

Léčba hypertenze u metabolického syndromu

J. Widimský jr.

Centrum pro hypertenzi III. interní kliniky 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Souhrn: Arteriální hypertenze je u metabolického syndromu (MS) velmi častá. V článku jsou uvedeny základní léčebné principy vysokého krevního tlaku, mezi které patří nefarmakologická léčba, zvláště snížení tělesné hmotnosti. Cílová hodnota TK je $\leq 130/80$ mm Hg. Blokáda systému renin-angiotenzin (ACE inhibitory nebo AT_1 -blokátory) je preferovaná, ale ve většině případů je nezbytné podávat kombinaci léčby. Vhodnou dvojkombinaci antihypertenziv představuje ACE inhibitor/ AT_1 -blokátor + blokátor kalciových kanálů.

Klíčová slova: metabolický syndrom – hypertenze – léčba

Treatment of hypertension in metabolic syndrome

Summary: Hypertension in metabolic syndrome is common. Basic principles of therapeutic approach like decrease of body weight are discussed. Goal blood pressure levels are $\leq 130/80$ mm Hg. ACE-inhibitors/ AT_1 -blockers are considered drugs of choice. In most cases it is necessary to combine at least two drugs. Preferred combination is ACE-inhibitor/ AT_1 -blocker + calcium channel blocker.

Key words: metabolic syndrome – hypertension – treatment

Úvod

Arteriální hypertenze je nejčastějším kardiovaskulárním onemocněním, jehož prevalence u dospělých osob se v civilizovaných zemích pohybuje mezi 30 a 50 %. Arteriální hypertenze (AH) je spolu s diabetes mellitus, hyperlipidemií, kouřením a pozitivní rodinnou anamnézou jedním z nejdůležitějších rizikových faktorů aterosklerózy. Z klinické praxe i z epidemiologických studií je známo, že se u nemocných s AH vyskytují často další rizikové faktory pro aterosklerózu, jako je hyperlipidemie, diabetes mellitus 2. typu, obezita a inzulinová rezistence (IR) [1]. Při vzniku IR dochází ke kompenzatorní hyperinzulinemii, která je v asociaci se vznikem rizikových faktorů typu zvýšené hladiny triglyceridů (TG), nízké hladiny HDL-cholesterolu a vyššího krevního tlaku (TK). Tento cluster rizikových faktorů byl v roce 1988 označen G. M. Reavenem jako metabolický syndrom X [2]. Později se tento cluster rizikových faktorů rozšiřoval o další rizikové faktory, jako je např. vyšší hladina kyseliny močové, vyšší hladina inhibitoru 1 pro aktivátor plazminogenu (PAI-1), abdominální obezita, albuminurie, zvýšená hladina C-reaktivního

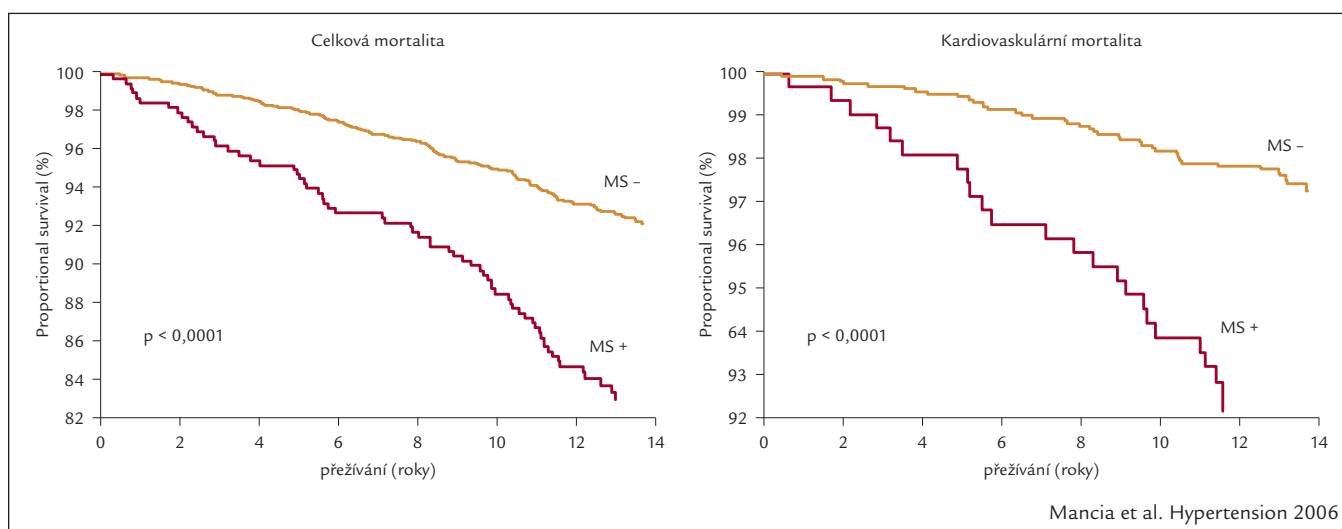
proteinu (CRP), porušená glukózová tolerance, snížená hladina plazmatického magnézia aj. [3]. V literatuře existují různé definice metabolického syndromu (tab. 1), což vede k nejistotě a problémům při zjišťování jeho skutečné prevalence. Nejčastěji je

přijímána definice metabolického syndromu dle kritérií ATPIII [4].

Díky nejistotě v definici, patogenetice a pojmu metabolického syndromu jako samostatného onemocnění je význam tohoto onemocnění některými autory v poslední době

Tab. 1. Různé definice metabolického syndromu.

ATP III		AHA diagnóza v případě přítomnosti ≥ 3 rizikových faktorů	
Rizikové faktory	Definice	Rizikový faktor	Definice
abdominální obezita		abdominální obezita	
muži	> 102 cm	muži	> 102 cm
ženy	> 88 cm	ženy	> 88 cm
triglyceridy	≥ 150 mg/dl	triglyceridy	≥ 150 mg/dl
HDL-cholesterol		HDL-cholesterol	
muži	< 40 mg/dl	muži	< 40 mg/dl
ženy	< 50 mg/dl	ženy	< 50 mg/dl
krevní tlak	$\geq 130 / \geq 85$ mmHg	krevní tlak	$\geq 130 / \geq 85$ mmHg
glykemie nalačno	≥ 110 mg/dl	glykemie nalačno	≥ 100 mg/dl
IDF			
vyšší obvod pasu + kterýkoliv z dalších RF:			
triglyceridy		≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l)*	
HDL-cholesterol*		muži < 40 mg/dl (1,0 mmol/l)	
		ženy < 50 mg/dl (1,3 mmol/l)	
krevní tlak		$\geq 130 / \geq 85$ mmHg*	
		* nebo specifická léčba HT či DM	
glykemie nalačno		≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l) nebo diabetes	



Obr. 1. Celková a kardiovaskulární mortalita u osob s metabolickým syndromem a bez něj.

zpochybňován [5]. Z klinického pohledu je však zřejmé, že pojem metabolický syndrom odpovídá značnému počtu našich nemocných, navíc nám tento syndrom zdůrazňuje nutnost komplexního přístupu k léčebné intervenci různých často asociovaných rizikových faktorů. U metabolického syndromu je výrazně zvýšená celková i kardiovaskulární mortalita (obr. 1), a tak bychom této patologické situaci měli věnovat v klinické praxi velkou pozornost.

Prevalence metabolického syndromu stoupá s věkem a pohybuje se kolem 20–35 %. Díky stoupajícímu výskytu obezity a diabetes mellitus 2. typu narůstá v poslední době i výskyt metabolického syndromu.

Metabolický syndrom a hypertenze

Hypertenze v rámci metabolického syndromu je dosti častá (prevalence 60–70 %), bývá středně těžká až těžká, často poměrně obtížně ovlivnitelná. Možné příčiny zhoršené kontroly hypertenze u metabolického syndromu jsou sumarizovány v tab. 2.

Benefit farmakologické léčby hypertenze u metabolického syndromu

Benefit dlouhodobé antihypertenzní léčby u hypertenze u metabolického syndromu je obtížné posoudit s ohle-

dem na absenci větších prospektivních studií. V praxi se tak opíráme o data na populaci nemocných s diabetes mellitus 2. typu, kde je současný metabolický syndrom velmi častý. Studie U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) je jednou z největších provedených klinických studií u diabetes mellitus 2. typu. V této studii intenzivnější léčba hypertenze (dosažený TK 144/82 mm Hg) vedla k významnějšímu ovlivnění rizika kardiovaskulárních příhod včetně redukce výskytu makro- i mikrovaskulárních komplikací ve srovnání s méně razantní léčbou (dosažený TK 154/87 mm Hg) [6].

Snížení diastolického krevního tlaku z 90 na 80 mm Hg ve studii Hypertension Optimal Treatment (HOT) redukovalo incidenci hlavních kardiovaskulárních příhod (infarkty myokardu, cévní mozkové příhody) o 50 % [7].

Multicentrická studie ADVANCE prokázala, že přidání fixní kombinace (perindopril – indapamid) ke stávající antihypertenzní terapii u diabe-

tiků 2. typu snižuje krevní tlak v průměru o 5,6/2,2 mm Hg [8] a vede k signifikantnímu snížení hlavních makro- i mikrovaskulárních příhod o 9 %. Průměrné hodnoty krevního tlaku byly v průběhu studie významně nižší u nemocných léčených fixní kombinací ve srovnání s placebovou skupinou (140,3 vs 134,7 mm Hg pro systolický tlak, $p \leq 0,001$ a 77,0 vs 74,8 mm Hg pro diastolický krevní tlak, $p \leq 0,001$). Studie ADVANCE je první mortalitní studií využívající fixní kombinaci dvou antihypertenziv. Zajímavá data nám poskytuje recentní studie ACCOMPLISH [9], které se zúčastnilo celkem 11 400 osob s arteriální hypertenzí, které ve značné míře odpovídaly kritériím metabolického syndromu s ohledem na vysoké procento obezity a diabetes mellitus 2. typu. V této studii byly srovnávány dvě modalita kombinační léčby hypertenze: ACE inhibitor benazepril s thiazidovým diuretikem a ACE inhibitor benazepril s blokátorem kalciových kanálů

Tab. 2. Příčiny zhoršené kontroly hypertenze u metabolického syndromu.

- obezita
- inzulinová rezistence
- renální poškození (nefroskleróza, glomeruloskleróza)
- vyšší aktivita SNS
- obstrukční spánková apnoe
- zhoršená compliance – velký počet léků

(BKK) amlodipinem. Ačkoliv nebyly mezi oběma léčebnými rameny významné rozdíly krevního tlaku, kombinace založená na ACE inhibitoru a BKK vedla k významnému snížení rizika kardiovaskulární morbidit/mortality o 20% ($p \leq 0,0002$). Je však třeba konstatovat, že značná část nemocných užívala nejméně trojkombinaci antihypertenziv.

Kdy iniciovat antihypertenzní terapii u metabolického syndromu?

Základním problémem je nedostatek intervenčních studií cílených na tuto populaci.

Prahové hodnoty pro zahajování léčby jsou dle recentních doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi (ESH Newsletter [10]) u osob bez současného diabetes mellitus 130/85 mm Hg.

Léčba by měla být zahájena nejprve nefarmakologickými opatřeními dle evropských a českých doporučení [11,12]. Farmakologická léčba hypertenze u metabolického syndromu je indikována, kdykoliv je hodnota systolického TK ≥ 140 mm Hg a/nebo diastolického TK ≥ 90 mm Hg [10]. V případě přítomnosti diabetes mellitus je indikována farmakologická léčba hypertenze již při hodnotách systolického TK nad 130 mm Hg a/nebo diastolického TK nad 85 mm Hg.

Cílové hodnoty TK jsou u metabolického syndromu s diabetes mellitus nebo i bez něj stejné ve shodě s dřívějšími doporučeními, tj. pod 130/80 mm Hg [10].

Je však třeba konstatovat, že splnění tohoto cíle je nejen v mortalitních studiích, ale zejména v klinické praxi málokdy dosahováno.

Farmakologická léčba hypertenze u metabolického syndromu

Základní principy léčby jsou sumarizovány dle guidelines [11,12] v tab. 3. Léčebná opatření jsou téměř totožná s postupem léčby hypertenze u diabetes mellitus.

Tab. 3. Léčba hypertenze u metabolického syndromu.

- nefarmakologická opatření, zvláště snížení hmotnosti a ↓ příjem Na
- cílová hodnota TK < 130/80 mm Hg
- antihypertenzní léčba vhodná u hypertenze i vysokého normálního TK
- blokáda systému renin-angiotenzin (ACE inhibitory nebo AT₁-blokátory) je preferovaná
- často nutná kombinační terapie
- mikroalbuminurie je indikací pro terapii (blokátor RAS) bez ohledu hodnoty TK
- komplexní intervence všech RF včetně podávání statinů

Výběr antihypertenziv Monoterapie

Dle současných doporučení jsou ve farmakologické léčbě hypertenze u metabolického syndromu upřednostňovány blokátory systému renin-angiotenzin, tedy ACE inhibitory a AT₁-blokátory (sartany) [10–12]. Pro obě tyto třídy antihypertenziv máme dostatek dokladů o snížení kardiovaskulárního rizika pro diabetiky (např. studie LIFE či BENEDICT) [13,14]. Léčba ACEI/sartany vede k prevenci vzniku mikroalbuminurie a k významné redukci jejího vzniku. Při zahajování této léčby je nezbytné monitorovat mineralogram a renální funkce s ohledem na možnost zhoršení renálních funkcí v případě přítomnosti stenózy renální/renálních tepen. Blokátory systému renin-angiotenzin (ACE inhibitory i sartany) mají navíc výhodu ve svém příznivém metabolickém působení s následným snížením rizika nově vzniklého diabetes mellitus [13,15,16]. Beta-blokátory a thiazidová diuretika mají potenciálně diabetogenní působení, a tak by neměly být ve farmakologické léčbě hypertenze u diabetes mellitus preferovány [10–12]. Blokátory kalciových kanálů jsou považovány za metabolicky neutrální, ale ve srovnání s diuretiky a beta-blokátory snižují rovněž riziko nových případů diabetes mellitus, i když v menší míře ve srovnání s blokátory systému renin-angiotenzin.

Blokátory kalciových kanálů vedou u izolované systolické hypertenze a diabetes mellitus k významné re-

dukci rizika kardiovaskulárních příhod (studie SYST-EUR) [17].

Při volbě konkrétního preparátu je vhodné přihlížet i k event. přítomnosti inzulinové rezistence (zejména u diabetes mellitus v rámci metabolického syndromu), která může být negativně ovlivněna podáváním diuretik a beta-blokátorů (neselektivních, v menší míře kardiaselektivních). Kalciové blokátory inzulinovou rezistenci neovlivňují. Naopak inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE inhibitory) a blokátory angiotenzinových receptorů typu 1 (AT₁-blokátory) mohou inzulinovou senzitivitu zlepšovat.

Kombinační terapie

V klinické praxi však jen v menšině případů (asi u 20%) vystačíme s monoterapií hypertenze, a proto je mnohdy nezbytné iniciovat kombinační léčbu. Pro dvojkombinaci antihypertenziv je výhodné doplnit léčbu blokátory systému renin-angiotenzin o blokátory kalciových kanálů (BKK). Podle výsledků studie STAR [18] je metabolicky výhodnější kombinace ACE inhibitor/blokátor kalciových kanálů ve srovnání s terapií sartany a diuretiky. Ve studii ADVANCE se osvědčila i fixní kombinace ACE inhibitor/indapamid přidaná ke standardní antihypertenzní léčbě [8]. Diuretika je vhodné u diabetes mellitus podávat jen v kombinační léčbě v nižších dávkách za častějších kontrol mineralogramu a v případě vzniku hypokalemie potenciálně přispívající k inzulinorezistenci snížit dávku diuretik a/nebo substituuovat hypokalemii.

Dvojkombinace beta-blokátor a diuretikum by neměla být základem antihypertenzní léčby metabolického syndromu s ohledem na možnou potenciaci diabetogenního působení obou složek.

V případě nutnosti podávání trojkombinací antihypertenziv je vhodné jako třetí lék k blokátorům systému renin-angiotenzin a BKK přidat malou dávku indapamidu anebo thiazidu s ohledem na jeho významný aditivní antihypertenzní účinek.

Beta-blokátory jsou dle posledních doporučení [10–12] nevhodné u porušené glukózové tolerance díky potenciálnímu zhoršení inzulínové senzitivity a zvýšenému riziku vzniku diabetes mellitus. Jsou však výhodné v kombináčn léčbě u nemocných se současnou ischemickou chorobou srdeční, kde naopak mohou příznivě ovlivňovat kardiovaskulární riziko.

U těžších forem hypertenze u diabetes mellitus s metabolickým syndromem se osvědčuje ve vícekombinaci i podávání centrálně působících látek s ohledem na předpokládanou aktivaci centrálního sympatického nervového systému. Výhodný je i neutrální metabolický efekt (týká se zejména II. generace). V terapii hypertenze v této skupině preferujeme látky II. generace (rilmenidin, moxonidin), které mají nižší výskyt vedlejších účinků ve srovnání s I. generací (α -methyldopa, clonidin, guanfacin). Alfa-blokátory je možné rovněž přidat do kombináčn léčby hypertenze u diabetu v případě závažnější hypertenze, neboť tyto látky jsou metabolicky neutrální.

Nově vzniklý diabetes mellitus, antihypertenzní léčba a kardiovaskulární riziko

Zdá se, že látky interferující s renin-angiotenzinovým systémem (ACE inhibitory a AT_1 -blokátory) mohou snižovat riziko nově vzniklého diabetes mellitus, což by mohlo být výhodné u nemocných s metabolickým syndromem a s porušenou glukózovou tolerancí. Naopak používání beta-blo-

kátorů a thiazidových diuretik zvyšuje riziko vzniku diabetes mellitus. Nepanuje však jednoznačný konsenzus, zdali tyto vedlejší účinky mají nepříznivý klinický dopad na výskyt kardiovaskulárních příhod, neboť ve studii ALLHAT došlo k porovnatelnému snížení kardiovaskulárních příhod ve všech třech léčebných větvích (ACE inhibitory, blokátory kalciových kanálů, diuretika) [19].

K opačnému závěru však dospěli italští autoři v longitudinálním sledování téměř 800 hypertoniků. Vznik nového diabetes mellitus v průběhu antihypertenzní léčby představoval signifikantně vyšší kardiovaskulární riziko [20]. K podobným závěrům dospěla i nedávná dlouhodobá (28 let sledování) skandinávská studie, která vyhodnocovala riziko kardiovaskulárních příhod ve vztahu k nově vzniklému diabetes mellitus v průběhu antihypertenzní léčby [21]. Nově vzniklý diabetes mellitus měl v této studii signifikantní vztah k vyššímu riziku cévních mozkových příhod, infarktů myokardu i celkové mortality [21].

Závěr

Arteriální hypertenze je u metabolického syndromu velmi častá a dále zvyšuje kardiovaskulární riziko. Základem farmakologické léčby hypertenze u metabolického syndromu jsou blokátory systému renin-angiotenzin (ACEI anebo sartany). Ve většině případů je nutné podávat kombináčn terapii. Vhodnou dvojkombinaci představuje kombinace ACE inhibitoru/sartanu s blokátory kalciových kanálů. Nově vzniklý diabetes mellitus v průběhu antihypertenzní léčby dále zvyšuje kardiovaskulární riziko.

Literatura

1. Kannel WB. Influence of multiple risk factors on the hazard of hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16: 353–357.
2. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–1607.
3. Reaven GM. Syndrome X 6 years later. *J Intern Med* 1996; 236: 13–22.

4. National cholesterol Education Program III (NCEP III) – Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III). *Circulation* 2002; 106: 3143–3421.

5. Kahn R. Metabolic syndrome: is it a syndrome? Does it matter? *Circulation* 2007; 115: 1806–1810.

6. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998; 317: 703–713.

7. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effect of intensive blood pressure lowering and low dose of aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762.

8. 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: 804–805.

9. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417–2428.

10. Redon J. The metabolic syndrome in hypertension. *European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management* 2009; 10: 38.

11. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. Guidelines Committee. *J Hypertens* 2007; 25: 1105–1187.

12. Widimský J jr., Cífková R, Špinar J et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2007. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Cor Vasa* 2008; 50: K5–K22.

13. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlhof B 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; 359: 1004–1010.

14. Remuzzi G, Macia M, Ruggenenti P. Prevention and treatment of diabetic renal disease in type 2 diabetes: the BENEDICT study. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (4 Suppl 2): S90–S97.

15. Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al for The Heart Outcomes Prevention Evaluation study investigators. Effects of an angiotensin converting-enzyme inhibitor, rami-

pril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–153.

16. Lithell H, Hansson L, Skoog I et al. The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE): principal results of a randomised double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875–886.

17. Staessen JA, Thijs L, Fagard R et al. Effects of immediate versus delayed antihypertensive therapy outcome in the Systolic Hypertension in Europe Trial. *J of Hypertension* 2004; 22: 847–857.

18. Bakris G, Molitch M, Hewkin A et al. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29: 2592–2597.

19. Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC et al. Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration and normoglycemia: ALLHAT study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1401–1409.

20. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F et al. Adverse prognostic significance of new

diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension* 2004; 43: 963–969.

21. Almgren T, Wilhelmsen L, Samuelsson O et al. Diabetes in treated hypertension is common and carries a high cardiovascular risk: results from a 28-year follow-up. *J Hypertens* 2007; 25: 1311–1317.

prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.

www.vfn.cz

e-mail: jwidi@lf1.cuni.cz

Doručeno do redakce: 23. 6. 2009

www.geriatrickarevue.cz