

Jak přistupovat k léčbě arteriální hypertenze u pacienta s obezitou

MUDr. Peter Wohlfahrt, Ph.D.

Centrum kardiovaskulární prevence 1. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha

Pracoviště preventivní kardiologie IKEM

1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Arteriální hypertenze (AH) a obezita patří mezi šestici nejvýznamnějších rizikových faktorů, které vedou k úmrtí ve světě. Oba rizikové faktory zvyšují riziko nejenom kardiovaskulárních onemocnění, ale i riziko nádorů a chronického ledvinového onemocnění. Existuje úzké obousměrné propojení obezity a AH. Obezita zvyšuje riziko vzniku AH dvoj- až trojnásobně a u obézních pacientů bývá obtížnější dosáhnout kontroly tlaku krve. Na druhé straně pozitivní rodinná anamnéza AH predikuje vznik centrální obezity. Současně osoby s vyšším krevním tlakem mají vyšší riziko vzestupu hmotnosti než osoby s nižším tlakem. Ústředním motivem elevace krevního tlaku při obezitě je zvýšená retence sodíku a vody způsobená aktivací systému renin-angiotenzin a zvýšenou aktivitou sympatiku. Recentní analýza dat z reálné praxe poukazuje na účinnost, bezpečnost a metabolickou neutralitu fixní kombinace Perindopril/Indapamid u osob s AH a obezitou, diabetes mellitus 2. typu nebo metabolickým syndromem.

Klíčová slova: arteriální hypertenze, obezita, renin-angiotenzin.

Therapeutic approach to the treatment of arterial hypertension in an obese patient

Arterial hypertension (AH) and obesity are among the six most important risk factors leading to death in the world. Both risk factors increase the risk not only of cardiovascular disease, but also the risk of cancer and chronic kidney disease. There are close two-way links between obesity and AH. Obesity increases the risk of developing AH two to threefold and in obese patients, blood pressure control is more difficult to achieve. On the other hand, a positive family history of AH predicts development of central obesity. At the same time, people with higher blood pressure have a higher risk of weight gain than people with lower blood pressure. The central motif of blood pressure elevation in obesity is increased sodium and water retention due to renin-angiotensin system activation and increased sympathetic activity. Recent analysis of data from real practice points to efficiency and safety and metabolic neutrality of the fixed combination Perindopril/Indapamide in subjects with AH and obesity, type 2 diabetes mellitus or metabolic syndrome.

Key words: arterial hypertension, obesity, renin-angiotensin system activation.

Úvod

Arteriální hypertenze (AH) a obezita patří mezi šestici nejvýznamnějších rizikových faktorů, které vedou k úmrtí ve světě (1). Oba rizikové faktory zvyšují riziko nejenom kardiovaskulárních onemocnění, ale i riziko nádorů a chronického ledvinového onemocnění. Existuje úzké propojení obezity a AH.

Obezita, a to hlavně centrální obezita, zvyšuje riziko vzniku AH přibližně dvoj- až trojnásobně. Podle Framinghamské studie každé zvýšení hmotnosti o 4,5 kg zvyšuje systolický tlak o 4 mm Hg (2). Podle populačních studií více než 75 % případů AH souvisí s obezitou (3). U obézních pacientů bývá obtížnější dosáhnout kontroly tlaku krve (TK) a obezita je

i významným faktorem pro vznik rezistentní hypertenze (4). Vztah obou rizikových faktorů je ale obousměrný. Pozitivní rodinná anamnéza AH predikuje vznik centrální obezity, které předchází vzestup krevního tlaku (5). Podle populačních studií, osoby s vyšším krevním tlakem mají vyšší riziko vzestupu hmotnosti než osoby s nižším tlakem (6).

KORRESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Peter Wohlfahrt, Ph.D., pewh@ikem.cz
Centrum kardiovaskulární prevence 1. lékařské fakulty UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice
Videňská 800, 140 59 Praha 4 – Krč

Cit. zkr: Med. praxi. 2022;19(1):35-38
Článek přijat redakcí: 13. 12. 2021
Článek přijat k publikaci: 18. 1. 2022

V současné době zažíváme globální epidemii obezity. Podle konzervativního odhadu, který ještě nezahrnoval vliv epidemie covidu-19, se prevalence obezity ve světě v období let 2005 až 2030 zvýší o 45 %, a to z 396 milionů na 573 milionů (7). Alarmující je hlavně vzestup prevalence obezity v dětské populaci. Podle Světové zdravotnické organizace se podíl obézních dětí za posledních 20 let ztrojnásobil (8). Česká republika je po Maďarsku na druhém místě ve výskytu nadváhy a obezity v Evropě (9), a taktéž prevalence hypertenze je zde vysoká. Podle poslední průřezové studie post-MONICA v České republice v období let 2016–2017 28 % žen a 38 % mužů ve věku 25 až 64 let trpělo obezitou (10). Omezení fyzické aktivity v souvislosti s probíhající epidemií nemoci covid-19 povede k dalšímu nárůstu prevalence obezity. Lze proto očekávat, že s obézním pacientem s AH se budeme v našich ambulancích potkávat stále častěji. Cílem článku je proto upozornit na určitá specifika léčby AH u obézních pacientů.

Patofyziologie obezitou indukované arteriální hypertenze

Ústředním motivem elevace krevního tlaku při obezitě je zvýšená retence sodíku a vody. Ta je způsobená kompresí ledvin tukovou tkání, aktivací systému renin-angiotenzin a zvýšenou aktivitou sympatického nervového systému. Metabolické komplikace obezity jako inzulinová rezistence, hyperglykemie a dyslipidemie cestou cévního a ledvinového poškození také vedou ke zvýšení krevního tlaku (schéma 1)(11).

Komprese ledvin tukovou tkání

U osob s viscerální obezitou perirenální tuk mechanickou kompresí zvyšuje intrarenální tlak (12). To vede ke kompresi kapilár vasa recta a tenké kličky Henleho, s následným poklesem průtoku krve v ledvinové dřeni, zvýšené reabsorpci sodíku a objemové expanzi. Zvýšená reabsorpce sodíku v Henleho kličce snižuje přísun sodíku do macula densa. To způsobuje glomerulární hyperfiltraci a zvýšenou sekreci reninu (13).

Aktivace systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

RAAS je nejvýznamnější hormonální systém pro vylučování sodíku ledvinami,

kteří hraje i klíčovou roli v regulaci krevního tlaku. Vzestup hmotnosti, a hlavně vzestup viscerálního tuku, zvyšují cirkulující hladiny RAAS systému, včetně angiotenzinu II a aldosteronu. To vede k další retenci sodíku a volumové expanzi. Současně obezita zvyšuje i citlivost krevního tlaku na systém RAAS. Proto i malé zvýšení aktivity RAAS u obézních jedinců vede k významnému vzestupu TK.

Aktivace sympatického nervového systému

Obezitou zprostředkovaná aktivace sympatického nervového systému je multifaktoriální. Za nejvýznamnější mechanismy aktivace sympatického systému při obezitě se považuje porucha baroreflexů, aktivace chemoreceptorů (hlavně u pacientů s obstrukční spánkovou apnoe a hypoxemií), a zvýšená hladina leptinu (11). Zvýšená renální sympatická aktivita znova vede k retenci vody a sodíku.

Terapie arteriální hypertenze u osob s obezitou

Redukce hmotnosti

Redukce hmotnosti je doporučovaná intervencí u všech pacientů s AH a obezitou. Ke snížení hmotnosti lze využít redukční dietu, zvýšení fyzické aktivity, antiobezitika a u morbidně obézních pacientů bariatrickou chirurgii.

Podle metaanalýzy 25 randomizovaných studií využívajících redukční dietu, fyzickou aktivitu nebo kombinaci obou metod, snížení hmotnosti o 1 kg snižuje systolický tlak o 1,1 mm Hg a diastolický tlak o 0,92 mm Hg (14). Podle metaanalýzy 30 randomizovaných studií využívajících takzvanou DASH dietu (Dietary Approaches to Stop Hypertension) založenou na vysokém příjmu ovoce, zeleniny a nízkotučných mléčných výrobků, lze dietou snížit systolický tlak v průměru o 3,2 mm Hg a diastolický o 2,5 mm Hg. Větší efekt diety na tlak byl pozorován u osob mladších 50 let a osob s vyšším příjmem soli.

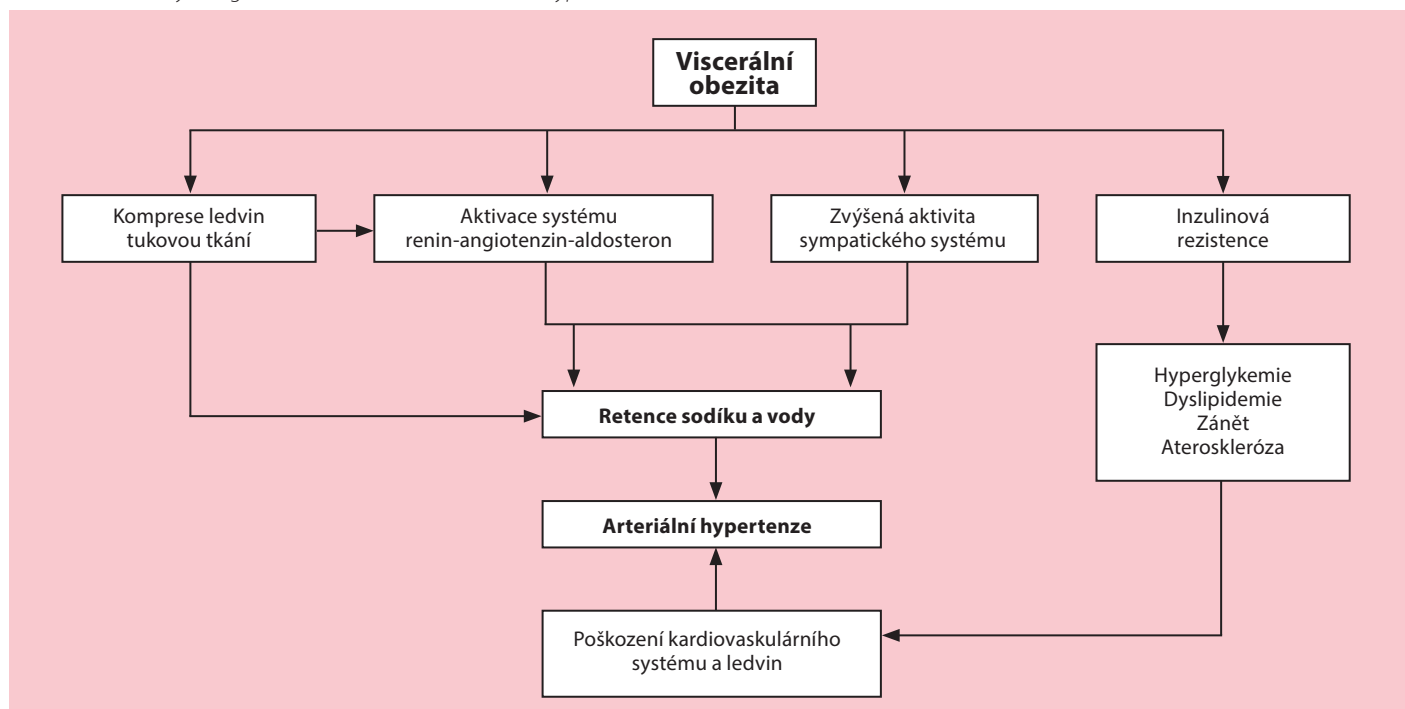
Určitým problémem pro sledování změn životního stylu na obezitu je současná definice obezity založená na hodnotě BMI (bo-

dy mass index). Hodnota BMI přitom představuje pouze aproximaci, která umožňuje jednoduchou diagnostiku obezity v klinické praxi. Problém je, že BMI neodráží kompozici těla, proto z hodnoty BMI nemusí být jasné, jestli je zvýšená hodnota způsobena vyšší hmotností tukové nebo svalové tkáně. Na druhou stranu BMI neodhalí až 50 % pacientů se zvýšeným množstvím tukové tkáně (15). Proto někteří autoři doporučují definovat obezitu na základě procenta tukové tkáně. Z hlediska kardiovaskulárního rizika a rizika AH je důležité i rozložení tukové tkáně. Akumulace tuku kolem orgánů břišní dutiny (viscerální tuk) je validnějším prediktorem kardiovaskulárního rizika a vzestupu tlaku, než podkožní tuk (16, 17). Z tohoto důvodu hodnocení množství viscerálního tuku pomocí obvodu pasu může poskytnout lepší predikci kardiovaskulárního rizika, než BMI (18). Podle doporučení redukci hmotnosti máme doporučit při obvodu pasu ≥ 102 cm u mužů a ≥ 88 cm u žen (19).

Uvedené poznatky mají důležitou implikaci pro sledování vlivu režimových změn a motivaci pacientů. Protože zvýšení fyzické aktivity může snížit množství tukové tkáně, ale na druhé straně i zvýšit množství svalové hmoty, efekt cvičení se nemusí projevit ve změně hmotnosti. Proto je důležité sledovat i změnu obvodu pasu při cvičení, která může pacienta více motivovat v pokračování v režimových změnách. Důležitost změny obvodu pasu nezávisle na změně BMI potvrzují i populační studie. Ve srovnání se skupinou bez změny obvodu pasu v průběhu šestiletého sledování, pokles obvodu pasu o $\geq 2,5$ % byl spojen s redukcí rizika vzniku AH o 19 %, a to nezávisle na hodnotě BMI. Naopak, zvýšení obvodu pasu o > 5 % zvyšovalo riziko vzniku hypertenze o 34 % u mužů a o 28 % u žen (20).

U velké části pacientů ale režimové změny nevedou k dosažení cílových hodnot BMI a obvodu pasu. Farmakologická léčba obezity pomocí orlistatu má pozitivní vliv na hmotnost i na TK. Podle metaanalýzy randomizovaných studií (21) orlistat snižuje systolický tlak o 2,5 mm Hg a diastolický tlak o 1,9 mm Hg. Naopak, antiobezitikum sibutramin vede ke zvýšení diastolického tlaku o 3 mm Hg (21).

Bariatrické výkony vedou k většímu poklesu hmotnosti než režimové změny

Schéma 1. Patofyziologie obezitou indukované arteriální hypertenze

a jsou spojeny i s větším poklesem TK (22). Po jednom roce od bariatrického výkonu u 50–70 % pacientů dochází k normalizaci tlaku (23). Po 7 letech od výkonu si 32 % pacientů udržuje normální hodnoty tlaku i bez medikace (24). Účinnost bariatrické chirurgie na kontrolu krevního tlaku i u osob s AH vyžadující dvou a více kombinací anti-hypertenziv ukázala randomizovaná studie GATAWAY (25). Po jednom roce od gastrického bypassu bylo u 50 % pacientů možné vysadit antihypertenzní terapii.

Farmakoterapie hypertenze u obézních pacientů

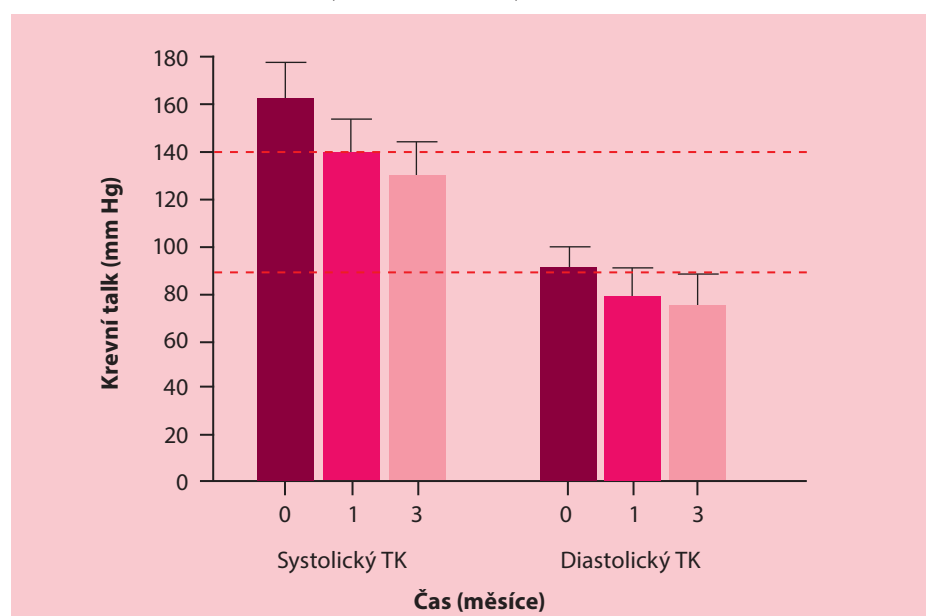
Podle posledních doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi je rychlost zahájení farmakoterapie AH závislá na kardiovaskulárním riziku a komorbiditách (26). U osob v nízkém a středním kardiovaskulárním riziku, bez subklinického orgánového poškození a bez kardiovaskulárního i chronického ledvinového onemocnění a s hypertenzí I. stupně, lze vyčkat na efekt režimových změn až 6 měsíců. U všech ostatních pacientů je indikována farmakoterapie.

I když se evropská (26) ani česká (27) doporučení specificky nevěnují léčbě AH při obezitě, výběr antihypertenzní terapie by měl zohledňovat dříve zmíněné patomechanismy vzniku AH při obezitě. Právě proto

jsou základem léčby léky ovlivňující systém renin-angiotenzin v kombinaci s diuretikem nebo kalciovým blokátorem. Problémem použití kalciových blokátorů u pacientů s obezitou je zmiňovaná expanze extracelulárního objemu vody a častý výskyt chronické žilní insuficience. Proto po nasazení kalciových blokátorů u obézních pacientů často dochází k otokům dolních končetin. Možnou alternativou je kombinace inhibitorů systému RAAS s diuretikem. Při výběru diuretik je nutné preferovat metabolicky neutrální

přípravky, které nezhoršují metabolismus sacharidů a lipidů.

Použití fixní kombinace Perindopril/Indapamid může být vhodnou volbou léčby AH u pacientů s obezitou, která zohledňuje patomechanismy zvýšení TK při obezitě. Důkazem pro použití uvedené kombinace je recentní analýza dat z reálné praxe studií FORTISSIMO, FORSAGE, ACES a PICASSO (28). Autoři práce analyzovali účinnost léčby AH pomocí fixní kombinace Perindopril/Indapamid u osob s AH a obezitou, diabetes

Graf 1. Změna krevního tlaku po 1. a 3. měsíci léčby Perindopril/Indapamid 10/2,5 mg u osob s obezitou a nedostatečnou kontrolou tlaku na původní medikaci. Upraveno dle (28)

mellitus 2. typu nebo metabolickým syndromem a nedostatečnou kontrolou tlaku na původní medikaci. Zjistili, že fixní kombinace Perindopril/Indapamid 10/2,5 mg vede po 3 měsících ke kontrole tlaku u 67 % pacientů s obezitou. Vstupní tlak 163/95 se po 3 měsících léčby snížil v průměru o 30 mm Hg systolického a o 15 mm Hg diastolického tlaku (graf 1). Pokles TK byl závislý na vstupních hodnotách TK, s nejvyšším poklesem u osob s AH II. a III. stupně. Léčba byla velmi dobře tolerována s nízkým výskytem vedlejších účinků. Důležitým poznatkem byl i neutrální efekt léčby na metabolismus lipidů, glykemii a hodnotu kyseliny močové.

Vzhledem ke zvýšené aktivitě sympatického nervového systému u osob s obezitou

by se mohlo zdát, že beta-blokátory jsou ideální volbou léčby AH. Starší generace beta-blokátorů ale zvyšují hmotnost v průměru o 1,2 kg (29). Tento efekt se vysvětluje snížením energetického metabolismu. Naopak beta-blokátory 3. generace nemají tento negativní efekt (30) a mohou být lékem volby u pacientů s AH a nepřiměřenou sinusovou tachykardií.

U pacientů s nedostatečnou kontrolou tlaku na iniciační dvojkombinaci je nutné do terapie přidat kalciový blokátor nebo metabolicky neutrální diuretikum. Jako lék čtvrté volby lze zvolit spironolakton, případně alfa nebo beta-blokátor. Cílem léčby by mělo být rychle dosáhnout kontroly TK (31), ideálně do 3 měsíců od nasazení antihypertenzní terapie (26).

Závěr

Nárůst prevalence obezity v následujících letech povede i ke zvýšení prevalence arteriální hypertenze. Retence sodíku a vody se zásadním způsobem uplatňují při vzniku arteriální hypertenze u obézních osob. V rámci léčby arteriální hypertenze jsou důležité režimové změny, které vedou k poklesu hmotnosti a množství viscerálního tuku. U většiny pacientů ale součástí iniciační intervence musí být i farmakoterapie arteriální hypertenze, která respektuje patomechanismy vzniku AH při obezitě. Podle studií z reálné praxe, účinnou, dobře tolerovanou a metabolicky neutrální terapií je fixní kombinace Perindopril/Indapamid. U pacientů s morbidní obezitou je nutné zvažovat i bariatrický výkon.

LITERATURA

- Murray CJL, Aravkin AY, Zheng P, et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2020;396(10258):1223–1249. doi:10.1016/S0140-6736(20)30752-2.
- Higgins M, Kannel W, Garrison R, Pinsky J, Stokes J, 3rd. Hazards of obesity--the Framingham experience. *Acta medica Scandinavica Supplementum*. 1988;723:23–36. doi:10.1111/j.0954-6820.1987.tb05925.x.
- Krauss RM, Winston M, Fletcher BJ, Grundy SM. Obesity. 1998;98(14):1472–1476. doi:10.1161/01.CIR.98.14.1472.
- Holecki M, Dulawa J, Chudek J. Resistant hypertension in visceral obesity. *European Journal of Internal Medicine*. 2012;23(7):643–648. doi:10.1016/j.ejim.2012.04.012.
- Alleman Y, Hutter D, Aeschbacher BC, Fuhrer J, Delacretaz E, Weidmann P. Increased central body fat deposition precedes a significant rise in resting blood pressure in male offspring of essential hypertensive parents: a 5 year follow-up study. *Journal of hypertension*. Dec 2001;19(12):2143–2148. doi:10.1097/00004872-200112000-00005.
- Julius S, Valentini M, Palatini P. Overweight and hypertension: a 2-way street? *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)*. 2000;35(3):807–813. doi:10.1161/01.hyp.35.3.807.
- Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *International journal of obesity (2005)*. 2008;32(9):1431–1437. doi:10.1038/ijo.2008.102.
- http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/53852/E91416.pdf.
- Marques A, Peralta M, Naia A, Loureiro N, de Matos MG. Prevalence of adult overweight and obesity in 20 European countries, 2014. *European journal of public health*. 2018;28(2):295–300. doi:10.1093/eurpub/ckx143.
- Cífková R, Bruthans J, Wohlfahrt P, et al. 30-year trends in major cardiovascular risk factors in the Czech population, Czech MONICA and Czech post-MONICA, 1985–2016/17. *PLoS One*. 2020;15(5):e0232845. doi:10.1371/journal.pone.0232845.
- da Silva AA, do Carmo JM, Li X, Wang Z, Mouton AJ, Hall JE. Role of Hyperinsulinemia and Insulin Resistance in Hypertension: Metabolic Syndrome Revisited. *Can J Cardiol*. 2020;36(5):671–682. doi:10.1016/j.cjca.2020.02.066.
- Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circulation research*. 2015;116(6):991–1006. doi:10.1161/circresaha.116.305697.
- Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity, kidney dysfunction and hypertension: mechanistic links. *Nature reviews Nephrology*. 2019;15(6):367–385. doi:10.1038/s41581-019-0145-4.
- Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of Weight Reduction on Blood Pressure. 2003;42(5):878–884. doi:10.1161/01.HYP.0000094221.86888.AE.
- Okorodudu DO, Jumeau MF, Montori VM, et al. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)*. 2010 May;34(5):791–9. doi:10.1038/ijo.2010.5. Epub 2010 Feb 2. PMID: 20125098.
- Després JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation*. 2012;126(10):1301–1313. doi:10.1161/circulationaha.111.067264.
- Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiological reviews*. 2013;93(1):359–404. doi:10.1152/physrev.00033.2011.
- Peters SAE, Bots SH, Woodward M. Sex Differences in the Association Between Measures of General and Central Adiposity and the Risk of Myocardial Infarction: Results From the UK Biobank. 2018;7(5):e008507. doi:10.1161/JAHA.117.008507.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*. 2016;37(29):2315–2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106 %J European Heart Journal.
- Zhao Y, Zhang M, Luo X, et al. Association of 6-year waist circumference gain and incident hypertension. *Heart*. 2017;103(17):1347. doi:10.1136/heartjnl-2016-310760.
- Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, et al. Long-term effects of weight-reducing drugs in people with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3:CD007654. doi:10.1002/14651858.CD007654.pub4.
- Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*. 2004;351(26):2683–2693. doi:10.1056/NEJMoa035622.
- Benaiges D, Climent E, Goday A, Flores-Le Roux JA, Pedro-Botet J. Bariatric surgery and hypertension: implications and perspectives after the GATEWAY randomized trial. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2019;9(1):100–103. doi:10.21037/cdt.2018.10.04.
- Jakobsen GS, Småstuen MC, Sandbu R, et al. Association of Bariatric Surgery vs Medical Obesity Treatment With Long-term Medical Complications and Obesity-Related Comorbidities. *Jama*. 2018;319(3):291–301. doi:10.1001/jama.2017.21055.
- Schiavon CA, Bersch-Ferreira AC, Santucci EV, et al. Effects of Bariatric Surgery in Obese Patients With Hypertension: The GATEWAY Randomized Trial (Gastric Bypass to Treat Obese Patients With Steady Hypertension). *Circulation*. 2018;137(11):1132–1142. doi:10.1161/circulationaha.117.032130.
- 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 of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Widimský J, Filipovský J, Ceral J, Cífková R, Linhart A, Monhart V, et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze - verze 2017. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Vnitřní lékařství*. 2018;64(7–8):771–796.
- Farsang C, Dézsi CA, Brzozowska-Villatte R, De Champvallins M, Glezer M, Karpov Y. Beneficial Effects of a Perindopril/Indapamide Single-Pill Combination in Hypertensive Patients with Diabetes and/or Obesity or Metabolic Syndrome: A Post Hoc Pooled Analysis of Four Observational Studies. *Adv Ther*. 2021;38(4):1776–1790. doi:10.1007/s12325-021-01619-8.
- Sharma AM, Pischon T, Hardt S, Kunz I, Luft FC. Adrenergic Receptor Blockers and Weight Gain. *Hypertension*. 2001;37(2):250–254. doi:10.1161/01.HYP.37.2.250.
- Gammone MA, Efthymakis K, D'Orazio N. Effect of Third-Generation Beta Blockers on Weight Loss in a Population of Overweight-Obese Subjects in a Controlled Dietary Regimen. *Journal of Nutrition and Metabolism*. 2021;5767306. doi:10.1155/2021/5767306.
- Wohlfahrt P, Cífková R. Why rapid achievement of goal blood pressure is important in the treatment of arterial hypertension. *Vnitřní lékařství*. 2019;65(11):698–697.