Léčba arteriální hypertenze u pacienta s metabolickým syndromem

prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.
III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Metabolický syndrom je definován jako kombinace obezity, arteriální hypertenze, dyslipidemie, porucha glukózového metabolizmu a dalších odchylek, jejichž společná přítomnost výrazně zvyšuje kardiovaskulární riziko. Léčba arteriální poruchy hypertenze u pacienta s metabolickým syndromem je proto součástí komplexních režimových a léčebných opatření směřujících ke snížení celkového kardiovaskulárního rizika. Z režimových opatření je nezbytné zvýšení fyzické aktivity, redukční dieta s omezením soli a se snahou o snížení hmotnosti a zanechání kouření. Z antihypertenziv preferujeme ACE-inhibitory či blokátory AT1-receptoru v kombinaci s kalciovými blokátory, event. v trojkombinaci s diuretiky či jinými antihypertenzivy. Samozřejmostí by měla být i intenzivní léčba diabetu, dyslipidemie a intervence dalších kardiovaskulárních rizikových faktorů.

Klíčová slova: arteriální hypertenze, metabolický syndrom, inzulinová rezistence, ACE inhibitory, blokátory AT1-receptoru.

Treatment of arterial hypertension in patient with metabolic syndrome

Metabolic syndrome is defined as a combination of obesity, arterial hypertension, dyslipidemia, impaired glucose metabolism and other pathologies that in combination markedly increase cardiovascular risk. The treatment of arterial hypertension in patient with metabolic syndrome is an important part of complex lifestyle and therapeutic measures aiming at lowering total cardiovascular risk. Increased physical activity, hypocaloric diet with sodium restriction and smoking cessation represent an integral part of lifystele measures. Pharmacological treatment of choice are ACE-inhibitors or AT1-receptor blockers in combination with calcium channel blockers combined with other antihypertensive agents such as diuretics, beta-blockers and others, if necessary. Intensive treatment of diabetes, dyslipidemia and the intervention of other cardiovascular risk factors is another important part of complex therapeutic approach.

Key words: arterial hypertension, metabolic syndrome, insulin resistance, ACE inhibitors, AT1-receptor blockers.

Med. praxi 2014; 11(4): 143–146

Úvod

Zvyšující se výskyt obezity, diabetes mellitus 2. typu, arteriální hypertenze a dalších přidružených onemocnění a komplikací představuje jeden z nejvýznamnějších problémů současné mediciny (1). Kombinace obezity, dyslipidemie, arteriální hypertenze a poruchy glukózového metabolizmu (zvýšená glykemie nalačno nebo porušená glukózová tolerance) či přítomnosti diabetes mellitus 2. typu je označována jako metabolický syndrom (2). Přítomnost tohoto syndromu významně zvyšuje kardiovaskulární riziko, které lze pozitivně ovlivnit pouze komplexní intervencí všech uvedených onemocnění. Prevalence metabolického syndromu v České republice je dle dostupných údajů ve věkové skupině 55–64 let 32 % u mužů a 24 % u žen (3). Prevalence samotné arteriální hypertenze u pacientů s nadváhou a obezitou u nemocných nesplňujících současná kritéria metabolického syndromu je pak ještě podstatně vyšší (ve věkové kategorii 55–64 let 72 % u mužů a 65 % u žen). Současná diagnostická kritéria metabolického syndromu používaná v České republice (dle Českého institutu metabolického syndromu) jsou uvedena v tabulce 1.

Rostoucí výskyt metabolického syndromu v České republice, v dalších vyspělých zemích světa, ale nově také například v Číně a Indii je dán kombinací genetické predispozice, snižování fyzické aktivity a relativně snadnou dostupností kaloricky bohaté stravy (4). Dochází tak k chronické převaze energetického příjmu nad energetickým výdejem s následným rozvojem nadváhy a posléze obezity s přidruženými komplikacemi včetně arteriální hypertenze a diabetu 2. typu. V současné době je stále intenzivně diskutováno patofyziologické propojení různých složek metabolického syndromu, přičemž hlavním pojítkem se zdá být přítomnost inzulinové rezistence, které se spolupodílí na vzniku prakticky všech složek metabolického syndromu (5). Obezita vede v důsledku přetížení kapacity adipocytů k ukládání dalších zásobních lipidů, k tzv. ektopickému uložení lipidů a jejích metabolitů zejména ve svalové a jaterní tkáni. Takto ektopicky uložené lipidy interferují s inzulinovou signální kaskádou na postreceptorové úrovni a vedou k rozvoji inzulinové rezistence v těchto tkáních. Inzulinová rezistence je dočasné kompenzována zvýšenou sekrecí inzulinu. Po vyčerpání sekreční rezervy beta-buněk pankreatu však dochází ke zvýšení glykemie a posléze vzniku diabetu 2. typu. Tuková tkáň obézních jedinců je navíc charakterizována zvýšenou infiltrací imunokompetentnímu buňkami (zejména makrofágy) v důsledku zvýšené apoptózy hypertrofických adipocytů, což vede ke změně její endokrinní funkce (6). Tuková tkáň (zejména viscerální) pak produkuje nadměrné množství faktorů s prozánětlivým a inzulinovou rezistenci-indukujícím účinkem (7). Všechny tyto faktory přispívají

Tabulka 1. Diagnostická kritéria metabolického syndromu (dle Českého institutu metabolického syndromu) – diagnostická je přítomnost 3 a více z uvedených faktorů

Obvod pasu	> 102 cm (muži), > 88 cm (ženy)
Koncentrace triglyceridů	≥ 1,7 mmol/l, nebo hypolipidemická léčba
Koncentrace HDL cholesterolu	< 1 mmol/l (muži), < 1,3 mmol/l (ženy)
Hodnota krevního tlaku	≥ 130/85 mm Hg nebo léčená hypertenze
Glykemie nalačno	≥ 5,6 mmol/l nebo porušená glukózová tolerance nebo diabetes mellitus 2. typu

Tabulka 2. Nefarmakologická opatření v léčbě hypertenze (podle (9))

- Snížení tělesné hmotnosti u osob s nadváhou a obezitou
- Omezení soli na příjem kolem 5–6 g/den
- Dostatečná fyzická aktivita (20–45 minut 3–4× týdně)
- Omezení konzumace alkoholu (u mužů do 30 g/den, u žen do 20 g/den)
- Zanechání kouření
- Zvýšení konzumace ovoce (opatrnost nutná u diabetiků) a zeleniny a snížení celkového příjmu tuků, zejména nasycených
- Vynechání nebo omezení léků podporujících retenci sodíku a vody, zvláště nesteroidních antiflogistik, sympatomimetik, kortikoidů, hormonální antikoncepce u citlivých žen

nejen ke vzniku inzulinové rezistence, ale také k progresi dyslipidemie, aterosklerózy a arteriální hypertenze. Významnou roli při vzniku arteriální hypertenze u pacientů s metabolickým syndromem hraje též chronicky zvýšený tonus sympatiku, který může být rovněž z části indukován inzulinovou rezistencí (8).

Diagnostika arteriální hypertenze

Arteriální hypertenze je definována jako opakované zvýšení krevního tlaku ≥ 140/90 mm Hg naměřené minimálně při dvou různých návštěvách (9). Pozornost bychom měli věnovat technice měření krevního tlaku. Zásadní je měřit krevní tlak u sedícího pacienta po 5–10minutovém klidu. Měření by mělo být provedeno 3× a řídit bychom se měli průměrem z 2. a 3. měření. Při prvním vyšetření pacienta by měření mělo být provedeno na obou pažích a následná měření pak vždy na paži s vyšším naměřeným krevním tlakem. U pacientů s podezřením na ortostatickou hypotenzi (starší pacienti, diabetici) bychom měli krevní tlak měřit i vstoje (po 1 minutě vzpřímené polohy). Vzhledem k poměrně častému výskytu syndromu bílého pláště (vyšší naměřené hodnoty v ambulanci lékaře) je pro vedení léčby výhodné využívat i hodnot získaných domácím měřením krevního tlaku pacientem, případně využít možnosti 24hodinové monitorace krevního tlaku (při výrazných diskrepancích mezi domácím měřením a měřením v ordinaci).

Nefarmakologické možnosti ovlivnění arteriální hypertenze u pacienta s metabolickým syndromem

Z výše uvedené etiopatogeneze vzniku metabolického syndromu je zjevné, že optimálním přístupem k ovlivnění arteriální hypertenze i dalších složek metabolického syndromu jsou režimová opatření vedoucí ke zvýšení fyzické aktivity a snížení tělesné hmotnosti. Obecně pacientům doporučujeme ***pravidelnou fyzickou aktivitu aerobního typu*** (obvykle chůzi) v trvání alespoň 30 minut nejméně 4× týdně (9). ***Dieta*** by měla být redukční, s omezením nasycených tuků a soli a v případě diagnózy diabetu též s omezením rychle uvolnitelných sacharidů a slazených nápojů. Samozřejmostí by měl být ***zákaz kouření***. Přehled nefarmakologických opatření v léčbě hypertenze je uveden v tabulce 2.

V praxi je bohužel compliance pacientů k režimovým opatřením nedostatečná a dosáhnout výraznějšího snížení hmotnosti a zlepšení dalších složek metabolického syndromu se daří jen u malého procenta pacientů. Ve většině případů je proto nezbytná farmakologická léčba všech složek metabolického syndromu včetně arteriální hypertenze. Léčba diabetu 2. typu a dyslipidemie není předmětem tohoto článku. Na tomto místě pouze zdůrazníme, že podle nejnovějších doporučení České diabetologické společnosti ***by všichni pacienti s diabetem měli být od počátku léčeni metforminem*** se snahou o dosažení optimální kompenzace co nejdříve po diagnóze. K dosažení optimálních hodnot lipidů bude u většiny pacientů s metabolickým syndromem kromě režimových opatření nutná ***léčba statiny***. U pacientů s těžšími stupni obezity, kde selhávají režimová opatření, bychom měli kromě farmakologických možností zvažovat i využití ***operační léčby obezity*** (tzv. bariatrické chirurgie). Bariatrická chirurgie vede nejen k významnému poklesu hmotnosti, ale také ke zlepšení prakticky všech složek metabolického syndromu. U některých operací k tomuto zlepšení dochází i částečně nezávisle na poklesu hmotnosti přímými, dosud ne zcela objasněnými mechanizmy. Proto je dnes často namísto termínu bariatrická chirurgie používán termín metabolická chirurgie. Pacienti se zvažovanou operační léčbou obezity by měli být optimálně odesláni nejprve ke zkušenému obezitologovi, který je schopen zajistit všechna nutná vyšetření a posoudit vhodnost pacienta k bariatrické léčbě a navrhnout optimální typ výkonu.

Farmakoterapie arteriální hypertenze u pacienta s metabolickým syndromem

Farmakoterapie arteriální hypertenze by u pacienta s metabolickým syndromem měla být vždy součástí komplexních léčebných opatření, jejichž cílem je snížení celkového kardiovaskulárního rizika. Kromě výše popsaných nefarmakologických opatření a vlastní farmakoterapie hypertenze je zásadní dobrá kompenzace diabetu a optimalizace hladin lipidů (10). Pacienti s metabolickým syndromem (zejména je-li již přítomen diabetes) jsou považováni za nemocné s vysokým kardiovaskulárním rizikem, kde při suboptimálních hodnotách lipidů či krevního tlaku rozhodně neváháme s nasazením farmakoterapie (11). Obecně jsou cílové hodnoty krevního tlaku pod 140/90 mmHg, u pacientů s diabetem jsou současné cílové hodnoty nižší – 130/80 mmHg.

Lékem první volby jsou u pacientů s metabolickým syndromem preparáty blokující systém renin-angiotenzin-aldosteron (RAS) – tedy ***ACE-inhibitory*** (ramipril, perindopril a další) nebo ***AT1-blokátory*** (sartany – telmisartan, losartan a další) (9). Jejich výhodou je kromě dobré účinnosti a prokázaného snížení kardiovaskulární morbidity i mortality i mírně pozitivní metabolické působení se zvýšením inzulinové senzitivity a prokázaná nefroprotektivita (12). U pacientů s prokázanou mikroalbuminurií by měl být některý z léků této skupiny v každém případě nasazen. Nejdůležitější kontraindikací této skupiny léků je těhotenství, kdy ani ACE-inhibitory ani sartany nesmějí být podávány.

U řady pacientů zejména s vyššími vstupními hodnotami krevního tlaku je výhodné léčbu začínat již dvojkombinací. U pacientů s metabolickým syndromem je optimální kombinace ACE inhibitoru či sartanu s ***blokátory kalciových kanálů***, které jsou metabolicky neutrální a do kombinace s léky blokujícími RAS dobře komplementární. Třetím lékem do kombinace může být některé z ***thiazidových*** (hydrochlorothiazid) či ***nethiazidových diuretik*** (indapamid, chlortalidon). Nevýhodou diuretik jsou mírně negativní metabolické účinky (vliv na lipidy a glykemii). Proto je obvykle nasazujeme až jako třetí lék do kombinace. U pacientů s arteriální hypertenzí a ischemickou chorobou srdeční je indikována léčba ***beta-blokátory*** (nebivolol, metoprolol, bisoprolol a další). Ty jsou však rovněž spojeny s mírně negativními účinky na lipidy a glykemii.

Při neúčinnosti terapie trojkombinací antihypertenziv přicházejí v úvahu další skupiny antihypertenziv: ***blokátory periferních alfa-receptorů či centrálně působící antihypertenziva*** (moxonidin, rilmenidin), jejichž výhodou je rovněž metabolická neutralita. ***Kličková diuretika*** (furosemid) se jako antihypertenziva využívají pouze u nemocných s výrazně sníženou glomerulární filtrací (pod 0,5 ml/s). ***Antagonisté mineralokortikoidních receptorů*** (spironolakton, eplerenon) mohou být v malých dávkách účinnými antihypertenzivy v kombinaci s jinými preparáty u nemocných s hypertenzí rezistentní na léčbu.

Není-li dlouhodobě účinná léčba 3- a více-kombinací, léků měli bychom zvažovat možnost sekundární hypertenze a v neposlední řadě také non-compliance pacienta. Řada pacientů s vícečetnými lékovými kombinacemi bere léky nesprávně, případně některé, zejména s výraznějšími vedlejšími účinky, úplně vynechává.

Závěr

Léčba arteriální hypertenze u pacienta s metabolickým syndromem je součástí komplexních režimových a léčebných opatření směřujících ke snížení celkového kardiovaskulárního rizika. Nedílnou součástí je zvýšení fyzické aktivity, redukční dieta s omezením soli se snahou o snížení hmotnosti a zanechání kouření. Z antihypertenziv preferujeme ACE-inhibitory či sartany v kombinaci s kalciovými blokátory, event. v trojkombinaci s diuretiky či jinými antihypertenzivy. Samozřejmostí by měla být i intenzivní léčba diabetu a dyslipidemie. U pacientů s těžšími stupni obezity, kde se nám nedaří ani intenzivní farmakoterapií dobře zkompenzovat diabetes a arteriální hypertenzi, může být výhodnou možností chirurgická léčba obezity.

Poděkování: Podporováno RVO-VFN64165.

Literatura

1. O'Rahilly S. Science, medicine, and the future. Non-insulin dependent diabetes mellitus: the gathering storm. BMJ 1997; 314: 955–959.
2. Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. Circulation 2002; 106: 286–268.
3. Svačina S, Owen K. Syndrom inzulínové rezistence. Praha: Triton 2003.
4. Ravussin E, Smith SR. Increased fat intake, impaired fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. Ann N Y Acad Sci 2002; 967: 363–378.
5. Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. European journal of clinical investigation 2002; 32(Suppl 3): 14–23.
6. Bluher M. Adipose tissue dysfunction contributes to obesity related metabolic diseases. Best practice & research 2013; 27: 163–177.
7. Dolinkova M, Dostalova I, Lacinova Z, et al. The endocrine profile of subcutaneous and visceral adipose tissue of obese patients. Molecular and cellular endocrinology 2008; 291: 63–70.
8. Rosolova H. Sympatický nervivý systém a inzulínová rezistence. Vnitřní lékařstvíl 2003; 49: 61–65.
9. Filipovský J, Widimský JJ, Ceral J, et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2012. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Vnitřní lékařství 2012; 58: 785–801.
10. Škrha J, et al. Diabetologie. 1. vydání ed. Praha: Galén 2009.
11. Češka R. Cholesterol a ateroskleróza: léčba hyperlipidémií. Praha: Maxdorf 1999.
12. Scheen AJ. Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the Renin-Angiotensin system. Drugs 2004; 64: 2537–2565.

Článek přijat redakcí: 19. 5. 2014
Článek přijat k publikaci: 3. 6. 2014

prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.
III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08, Praha 2
mhalu@lf1.cuni.cz