypoadiponektémie (8) a hypogrelínémie (9), jsou významnými působy v regulaci krevního tlaku u obézních.

Hypertenze a diabetes mellitus 2. typu

Diabetes mellitus 2. typu (DM2) je nejzávažnější komponentou MS (10), přičemž souběh diagnóz DM2 a AH prognózu těchto pacientů dále zhoršuje (11). Studie UKPDS ukázala, že léčba AH je tak jedním z nejvýznamnějších opatření v léčbě diabetu (12). U osob s DM2 je AH častější, a to zejména v ženské populaci (2). Prevalence AH u diabetiků 2. typu je velmi vysoká i při ab-

Tabulka 1. Definice metabolického syndromu navržená Světovou a Evropskou diabetologickou společností (IDF a EASD) z roku 2005. Základní podmínkou je přítomnost abdominální obezity. Obvod pasu musí být nad uvedenou hranici. Tato hranice je přitom odlišná pro některá etnika.

	muži	ženy
Evropa a USA	> 94 cm	> 80 cm
Jižní Asie a Čína	> 90 cm	> 80 cm
Japonsko	> 85 cm	> 90 cm
Přítomnost alespoň 2 ze 4 následujících složek:		
triglyceridy > 1,7 mmol/l		
hypertenze, krevní tlak > 130/85 mmHg		
glykémie > 5,6 mmol/l nebo oGTT ve 2. hodině 7,8–11 mmol/l		
	ženy	muži
HDL-cholesterol	< 1,1 mmol/l	< 0,9 mmol/l

senci mikroalbuminurie (71 %). S průkazem mikroalbuminurie stoupá až na 90 % (10, 13).

Léčba hypertenze u metabolického syndromu

Léčebná opatření AH u pacientů s MS jsou prakticky totožná s postupem farmakologické léčby AH u diabetu. V principu zahrnují nefarmakologická opatření a farmakoterapeutické postupy (11). Dle Evropské společnosti pro hypertenzi má být u diabetiků zahájena léčba hypertenze při hodnotách krevního tlaku $\geq 140/90$ mmHg (14). Tradičně doporučovaná cílová hodnota krevního tlaku u diabetiků $< 130/80$ mmHg (15) oporu v medicíně založenou na důkazech nemá (16) a ukázalo se, že u většiny pacientů je prakticky nedosažitelná. U nemocných s MS a normálním či vyšším normálním krevním tlakem a izolovaným subklinickým orgánovým postižením (hypertrofie levé komory srdeční, zvýšená intimo-mediální tloušťka, vzestup rychlosti pulzové vlny, snížená glomerulární filtrace dle MDRD a mikroalbuminurie či proteinurie) nejsou EBM (Evidence Based Medicine – medicína založená na důkazech) podložená data pro prospěch z léčby antihypertenzivy (17). Pro zahájení antihypertenzní léčby u diabetiků s vyšším normálním krevním tlakem nejsou rovněž dostatečné důkazy. Přesto tento postup lze u diabetiků doporučit opíraje se o důkazy příznivého působení na prevenci zhoršení či dokonce zlepšení orgánového poškození, především pak mikroalbuminurie (11, 17). U diabetiků je často k efektivnímu snížení krevního tlaku nutná kombinovaná farmakologická léčba. Inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu (ACE-I) by měly být pro svůj mimořádný nefroprotektivní efekt vždy součástí (13, 17).

Nefarmakologická léčba

Nefarmakologické postupy jsou součástí léčby všech nemocných s hypertenzí. Jedná se o režimová opatření v podobě zanechání kouření, redukce tělesné hmotnosti u osob s nadváhou a obezitou, zařazení pravidelné fyzické aktivity aerobního typu, omezení konzumace alkoholu a soli včetně medikace podporující retenci sodíku a vody (nesteroidní antiflogistika, sympatomimetika, u citlivých žen kortikoidy a případně steroidní kontraceptiva) (18).

Farmakoterapie

U pacientů s MS je třeba komplexní intervence všech složek MS. Kromě intenzivní farmakoterapie hypertenze je třeba v indikovaných případech správně volit antidiabetickou léčbu,

hypolipidemika s přihlédnutím na reziduální riziko a neopomenout též terapii antiobezity (Xenical Roche, Orlistat Sandoz, Obesimed Forte) (10, 18).

Inhibitory systému renin-angiotensin (inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu, blokátory AT₁-receptoru pro angiotensin II; ACE-inhibitory, AT₁-blokátory/sartany)

ACE-I/sartany jsou léky, které vedle účinku na snižování krevního tlaku působí také významně kardio-, vazo- a renoprotektivně. Mají tudíž nezanedbatelný význam v ovlivnění prognózy pacienta, a proto jsou lékem první volby u nemocných s diabetem (18). Zároveň mají potenciál manifestaci diabetu oddalovat (19). Lze je užívat buď v monoterapii, nebo v kombinaci s jinými antihypertenzivy. Antihypertenzní účinek ACE-I/sartanů se optimálně potencuje kombinací s blokátory kalciového kanálu nebo malou dávkou diuretik. Například ale výsledky studie STAR dokládají, že u pacientů s porušenou glukózovou tolerancí, normálními funkcemi ledvin a hypertenzí snižuje kombinace ACE-I + Ca-blokátor v porovnání s fixní kombinací sartan + diuretikum riziko nově vzniklého diabetu; diuretika tedy pravděpodobně i v kombinaci alterují inzulinovou sekreci či citlivost na inzulin (20). Dle studie BENEDICT u diabetiků s hypertenzí a normoalbuminurií ACE-I v monoterapii či v kombinaci s verapamilem v porovnání s větvi léčenou pouze verapamilem snižují incidenci, resp. zpomalují progresi mikroalbuminurie (21). ACE-I by tak u pacientů s hypertenzí, diabetem a normálními renálními funkcemi měly být v terapii krevního tlaku lékem volby (22). Dle výsledků studie LIFE snižuje losartan oproti atenololu více kardiovaskulární i celkovou mortalitu u nemocných s hypertrofií levé komory srdeční (23). U všech hypertoniků je pak vhodné po zahájení léčby ACE-I/sartany provést kontrolu renálních funkcí a mineralogramu vzhledem k možnosti zhoršení funkcí ledvin v přítomnosti stenózy renální tepny/tepen (11, 18).

Blokátory kalciového kanálu (Ca-blokátory)

Ca-blokátory jsou na rozdíl od ACE-I a diuretik metabolicky neutrální. Jejich antihypertenzní účinek spočívá v navození systémové vazodilatace, čímž zlepšují periferní průtok. Příznivě ovlivňují též regresi hypertrofie levé komory srdeční (18) a v kombinaci s ACE-I i inzulinovou senzitivitu (13).

Diuretika

Diuretika by se u pacientů s MS měla podávat pouze v malých dávkách, při nutnosti trojkombinace antihypertenziv jako lék třetí volby k blokátorům systému renin-angiotensin a Ca-blokátorům. Thiazidová diuretika mohou alterovat metabolismus lipidů a přispívat ke vzniku DM2 (11), u redukovaných malých dávek ale jen s malým rizikem (13). U osob s MS by se v monoterapii či plné dávce jistě podávat neměla (24). Nethiazidová diuretika (metipamid, indapamid) nezasahují do metabolismu lipidů, nealterují glykoregulaci, a lze je tudíž v léčbě hypertenze u diabetu použít (13). V případě vzniku hypokalémie s potenciálně negativním působením na inzulinovou senzitivitu by se dávka diuretika měla snížit a kalium substituuovat (11). Antihypertenzní účinek ACE-I je v kombinaci s malou dávkou thiazidových diuretik či indapamidu jinak velmi dobře potencován (11, 13). Ve studii ADVANCE u pacientů s DM2, u kterých byla ke stávající antihypertenzní terapii přidána fixní kombinace perindopril + indapamid, došlo za průměrnou dobu 4,3 roku k poklesu systolického a diastolického krevního tlaku a ke statisticky signifikantnímu 9% snížení hlavních makro- a mikrovaskulárních příhod včetně smrti (25). Přínos v prevenci vzniku velkých kardiovaskulárních příhod z antihypertenzní léčby malými dávkami chlorthalidonu pro diabetiky s izolovanou systolickou hypertenzí dokládá studie SHEP (26).

Alfablokátory a centrálně působící antihypertenziva

Alfablokátory jsou buď metabolicky neutrální, či dokonce účinkují pozitivně. Pro pacienty s MS jsou vhodné jako čtvrtý či pátý lék do kombinace u těžších forem hypertenze (11). Doxazosin, blokátor periferních alfa-receptorů, zlepšuje parametry diabetické dyslipidémie (zvýšuje HDL-cholesterol, snižuje triglyceridy) (27), zlepšuje inzulinovou senzitivitu (10) a rovněž byl u něj popsán mírný efekt na snižování celkového cholesterolu (24). U centrálně působících látek preferujeme ve stejné pozici jako u alfablokátorů léky II. generace (rilmenidin, moxonidin), neboť v porovnání s preparáty I. generace (α -methyldopa, clonidin, guanfacin) mají menší výskyt vedlejších účinků (11). U rilmenidinu a moxonidinu byl prokázán velmi výrazně pozitivní efekt na inzulinovou senzitivitu (10) a dle studie CAMUS (28) u obézních léčených moxonidinem i statisticky signifikantní hmotnostní úbytek. Zajímavé a pro pacienty s MS jistě

prospěšné je, že pokles hmotnosti a efekt na systolický i diastolický tlak byl v této studii nejvíce vyjádřen u pacientů s nejvyšším stupněm obezity a jen minimálně u nemocných s normální hmotností. To ukazuje, že moxonidin se pro obézní diabetiky i nediabetiky v léčbě hypertenze jistě výrazně hodí.

Beta-blokátory

Je známo, že především neselektivní beta-blokátory (BB) negativně ovlivňují inzulinorezistenci, glykoregulaci (zvyšují glykémii) a diabetickou dyslipidémii (mírně snižují HDL-cholesterol a zvyšují triglyceridy) (11, 13, 18). Je to navozeno kombinací různých mechanismů. Za prvé snížením průtoku v mikrocirkulaci v příčně pruhovaném svalu, což je přímý důsledek neselektivní blokády beta-adrenergických receptorů. Za druhé snížením rychlosti intracelulární eliminace glukózy. Tento mechanismus ale nebyl dosud zcela probádán. Důsledek čisté beta-blokády mohou příznivě modifikovat preparáty s přidatnými vlastnostmi, jež pak nealterují metabolismus glukózy ani lipidový profil. Jedná se např. o simultánní alfa-lytický účinek carvedilolu či vazodilatační působení nebivololu (24). BB však ovlivňují prognózu a jsou plně indikovány u diabetiků se všemi formami ischemické choroby srdeční (11, 18, 24).

Závěr

Prevalence MS je díky epidemii obezity na vzestupu. Jednotlivé složky MS se navzájem ovlivňují a společně s hypertenzí potencují riziko kardiovaskulárních onemocnění. V terapii hypertenze u MS by měly být upřednostňovány léky s příznivým metabolickým působením na ostatní složky MS. Farmakologická léčba AH u osob s MS se řídí stejnými pravidly jako u diabetiků. Měla by být zahájena při hodnotě krevního tlaku $\geq 140/90$ mmHg. Přesná cílová hranice u diabetu dosud nebyla stanovena. Většina pacientů vyžaduje k dosažení poklesu pod $140/90$ mmHg kombinační léčbu s důrazem na upřednostnění terapie antihypertenzivy ze skupiny ovlivňující systém renin-angiotensin. V neposlední řadě

je pro prognózu pacienta důležité též myslet i na farmakologické ovlivnění všech ostatních složek MS.

Literatura

- Lee HY, Oh BH. Aging and arterial stiffness. *Circ J*. 2010 Nov; 74(11): 2257–2262.
- Pinto E. Blood pressure and ageing. *Postgrad Med J*. 2007 Feb; 83(976): 109–114.
- Izumi Y, Matsumoto K, Ozawa Y, Kasamaki Y, Shinno O, Ohta M, et al. Effect of age at menopause on blood pressure in postmenopausal women. *Am J Hypertens*. 2007 Oct; 20(10): 1045–1050.
- Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Casati A, Ronchi I, Quarti-Trevano F, et al. Impact of different definitions of the metabolic syndrome on the prevalence of organ damage, cardiometabolic risk and cardiovascular events. *J Hypertens*. May; 28(5): 999–1006.
- da Silva AA, do Carmo J, Dubinion J, Hall JE. The role of the sympathetic nervous system in obesity-related hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2009 Jun; 11(3): 206–211.
- Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S, Rizos Z, Parati G. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertens Res*. 2010 May; 33(5): 386–393.
- Coatmellec-Taglioni G, Ribiere C. Factors that influence the risk of hypertension in obese individuals. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2003 May; 12(3): 305–308.
- Wang ZV, Scherer PE. Adiponectin, cardiovascular function, and hypertension. *Hypertension*. 2008 Jan; 51(1): 8–14.
- Xu X, Jhun BS, Ha CH, Jin ZG. Molecular mechanisms of ghrelin-mediated endothelial nitric oxide synthase activation. *Endocrinology*. 2008 Aug; 149(8): 4183–4192.
- Svačina Š. Hypertenze při obezitě a diabetu. *Triton* 2007.
- Widimsky J, Jr. [Treatment of hypertension in metabolic syndrome]. *Vnitř Lek*. 2009 Jul-Aug; 55(7–8): 631–635.
- Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998 Sep 12; 317(7160): 703–713.
- Cífková R. Farmakoterapie arteriální hypertenze u pacientů s diabetes mellitus 2. typu. *Remedia* 2012; 22: 14–20.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009 Nov; 27(11): 2121–2158.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003 Dec; 42(6): 1206–1252.
- Zanchetti A, Mancia G, Black HR, Oparil S, Waeber B, Schmieder RE, et al. Facts and fallacies of blood pressure control in recent trials: implications in the management of patients with hypertension. *J Hypertens*. 2009 Apr; 27(4): 673–679.
- Fagard R. Reappraisal of the European guidelines on hypertension management: the European Society of Hyper-

tension Task Force document: a short review. *Pol Arch Med Wewn*. 2010; 120(1–2): 31–35.

- Widimsky J, Jr., Cífková R, Spinar J, Filipovsky J, Grundmann M, Horky K, et al. [Recommended diagnostic and therapeutic approach in arterial hypertension–2007 version. Recommendations of the Czech Hypertension Society]. *Vnitř Lek*. 2008 Jan; 54(1): 101–110, 112, 114–118.
- Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens*. 2006 Jan; 24(1): 3–10.
- Bakris G, Molitch M, Hewkin A, Kipnes M, Sarafidis P, Fakouhi K, et al. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2006 Dec; 29(12): 2592–2597.
- Remuzzi G, Macia M, Ruggerenti P. Prevention and treatment of diabetic renal disease in type 2 diabetes: the BENEDICT study. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Apr; 17(4 Suppl 2): S90–97.
- Ruggerenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2004 Nov 4; 351(19): 1941–1951.
- Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002 Mar 23; 359(9311): 1004–1010.
- Redon J, Cífková R, Narkiewicz K. Hypertension in the metabolic syndrome: summary of the new position statement of the European Society of Hypertension. *Pol Arch Med Wewn*. 2009 Apr; 119(4): 255–260.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Sep 8; 370(9590): 829–840.
- Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA*. 1996 Dec 18; 276(23): 1886–1892.
- Lithell H. Hypertension and hyperlipidemia. A review. *Am J Hypertens*. 1993 Nov; 6(11 Pt 2): 303S–308S.
- Sharma AM, Wagner T, Marsalek P. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study. *J Hum Hypertens*. 2004 Sep; 18(9): 669–675.

Článek přijat redakcí: 2. 5. 2012

Článek přijat k publikaci: 25. 5. 2012

MUDr. Zuzana Stránská

3. interní klinika VFN a 1. LF UK v Praze
U Nemocnice 1, 121 08 Praha 2
zuzana.stranska@vfn.cz

