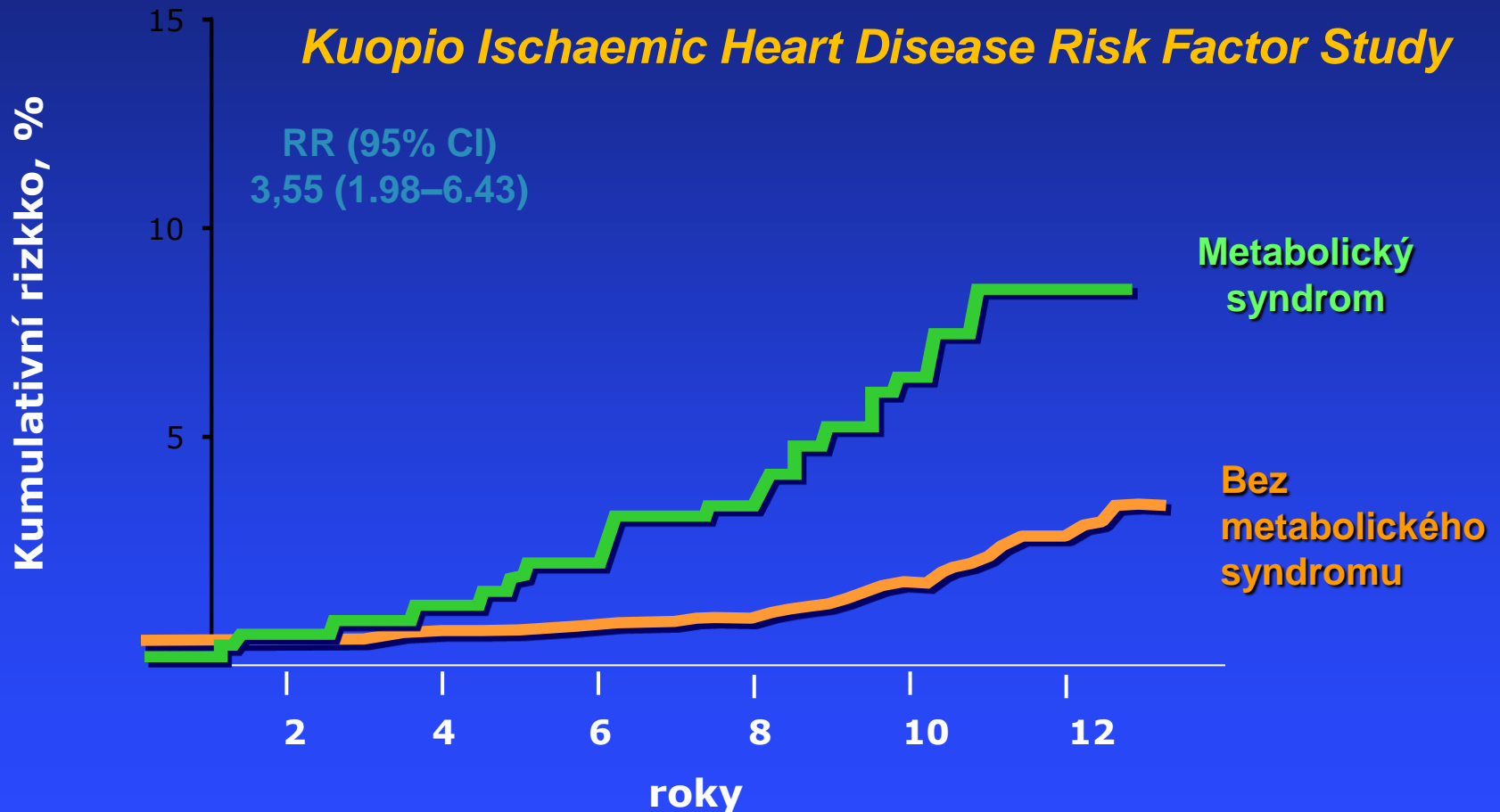

**Je léčba hypertenze u pacientů
s metabolickým syndromem něčím
specifická?**

M. Souček

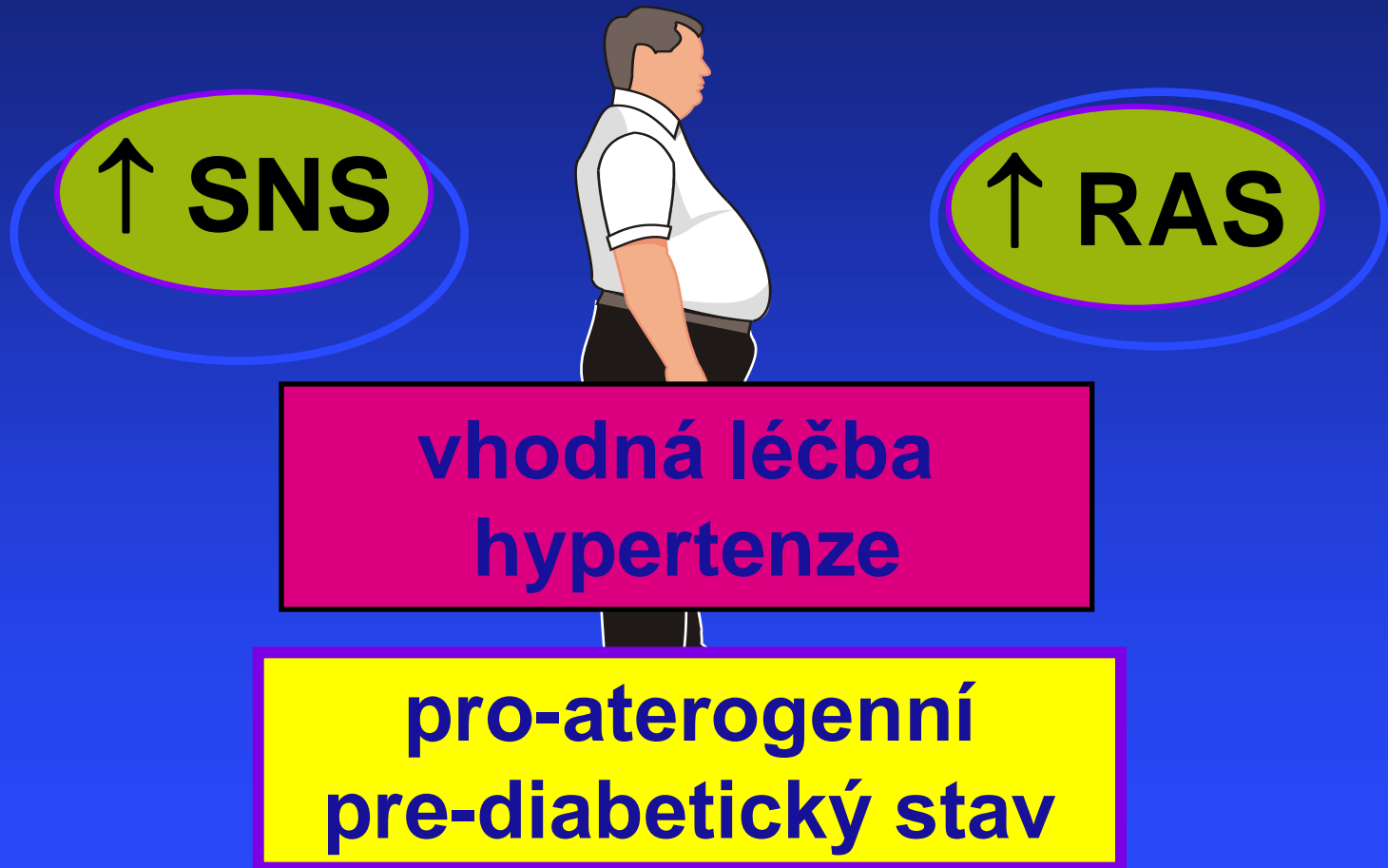
MS zvyšuje mortalitu

KM syndrom zvyšuje mortalitu 3,6 násobně

Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study



Osoby s vysokým KV rizikem



Hypertenze a diabetes mellitus, (MS)

- Nefarmakologická opatření, zvláště snížení hmotnosti a příjmu sodíku
- Komplexní intervence všech RF včetně podávání statinů
- Antihypertenzní léčba vhodná u hypertenze i vysokého normálního TK
- Blokáda RAS ACE inhibitory/AT1-blokátory je preferovaná, v případě mikroalbuminurie (proteinurie) nutná
- Často nutná kombinační terapie, blokáda RAS+ BKK
- Cílová hodnota TK je kolem 130/80 mmHg
- Dobrá kontrola diabetu je důležitá pro efekt antihypertenziv
- **Kombinační antidiabetická léčba DM 2. typu - glifloziny - snížení TK**

Inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu

Vhodné u všech typů hypertenze s výjimkou hypertenze v těhotenství

Stavy podporující jejich užití

- Diabetická i nediabetická nefropatie
- Diabetes mellitus
- Hypertrofie LK srdeční, systolická dysfunkce LK, srdeční selhání,
- Stav po infarktu myokardu
- Zvážit u fibrilace síní

Kontraindikace

absolutní: těhotenství, hyperkalemie, bilaterální stenóza renálních tepen, angioneurotický edém v anamnéze

relativní: ženy ve fertilním věku bez účinné antikoncepce

Blokátory AT1 receptorů

Vhodné u všech typů hypertenze s výjimkou hypertenze v těhotenství

Stavy podporující jejich užití

Diabetická i nediabetická nefropatie

Diabetes mellitus

Hypertrofie LK srdeční, systolická dysfunkce LK, srdeční selhání, stav po infarktu myokardu

Zvážit u fibrilace síní

Kašel při užívání ACE inhibitorů

Kontraindikace

absolutní: těhotenství, hyperkalemie, bilaterální stenóza renálních tepen, angioneurotický edém v anamnéze

relativní: ženy ve fertilním věku bez účinné antikoncepce

Další antihypertenzíva

Blokátory periferních alfa-receptorů

Indikace v rámci kombinační léčby:

- Rezistentní hypertenze
- Hypertenze při feochromocytomu (spolu s beta-blokátory)

Stavy podporující jejich užití

- Hypertrofie prostaty
- Renální insuficience
- *Metabolické odchylky*

Kontraindikace

absolutní: ortostatická hypotenze

relativní: srdeční selhání, těhotenství

Další antihypertenzíva

Centrální antihypertenzíva

Metyldopa

- Hypertenze v těhotenství: v monoterapii i při kombinační léčbě

Ostatní centrálně působící látky

Indikace v rámci kombinační léčby:

- Hypertenze s psychickou tenzí
- Rezistentní hypertenze

Stavy podporující jejich užití

- Renální insuficience
- *Metabolické odchylky*

Kontraindikace

relativní: srdeční selhání, deprese, těhotenství

Periferní vazodilatancia-minoxidil - jen u rezistentní hypertenze nereagující na běžnou I

Diuretika

Sulfonamidová

- **thiazidová:** hydrochlorothiazid
- **ethiazidová (thiazidům podobná, thiazidová analoga):**
indapamid, chlortalidon

Preference nethiazidových diuretik - indapamid a chlortalidon
větší antihypertenzní účinek/delší doba působení/významnější
ovlivnění KV rizika

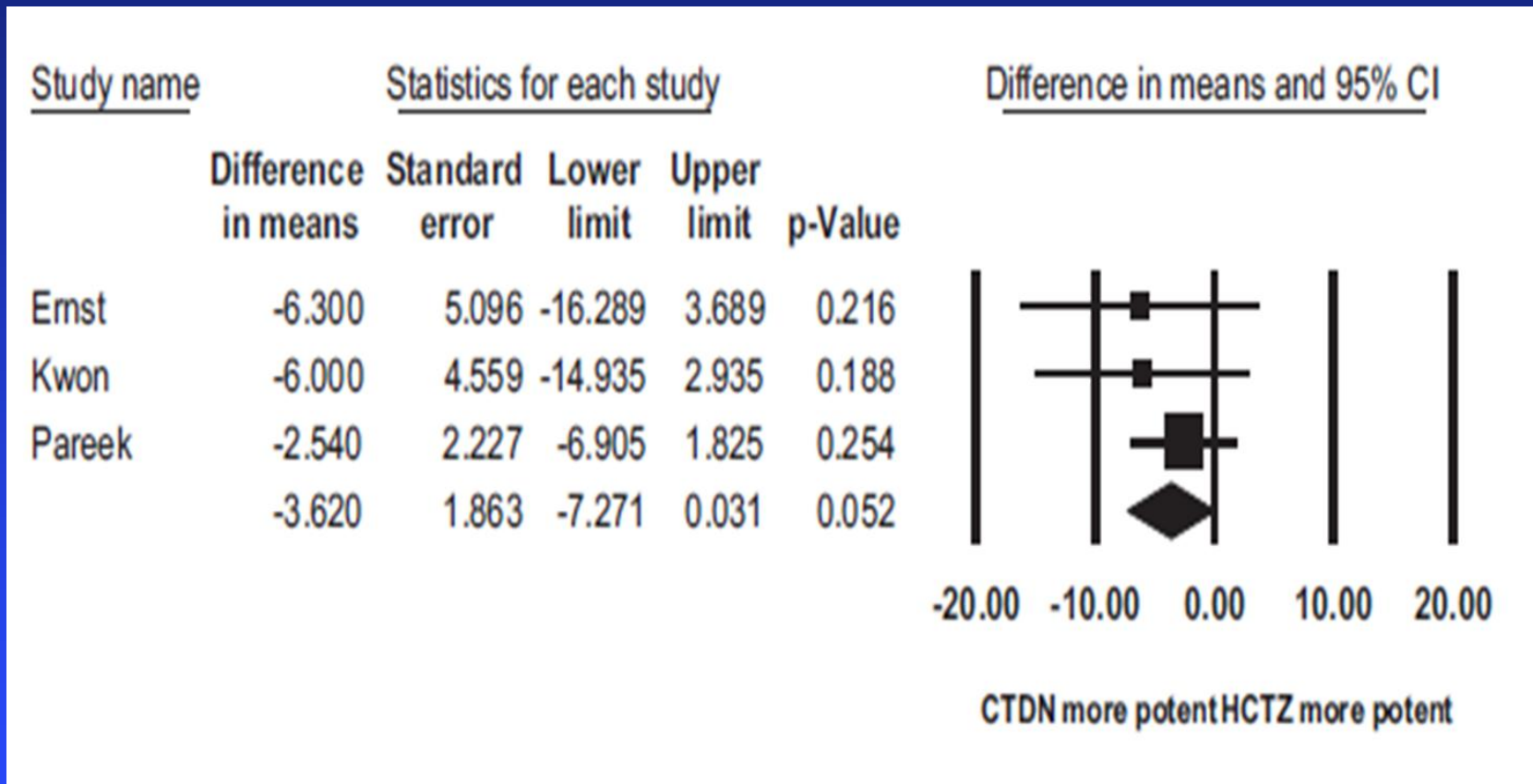
Kombinace thiazidu s amiloridem???

Srovnání indapamidu a hydrochlorothiazidu: TK

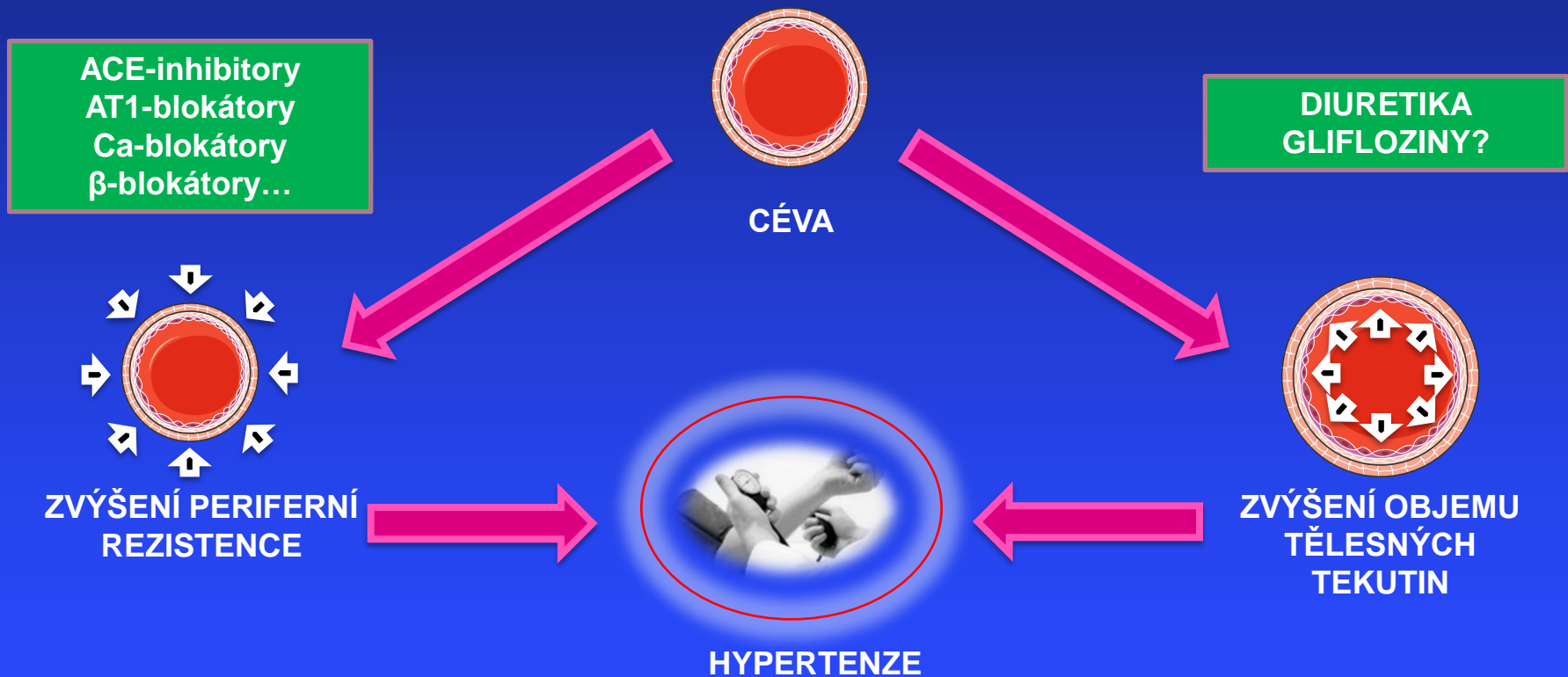
Group by Dose Level	Study name	Statistics for each study				Difference in means and 95% CI
		Difference in means	Lower limit	Upper limit	p-Value	
Dose Equivalent	Elliott	2.000	-13.680	17.680	0.803	
Dose Equivalent	Malini	-3.000	-10.785	4.785	0.450	
Dose Equivalent	Spence	-10.050	-19.642	-0.458	0.040	
Dose Equivalent		-4.744	-11.254	1.767	0.153	
HCTZ Higher	Emeriau	-3.300	-6.542	-0.058	0.046	
HCTZ Higher	Kreeft	3.000	-11.987	17.987	0.695	
HCTZ Higher	Madkour	-6.000	-20.743	8.743	0.425	
HCTZ Higher	Plante a	-3.000	-16.960	10.960	0.674	
HCTZ Higher	Plante b	-13.000	-22.705	-3.295	0.009	
HCTZ Higher		-4.657	-9.225	-0.089	0.046	
INDAP Higher	Krum	-1.600	-15.146	11.946	0.817	
INDAP Higher	Radevski	-17.000	-31.761	-2.239	0.024	
INDAP Higher		-8.717	-19.345	1.910	0.108	
Overall		-5.130	-8.657	-1.602	0.004	

-24.00 -12.00 0.00 12.00 24.00
INDAP more potent HCTZ more potent

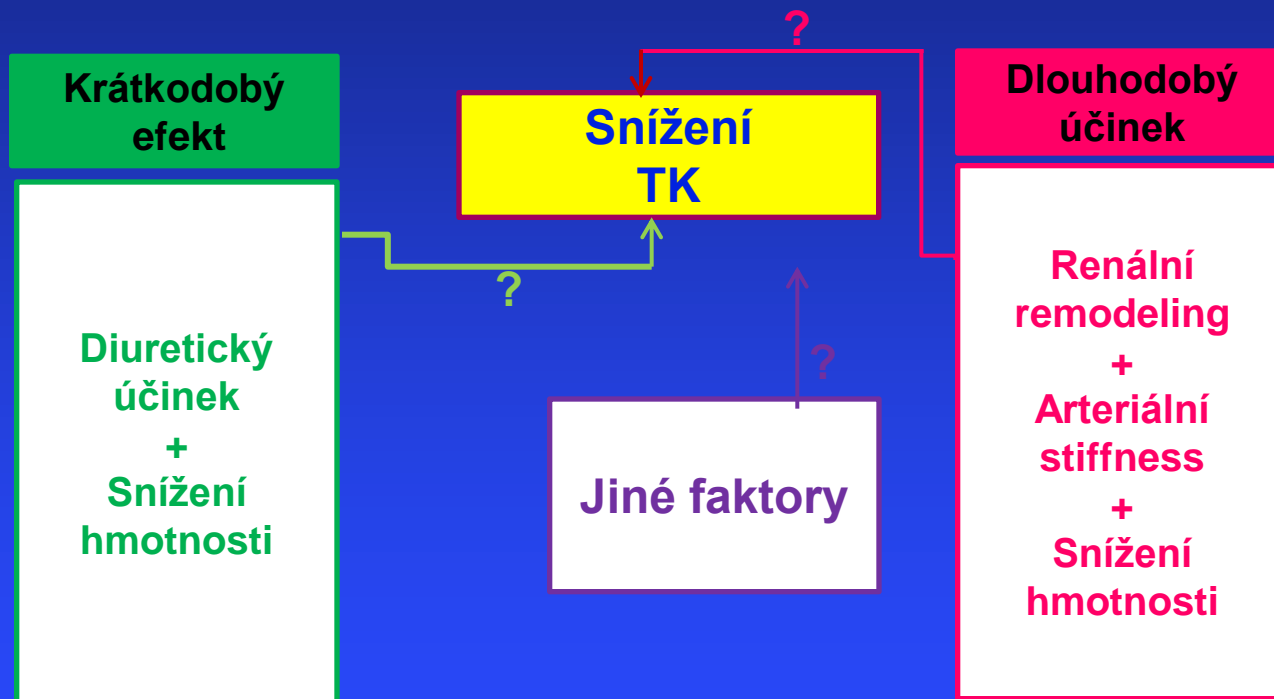
Srovnání chlortalidonu a hydrochlorothiazidu: TK



Úvod – patofyziologie hypertenze



Mechanismus snížení krevního tlaku – v krátkodobém a dlouhodobém horizontu



**Změna z nízkodávkového thiazidu za SGLT 2 inhibitor
zlepšuje metabolické parametry bez negativního efektu
na krevní tlak u pacientů s DM 2. typu a hypertenzí.**

SKUPINA G - gliflozin	na začátku	po 3 měsících	
STK (mmHg)	131,2±12,9	132,1±13,2	NS
DTK (mmHg)	74,5±9,9	75,8±11,2	NS
TF (/min)	71,0±16,3	68,0±11,8	NS

SKUPINA G - gliflozin	na začátku	po 3 měsících	
HbA1c (%)	7,1±1,0	6,7±0,9	<0,0001
Lačná glykemie (mg/dl)	141,2±42,8	118,9±26,5	<0,005
Inzulin (mcU/ml)	8,1±5,5	6,4±4,4	<0,01
Kyselina močová (mg/dl)	6,0±1,3	5,0±1,1	<0,0001

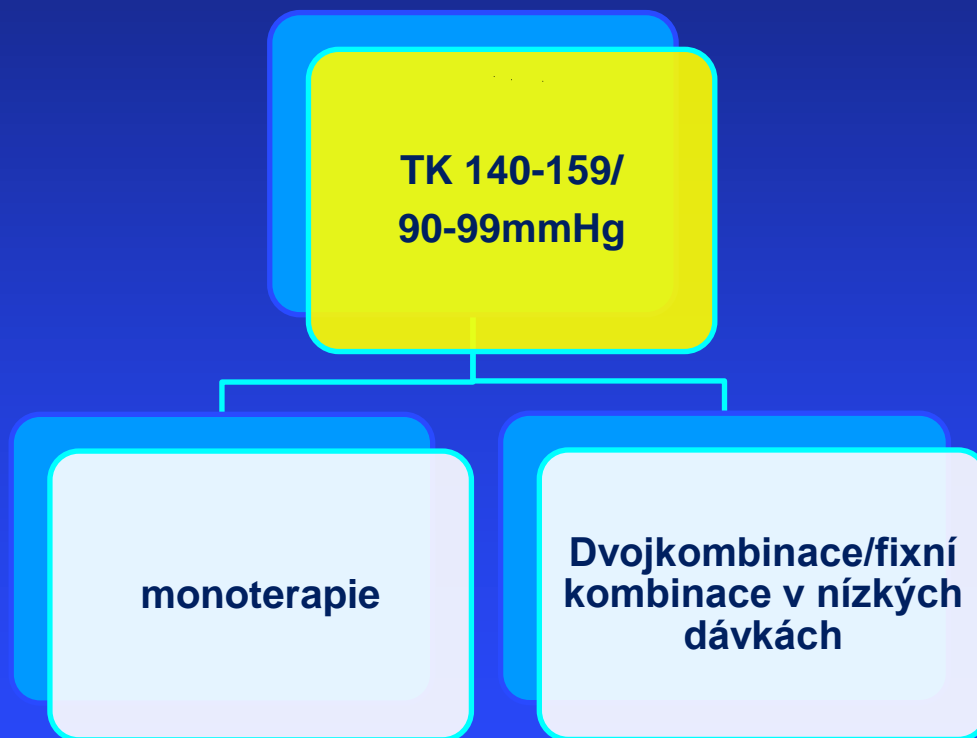
SKUPINA G - gliflozin	na začátku	po 3 měsících	
Hmotnost (kg)	74,5±19,4	73,1±19,4	<0,0001
BMI (kg/m ²)	27,7±5,2	27,2±5,2	<0,0005
Tělesný tuk (kg)	25,5±12,1	24,4±12,4	<0,0005
Aktivní tělesná hmota (kg)	26,9±6,2	26,8±6,4	NS

SKUPINA G - gliflozin	na začátku	po 3 měsících	
HDL (mg/dl)	51,6±13,8	55,8±15,9	<0,05
LDL (mg/dl)	92,0±23,6	92,4±23,5	NS
TG (mg/dl)	102,8±51,4	89,5±47,1	NS

Diskuse

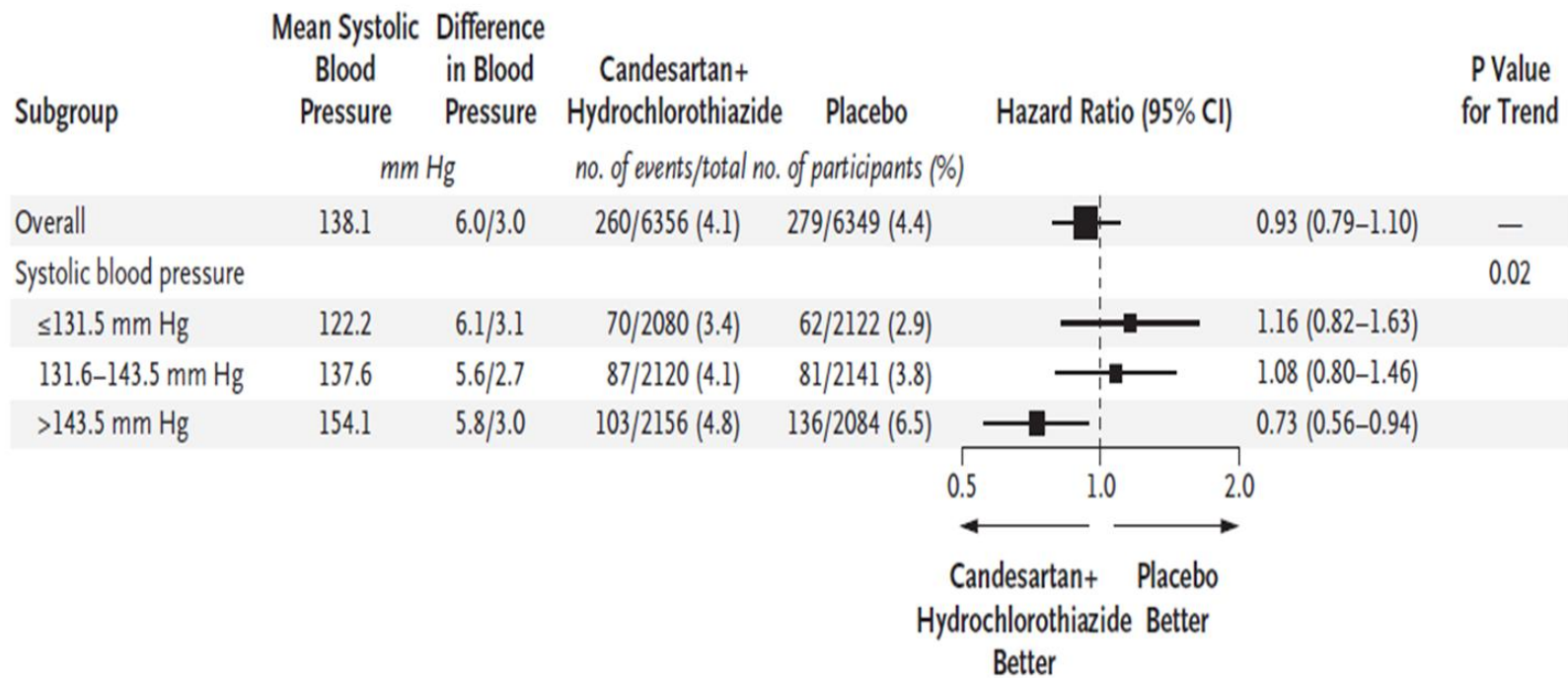
- Z výsledků se zdá, že u DM 2. typu s hypertenzí je do kombinace k ACEi/sartanu a CCB gliflozin vhodnější než thiazid.
- Nicméně ještě třeba provést studie na větším počtu pacientů.

Jak zahajovat farmakologickou léčbu u mírné hypertenze?

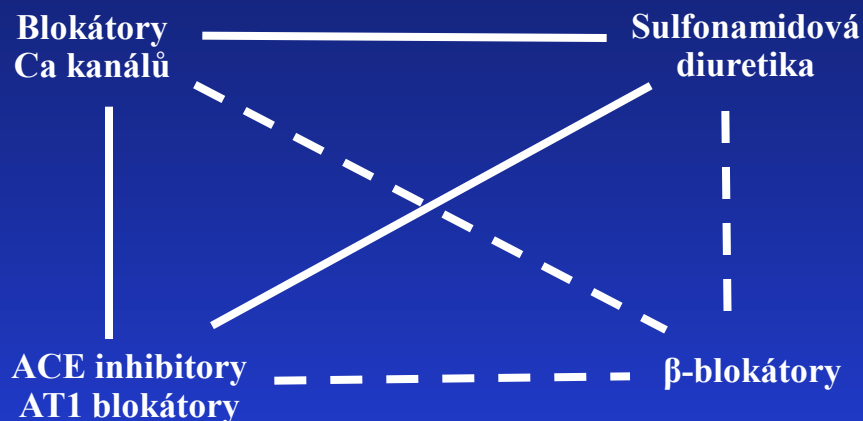


Léčba mírné hypertenze

A First Coprimary Outcome



Preferované kombinace základních antihypertenziv



ACEI/sartan + diuretikum:

- ❑ stav po CMP (indapamid)
- ❑ hypertenze + HLKS
- ❑ hypertenze u MS, DM 2. typu a nefropatie: indapamid při $GF > 0,5$ ml/s/1,73 m²

ACEI/sartan + BKK:

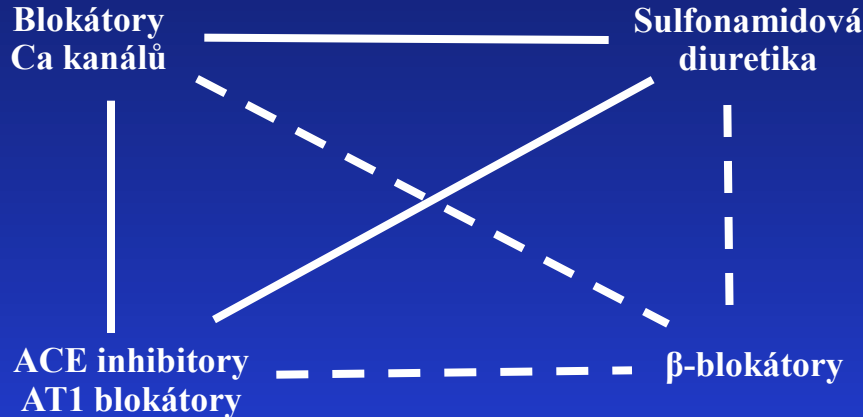
nejširší použití, zejména při vysokém KV riziku

- ❑ manifestní ateroskleróza
- ❑ nefropatie,
- ❑ diabetes mellitus 2. typu, MS

BKK + diuretikum:

dobrá antihypertenzní účinnost i schopnost snížit výskyt KV příhod (VALUE, COPE)

Méně vhodné kombinace základních antihypertenzív



- ❑ **ACEI/sartan + beta-blokátor:** málo dat v primární prevenci (kombinace vhodná u hypertenze s ICHS)
- ❑ **Diuretikum + beta-blokátor:** riziko nežádoucích metabolických účinků (spolu s ACEI či sartany u CHSS)
- ❑ **BKK + beta-blokátor:** nedostatek dat z prospektivních studií (dihydropyridiny), kombinace nondihydropyridinových BKK s BB kontraindikována
- ❑ **ACEI + sartan:** negativní výsledky studie ONTARGET

Kombinace ACEi + BKK

Kombinace ACEI + BKK: Synergie účinků na cévní strukturu a funkci

ACEI

Struktura cév

- ↘ fibrózy
- ↘ zánětlivého procesu
- ↘ poměru stěna / lumen arteriol

Funkce

Vazodilatace

- ↗ zlepšení funkce endotelu
- ↘ arteriální tuhosti
- ↘ odrazu pulsní vlny
- ↘ centrálního pulsního TK

BKK

Struktura cév

- ↘ aterosklerózy
- ↘ IMT karotid
- ↘ poměru stěna / lumen arteriol

Funkce

Vazodilatace

- ↗ zlepšení funkce endotelu
- ↘ arteriální tuhosti
- ↘ odrazu pulzní vlny
- ↘ centrálního pulsního TK

Trandolapril

Poměr trough/peak ACE-I a BKK



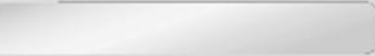






ACE inhibitory and blokátory vápníkových kanálů s průměrným poměrem trough/peak $\geq 50\%$

ACE Inhibitory	Poměr trough/peak (%) průměr (rozptyl)
Trandolapril	84 (50-100)
Fosinopril	64
Ramipril	56 (50-63)
Cilazapril	51 (10-80)
Enalapril	51 (40-64)

Blokátory vápníkových kanálů	Poměr trough/peak (%) průměr (rozptyl)
Verapamil (SR)	82 (45-100)
Nifedipine (GITS)	77 (60-94)
Amlodipine	63 (50-100)
Lacidipine	62 (40-100)
Nifedipine (CC)	60 (50-69)
Diltiazem (SR)	51 (20-80)

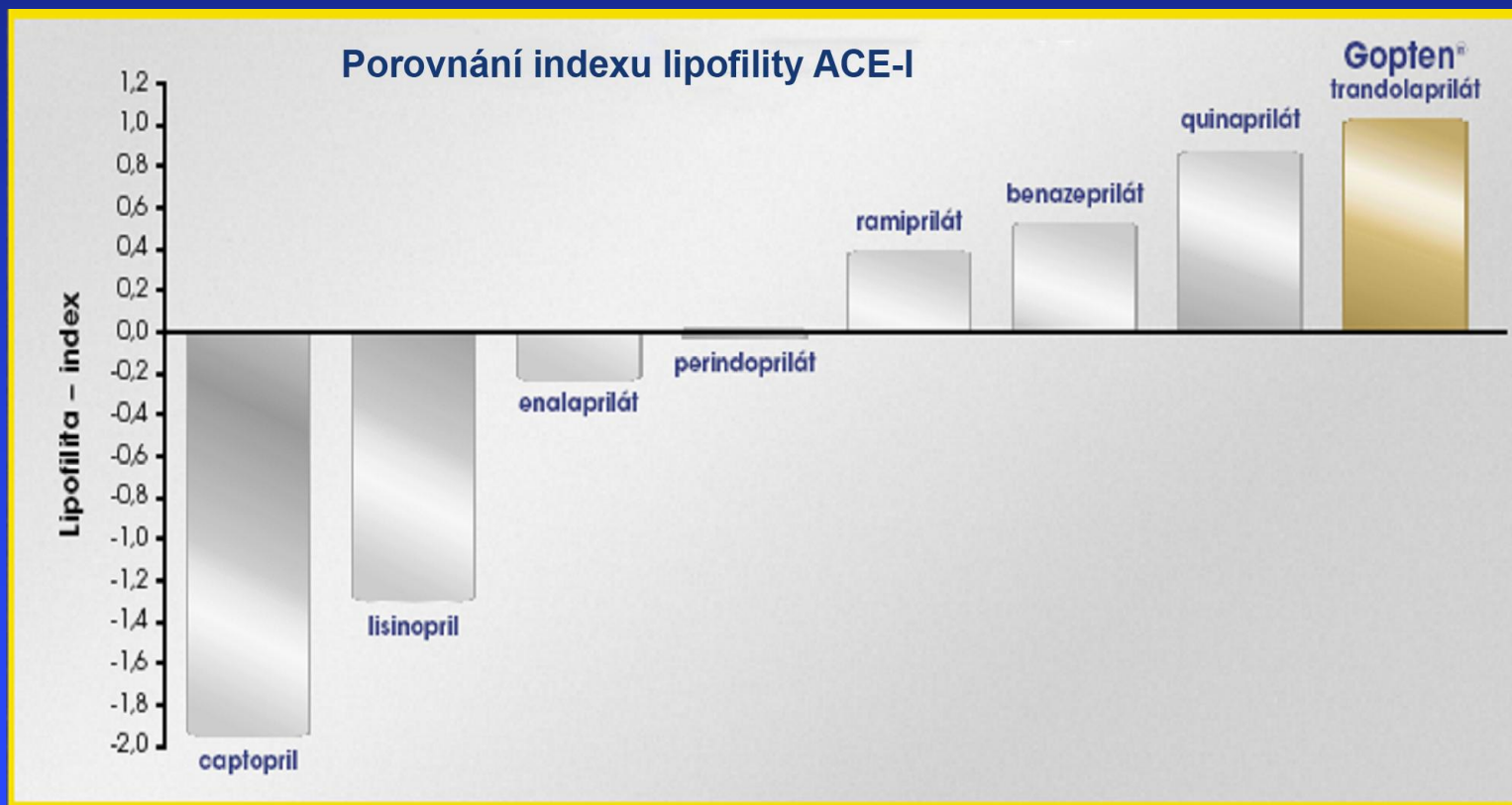
Plazmatický poločas ACE-I

Dlouhý plazmatický poločas

Plazmatický poločas (h)		
Captopril		< 2 h
Quinapril		2 h
Moexepiril		2-9 h
Benazepril		10-11 h
Enalapril		11 h
Fosinopril		11 h
Lisinopril		13 h
Ramipril		13-17 h
Gopten[®]		16-24 h

Trandolapril – nejvyšší index lipofility

Nejvyšší index lipofility



Trandolapril u pacientů s dysfunkcí LK a diabetem (subanalýza TRACE)

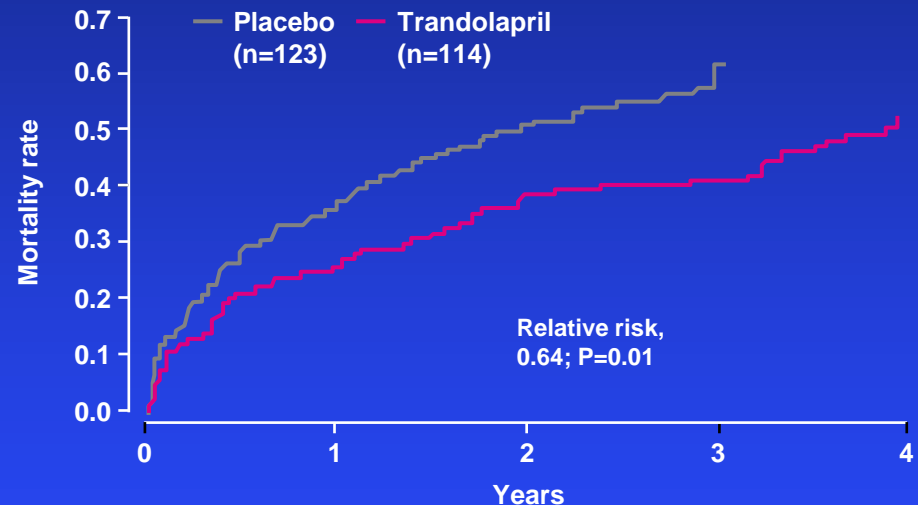
Výsledky

- Užívání trandolaprilu snížilo riziko úmrtí z jakékoliv příčiny o:
 - 36 % u pacientů s diabetes
 - 18 % u non-diabetiků

Závěr:

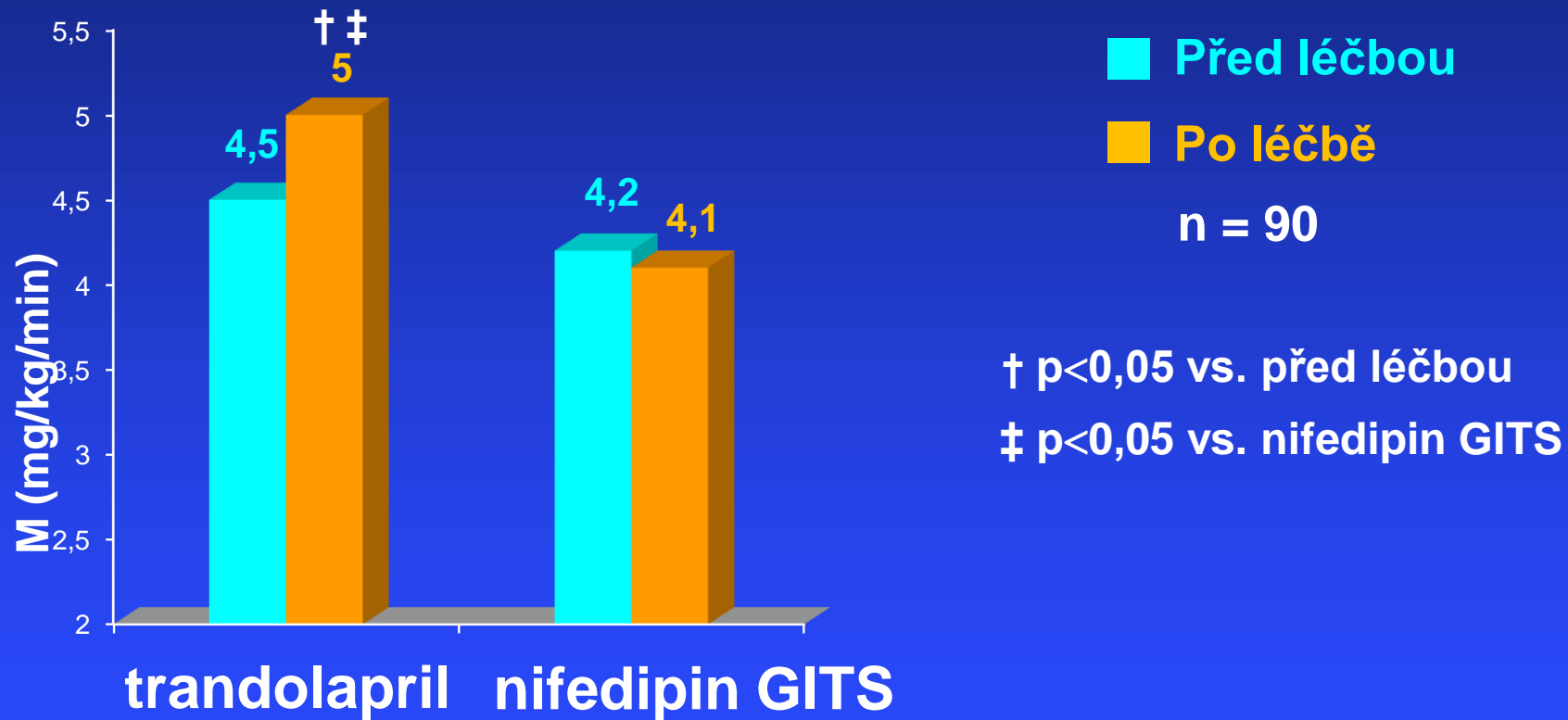
Dlouhodobá léčba trandolaprilem přináší velmi výrazný benefit diabetikům s dysfunkcí LK po infarktu myokardu formou snížené mortality z jakékoliv příčiny

Mortalita z jakékoliv příčiny u pacientů s diabetes mellitus



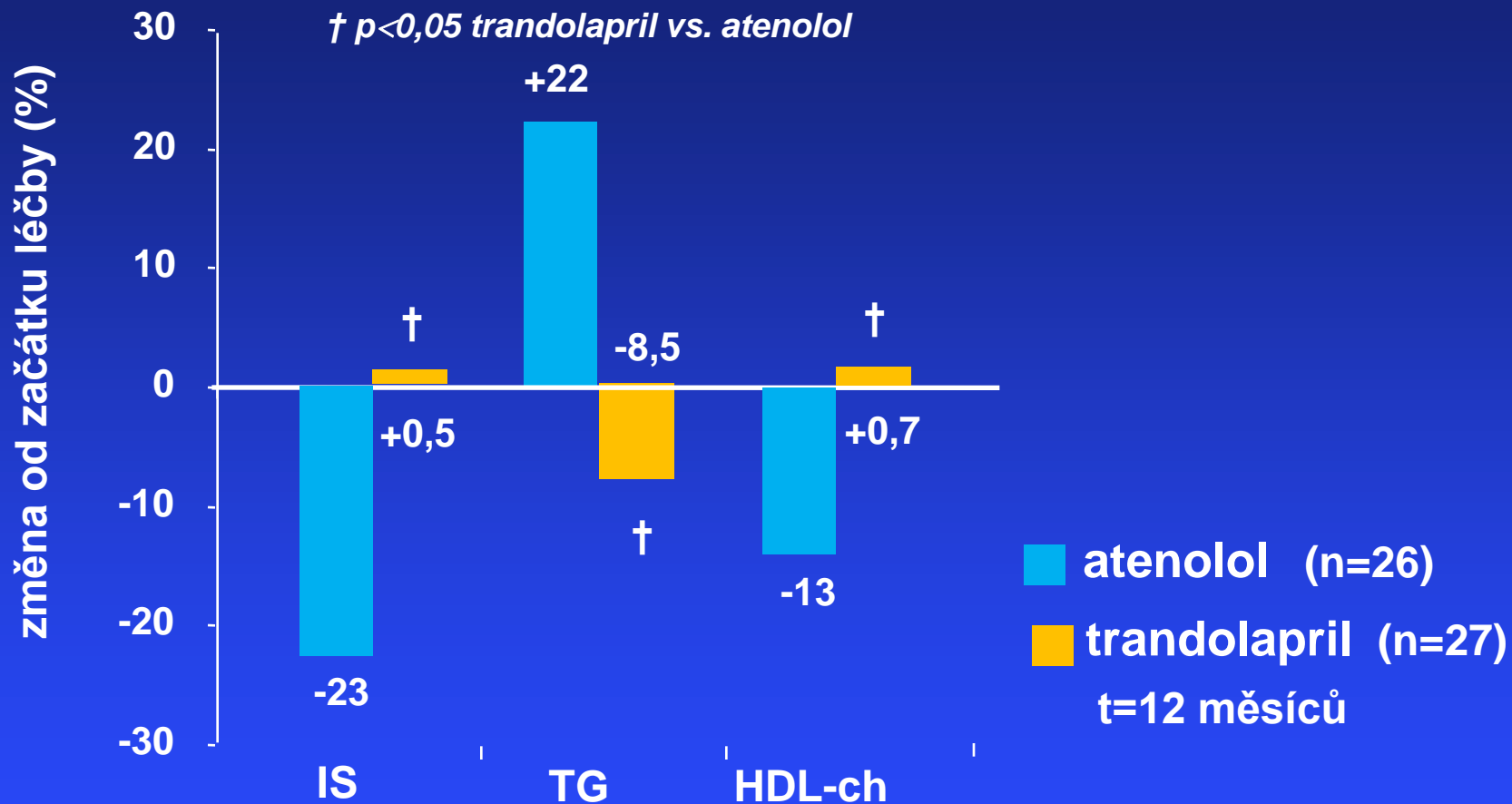
Gustafsson I et al. *J Am Coll Cardiol.* 1999

Studie TRIS (Trandolapril Italian Study): trandolapril zlepšuje inzulinovou senzitivitu u hypertoniků s nadváhou



IS – zjišťovaná euglykemickým hyperinzulinovým clampem

Srovnání účinku trandolaprilu a atenololu na inzulínovou senzitivitu a lipidy u hypertoniků



Trandolapril u pacientů s metabolickým syndromem

- Zlepšuje inzulínovou senzitivitu
- Nemá negativní metabolické účinky
- Má schopnost podmítnout regresii hypertrofie LK
- Poskytuje 24hodinovou účinnost s dávkováním 1x denně, přičemž min. 50% účinku léku přetrvává na konci 24h. období

Ca²⁺ blokátory

(blokátory kalciového kanálu, BKK)

Poměr trough/peak ACE-I a BKK

**ACE inhibitory and blokátory vápníkových kanálů
s průměrným poměrem trough/peak ≥ 50 %**

ACE Inhibitory	Poměr trough/peak (%) průměr (rozptyl)
Trandolapril	84 (50-100)
Fosinopril	64
Ramipril	56 (50-63)
Cilazapril	51 (10-80)
Enalapril	51 (40-64)

Blokátory vápníkových kanálů	Poměr trough/peak (%) průměr (rozptyl)
Verapamil (SR)	82 (45-100)
Nifedipine (GITS)	77 (60-94)
Amlodipine	63 (50-100)
Lacidipine	62 (40-100)
Nifedipine (CC)	60 (50-69)
Diltiazem (SR)	51 (20-80)

BKK s rozdílným účinkem na srdce

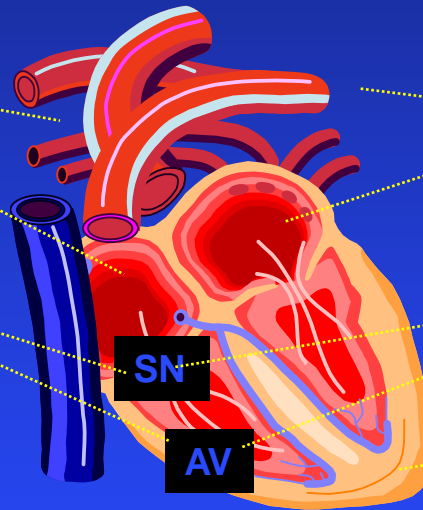
Dihydropiridínové BKK
selektivní vazodilatátory

Nondihydropiridínové BKK
stejný účinek na srdce a cévy - **vyvážený**
farmakodynamický účinek

**Periferní
a koronární
vazodilatace**

Reflexní zvýšení
SF, kontraktility
myokardu
a spotřeby
kyslíku

SN = sinoatriální nodus (uzol)
AV = atrioventrikulární nodus



**Periferní
a koronární
vazodilatace**

Úprava (pokles) SF

**Redukce
inotropizmu**

Inotropie - síla srdcového stahu při kontraktilitě srdce

Studie VHAS

(Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis study)

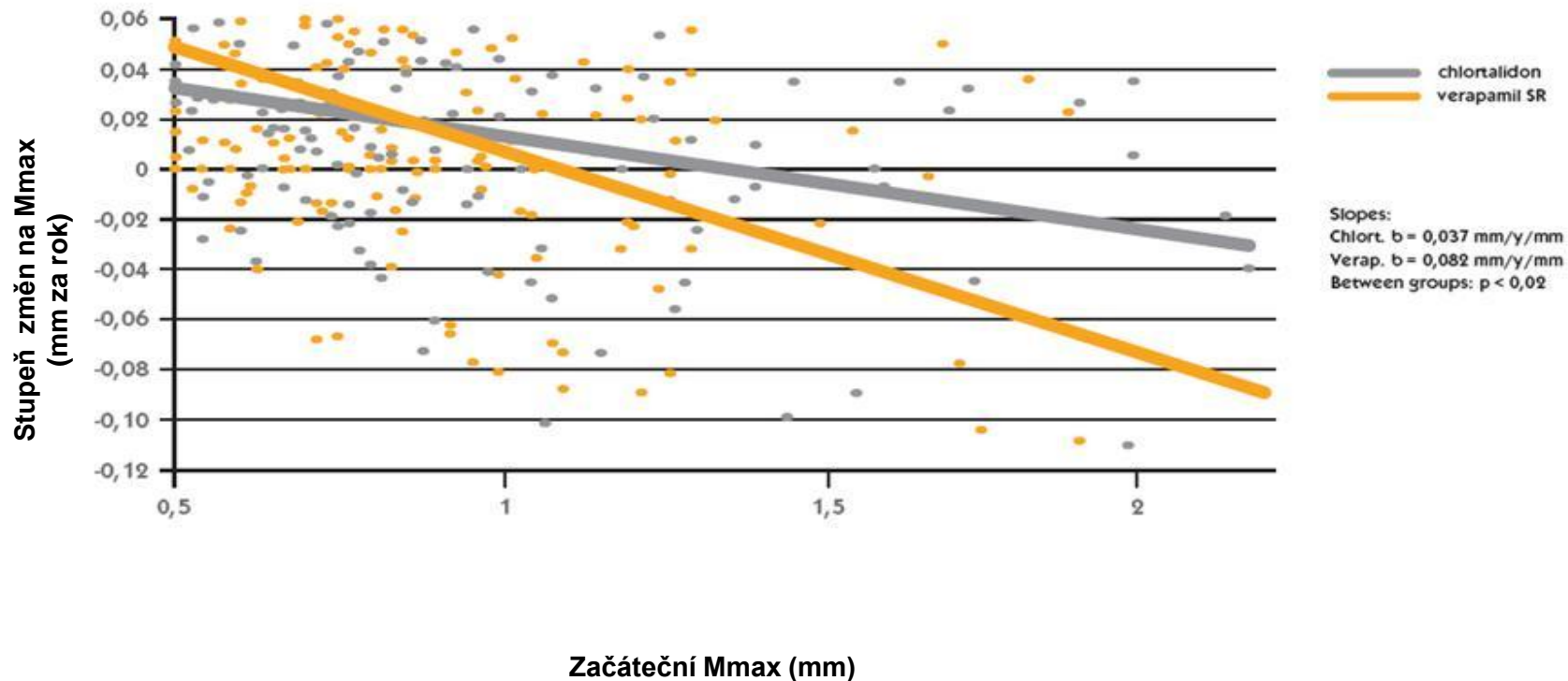
Primární cíl:

porovnat antihypertenzní účinek a bezpečnost verapamilu SR vs. chlortalidon u široké populaci pacientů s hypertenzí (2 roky)

Sekundární cíl:

determinovat u podskupiny pacientů dlouhodobý efekt (4 roky) 2 léčebných strategií na regresi/progresi karotických lézí

Výsledky studie VHAS – významnější regrese karotických lézí při léčbě verapamilem SR



Výsledky studie VHAS – fatální a nefatální KV příhody

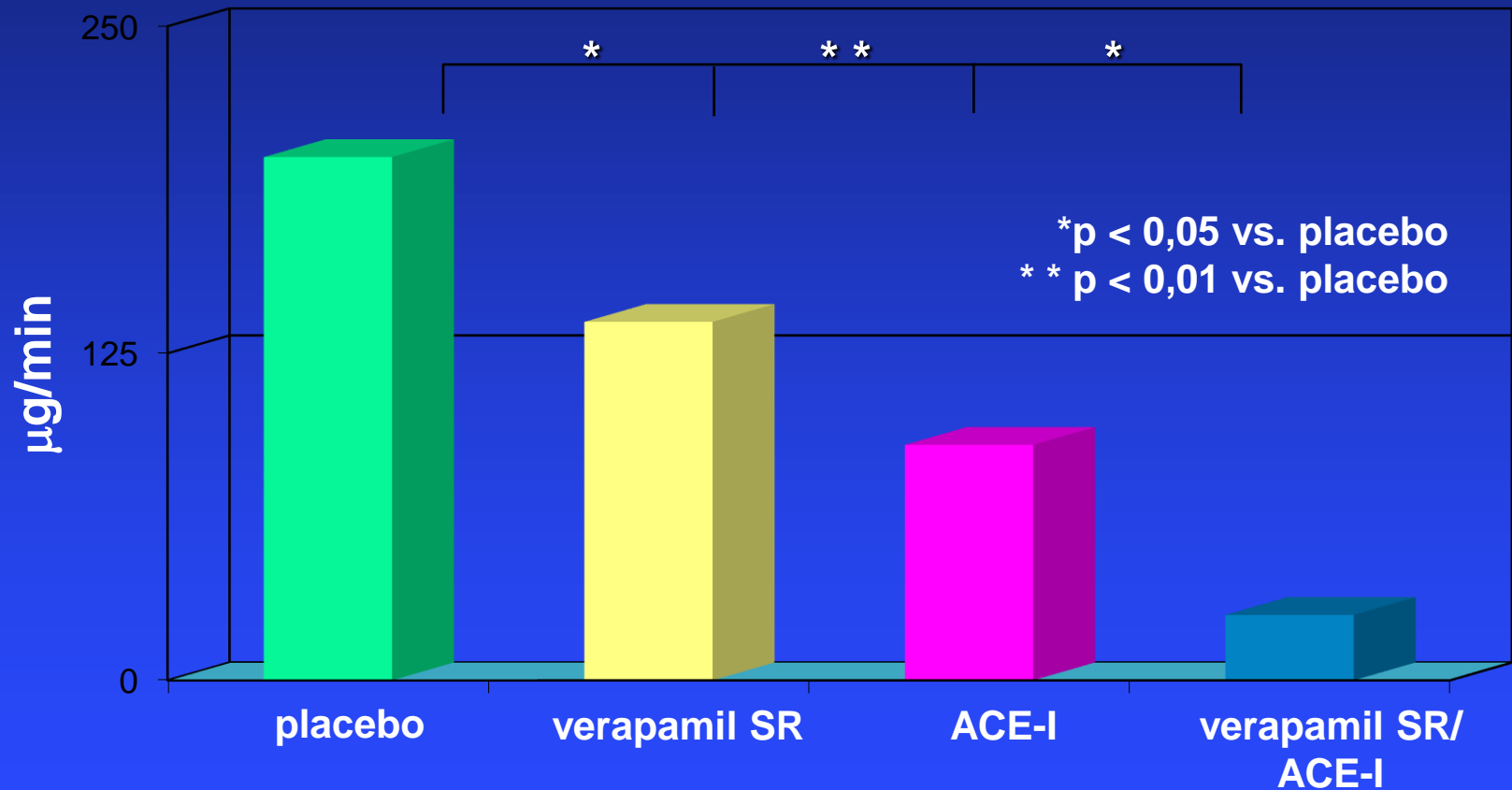
Table 5 Cardiovascular events according to baseline carotid status and treatment

	All patients	Verapamil	Chlorthalidone
Stratum I (normal)	8/153	3/76	5/77
Stratum II (thickenings)	11/121	19/67	39/54
Stratum III (plaques)	31/182**	11/81 [†]	20/101

Values are numbers of patients. ** $P < 0.01$, significant differences between strata assessed by χ^2 test; [†] $P < 0.05$ versus chlorthalidone by log-linear test.

Verapamil SR- až 50% snížení KV příhod ve srovnání s chlortalidonem

Albuminurie při různé AH léčbě u diabetiků 1. typu s hypertenzí



Fioretto P, Am J Hypertens 1992, 5, 837-846

Komplementární účinek verapamilu a trandolaprilu na TK a metabolismus

Verapamil

Krevní tlak:

Vazodilatace

- redukuje Ca influx
- inhibuje aktivaci sympatiku
- redukuje uvolňování katecholaminů

Inhibuje retenci sodíku a vody

Vysoce účinný u pacientů s nízkou hladinou reninu

Metabolizmus:

neutrální vliv na lipidy

neutrální vliv na metabolismus cukrů

Trandolapril

Krevní tlak:

Vazodilatace

- redukuje tvorbu angiotenzinu II (vazokonstriktor)
- omezuje rozklad bradykininu (vazodilatátor)
- redukuje aktivitu sympatiku

Inhibuje retenci sodíku a vody

- zvláště snížením sekrece aldosteronu

Vysoce účinný u pacientů s vysokou hladinou reninu.

Metabolizmus:

neutrální vliv na lipidy

zlepšuje inzulinovou senzitivitu

Hlavní poznatky o doporučení pro praxi

- **Většina pacientů s MS potřebuje k dosažení cílových hodnot TK dva nebo více léků z různých lékových skupin.**
- **Kombinační léčbu je třeba zahájit v případě, kdy je TK daného pacienta již s mírnou hypertenzí**
- **Je třeba používat preferované nebo přijatelné kombinace dvou léků. Blokátory RAS+ BKK (trandolapril + verapamil)**
- **Léčba hypertenze v primární prevenci KV příhod a úmrtí by měla mít i metabolicky příznivé účinky (snížení nového DM)**

Děkuji za pozornost

