Účinná a bezpečná terapie arteriální hypertenze u obézního pacienta s metabolickým syndromem

Iva Prokopová

Oddělení klinické farmacie, Ústavní lékárna IKEM, Praha

Se šířící se epidemií obezity se v praxi stále častěji setkáváme s nárůstem arteriální hypertenze, mnohdy rezistentní na běžnou terapii. Obezita je onemocnění, které samo o sobě snižuje účinek antihypertenziv, zároveň je provázena patologickými stavy, které k arteriální hypertenzi vedou. Popisovány jsou nejčastěji zvýšená aktivita sympatiku, ovlivnění systému renin-angiotenzin-aldosteron, hyperinzulinemie a hyperleptinemie. Tyto skutečnosti by měly být zahrnuty do volby nejvhodnějšího typu antihypertenziva. Vzhledem k farmakokinetickým změnám u obézních pacientů bývá nutné užití vyšších dávek antihypertenziv. V terapii preferujeme inhibitory angiotenzin konvertázy nebo sartany. Pravděpodobně se nevyhneme více-kombinaci antihypertenziv, lze zvolit blokátory kalciových kanálů, nízké dávky diuretik, agonisty imidazolinových receptorů nebo dle komorbidit blokátory alfa či beta-receptorů. Účinek všech antihypertenziv je potencován redukcí váhy a úpravou životního stylu.

Klíčová slova: obezita, arteriální hypertenze, metabolický syndrom, antihypertenziva, farmakokinetika.

Safe and effective antihypertensive therapy in obesity

Prevalence of arterial hypertension, which is in most cases resistant to standard therapy, is on the increase due to the obesity epidemic. Obesity is one of the main causes of hypertension, disrupting the efficacy of antihypertensive therapy. Obesity-related hypertension is triggered by an increase of sympathomimetic activity, an impaired renin-angiotensin-aldosterone system, hyperinsulinemia and hyperleptinemia. These pathophysiological alterations determine the appropriate choice of antihypertensive agents used. According to pharmacokinetic changes in obese patients, higher doses of antihypertensives are now required. The preferred agents are angiotensin-converting inhibitors or sartans. In multiple combinations, calcium channel blockers, small doses of diuretics, imidazoline receptor agonists and alpha and beta-receptor antagonists are also used. Excessive weight reduction and lifestyle modifications are essential parts of therapy.

Key words: obesity, arterial hypertension, metabolic syndrom, antihypertensive drugs, pharmacokinetics.

Na oddělení byla přijata morbidně obézní pacientka s BMI 46, diabetička 2. typu (DM 2) s komplikacemi, metabolickým syndromem a obtížně kontrolovatelnou arteriální hypertenzí (AH). Hodnoty krevního tlaku dlouhodobě převyšovaly doporučené rozmezí 140/85 mm Hg (1) pro diabetické pacienty. Cílem hospitalizace bylo vyloučení sekundární (zejména endokrinní) příčiny AH a kompenzace pacientky. Pacientka toho času užívala 7 přípravků ze skupiny antihypertenziv: metoprolol SR 200 mg 1-0-0, metoprolol 50 mg ½-0-1/2, felodipin 10 mg 1-0-0, losartan 50 mg

1-0-1, urapidil retard 60 mg 1-0-1, furosemid 40 mg 1-0-0, ramipril 10 mg 1-0-0.

Sekundární příčina AH prokázána nebyla. Lékařka proto cílila své další dotazy také na klinického farmaceuta. Uvažovali jsme následovně: Má pacientka správně nastavenou antihypertenzní terapii? Jsou dávky antihypertenziv dostatečné, nebo bychom měli dávku některého z nich navýšit? Které antihypertenzivum je pro pacientku nejvhodnější?

V následujícím přehledu bude pojednáno o specifikách a úskalích léčby AH obézních pacientů s metabolickým syndromem. Zaměříme

se na patofyziologický stav provázející obezitu a možnosti farmakoterapie arteriální hypertenze asociované s obezitou.

Úvod

Prevalence obezity se dotýká stále většího procenta pacientů. Podle Evropského výběrového šetření o zdravotním stavu v ČR z roku 2010 trpí přibližně 50 % české populace středního věku nadváhou (BMI > 25 kg/m²) a 25 % obezitou (BMI > 30 kg/m²). Na základě rozsáhlé Framinghamské studie lze odhadnout, že přibližně u 25–30 % hypertoniků je hlavní příčinou právě nadbytečná

tělesná hmotnost, výskyt AH stoupá úměrně se zvyšujícím se BMI a je asociován také s výskytem ischemické choroby srdeční (1, 2).

Informace o farmakologické léčbě AH u obézních pacientů a především o jejím dlouhodobém efektu jsou v současné době spíše sporadické. Existuje několik faktorů, které komplikují odhad optimální dávky antihypertenziva pro obézního pacienta. Za prvé souhrny údajů o přípravných žádné specifické úpravy dávek antihypertenziv pro obézní populaci neuvádějí. Obézní pacienti většinou nebývají zahrnuti do klinických studií předcházejících vstup léčivých přípravků na trh. V některých klinických studiích jsou navíc užívány vyšší dávky antihypertenziv než poté v klinické praxi. Antihypertenziva patří mezi léčiva, kde se optimální dávky dosahuje titrací a je individuální, nelze ji tedy předpovědět pouze na základě pacientovy váhy nebo povrchu těla tak, jak je tomu např. u antibiotik.

Při výběru antihypertenziv proto vycházíme z obecných doporučení pro léčbu vysokého krevního tlaku a prevenci kardiovaskulárních chorob nebo z doporučení jednotlivých odborných společností. Je nutné vzít v potaz známé patofyziologické vztahy mezi krevním tlakem a obezitou. Vysoce žádoucí je také vznikající mezioborová spolupráce odborných společností na tvorbě společných doporučení, v nichž je možné vyhledat informace o optimálním přístupu k souvisejícím komorbiditám obezita – DM 2 – AH (3, 4).

Od obezity k arteriální hypertenzi

Asociace obezity a AH je známá již od 20. let minulého století, kdy se začal měřit krevní tlak, ale až v 80. letech se objasnila povaha těchto změn. V současné době je obezita považována za jednoho z hlavních původců AH a obezita dohromady přináší výrazný vzestup kardiovaskulárního rizika.

V patofyziologii AH u obézních pacientů se pravděpodobně uplatňuje hned několik principů (3, 5, 6, 7, 8, 9). Jedním z nich je neschopnost snížení vaskulární rezistence jako odpověď na zvýšený srdeční výdej obézních jedinců. Abdominální obezita je také spojena s inzulinovou rezistencí a tvorbou specifických působků. Rezistence tkání na inzulin stimuluje pankreas k nadměrné sekreci inzulinu (hyperinzulinemie), zvyšuje aktivitu sympatiku, vede

k endoteliální dysfunkci (s poruchami vazodilatace), upreguluje receptory pro angiotenzin II, snižuje natriuretický peptid a zvyšuje renální reabsorpci sodíku. U diabetiků také pozorujeme zvýšenou tuhost cév vzniklou v důsledku glykace proteinů a postupující aterosklerózy (10).

Zároveň se u obézních jedinců zvyšuje tvorba leptinu (hyperleptinemie). Leptin je hormon produkován adipocyty, jeho hladiny korelují s množstvím tuku jedince. Je známý svou schopností snižovat apetit, omezit příjem potravy a zvyšovat termogenezi a energetický výdej. Podílí se na regulaci kardiovaskulárních dějů (aktivace sympatiku, zvyšování krevního tlaku, indukce angiogeneze) a imunitních funkcí. U obézních pacientů je ovšem pozorována selektivní leptinová rezistence při zachovalé aktivaci sympatiku, ale s poruchou regulace příjmu potravy a termogeneze (11).

Trvale aktivovaný sympatikus vede k uvolnění reninu, vyplavuje se angiotenzinogen z intra-abdominálních adipocytů (*adipose-tissue-derived angiotensinogen* je prekurzorem angiotenzinu II) a následně i aldosteron. Sekundárně tedy pozorujeme nadměrnou aktivitu systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS). Sympatikus může být navíc stimulován obstruktivní spánkovou apnoí, syndromem spjatým s obezitou (12), nebo u osob s přerušovaným či nedostatečným spánkem (typické pro trojsměnný pracovní provoz).

V neposlední řadě může mít na vznik AH vliv snížení cytokinu adiponektinu u obézních (13). Adiponektin je secernován z adipózní tkáně a mezi jeho funkce patří regulace glykemie (snížení glukoneogeneze, zvýšení uptake glukózy), oxidace mastných kyselin, ochrana před endotelovou dysfunkcí. Uvažuje se také o vlivu dalších molekul, které signalizují hladovění/sytost, patří mezi ně ghrelin, peptid YY či melanokortinové receptory.

Jak je změněn vliv antihypertenziva na obézního pacienta (farmakokinetika)

U obézních pacientů dochází k specifickým změnám, které vedou k ovlivnění farmakokinetiky podávaných léčiv. Tyto změny se projevují ve všech fázích působení organismu na léčivo (14, 15). Během absorpce se uplatní zvýšené prokrvení trávicí soustavy a rychlejší vyprazdňování žaludku, které může mít za následek rychlejší vstřebání léčiva. Větší množství tukové tkáně

u obézních pacientů zvyšuje distribuční objem lipofilních léčiv. Distribuční objem je sám o sobě také zvyšován nárůstem objemu krevního řečiště, což ústí v nižší dosažitelné koncentrace léčivé látky v systémovém řečišti.

K nejdůležitějším změnám však dochází na úrovni metabolismu a eliminace antihypertenziv. Následkem zvýšeného srdečního výdeje obézních pacientů se zesiluje průtok krve orgány, včetně jater a ledvin, výjimkou však není ani snížený jaterní průtok. Játra mohou být zvětšená, pozorujeme mírně vyšší hepatální clearance, případně urychlenou metabolizaci xenobiotik, obzvláště lipofilních (na druhou stranu může též docházet k urychlené metabolizaci prodrugu na účinnou látku). Ledviny bývají také zvětšené, s typickou glomerulární hyperfiltrací, ale i zvýšenou tubulární sekrecí. Díky těmto změnám se urychluje eliminace hydrofilních látek. Je třeba mít na paměti, že v případech snížené renální funkce je obtížné odhadnout glomerulární filtraci právě v důsledku obezity (klasické výpočtové vzorce mohou filtraci podhodnotit). Eliminace lipofilních látek bývá prodloužena z důvodu jejich akumulace v tukové tkáni.

Studii farmakokinetiky konkrétních antihypertenziv u obézních pacientů není mnoho a většinou obsahují pouze malou skupinu pacientů (15). Při porovnání plazmatických koncentrací hydrofilního betablokátoru atenololu s lipofilním metoprololem bylo u obézních pacientů pozorováno snížení koncentrací metoprololu, ovšem bez významného vlivu na kontrolu krevního tlaku. Zajímavostí ovšem je, že v jiné studii byl metoprolol efektivnější ve snižování krevního tlaku u obézních oproti štíhlým hypertonikům. Také studie s intravenózním verapamilem prokázala farmakokinetické změny (vyšší distribuční objem a delší eliminační poločas) u obézních pacientů a pro cílový farmakodynamický efekt bylo nutné užít u obézních vyšších koncentrací verapamilu.

Farmakokinetické změny u obézních pacientů mohou být podkladem snížené expozice hydrofilních i lipofilních antihypertenziv. Z těchto důvodů je mnohdy těžké dosáhnout cílových hodnot krevního tlaku v závislosti na standardní léčbě. Nejedná se však o pravidlo, optimální dávky daného antihypertenziva proto dosahujeme postupnou titrací a sledováním efektu.

Volba antihypertenziva

Většina doporučení výběru antihypertenziva pro obézního pacienta (s metabolickým syndromem)

mem) se zabývá první volbou neoptimálnější lékové skupiny. V první řadě se řídí obecnými pokyny v léčbě AH, tedy výběr lékové skupiny na základě přidružených onemocnění pacienta, profilu nežádoucích účinků, předchozí zkušenosti s danou terapeutickou skupinou, rizika interakcí s jinou medikací, s ohledem na náklady léčby a jednoduchost podávání (1, 4). Mezi nejčastější komorbiditý pozorované u obézních pacientů patří levá ventrikulární hypertrofie, městnavé srdeční selhání, náhlá srdeční příhoda, arytmie, hyperkoagulace, albuminurie, inzulinová rezistence a ateroskleróza (3, 4, 8, 15). Cílem léčby je zabránit mortalitě a vedlejším kardiovaskulárním příhodám, jako jsou infarkt myokardu, mozková mrtvice a srdeční selhání. U pacientů s renální nedostatečností je také cílem zmírnit její progresi.

Podle aktuálních doporučení evropské kardiologické společnosti (1) je metabolický syndrom považován za stadium prediabetu, zvolené antihypertenzivum by tedy mělo optimálně zlepšovat inzulinovou senzitivitu, nebo ji alespoň nezhoršovat. Doporučována jsou léčiva skupiny blokátorů systému RAAS a blokátory kalciových kanálů. Betablokátory a diuretika by měly být voleny až v kombinační terapii, preferenčně v kombinaci s kalium-šetřícími látkami, neboť hypokalemie zhoršuje glukózovou intoleranci. Toto doporučení je v souladu s výše popsanými mechanizmy patofyziologie obezity a AH. Terapii je třeba zacílit na hyperaktivitu sympatiku a RAAS, retenci natria, hyperinzulinemii a samotnou obezitu.

Nelze opomenout, že základem jsou pak režimová opatření, která odpovídají obecným zásadám prevence kardiovaskulárního onemocnění (1). Jedná se především o redukci nadváhy (například tzv. DASH dieta – *Dietary Approaches to Stop Hypertension*). Úprava jídelníčku může snížit AH průměrně o 6,3 mm Hg systolického a 3,4 mm Hg diastolického tlaku. Velký vliv mají také restriktce soli (nadměrný příjem sodíku je častou příčinou selhání účinku diuretik a inhibitorů RAAS), zvýšení fyzické aktivity, omezení alkoholu, zanechání kouření a behaviorální přístupy (konzultace s psychologem, edukační sestrou, lékárníkem, selfmonitoring aj.). Své místo pak naleznou také léčiva užívaná ke snižování obezity (např. orlistat), jeho efekt je však nižší oproti výběru vhodné diety (16), nebo metody bariatrické chirurgie.

V roce 2015 byla zveřejněna metaanalýza 22 randomizovaných klinických studií zabývajících se efektem různých skupin antihypertenziv (inhibitory angiotenzin konvertázy, blokátory kalciových kanálů, diuretika, betablokátory) na kardiovaskulární riziko u obézních pacientů (17). Tato analýza neprokázala superioritu pro některou ze skupin antihypertenziv, inhibitory angiotenzin konvertázy však vykazovaly mírné zvýšení protekce při zvyšujícím se BMI. Metaanalýza v souladu s evropskými doporučeními (1) potvrdila fakt, že ne přímo výběr léčiva, ale hlavně míra snížení krevního tlaku určuje výsledné kardiovaskulární riziko mladých i starších pacientů, včetně obézních diabetiků.

Ve stejném roce vyšla metaanalýza zabývající se efektem antihypertenziv u DM 2 (18). Při porovnání jednotlivých tříd antihypertenziv byl nejvýznamnější rozdíl ve snižování kardiovaskulárního rizika pozorován u diabetiků se srdečním selháním. Jako nejprospěšnější skupina u těchto pacientů vyšla diuretika, dvě ze studií favorizovaly také sartany. Naproti tomu blokátory kalciových kanálů v porovnání s ostatními skupinami mírně riziko srdečního selhání zvyšovaly. V případě rizika mozkové příhody byla nejméně rizikovou skupina blokátorů kalciových kanálů, nejrizikovější pak betablokátory. Sartany byly asociovány s nejnižším mortalitním rizikem oproti ostatním skupinám.

Je třeba zmínit, že se u obézních pacientů, obzvláště těch s DM či přímo metabolickým syndromem, velmi často setkáváme s rezistentní AH. V takovém případě bývají nasazena antihypertenziva 1. linie v plných dávkách. Většina pacientů neodpovídajících na kombinaci těchto antihypertenziv je volum- a natrium-retenční, proto je doporučeno navýšit dávku diuretik (nejlépe kombinace kalium-deplečního a šetřícího typu), až poté případně zařadit antihypertenzivum 2. linie. Nesmíme zapomenout ani na posouzení compliance a adherence k léčbě a vyloučení případné sekundární příčiny AH.

Inhibitory RAAS

Pravděpodobně nejvýhodnější antihypertenzní skupinou pro obézní pacienty jsou inhibitory angiotenzin-konvertázy (ACEi) (1, 4, 7, 10). Jsou oblíbené pro svůj příznivý metabolický profil, podle některých studií mohou oddálit vznik DM a zlepšit senzitivitu na inzulin. Jejich užití podporuje také schopnost blokovat pa-

tologicky aktivní RAAS a natriuretický účinek. Jistě netřeba zdůrazňovat jejich příznivý efekt na hypertrofii levé komory, renální hyperfiltraci, albuminurii, endoteliální dysfunkci a možná i retinopatii. Nezhoršují dyslipidemii, naopak působí preventivně na tyto komplikace, jsou-li přidány k diuretikům. Mezi látky, které prokázaly přínos ve studiích zahrnujících obézní či diabetickou populaci patří například kaptopril (19), ramipril (20), trandolapril (21), perindopril (22), lisinopril (23).

Zajímavou alternativu k ACEi představují sartany. Výše zmíněné efekty pro ně platí také, u telmisartanu bylo navíc popsáno zlepšení inzulinové senzitivity prostřednictvím receptorů PPAR γ (*peroxisome proliferator-activated receptors*), zvýšení hladiny adiponektinu a výsledný příznivý vliv na metabolismus glukózy (24). Pro připomenutí lze dodat, že stimulace těchto receptorů je terapeuticky využívána v terapii DM thiazolidindiony (pioglitazon), příbuzné receptory PPAR α jsou místem účinku fibrátů. Ve studiích prokázal příznivý vliv při léčbě vysoce rizikových AH diabetiků a zlepšenou inzulinovou senzitivitu také například losartan (25), přestože v jedné randomizované studii při porovnání s perindopilem již jeho efekt signifikantní nebyl (15).

Studie a metaanalýzy porovnávající ACEi oproti sartanům prokázaly jejich srovnatelný efekt na mortalitu, kardiovaskulární příhody a progresi renálního postižení. Některé z nich potvrdily vyšší přínos na redukci mortality u diabetické populace pro ACEi. Nižší přínos studií se sartany však mohl být způsoben zahrnutím méně rizikové populace. Obě skupiny však měly významný benefit oproti placebo, zejména na prevenci srdečního selhání, ACEi redukovaly riziko infarktu myokardu, sartany riziko mozkové mrtvice (10).

Novinkou od roku 2014 je stanovisko SÚKLu a Evropské lékové agentury, které nedoporučuje vzájemnou kombinaci ACEi a sartanů. Tato kombinace je spojena se zvýšeným rizikem nežádoucích účinků, včetně hypotenze, hyperkalemie a renálního selhání v porovnání s monoterapií, a to především u pacientů s diabetickou nefropatií. Přínosy převyšovaly rizika pouze u vybrané skupiny pacientů se srdečním selháním, u kterých byla jiná léčba nevhodná (26). Priorita užití ACEi nebo sartanů samostatně či v kombinaci s jinou lékovou skupinou u pacientů s renál-

ním postižením (zejména albuminurií) zůstává nedotčena.

Blokátory kalciových kanálů

Blokátory kalciových kanálů (BKK) účinkují především prostřednictvím snížení periferní cévní rezistence. Ta je však u obézních dle některých autorů již snižena oproti běžné populaci. V léčbě obézních byly BKK v několika menších studiích méně efektivní než jiné skupiny (např. nifedipin, isradipin oproti metoprololu), jejich výhodou je však metabolická neutralita a vazodilatační působení v terénu endotelové dysfunkce. Dihydropyridinové BKK navíc zvyšují natriurezu a příznivě ovlivňují zvýšený intravaskulární objem obézních. Výhodou ne-dihydropyridinové BKK (např. verapamil) je, že nezpůsobují reflexní aktivaci sympatiku a snižují srdeční frekvenci, proto jsou preferovány u obézních, u nichž nelze použít betablokátor (8, 15). Mezi léčiva s příznivým efektem ve studiích u diabetiků patří například felodipin (27), nitrendipin (28), amlodipin (23, 29).

Diuretika

Diuretika se řadí mezi velmi účinná antihypertenziva. Potřeba podávání diuretik u obézních pacientů plyne ze zvýšené reabsorpce sodíku v důsledku aktivace sympatiku, aldosteronu, hyperinzulinemie, nedostatku natriuretických peptidů a renovaskulárních vlivů (angiotenzin II). Nevýhodou diuretik je fakt, že mohou svým efektem také stimulovat sympatikus RAAS při excesivní diuréze, je proto vhodné je kombinovat s ACEi či sartany (tato kombinace navíc snižuje nepříznivý vliv na hyperlipidemii, hyperurikemii a hypokalemii). V monoterapii obézních pacientů mohou mít navíc slabší efekt než výše zmíněné inhibitory RAAS (8, 15). Naopak u geriatrických pacientů, afro-americké populace či jiné „nizkokoreninové“ populace je jejich užítí s výhodou.

U thiazidových diuretik jsou popsány metabolické nežádoucí účinky – dyslipidemie, inzulinová rezistence a hyperurikemie. U obézních pacientů s metabolickým syndromem bylo prokázáno zvýšené riziko nově diagnostikovaného DM ve skupině léčené thiazidem, a to i v nízkých dávkách 12,5–25 mg/den (30). Hydrochlorothiazid proto není doporučován k dlouhodobému užívání, nebo ho lze nahradit například indapamidem (či metipamidem)

s nižším výskytem těchto nežádoucích účinků. Indapamid je vhodnější volbou pro obézní pacienty, zejména ty s metabolickým syndromem. Má nižší saluretický účinek, ale jeho výhodou je vazodilatační efekt a metabolická neutralita, navíc neovlivňuje glomerulární filtraci (31).

Chlorthalidon v porovnání s lisinopilem byl ve vyšší asociaci s nově vzniklým DM u pacientů s metabolickým syndromem, prokázal však vyšší redukci rizika srdečního selhání v porovnání s amlodipinem a lisinopilem, zřejmě díky významnějšímu snížení krevního tlaku (32). Fixní kombinace indapamidu s perindopilem snižovala kardiovaskulární komplikace i mortalitu u rizikových DM 2 (22).

Obecně lze diuretika v terapii AH doporučit, ideálně však v kombinaci s jinými antihypertenzivy, za pravidelné kontroly lipidů a glycidů. Při nedostatečném efektu nízkých dávek thiazidů nebo ve specifických indikacích (např. srdeční či renální selhání) lze užít též kličkové či kalium-šetřící diuretikum (spironolakton), která navíc působí jako antagonisté aldosteronu (10).

Betablokátory

Léčiva z řady blokátorů beta-adrenergických receptorů snižují srdeční výdej a aktivitu reninu a sympatiku. Působí proti hypertrofii srdce, městnavému srdečnímu selhání a arytmiím, tedy stavům často pozorovaných u obézních. Mezi jejich rizika patří inzulinová rezistence, maskování hypoglykemie u diabetických pacientů, dyslipidemie, přibývání na váze, exacerbace choroby periferních arterií. Nepříznivým metabolickým účinkům se můžeme částečně vyhnout preferencí vazodilatačních zástupců, například karvedilolu (nebivololu, celiprololu). Je však třeba vzít v potaz, že vazodilatační betablokátory nedisponují kvalitními mortalitními randomizovanými studiemi. V krátkodobé studii prokázal karvedilol u DM 2 pacientů vyšší přínos než metoprolol v ovlivnění inzulinové senzitivity a albuminurie (33).

Jedním z nejvíce studovaných betablokátorů je metoprolol. Prokázal vyšší účinek právě u obézní populace (34). Atenolol byl efektivní ve studii s pacienty s DM 2 (19). V případě terapie pacientů s metabolickým syndromem ale nelze opomenout randomizovanou kontrolovanou studii, v níž betablokátor atenolol vykazoval nejmenší váhový úbytek (v porovnání s chlorthalidonem a placebem) u obézních

s kalorickou restrikcí, zřejmě z důvodu blokády sympatiku a s ní spojených metabolických změn (35). Betablokátory zlepšují prognózu u pacientů po infarktu myokardu, se závažnou arytmií nebo se srdečním selháním, proto by u těchto skupin pacientů měly být preferovány. U ostatních skupin převládá snaha se betablokátorům vyhnout pro nepříznivé metabolické efekty.

Antihypertenziva 2. linie

Mezi antihypertenziva 2. linie, někdy též zvaná antihypertenziva 4. volby, řadíme doxazosin, moxonidin, rilmenidin, urapidil a methyldopu. Jejich společnou výhodou je metabolická neutralita až příznivý efekt u metabolického syndromu (zlepšení inzulinové senzitivity, optimalizace dyslipidemie), nevýhodou je pak účinnost nedostatečně podložená studiemi.

Doxazosin je zástupcem blokátorů periferních alfa-adrenergických receptorů. Vzhledem k jeho schopnosti zadržovat tekutiny by měl být kombinován s diuretiky a zůstává kontraindikován u pacientů se srdečním selháním (23). Výhodou agonistů I₁-imidazolinových receptorů (moxonidin, rilmenidin) je jejich tlumivý efekt na patologicky aktivovaný sympatický systém obézních a zároveň zlepšují inzulinovou senzitivitu. Také urapidil ovlivňuje sympatikotonii a zároveň si uchovává metabolickou neutralitu. Methyldopa by měla být vyhrazena pro léčbu AH v těhotenství.

Závěr

Optimální léčba AH u obézního pacienta s metabolickým syndromem závisí na mnohých faktorech a je v synergii s přísným dodržováním režimových opatření. Cílem terapie je zlepšení metabolického syndromu a oddálení nástupu DM u rizikových pacientů, snížení nadváhy může vést k snížení albuminurie a regresi hypertrofie levé komory.

Výběr antihypertenziv a stanovení dosažitelné cílové hodnoty krevního tlaku přizpůsobujeme věku, přidruženým onemocněním, funkci eliminačních orgánů. Za nejvhodnější antihypertenzivum pro obézní pacienty jsou považovány ACEi a sartany pro svůj příznivý metabolický profil a pokrytí RAAS. Také I₁-imidazolinoví agonisté zlepšují inzulinovou senzitivitu, ale společně s doxazosinem a urapidilem patří až mezi antihypertenziva 2. linie. Metabolicky neutrální jsou blokátory

kalciových kanálů a bývají výhodnou druhou volbou terapie. Betablokátory volíme pouze v některých specifických případech, diuretika do kombinace a v nízkých dávkách (indapamid). Je vhodné také apelovat na zařazování obézní populace do klinických studií, aby byly potvrzeny optimální dávkovací režimy jednotlivých látek a jejich dlouhodobá účinnost.

U pacientky z kazuistiky v úvodu článku byl v první řadě kladen důraz na pečlivou edukaci ohledně úpravy životosprávy. Během hospitalizace byla též po dohodě s ošetřující lékařkou posílena terapie ACEi s příznivým efektem (ramipril 20 mg/den). Kombinaci ACEi se sartanem jsme ponechali, neboť v té době ještě nebyly známy závěry studií hodnotící tuto kombinaci u dia-

betických pacientů jako rizikovou. Vzhledem k poznatkům o rezistentní hypertenzi jistě mohlo také být zváženo posílení diuretické terapie s ohledem na renální funkci a iontogram. Cílový krevní tlak byl určen komorbiditami (diabetes) a věkem pacientky. V případě seniorů se přihlíží k jejich fyzické a mentální kondici a schopnosti dosahovat rozmezí 140–150/90 mm Hg (1).

LITERATURA

1. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension, *European Heart Journal* 2013; 34: 2159–2219.
2. Wilson, et al. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med.* 2002; 162(16): 1867–1872.
3. Landsberg, et al. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment: a position paper of The Obesity Society and the American Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2013; 15(1): 14–33.
4. Rosolová, et al. Doporučené postupy ESC týkající se diabetu, prediabetu a kardiovaskulárních nemocí, vytvořené ve spolupráci s EASD. *Cor et Vasa.* 2014; 56: e 189–204.
5. Rahmouni, et al. Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms. *Hypertension.* 2005; 45(1): 9–14.
6. Steinberg, et al. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest.* 1996; 97(11): 2601–2610.
7. Sarzani, et al. Renin-angiotensin system, natriuretic peptides, obesity, metabolic syndrome, and hypertension: an integrated view in humans. *J Hypertens.* 2008; 26(5): 831–843.
8. Aneja, et al. Hypertension and Obesity, Recent Progress in Hormone Research 2004; 59: 169–205.
9. Schmieder a Messerli. Does obesity influence early target organ damage in hypertensive patients? *Circulation.* 1993; 87(5): 1482–1488.
10. Bakris, et al. Treatment of hypertension in patients with diabetes mellitus. UpToDate, updated Jun 14, 2016.
11. Rahmouni K. Obesity, sympathetic overdrive, and hypertension: the leptin connection. *Hypertension.* 2010; 55(4): 844–845.
12. Pedrosa, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension.* 2011; 58(5): 811–817.
13. Arita, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999; 257(1): 79.
14. Hanley, et al. Effect of Obesity on the Pharmacokinetics of Drugs in Humans. *Clinical Pharmacokinetics.* 2010; 49(2): 71–87.
15. Sharma, et al. Choice of Drug Treatment for Obesity-related Hypertension: Where Is the Evidence? *Journal of Hypertension.* 2001; 19(4): 667–674.
16. Horvath, et al. Long-term effects of weight-reducing interventions in hypertensive patients: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2008; 168(6): 571–580.
17. Ying, et al. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of blood pressure lowering on cardiovascular risk according to baseline body-mass index: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2015; 385(9971): 867–874.
18. Emdin, et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2015; 313(6): 603–615.
19. UK Prospective Diabetes Study Group. UKPDS 38. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *BMJ.* 1998; 317(7160): 703.
20. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet.* 2000; 355(9200): 253.
21. Ruggenenti, et al. Preventing Microalbuminuria in Type 2 Diabetes. (Benedict). *N Engl J Med.* 2004; 351: 1941–1951.
22. Patel, 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; 370(9590): 829.
23. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002; 288: 2981.
24. Suksomboon, et al. Systematic review of the effect of telmisartan on insulin sensitivity in hypertensive patients with insulin resistance or diabetes. *J Clin Pharm Ther.* 2012; 37(3): 319–327.
25. Lindholm, 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(9311): 1004.
26. Léčivé přípravky ovlivňující renin-angiotensinový systém – kombinace není doporučena, Důležitá upozornění SÚKL, 2014, citace 19. 7. 2016, dostupné z: <http://www.sukl.cz/lecive-pripravky-ovlivnujici-renin-angiotensinovy-system>.
27. Hansson et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet.* 1998; 351(9118): 1755.
28. Tuomilehto, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med.* 1999; 340(9): 677.
29. Weber, et al. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56(1): 77.
30. Bakris, et al. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2006; 29(12): 2592–2597.
31. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension: data from three randomised double-blind studies. *Drug Saf.* 2001; 24(15): 1155–1165.
32. Black, et al. Metabolic and clinical outcomes in nondiabetic individuals with the metabolic syndrome assigned to chlorthalidone, amlodipine, or lisinopril as initial treatment for hypertension: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Diabetes Care.* 2008; 31(2): 353–360.
33. Bakris, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 292(18): 2227.
34. Schmieder, et al. Obesity as a determinant for response to antihypertensive treatment. *Br Med J* 1993; 307: 537–540.
35. Davis, et al. Effect of antihypertensive therapy on weight loss. The Trial of Antihypertensive Interventions and Management Research Group. *Hypertension.* 1992; 19(4): 393–399.