Jak léčit obézního hypertonika?

Hana Rosolová

Centrum preventivní kardiologie Univerzita Karlova,
Lékařská fakulta v Plzni a 2. interní klinika Fakultní nemocnice Plzeň

Obezita (nejčastější metabolické onemocnění) a arteriální hypertenze (nejčastější kardiovaskulární choroba) se často vyskytují společně, což přináší velmi vysoké kardiometabolické riziko, tj. riziko aterosklerotických vaskulárních nemocí a diabetu 2. typu. Hypertenze u obézních pacientů je často rezistentní k léčbě, je sůl senzitivní a provázejí ji častěji orgánové komplikace a další onemocnění. Jsou uvedeny společné patofyziologické mechanismy obou chorob, které vedou k rozvoji makro- i mikrovaskulárních komplikací a vyplývají z nich i farmakologické přístupy v léčbě hypertenze u obézních pacientů. Kombinace inhibitoru ACE a metabolicky neutrálního diuretika indapamidu se zdá být vhodná pro zahájení léčby hypertenze u obézního pacienta.

Klíčová slova: arteriální hypertenze, obezita, diuretika, antihypertenzní kombinovaná léčba.

How to treat arterial hypertension in obese patients?

Obesity (the most common metabolic disease) and arterial hypertension (the most common cardiovascular disease) are often occurring together, which brings very high cardiometabolic risk, i.e. risk for atherosclerotic vascular diseases and type 2 diabetes. Hypertension in obese patients is often resistant to drug treatment, represents the salt sensitive hypertension and many organ damages and other diseases are present. The common pathophysiological mechanisms of the both diseases are mentioned. Those mechanisms stimulate the development of macro- and micro-vascular complications and from those mechanisms arise the management of hypertension in obese patients. Combination of ACE inhibitor and metabolically neutral diuretic indapamide seems to be suitable for the pharmacological treatment of hypertension in obese patient.

Key words: arterial hypertension, obesity, diuretics, combined antihypertensive treatment.

Úvod

Arteriální hypertenze (AH) je nejčastější kardiovaskulární (KV) onemocnění a postihuje přibližně 40 % vyspělých populací. V české populaci postihuje cca třetinu žen a polovinu mužů ve věku 25–65 let, přičemž dramaticky narůstá ve vyšších věkových skupinách (1). Téměř 75 % hypertoniků ve vyspělých zemích světa má nadváhu nebo obezitu a téměř každý hypertonik má nějaký další metabolický rizikový faktor. V r. 2015 postihovala obezita definovaná podle body mass indexu (BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ téměř 604 milionů lidí naší planety. Za posledních 10 let se zvýšila prevalence obezity v různých zemích světa o 10–40 % (2). Obezita je často asociována s dalšími chorobami včetně AH. Především abdominální (viscerální) obezita související s inzulinovou rezistencí je spojena s dyslipidemií, poruchou metabolismu glukózy a s vysokým normálním krevním tlakem (TK) nebo AH. Všechny tyto rizikové faktory, resp. onemocnění, souvisejí s rozvojem makrovas-

kulárních poškození, tj. s aterosklerotickými kardiovaskulárními onemocněními (ASKVO), ale i s rozvojem mikrovaskulárních poškození, tj. především s rozvojem nefropatie. Obezita viscerálního typu zvyšuje riziko vzniku steatózy jater a dalších následných hepatopatií a přispívá k rozvoji syndromu obstrukční spánkové apnoe, která se dále podílí na zvyšování TK. Společný výskyt obezity a AH významně zvyšuje riziko vzniku diabetes mellitus 2. typu (DM2), srdečního a renálního selhání, řady maligních nádorů i demence (3).

Patofyziologie obezity a hypertenze

Patofyziologie současně se vyskytující obezity a AH není dosud zcela jasná, i když se intenzivně zkoumá. Ke společným patofyziologickým faktorům patří kromě genetické náchylnosti a nezdravého životního stylu zvýšená aktivita renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS) a sympatického nervového systému (SNS) (4).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.
2. interní klinika FN Plzeň, E. Beneše 13, 305 99 Plzeň

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(8): 490–493
Článek přijat redakcí: 4. 6. 2020
Článek přijat po recenzích: 24. 7. 2020

Komprese ledvin u obézních jedinců, zvýšený intraglomerulární tlak daný konstrikcí vas efferens a zvýšená reabsorpce natria vedoucí k expanzi vaskulárního volumu jsou typické změny, které vedou ke zvyšování TK u obézních pacientů (5). Na retenci natria se podílí vysoká aktivita RAAS, ke které přispívá významně také bílá tuková tkáň a její tkáňový RAAS. Tuková tkáň je po játrech druhým nejčastějším producentem angiotenzinogenu. Kromě tkáňového RAAS se tuková tkáň podílí přímo na produkci aldosteronu i tím, že produkuje faktory stimulující nadledvinky k tvorbě aldosteronu, tzv. mineralokortikoidní releasing faktory, ke kterým patří např. známý hormon tukové tkáně leptin nebo CTRP1 (complement-C1q TNF-related protein 1) (6). Aktivita RAAS prostřednictvím angiotenzinu II stimuluje centrální SNS, který se opět podílí na zvyšování TK. Hypertenze u obézních jedinců je často rezistentní a na této rezistenci se podílí právě zvýšená aktivita centrálního SNS nebo také syndrom obstrukční spánkové apnoe způsobený obezitou. Endotelová dysfunkce je označována za první stadium aterogeneze. Nejen AH, ale i tuková tkáň velmi významně koreluje s rozvojem poruchy endotelu a se zvýšenou produkcí zánětlivých cytokinů (TNF alfa, interleukin 6 aj.). Aldosteron a aktivace mineralokortikoidních receptorů v tukové tkáni (ale i v jiných orgánech) hrají důležitou roli ve stimulaci zánětlivých procesů v endotelu velkých i malých cév (7).

Z epidemiologických studií je známo, že pokles hmotnosti vede k mírnému poklesu TK, a naopak zvýšení hmotnosti vede ke vzestupu TK. Redukce hmotnosti je jedním z cílů doporučené změny životního stylu (úprava diety, zvýšení pohybové aktivity) nejen u obézních, ale i u hypertenzních pacientů. Tento pokles hmotnosti je však relativně malý a není většinou trvalý, protože adherence k doporučeným změnám ve stravování a pohybové aktivitě je velmi nízká. V metaanalýze randomizovaných kontrolovaných studií bylo prokázáno, že změnou životního stylu (dieta a pohyb) vedlo snížení hmotnosti o 5,1 kg ke snížení TK o 4,4/3,6 mmHg (8). Velmi podobných výsledků bylo dosaženo i v naší Plzeňské longitudinální primární preventivní studii ICHS u mužů středního věku v průmyslové populaci (9).

Léčba hypertenze u obézních pacientů

Základem léčby hypertenze i obezity je modifikace životních návyků, resp. změna životního stylu jak u hypertenzních, tak u obézních pacientů. Je doporučeno nekouřit, neboť je velmi dobře známo, že kouření zvyšuje jak riziko ASKVO, tak riziko rozvoje DM2 i častých malignit. V dietě je třeba

omezit především konzumaci alkoholu, kuchyňské soli, sladkostí a tučných jídel obsahujících nasycené mastné kyseliny. Obézní pacient s AH potřebuje k dosažení cílového TK více antihypertenziv než hypertonik bez obezity. Obézní pacient se méně pohybuje a více jí, a tak má vyšší příjem kuchyňské soli, což přispívá ke zvýšené aktivitě SNS i k rezistenci na léčbu antihypertenzivy. Velký distribuční prostor a častější hepatopatie (steatóza jater u obézních) a nefropatie (hyperfiltrace, zhoršená natriureza) jsou dalšími překážkami v účinné léčbě AH u obézních. Chybí však velké prospektivní studie, ve kterých by byli sledováni pacienti s obezitou a AH a ve kterých by se sledovala nejen účinnost léčby, ale i její vliv na nemocnost a úmrtnost. Není ani dostatek studií, které by hledaly vhodné kombinace antihypertenzních léků s různými strategiemi léčby obezity, aby se dosáhlo významného snížení rizika komplikací u obézních pacientů s AH. Proto ani poslední Evropská doporučení pro diagnostiku a léčbu AH z r. 2018 nezmiňují strategii léčby u obézních pacientů, ale odkazují na společné stanovisko Evropských odborných společností pro hypertenzi a studium obezity z r. 2012 (10).

Podle současných doporučených postupů léčby hypertenze se má zahajovat antihypertenzní léčba dvojkombinací léků, a to nejlépe fixní kombinací, aby se zvýšila adherence k léčbě. U obézního hypertonika by se mohla zvolit nejčastější kombinace, tj. inhibitor ACE s blokátorem kalciových kanálů (BKK) nebo kombinace inhibitoru ACE s diuretikem (Schéma 1) (11).

V případě diuretika by se mělo u obézních pacientů, kteří mají řadu metabolických rizikových faktorů a vysoké riziko rozvoje DM2, upřednostnit diuretikum metabolicky neutrální.

Doporučené postupy pro léčbu hypertenze kladou důraz na dosažení cílového TK do 3 měsíců po zahájení farmakoterapie. U obézních pacientů je cílová hodnota TK podobná jako u pacientů bez obezity. U mladších pacientů (do 65 let věku) by měl být cílový TK pod 140/90 a podle tolerance i pod 130/80, zvl. je-li přítomen metabolický syndrom nebo DM, avšak ne pod 120/70 mmHg. U starších pacientů nad 65 let věku záleží na individuální snášenlivosti léčby, systolický TK by měl být spíše mezi 130–139 mmHg a diastolický TK 80–70 mmHg.

Diuretika v léčbě hypertenze

V léčbě arteriální hypertenze se u nás i ve světě nejvíce rozšířil hydrochlorothiazid (HCHT), avšak postupně bylo zjištěno, že jeho anti-

Schéma 1. Návrh vedení antihypertenzní léčby podle doporučených postupů z r. 2018 (upraveno podle citace 11)

hypertenzní účinek je menší než u ostatních antihypertenziv a není dostatečně dlouhodobý. V roce 2011 byla publikována metaanalýza studií hodnotících účinnost HCHT na snížení TK, který byl sledován pomocí ambulantního 24hodinového měření. Studie se účastnilo 1 234 pacientů, kteří byli léčeni HCHT v dávkách 12,5–25 mg. Výsledky metaanalýzy byly poměrně překvapivé: HCHT v monoterapii snižoval systolický i diastolický TK v průměru o 6,5/4,5 mmHg, což bylo ve srovnání s ostatními antihypertenzivy (inhibitory ACE, sartany, β -blokátory, blokátory kalciových kanálů) výrazně méně (12). V epidemiologické studii MR FIT u hypertoniků léčených HCHT bylo zjištěno 6% zvýšení KV mortality, zatímco u hypertoniků léčených chlortalidonem klesla KV mortalita o 58 %. Na základě rozhodnutí etické komise byli nemocní ze skupiny léčené HCHT převedeni na léčbu chlortalidonem, což u nich vedlo ke snížení KV mortality (13). Výsledky této studie potvrdila také její revize provedená v roce 2011, ve které byla pomocí adjustované Coxovy analýzy zjištěna výrazně vyšší pravděpodobnost absence KV příhody při léčbě chlortalidonem ve srovnání s thiazidem (14). Také ve studii Oslo Hypertension Trial se ukázalo, že HCHT byl v asociaci se 4x vyšší KV mortalitou než placebo (15).

Dalším nežádoucím účinkem thiazidových diuretik (v závislosti na dávce) je zhoršení inzulinové rezistence a zvyšování rizika rozvoje diabetu 2. typu v průměru o 30 %, což jistě není žádoucí u hypertoniků s abdominální obezitou, kteří jsou často již v prediabetu a kteří mají i bez léčby 5x vyšší riziko pro rozvoj DM2 než osoby bez metabolického syndromu (16).

Dnes se proto dělí diuretika k léčbě hypertenze na thiazidová diuretika (HCHT) a thiazidům podobná diuretika (chlortalidon, indapamid), která by se měla upřednostňovat při výběru diuretik v léčbě hypertenze u pacientů s dalšími metabolickými rizikovými faktory (17, 1).

Indapamid a ACEi

Indapamid (thiazidům podobné diuretikum) má ze všech diuretik nejmenší saluretický účinek (vyučování natria a vody), a naopak největší vazodilatační účinek (snižuje obsah kalcia v cévní stěně, zvyšuje syntézu vazodilatačních prostaglandinů), neovlivňuje ani lačnou, ani postprandiální glykemii, ani hodnotu glykovaného hemoglobinu (18). Indapamid ve studii PATS významně snížil relativní riziko výskytu fatálních i nefatálních cévních mozkových příhod (CMP) o 29 % (19). Jeho podávání v monoterapii, ale i v kombinaci s inhibitorem ACE perindoprilem ve studii HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial), tj. poslední placebem kontrolované studii u AH, do které byli zařazeni starší nemocní i ve věku nad 80 let s kombinovanou nebo izolovanou systolickou AH, snížilo výskyt fatálních i nefatálních KV příhod i celkovou mortalitu (20). Ani v této studii indapamid neovlivnil metabolické rizikové faktory.

Při léčbě indapamidem v kombinaci s perindoprilem bylo v klinické studii Picxel zaznamenáno významné zmenšení hypertrofie levé komory srdeční (21). Tato kombinace také zlepšuje endoteliální funkci a brání vzniku nové albuminurie (redukce relativního rizika o 21 %; $p = 0,0001$), progresi již přítomné albuminurie (redukce relativního rizika o 16 %; $p = 0,02$) a i progresi nefropatie o 24 % ($p = 0,05$) (22). V sekundární prevenci CMP nebo tranzitorní ischemické ataky mozku byla kombinace perindoprilu a indapamidu lepší v redukci další mozkové příhody ve

Schéma 2. Zjednodušené schéma farmakologické léčby arteriální hypertenze u obézních pacientů s arteriální hypertenzí (zdroj: vlastní)

1.	Fixní dvojkombinace: inhibitor RAAS (inhibitor ACE nebo sartan) + BKK nebo inhibitor ACE (sartan) + diuretikum (nejlépe indapamid)
2.	Fixní trojkombinace: inhibitor RAAS + BKK + indapamid
3.	Trojkombinace inhibitor RAAS + BKK + indapamid + spironolakton (nebo eplerenon) při nesnášenlivosti spironolaktonu či eplerenonu: inhibitor RAAS + BKK + amilorid
4.	Trojkombinace + spironolakton (nebo eplerenon nebo amilorid) + agonista imidazolinových receptorů (moxonidin nebo rilmenidin)

RAAS – renin-angiotenzin-aldosteronový systém
ACE – angiotenzin konvertující enzym
BKK – blokátory kalciových kanálů

srovnání s monoterapií inhibitorem ACE a zároveň pacientům po CMP snížila riziko demence spojené s touto vaskulární příhodou (studie PROGRESS: Perindopril protection against recurrent stroke study) (23).

Perindopril je velmi dobře známý inhibitor ACE s dlouhodobým účinkem, který má široký organoprotektivní účinek, a to jak v prevenci makrovaskulárních, tak i mikrovaskulárních komplikací. Ve studii ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation) vedlo přidání indapamidu a perindoprilu do medikace pacientů s DM2 k významnému poklesu výskytu mikro- i makrovaskulárních komplikací (24). Tato kombinace navíc snižuje i celkovou mortalitu a tento účinek přetrvával i po vysazení této terapie po dalších pět let od ukončení studie ADVANCE (studie ADVANCE-ON). Efekt intenzivní léčby hypertenze u diabetiků 2. typu přetrvával i po léčbě, jako by si jejich organismus pamatoval výhody přidání perindoprilu a indapamidu, a proto se hovoří o tzv. kardiovaskulární paměti (25).

Hypertenze u obézních pacientů je často rezistentní, tj. ani léčba trojkombinací včetně diuretika nevede k dosažení cílových hodnot TK. Čtvrtým lékem by měl být spironolakton (12,5–50 mg za den), o němž je známo ze studie Pathway 2, že je nejúčinnější v léčbě rezistentní hypertenze ve srovnání s placebem a ostatními antihypertenzivy (26). Je také známo, že na spironolakton reagují mnohem lépe obézní hypertonici než neobézní, protože obézní hypertonici mají v organismu daleko vyšší hladinu aldosteronu (viz výše). V případě nesnášenlivosti spironolaktonu je možné použít eplerenon (50–200 mg za den) nebo nahradit tyto inhibitory mineralokortikoidních receptorů kalium šetřícím diuretikem amiloridem v dávce 5–15 mg/den (27).

Pokud je třeba další antihypertenzivum, je možné zvolit do kombinace moxonidin (0,2–0,4 mg za den), který byl prokázán jako velmi účinný v léčbě hypertenze u pacientů s metabolickým syndromem, nadváhou nebo obezitou. Ve studii CAMUS na souboru více než 4 tisíců pacientů léčených svými praktickými lékaři v Německu bylo zjištěno, že přidání moxonidinu v dávce 0,3–0,6 mg za den vedlo po 8 týdnech léčby k průměrnému poklesu TK o 27/14 mmHg (více u obézních pacientů), k poklesu tepové frekvence v průměru o 5 tepů/min a k redukci hmotnosti v průměru o 1,4 kg (opět více u obézních pacientů) (28). U obézních pacientů s AH je samozřejmě možné podle potřeby zařadit i kardioselektivní β -blokátory, které jsou indikovány do kombinací především u pacientů s velmi vysokou tepovou frekvencí nebo dalšími kardiovaskulárními onemocněními (např. tachyarytmie, ischemická choroba srdeční apod.).

Závěr

Podle současných znalostí o patofyziologii společného výskytu AH a obezity je vhodné zahájit u obézních hypertoniků včas nefarmakologickou i farmakologickou léčbu. Při výběru antihypertenziv je třeba vzít v úvahu častý výskyt rizikových faktorů souvisejících s inzulinovou rezistencí, tj. s metabolickým syndromem, prediabetem, event. i DM2. Podle dosud provedených studií je kombinace inhibitoru ACE a me-

tabolicky neutrálního diuretika indapamidu velmi vhodná, účinná, kardio- i nefroprotektivní kombinace. Pokud ani trojkombinace léků (inhibitor ACE + BKK + diuretikum) nevede k dostatečnému snížení TK, měly by se přidat inhibitory mineralokortikoidních receptorů (spironolakton nebo eplerenon), případně při jejich nesnášenlivosti amilorid nebo stimulant imidazolinových receptorů moxonidin či rilmenidin (Schéma 2).

LITERATURA

1. Widimský J, Filipovský J, Ceral J, et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2017. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Hypertenze a KV prevence 2018, S1-S22.
2. The GBD 2015 Obesity Collaborators. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *NEJM* 2017; 377: 13–27.
3. Must A, Spadamo J, Coakley EH, et al. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1992; 282: 1523–1529.
4. Schütten M, Houben A, deLeeuw P, et al. The link between adipose tissue renin-angiotensin-aldosterone system signaling and obesity-associated hypertension. *Physiology* 2017; 32: 197–209.
5. Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension. *Pharmacol Res* 2017; 122: 1–7.
6. Schütten M, Houben A, deLeeuw P, et al. The link between adipose tissue renin-angiotensin-aldosterone system signaling and obesity-associated hypertension. *Physiology* 2017; 32: 197–209.
7. Kawarazaki W, Fujita T. The role of aldosterone in obesity related hypertension. *Amer J Hypertens* 2016; 29: 415–423.
8. Neter JE, Stam BE, Kok FJ et al. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2003; 42(5): 878–884.
9. Rosolová H. Longitudinální primárně preventivní studie ICHS u mužů středního věku v průmyslové populaci. Kandidátská dizertační práce, Plzeň 1990.
10. Jordan J, et al. Joint statement of the EASO a ESH 2012; 30: 1047.
11. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society. *European Heart Journal* (2018); doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
12. Messerli FH, Makani H, Benjo A, et al. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57: 590–600.
13. MRFIT investigators. Mortality after 10 1/2 years for hypertensive participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Circulation*. 1990; 82(5): 1616–1628.
14. Dorsch MP, Gillespie BW, Erickson SR et al: Chlorthalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: A retrospective cohort analysis. *Hypertension* 2011; 57: 689–694.
15. Leren P, Helgeland A. Oslo Hypertension Study. *Drugs* 1986; 31(1): 41–45.
16. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension*. 2004; 43: 963–969.
17. Roush GC, Sica DA: Diuretics for hypertension: A review and update. *Amer J Hypertens* 2016; 29: 1130–1137.
18. Raggi U, Palumbo P, Moro B, et al. Indapamide in the treatment of hypertension in non-insulin-dependent diabetes. *Hypertension* 1985; 7: 157–160.
19. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study *Clin Med J* 1995; 108: 710–715.
20. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887–1898.
21. Dahlöf B, Gosse P, Guéret P, et al. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study. *Hypertens*. 2005 Nov;23(11):2063-70.
22. De Galan BE, Perkovic V, Ninomiya T, et al. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Apr;20(4):883-92.
23. PROGRESS Collaborative Group: Randomised trial of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen among 6 105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *LANCET* 2001;358:1033-1041.
24. ADVANCE Collaborative Group. 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; 370: 829–840.
25. Zoungas S, et al.: Follow-up of blood pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, doi: 10.1056/NEJMoal1407963.
26. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015;386:2059-2068.
27. Widimský J, Filipovský J, Ceral J, et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2017. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Hypertenze a KV prevence 2018, S1-S22.
28. Sharma AM, Wagner T, Marsalek P. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study (CAMUS). *Journal of Human Hypertension* 2004;18:669-675.