

Léčba arteriální hypertenze u pacientů s metabolickým syndromem

doc. MUDr. Filip Málek, Ph.D., MBA

Ambulance srdečního selhání a hypertenze, Kardiovaskulární centrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

Metabolický syndrom je definován přítomností několika faktorů, které mají společný patofyziologický základ. Přítomnost metabolického syndromu je spojená s vysokým rizikem fatálních kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních příhod. Prevalence metabolického syndromu je vysoká. Léčba metabolického syndromu je vždy komplexní. Léčba arteriální hypertenze jako součást metabolického syndromu má svá specifika. Jsou preferovány metabolicky neutrální a metabolicky pozitivní léky, zejména ze skupiny inhibitorů renin-angiotenzinového systému. Výhodná je kombinace se statiny pro jejich potenciál snížit riziko kardiovaskulárních příhod. Moderní léčba hypertenze a metabolického syndromu využívá možností fixních lékových kombinací, které zvyšují adhezenci pacientů k terapii.

Klíčová slova: arteriální hypertenze, metabolický syndrom, kardiovaskulární riziko, terapie.

Treating arterial hypertension in patients with metabolic syndrome

Metabolic syndrome is defined by the presence of several factors that share a common pathophysiological basis. The presence of metabolic syndrome is associated with a high risk of fatal cardiovascular and cerebrovascular events. The prevalence of metabolic syndrome is high. The management of metabolic syndrome is always comprehensive. The treatment of arterial hypertension as part of metabolic syndrome has its specific features. Metabolically neutral and metabolically positive drugs are preferred, particularly those of the renin-angiotensin system inhibitor group. A combination with statins is beneficial for their potential to reduce the risk of cardiovascular events. A modern treatment of hypertension and metabolic syndrome utilizes the option of fixed drug combinations that increase patient adherence to therapy.

Key words: arterial hypertension, metabolic syndrome, cardiovascular risk, treatment.

Úvod

Arteriální hypertenze a metabolický syndrom mají těsný vztah. Je to dáno za prvé tím, že arteriální hypertenze (AH) je jedním z diagnostických kritérií metabolického syndromu (MS). Dále se ukazuje, že obě klinické jednotky mají společný patofyziologický základ (1).

MS je definován jako přítomnost tří a více faktorů: zvětšený objem pasu, zvýšená koncentrace triglyceridů, snížená koncentrace HDL cholesterolu, zvýšená lačná glykémie a krevní tlak $\geq 130/85$ (tabulka 1).

Prevalence metabolického syndromu je ve vyspělých zemích vysoká s odhadem 25–40 % populace. V České republice je výskyt MS na zá-

kladě výsledků epidemiologické studie MONICA 24 % u žen a 32 % u mužů ve věku 25–64 let (2).

Již dříve byl znám vztah mezi arteriální hypertenzí a diabetem mellitem, hypertenze je dvakrát častější u diabetiků, než u nediabetiků. Hypertenzi má odhadem 50 % pacientů s diabetem mellitem 2. typu. Již přes 30 let také víme, že společný výskyt arteriální hypertenze (AH) a diabetes mellitus

2. typu (DM2) významně zvyšuje riziko infarktu myokardu a ischemické choroby srdeční (3, 4). Později bylo zjištěno, že vysoké riziko vaskulárních příhod mají jedinci, kteří ještě nemají DM2, ale kombinaci rizikových faktorů, která splňuje kritéria metabolického syndromu.

Společným základem MS je tzv. inzulinová rezistence (IR), která je definována jako snížená

Tab. 1. Definice metabolického syndromu podle Českého institutu metabolického syndromu

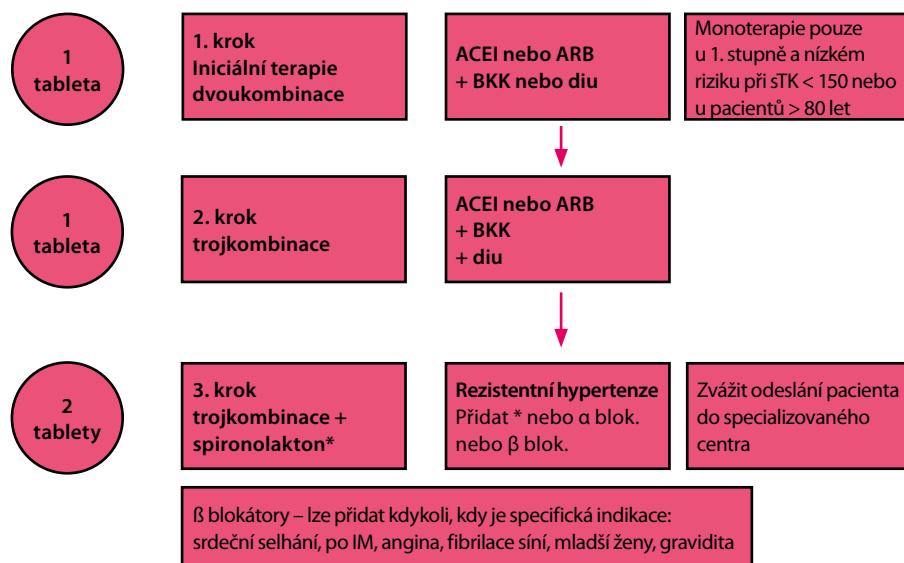
Parametr	Muži	Ženy
Obvod pasu v cm	> 102	> 88
Koncentrace triglyceridů	$\geq 1,7$ mmol/l	
Koncentrace HDL cholesterolu	< 1 mmol/l	< 1,3 mmol/l
Krevní tlak	$\geq 130/85$	
Lačná glykémie	$\geq 5,6$ mmol/l	



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Filip Málek, Ph.D., MBA, Filip.Malek@homolka.cz
Ambulance srdečního selhání a hypertenze, Kardiovaskulární centrum,
Nemocnice Na Homolce, Roentgenova 2, 150 30 Praha 5

Cit. zkr: Med. praxi 2019; 16(1): 23–26
Článek přijat redakcí: 14. 9. 2018
Článek přijat k publikaci: 16. 10. 2018

Obr. 1. Algoritmus léčby hypertenze



Tab. 2. Nefarmakologická léčba hypertenze

Restrikce soli < 5 g denně
Restrikce alkoholu < 14 jednotek/týden (muži), < 8 j./týden (ženy)
Zvýšení spotřeby ovoce, zeleniny, ryb, ořechů, olivového oleje, nízkotučné mléčné výrobky, snížení spotřeby červeného masa
Redukce hmotnosti při BMI > 30 kg/m ² nebo obvodu pasu > 102 cm u mužů nebo > 88 cm u žen, cíle: BMI 20–25 kg/m ² , obvod pasu < 94 cm (muži), < 80 cm (ženy)
Pravidelné cvičení alespoň 30 minut 5–7 dní v týdnu
Odnaučení kouření, odeslání pacienta do poradny
Vyhnout se „binge drinking“ = flámování

schopnost tkání (kosterního svalstva, tukové tkáně a jater) využívat inzulín k vychytávání volné glukózy a k jejímu zpracování na zásobní glykogen. To vede k rozvoji kompenzatorní hyperinzulinemie. Tato hyperinzulinemie však zprostředkovává i další nežádoucí procesy vedoucí k aterogenní dyslipidemii a k hypertenzi (5, 6). MS má zřejmě dědičný základ, uplatňuje se zřejmě více genů, například tzv. kandidátní geny. Byly prokázány polymorfismy v genech pro glykogenovou syntetázu, pro receptor angiotenzinu II, pro receptory PPAR (per-oxisome proliferator activated receptor). Významnou roli v rozvoji arteriální hypertenze při inzulínové rezistenci také hraje retence sodíku v organismu. Ta je prohlubována hyperinzulinemií, zvýšenou sympatoadrenální aktivitou a zintenzivněním Na⁺/Glu-kotransportu v ledvinných tubulech. Na rozvoji hypertenze, ale také aterogeneze, se podílí nekompenzovaná glykemie včetně postprandiální hyperglykemie a hyperinzulinemie.

Hlavní pozornost je věnována úloze renin-angiotenzinového systému (RAS), úloze zvýšené aktivity sympatického nervového systému (SAS) a úloze PPAR-receptorů (7, 8).

Pochopení patofyziologických mechanismů při rozvoji AH a MS má význam pro výběr terapie.

Nefarmakologická opatření v terapii hypertenze u MS

Intenzivní nefarmakologická opatření jsou zásadním principem léčby MS bez ohledu na přítomnost hypertenze. Základem je redukce hmotnosti a zvýšení fyzické aktivity. Přehled nefarmakologických opatření je uveden v tabulce 2 (9).

Farmakoterapie arteriální hypertenze u pacientů s metabolickým syndromem

Výběr léků je pro léčbu AH u MS založen na jejich schopnosti snížit krevní tlak a riziko kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních příhod. K dosažení cílové hodnoty krevního tlaku je nezbytná kombinační léčba až u 75 % nemocných. Kombinační léčba má větší naději na dosažení cílové hodnoty krevního tlaku. Kombinace by měly zahrnovat inhibitor (RAS). Použití fixní kombinace inhibitorů RAAS, a to

zejména inhibitorů enzymu konvertující angiotenzin (ACEI), se opírá opět o vědecké důkazy (10, 11).

Nevícě důkazů pro snížení rizika KV příhod máme pro kombinaci inhibitoru angiotenzin-konvertujícího enzymu perindoprilu a blokátoru kalciového kanálu (BKK) amlodipinu. Srovnání moderní terapie hypertenze kombinací ACEI a blokátoru kalciového kanálu (BKK) s kombinací betablokátoru (atenolol) a diuretika (bendroflumethiazid) bylo cílem studie ASCOT BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm) (12). Kombinace ACEI s BKK snížila významně riziko nového diabetes mellitus (snížení relativního rizika o 30 %).

Přímé porovnání kombinace ACEI s diuretikem a ACEI s blokátorem kalciového kanálu (BKK) u nemocných s arteriální hypertenzí bylo hlavním cílem studie ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through COMBination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) (13). Studie byla předčasně ukončena pro příznivější efekt kombinace ACEI a BKK, přestože oba léčebné postupy snižovaly krevní tlak srovnatelně. Kombinace ACEI a BKK snížila významně i sekundární sledovaný výsledek: kombinace KV mortality, nefatálního infarktu myokardu a nefatální cévní mozkové příhody. Ve studii ACCOMPLISH bylo 40 % pacientů starších 70 let a 60 % zařazených mělo diabetes mellitus. Vysoký počet pacientů s diabetem mellitem a vysoké KV riziko pacientů ve studiích ASCOT a ACCOMPLISH nás opravňuje k využití výsledků obou zásadních studií pro výběr farmakoterapie hypertenze u pacientů s MS.

Při zahájení léčby AH je možné využít algoritmus, který vychází z aktuálních doporučení (obrázek 1) (14).

Diuretika v léčbě hypertenze u MS

U řady pacientů s arteriální hypertenzí (bez ohledu na přidružená onemocnění) nedosáhne dvoukombinací cílové hodnoty krevního tlaku. Namísto je v tomto případě trojkombinace zahrnující ACEI, BKK a diuretikum. U pacientů s MS, kteří mají vysoké riziko rozvoje diabetes mellitus, thiazidová (hydrochlorthiazid) a thiazidům podobná diuretika (indapamid a chlortalidon) mají nepříznivý metabolický efekt tím, že zvyšují inzulínovou rezistenci. Tento efekt je závislý na dávce a může

Tab. 3. Cílové hodnoty TK

Věk roky	Hypertenze	+ DM**	+ CKD	+ CAD	+ CMP/TIA
18–65 sTK mmHg	130 Ne < 120!	130 Ne < 120!	< 140 do 130	130 Ne < 120!	130 Ne < 120!
65–79 sTK mmHG	130–139 *	130–139 *	130–139 *	130–139 *	130–139 *
≥ 80 sTK mmHG	130–139 *	130–139 *	130–139 *	130–139 *	130–139 *
dTK mmHG	70–79	70–79	70–79	70–79	70–79

* Pokud tolerováno! DM – diabetes mellitus; CKD – chronické onemocnění ledvin; CAD – koronární nemoc; CMP/TIA – cévní mozková příhoda nebo tranzistorní ischemická ataka

** platí i pro MS – metabolický syndrom

být snížen účinkem draslíku nebo přidáním kalium-šetřícího diuretika. Pokud nestačí trojkombinace k dosažení cílové hodnoty TK, doporučují aktuální doporučení přidat nízkou dávku spironolaktonu. Účinnost thiazidových a thiazidům podobných diuretik se snižuje u pacientů se sníženou funkcí ledvin (odhad glomerulární filtrace eGFR < 45 ml/min), u pacientů s eGFR < 30 ml/min (0,5 ml/sec) pak tato diuretika nefungují vůbec a je nutné podávat kličkové diuretikum (furosemid) (9, 14).

Betablokátory v léčbě hypertenze u MS

Betablokátory (BB) historicky nebyly považovány za vhodné léky pro léčbu hypertenze u MS pro jejich nepříznivý metabolický efekt. Neselektivní BB zvyšují riziko diabetes mellitus zejména u pacientů s MS. Nové moderní kardioselektivní BB (například bisoprolol) a selektivní BB s vasodilatačním účinkem (např. nebivolol) tyto nepříznivé účinky nemají, a jsou proto

vhodné u pacientů s MS, pokud trojkombinace k dosažení cílových hodnot TK nestačí. BB jsou u pacientů s MS a komorbiditami: angina pectoris, stav po infarktu myokardu (zejména se srdeční dysfunkcí), chronické srdeční selhání nebo chronická fibrilace síní (ke kontrole tepové frekvence) (9, 14).

Závěr

Pacienti s MS mají vysoké riziko vzniku diabetes mellitus a vysoké riziko fatálních kardiovaskulárních příhod. Jejich léčba je vždy komplexní. V léčbě arteriální hypertenze jako součásti MS jsou preferovány ACEI nebo ARB, prakticky vždy je nutná dvojkombinace zahrnující nejlépe BKK ve fixní kombinaci. V případě nutnosti trojkombinace je nutné použít diuretikum, opět nejlépe ve fixní trojkombinaci.

U pacientů jsou v léčbě hypertenze nevhodné neselektivní betablokátory, naopak moderní kardioselektivní betablokátory jsou

vhodné například pro pacienty s MS a ischemickou chorobou srdeční nebo s chronickým srdečním selháním.

Léčba hypertenze u MS má být zahájena u všech pacientů s hodnotou TK > 140 systolického a/nebo > 90 mmHg diastolického tlaku (měřeného v ordinaci lékaře). U pacientů s MS a ICHS je pak léčba vhodná i v pásmu vyššího normálního TK, tj. 130–139 mmHg systolického a 80–89 mmHg diastolického TK. Cílem léčby je snížení TK k 130 mmHg, pokud tolerováno i < 130 mmHg, ne však < 120! Cíl diastolického TK je 70–79 mmHg, ne však < 70 mmHg (20).

Tyto cílové hodnoty jsou identické pro pacienty s diabetes mellitus (tabulka 3).

Součástí komplexní péče o pacienty jsou i režimová a dietní opatření a intervence dyslipidemie, kde nevhodnější jsou statiny. V lipidové části studie ASCOT (ASCOT-LLA) byly kromě dvou léčebných režimů antihypertenzi léčby randomizovaným a dvojitě zaslepeným způsobem srovnávány KV účinky podávání 10 mg atorvastatinu a placebo (15). Při posuzování výsledků studie ASCOT se ukázalo, že kombinovaná terapie založená na amlodipinu a atorvastatinu snižovala relativní riziko vzniku KV příhod o 53 %.

Statiny lze použít ve fixní kombinaci s anti-hypertenzivy, jejich kombinace prokazatelně snižuje riziko KV příhod.

LITERATURA

1. Svobodová Š, Topolčan O. Metabolický syndrom, predikce a prevence. *Interní Med.* 2012; 14(11): 412–414.
2. Cífková R, Bruthans J, Adámková V, et al. Prevalence základních kardiovaskulárních rizikových faktorů v české populaci v letech 2006–2009. *Studie Czech post-MONICA.* *Cor Vasa* 2011; 53: 220–229.
3. Souček M, Řiháček I. Kombinační léčba v rámci metabolického syndromu. *Interní Med.* 2015; 17(2): 64–68.
4. Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardio-vascular Munster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J* 1988; 116: 1713–1724.
5. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–1607.
6. Souček M, Kára T, et al. Klinická patofyziologie hypertenze: genetické pozadí a další obecné mechanismy vzniku hypertenze a diabetes mellitus. Praha, Grada Publishing, 2002.

7. Neve B, Fruchart JC, Staels B. Role of the per-oxisome proliferator-activated receptors (PPAR) in atherosclerosis. *Biochem Pharmacol* 2000; 60: 1245–1250.
8. Souček M, Kára T, et al. Klinická patofyziologie hypertenze: význam ANS v časných stádiích hypertenze. Praha, Grada Publishing, 2002.
9. Widimský J, Filipovský J, Ceral J, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ČSH 2017. *Hypertenze a kardiovaskulární prevence* 2018; 7(Suppl.): 1–19.
10. Gradman AH, Basile JN, Carter BL, Barkis GL. Combination therapy in hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2010; 4(2): 90–98.
11. Patel A and ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcome in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial). *The Lancet* 2007; 370: 829–840.
12. Poulter NR, Peters R, Fletcher AE, et al. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates

- noted in Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet* 2005; 366: 907–913.
13. Jamerson KA, Weber MA, Bakris GL, et al. For the ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus Amlodipin or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High Risk Patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417–2428.
14. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. For The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ESC/ESH 2018. *European Heart Journal* 2018; 39(33): 3021–3104.
15. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes trial: Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicenter randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–1158.