



KOMPLEXNÍ  
KARDIOVASKULÁRNÍ  
CENTRUM VFN Praha



# Aktuality v léčbě hypertenze

**Jiří Widimský jr**

**Centrum pro hypertenzi-  
Komplexní kardiovaskulární  
centrum**

**III.interní klinika VFN a 1. LF  
UK Praha**



# **Aktuality v léčbě hypertenze**

**Měření TK**

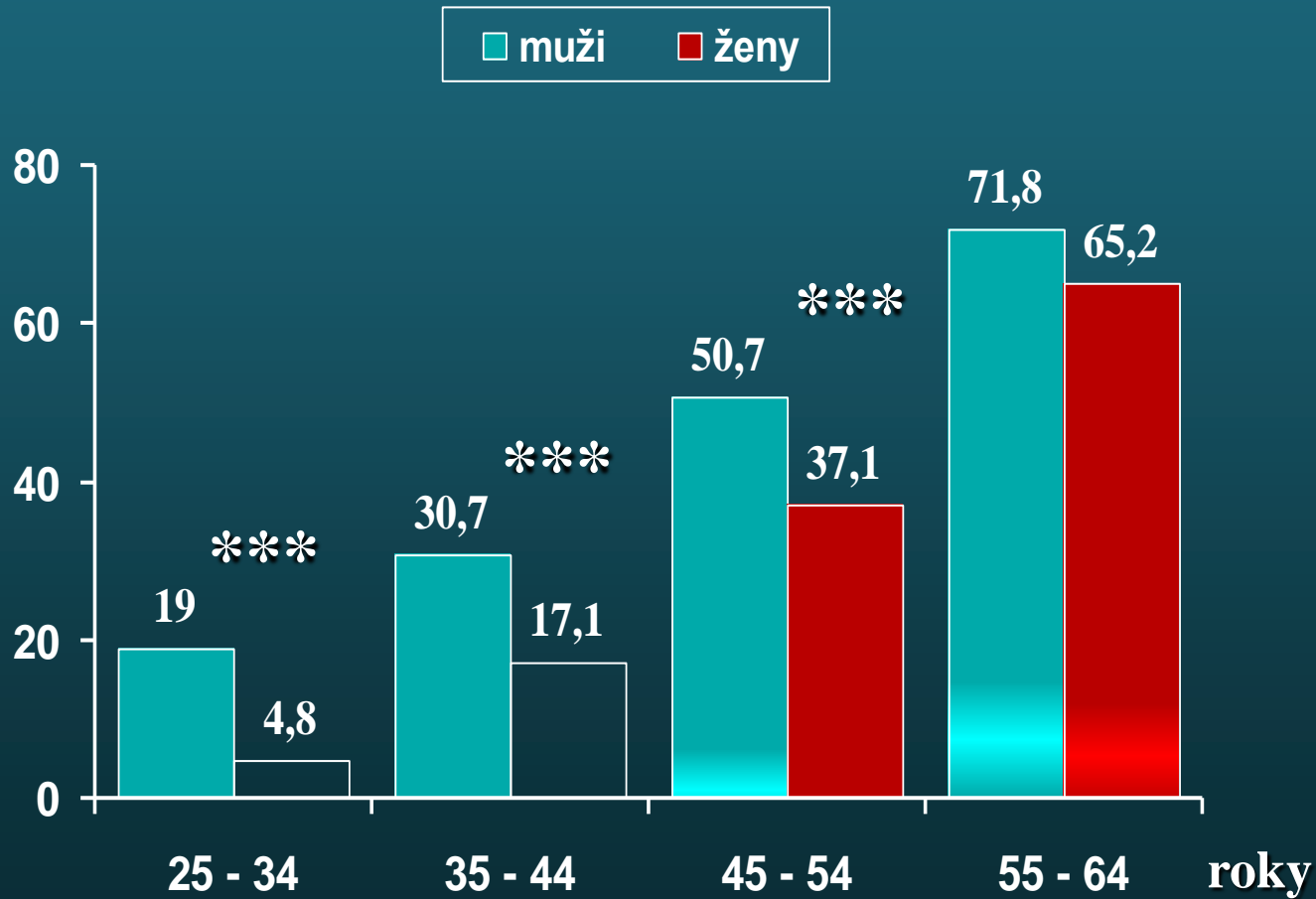
**Farmakologická léčba**

**Nefarmakologická léčba**

**Závěry**



# Prevalence hypertenze podle věkových skupin *Česká republika 2006-2009*

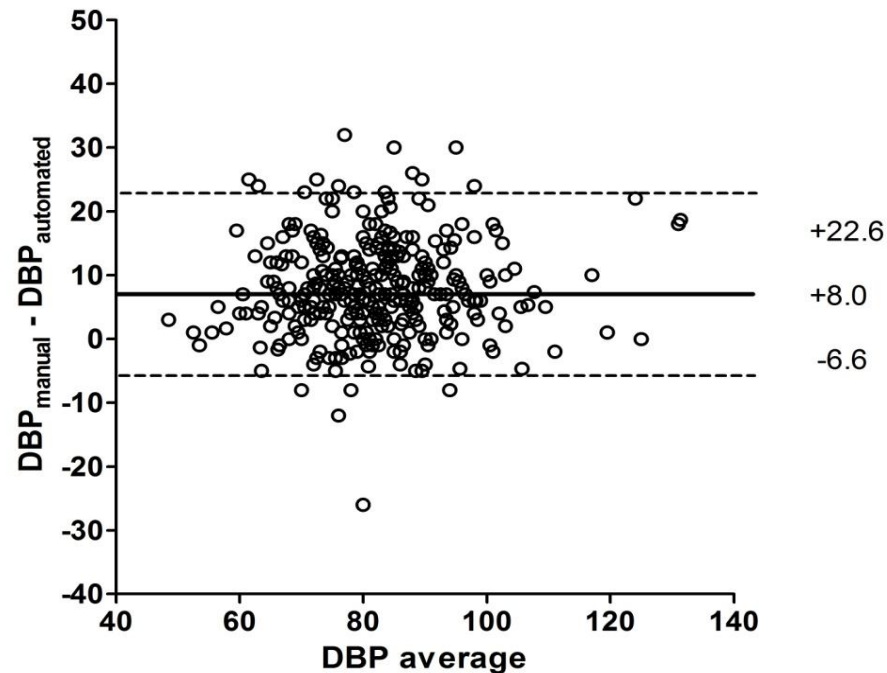
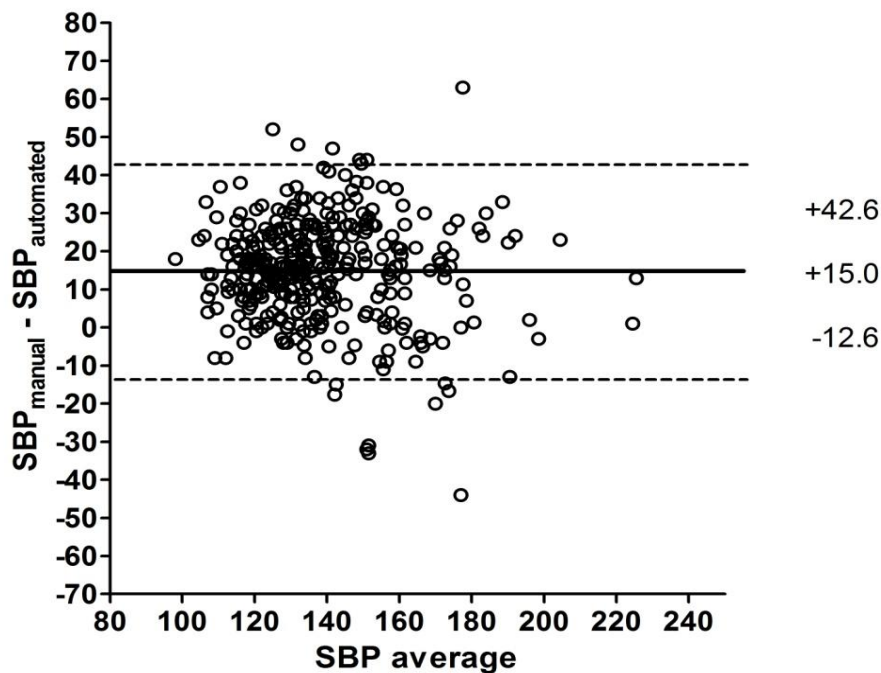




## Prahové hodnoty TK pro definici hypertenze

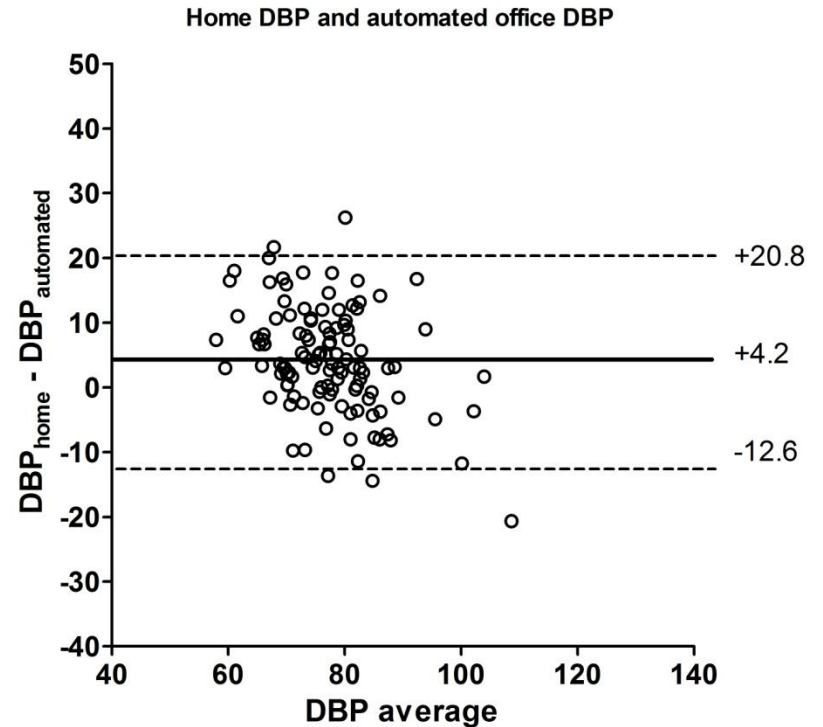
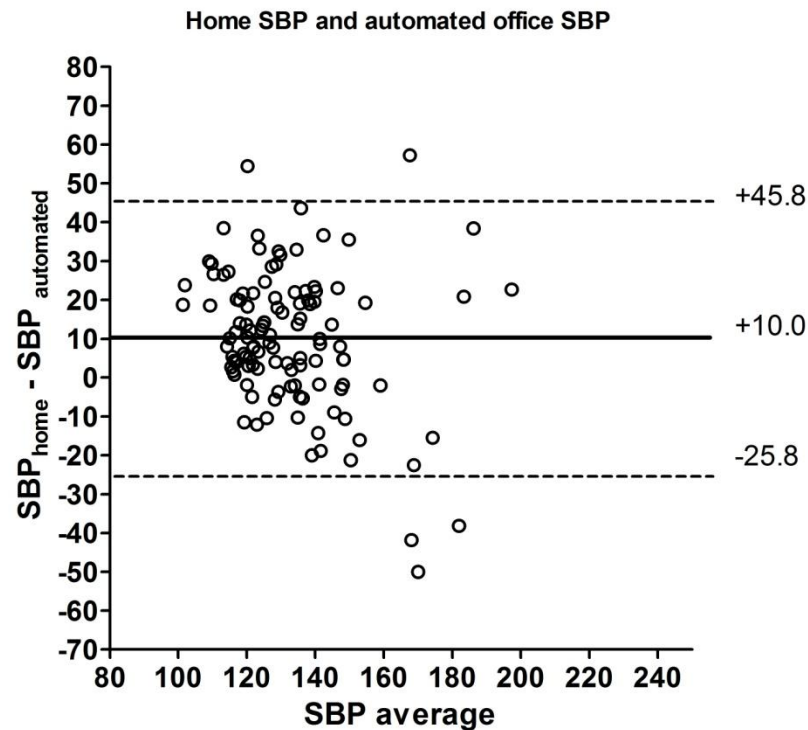
|                                  | STK (mm Hg) | DTK (mm Hg) |
|----------------------------------|-------------|-------------|
| TK ve zdravotnickém zařízení     | 140         | 90          |
| TK v domácích podmínkách         | 135         | 85          |
| ABPM                             |             |             |
| průměr za 24 hod.                | 130         | 80          |
| průměr v denní době              | 135         | 85          |
| průměr v noční době              | 120         | 70          |
| <b>Automatický TK v ordinaci</b> | 135         | 85          |
| <b>/málo dat/</b>                |             |             |

# Klinický versus automatický krevní tlak



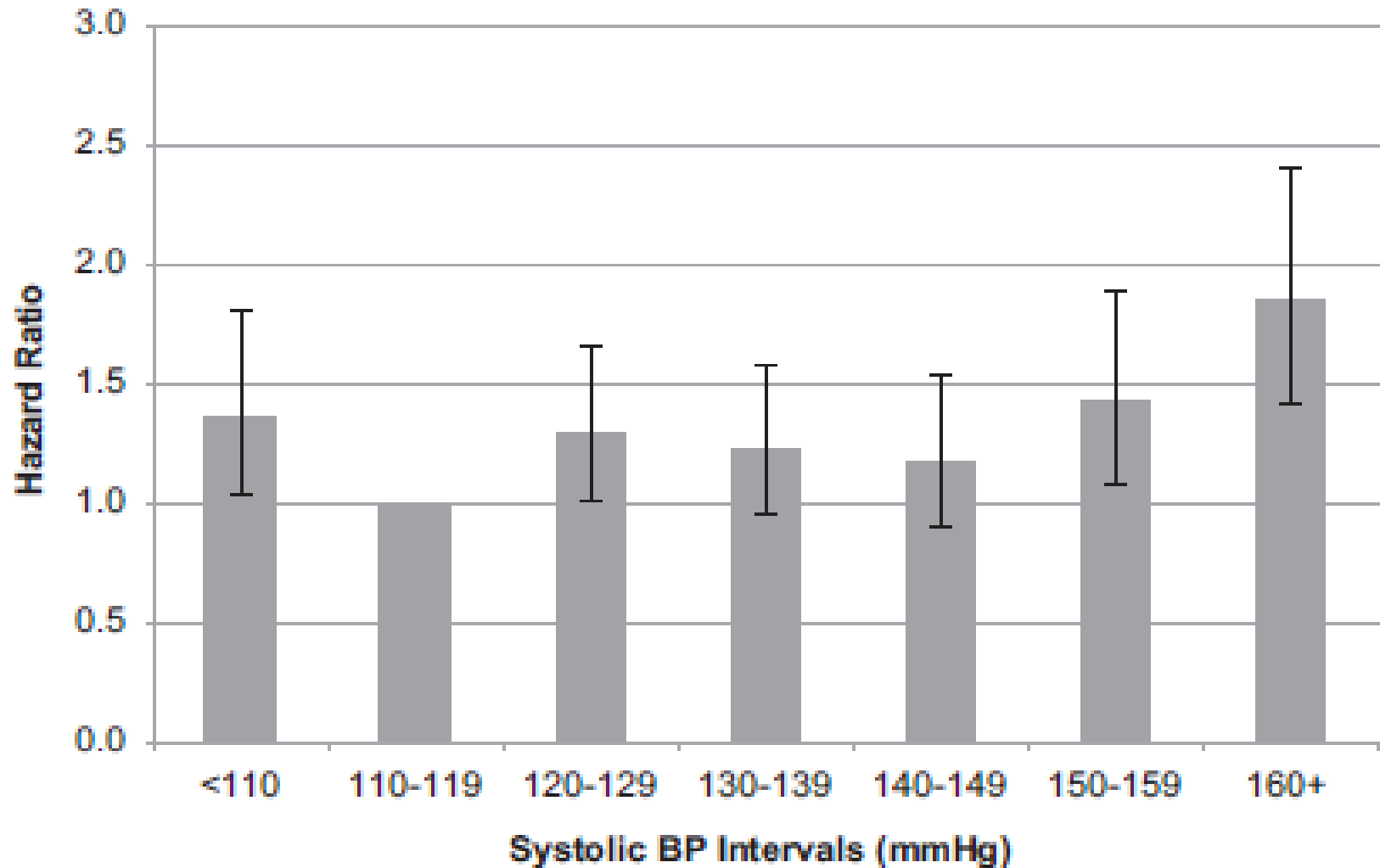
| N = 354        | Automatický TK | Klinický TK  | Klinický TK – automatický TK | Korelační koeficient | P       |
|----------------|----------------|--------------|------------------------------|----------------------|---------|
| Systolický TK  | 131,2 ± 21,8   | 146,9 ± 20,8 | 15,0 ± 13,8                  | 0,79                 | <0,0001 |
| Diastolický TK | 77,8 ± 12,1    | 85,8 ± 12,4  | 8,0 ± 7,3                    | 0,82                 | <0,0001 |

# Domácí versus automatické měření krevního tlaku



| N = 114        | Automatický TK | Domácí TK  | Domácí TK – automatický TK | Korelační koeficient | P       |
|----------------|----------------|------------|----------------------------|----------------------|---------|
| Systolický TK  | 127,7±22,0     | 137,7±17,7 | 10,0±17,9                  | 0,65                 | <0,0001 |
| Diastolický TK | 75,2±11,2      | 79,4±8,2   | 4,2±8,3                    | 0,68                 | <0,0001 |

# Automatické měření klinického TK: Ontario study





# Cílový klinický krevní tlak

- **Obecný cíl léčby: snížení dlouhodobého celkového KV rizika**

**Léčba:**

- všech reverzibilních RF
- přidružených onemocnění
- hypertenze

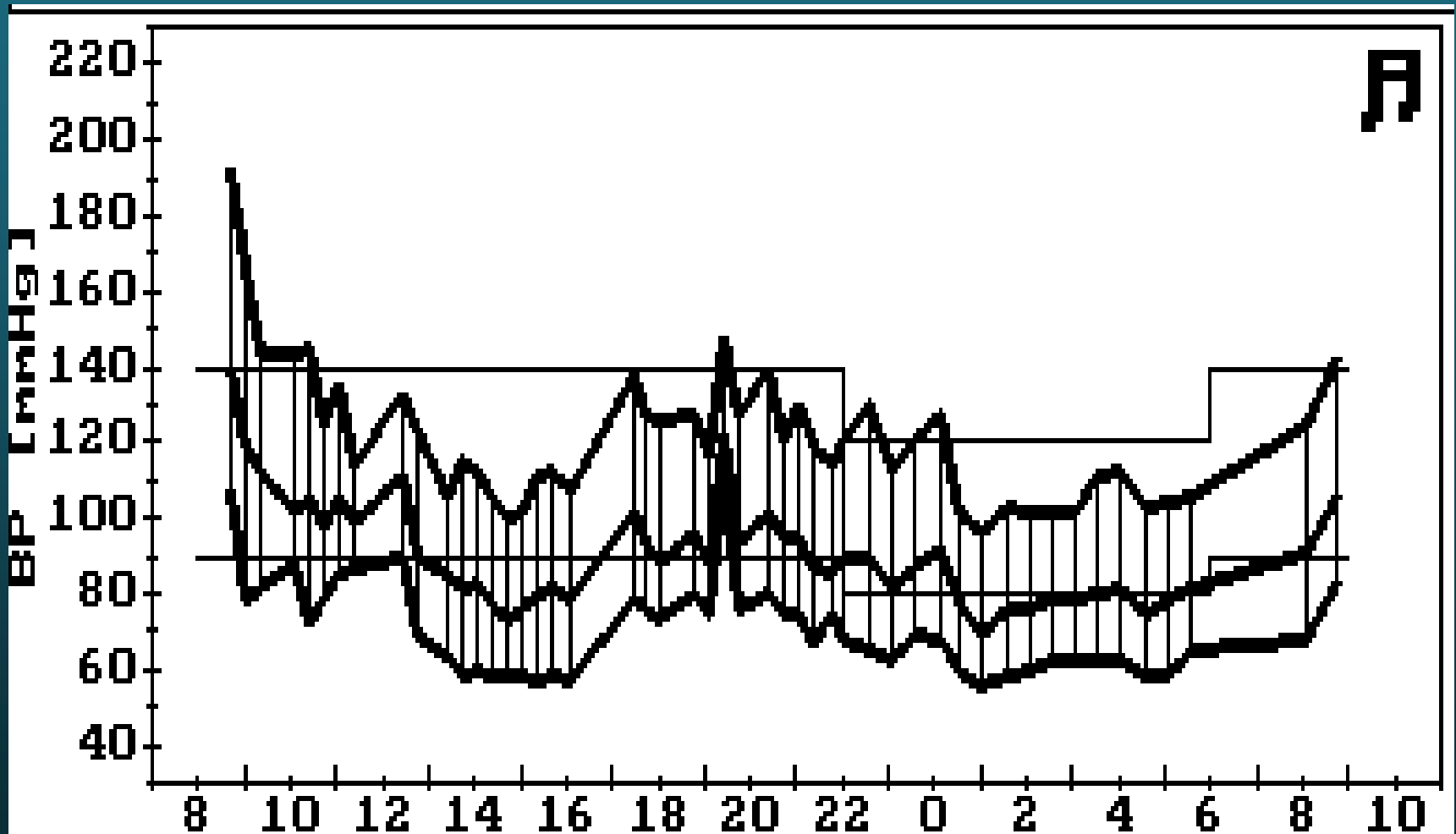


## **Cílový TK:**

- **< 140/90 mmHg obecně u všech hypertoniků**
- **U osob s vyšším rizikem TK kolem 130/80 mmHg**
- **U osob nad 65 let**
  - **lze tolerovat STK < 150 mm Hg, pokud nemají významné komorbidity**



# White coat hypertension: 38% osob?





# Maskovaná hypertenze

- **Maskovaná hypertenze (MH) je opačný jev nežli WCH:- normální TK v ordinaci a patologický TK mimo ni.**
- **Překvapivě vysoká prevalence v obecné populaci: 13 - 16%**
- **MH-vysoké riziko rozvoje hypertenze a diabetu.**
- **Prognóza MH -vysoké riziko KV příhod, podobné jako u hypertenze**
- **Vysoké KV riziko- farmakologická léčba je nejspíše prospěšná**



# Paroxysmální hypertenze a léčba

- **Opakované poučení pacienta o hypertenzi a přirozeném kolísání TK, zákaz domácího měření TK vhodný**
- **Nevhodné doporučovat léčbu dle aktuálních hodnot TK!**
- **U nemocných bez známek akutně progredujícího orgánového postižení-absence důkazů o prospěšnosti krátkodobé korekce TK ad hoc podanou medikací**
- **Existuje doložené riziko poškození přílišným poklesem krevního tlaku po jednorázovém podání rychle působícího antihypertenziva, což se týká i captoprilu**
- **Chronická medikace-kombinační léčba HT- léky s dlouhým setrvalým účinkem. Antihypertenziva však nehrají v léčbě tzv. paroxysmální hypertenze rozhodující roli**
- **Včasné zahájení medikace moderním antidepresivem- sertralin a escitalopram**

# **Aktuality v léčbě hypertenze**

**Měření TK a cílový TK**

**Farmakologická léčba**

**Nefarmakologická léčba**

**Závěry**



# Látky zvyšující krevní tlak

## **Zvýšení intravaskulárního volumu:**

Nesteroidní antirevmatika

Pohlavní hormony

Kortikosteroidy

## **Sympatomimetický účinek:**

Dekongestiva, kofein, kokain

Psychostimulancia, antidepressiva

## **Přímá vazokonstrikce:**

Inhibitory kalcineurinu, inhibitory VEGF

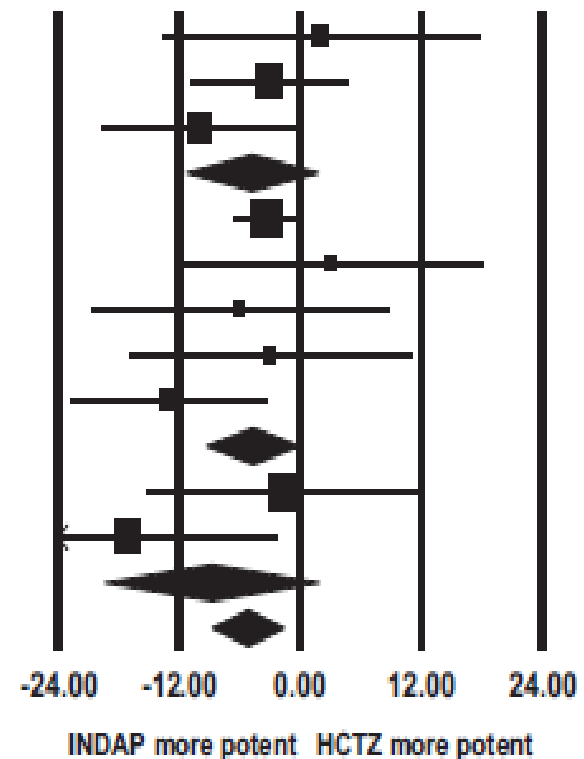
Různý mechanismus:

dietní doplňky, erythropoetin, alkohol



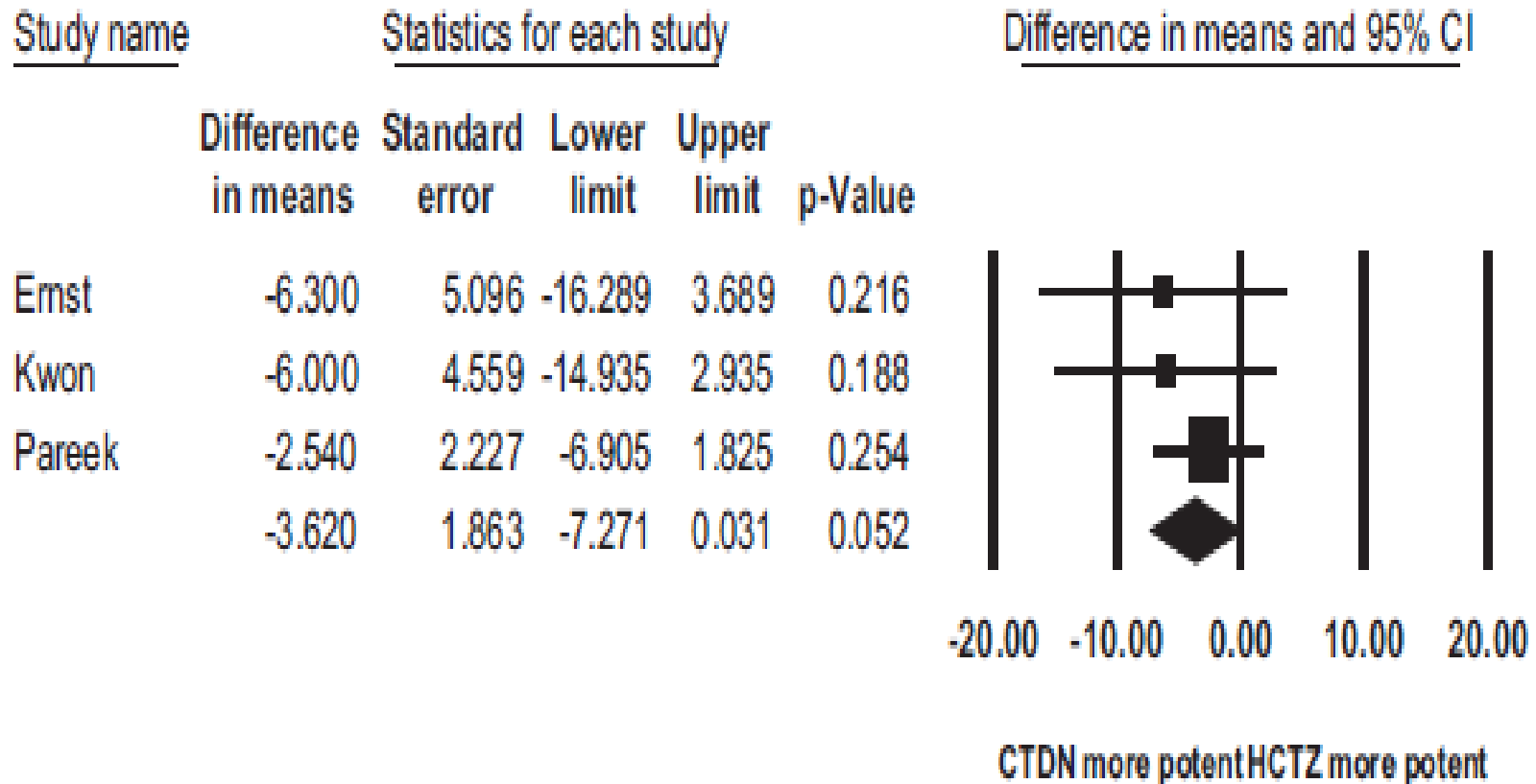
# Srovnání indapamidu a hydrochlorothiazidu: TK

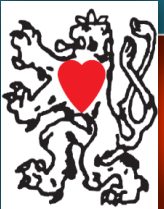
| Group by<br>Dose Level | Study name | Statistics for each study |                |                | p-Value | Difference in means and 95% CI |
|------------------------|------------|---------------------------|----------------|----------------|---------|--------------------------------|
|                        |            | Difference<br>in means    | Lower<br>limit | Upper<br>limit |         |                                |
| 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   |                                |





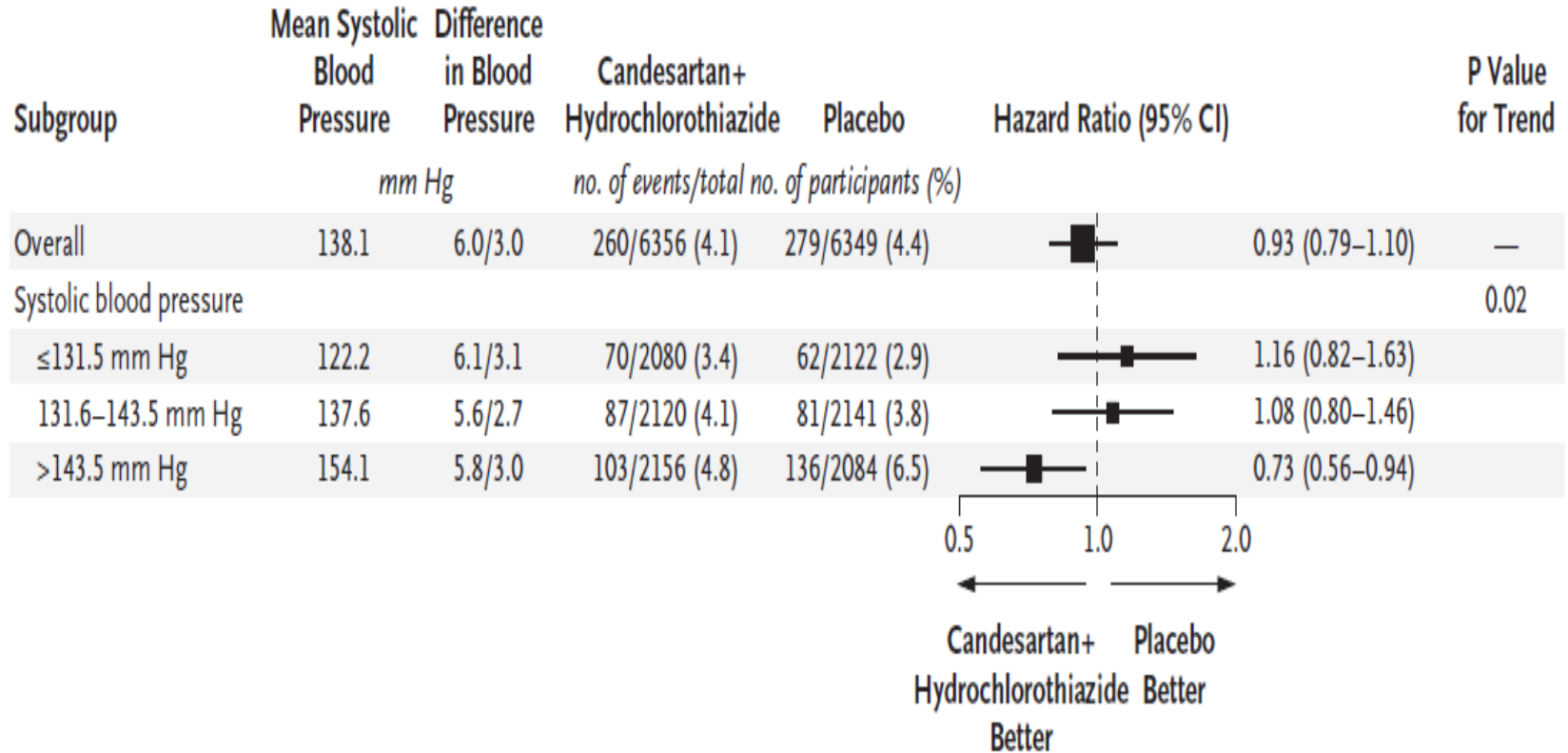
# Srovnání chlortalidonu a hydrochlorothiazidu: TK





# Léčba mírné hypertenze

## A First Coprimary Outcome



NEJM 2016, 374, 2009-2020





# Jak zahajovat farmakologickou léčbu u mírné hypertenze?

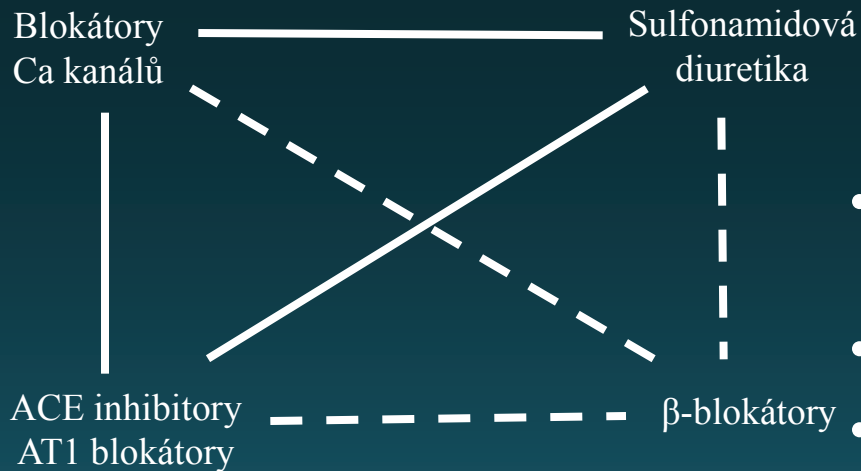
TK 140-159/  
90-99mmHg

monoterapie

Dvojkombinace/fixní  
kombinace v nízkých  
dávkách



# Preferované kombinace základních antihypertenziv



## **ACEI/sartan + diuretikum:**

- stav po CMP (indapamid),
- hypertenze + HLKS,
- hypertenze u DM 2. typu a nefropatie: indapamid při  $GF > 0,5 \text{ ml/s/1,73 m}^2$

## **ACEI/sartan + BKK:**

nejširší použití, zejména při vysokém KV riziku;

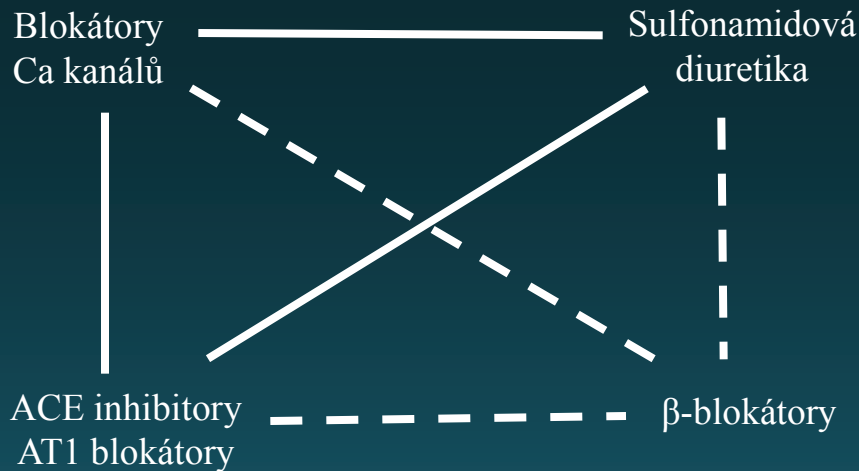
- manifestní ateroskleróza,
- nefropatie,
- diabetes mellitus 2. typu

## **BKK + diuretikum**

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



# Méně vhodné kombinace základních antihypertenzí



- **ACEI/sartan + beta-blokátor:** málo dat v primární prevenci (kombinace vhodná u hypertenze s ICHS, SS)
- **Diuretikum + beta-blokátor:** riziko nežádoucích metabolických účinků, nižší adherence
- **BKK + beta-blokátor:** nedostatek dat z prospektivních studií (dihydropyridiny), kombinace nondihydropyridinových BKK s BB kontraindikována
- **ACEI + sartan:** negativní výsledky studie ONTARGET a metaanalýz, malý aditivní antihypertenzní účinek

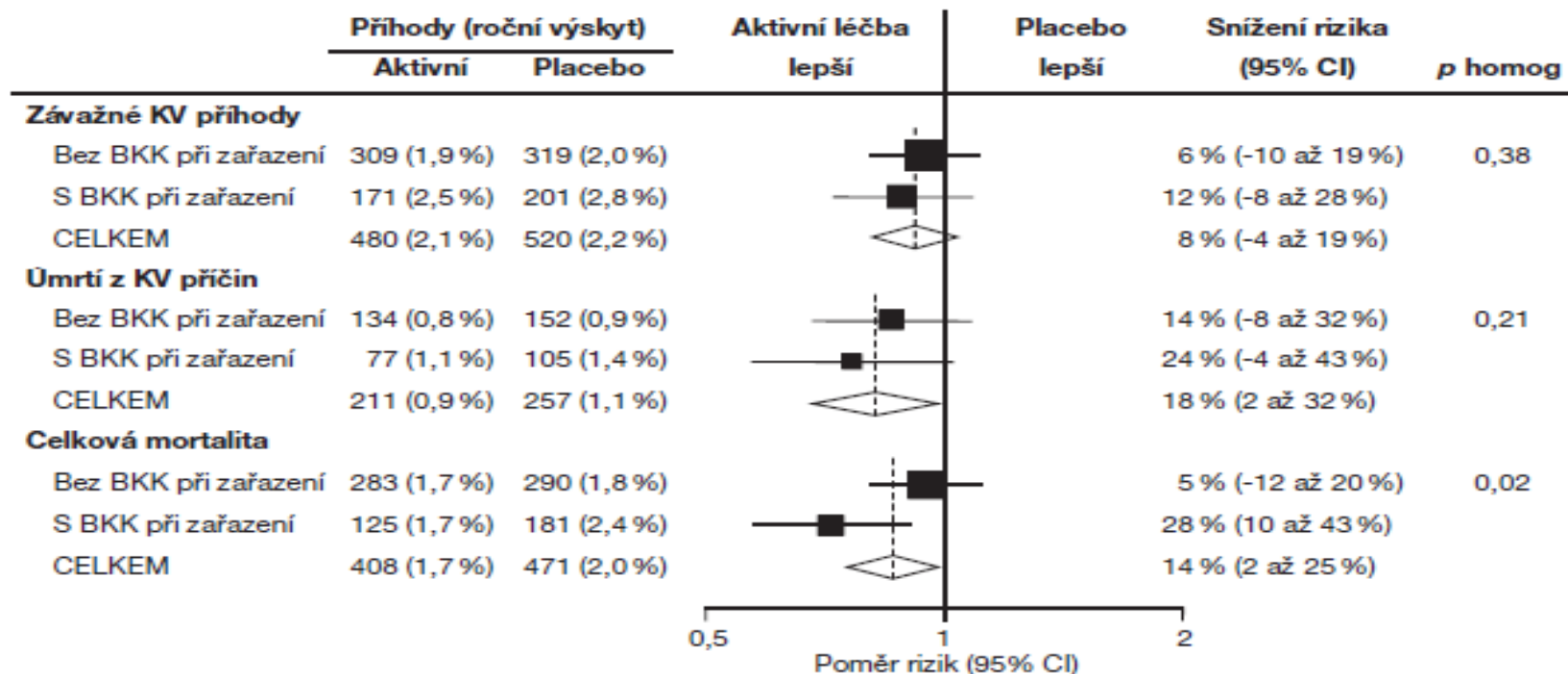


# Trojkombinace antihypertenzív

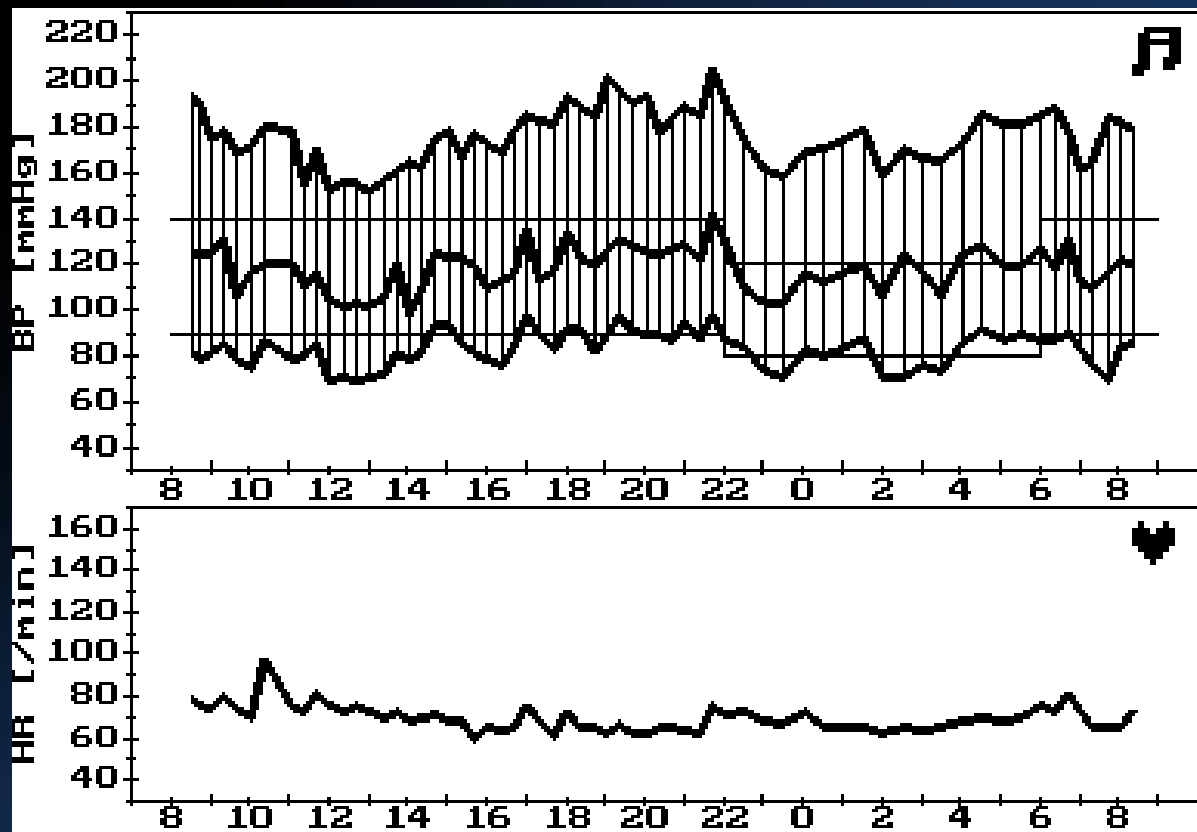
- Tato léčba nutná minimálně u 20% hypertoniků
- Zvážit vyšetření k vyloučení sekundární hypertenze
- Vždy má být zastoupeno diuretikum
- Kombinace s nejširším použitím:  
**ACEI/sartan + BKK + diuretikum**
- Nejsou data z prospektivních studií – řídíme se klinickou situací (komorbiditami, účinností a snášenlivostí léčby)



# Trojkombinace a evidence? Účinky randomizované léčby (perindopril/indapamid) na KV a celkovou mortalitu v závislosti na vstupním užívání BKK: studie ADVANCE CCB



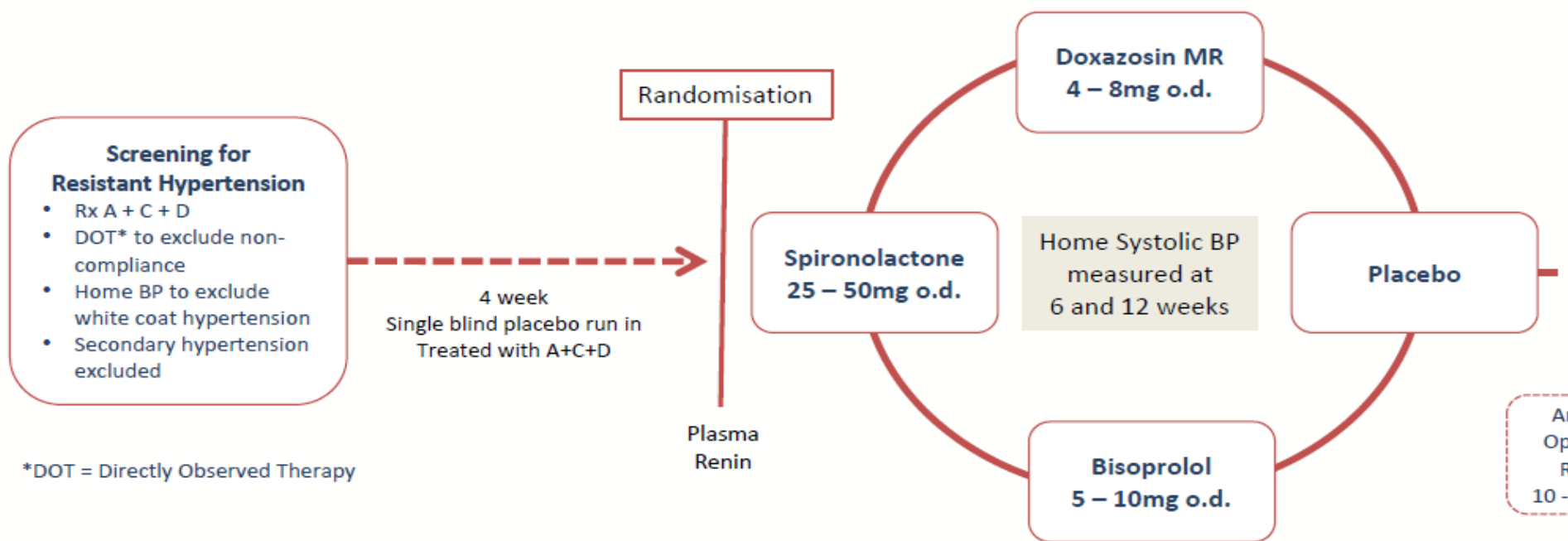
# Těžká rezistentní hypertenze



*TK za 24 hodin 175/86 mm Hg a TF 76/min. Denní TK 182/90 mm Hg a TF 78/min. Noční TK 168/78 mm Hg a TF 73/min.*

# PATHWAY-2 Study Design

Double blind, Randomised, Placebo-Controlled, Cross-over Study



\*DOT = Directly Observed Therapy

- 12 weeks per treatment cycle
- Forced titration; lower to higher dose at 6 weeks
- No washout period between cycles

Williams B, et al. BMJ Open, 2015



Blood pressure (mm Hg)

Change from baseline (mm Hg)

**Mean**

Spirolactone

133.5 (132.3 to 134.8)

-14.4 (-15.6 to -13.1)

Doxazosin

138.8 (137.6 to 140.1)

-9.1 (-10.3 to -7.8)

Bisoprolol

139.5 (138.2 to 140.8)

-8.4 (-9.7 to -7.1)

Placebo

143.7 (142.5 to 145.0)

-4.2 (-5.4 to -2.9)

**Mean differences**

Spirolactone vs placebo

-10.2 (-11.7 to -8.74)

p<0.0001

Spirolactone vs mean bisoprolol and doxazosin

-5.64 (-6.91 to -4.36)

p<0.0001

Spirolactone vs doxazosin

-5.30 (-6.77 to -3.83)

p<0.0001

Spirolactone vs bisoprolol

-5.98 (-7.45 to -4.51)

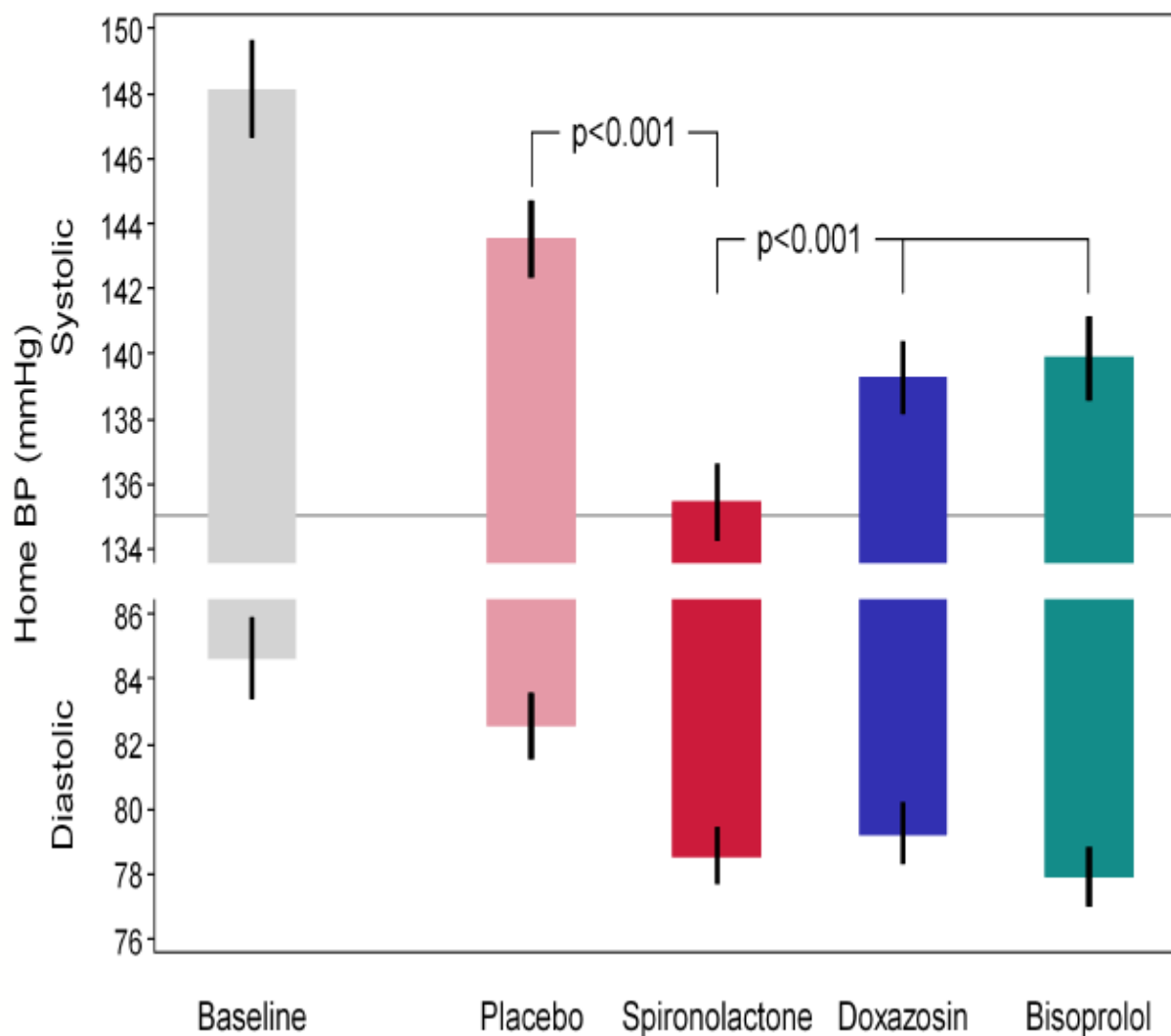
p<0.0001

Data are mean (95% CI). Sensitivity analysis using only the mean home systolic blood pressure at the final visit of each cycle (week 12).

**Table 3: Home systolic blood pressure at final visit of each cycle**



# Primary Outcome



# Látky s antihypertenzním působením v klinickém testování

*Inhibitory neutrálních vazopeptidáz*

Duální inhibitory ACE a neprilyzinu

Duální inhibitory ECE a neprilyzinu

*Duální inhibitory AT-1 receptorů a neprilyzinu (ARNI)*

*Duální inhibitory AT-1 receptorů a ET<sub>A</sub> endotelinových receptorů*

*Inhibitory aldosteronsyntázy (CYP11B2)*

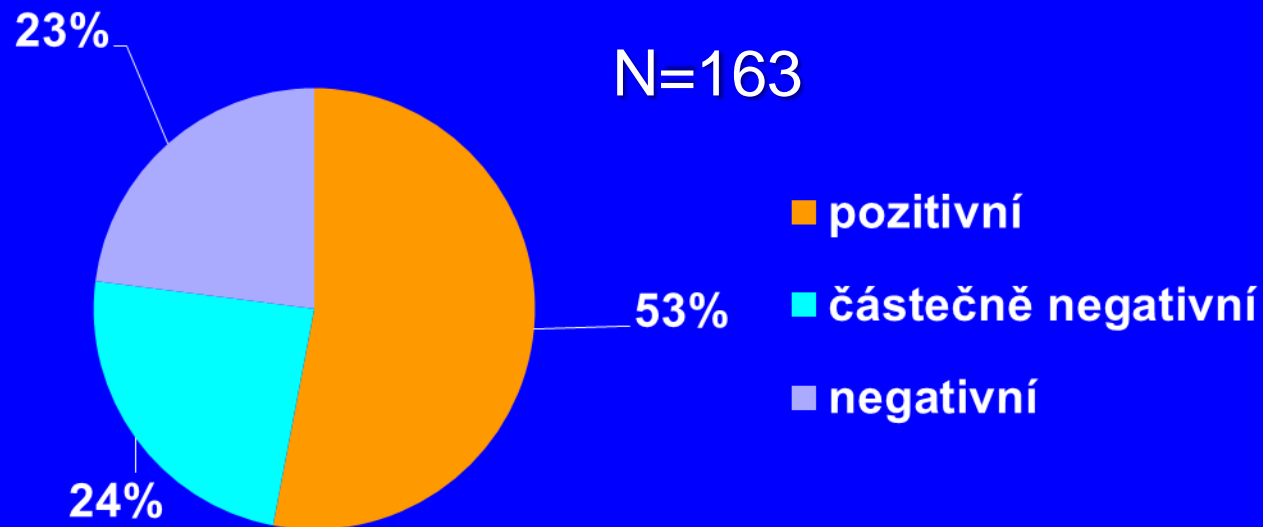
*Inhibitory centrálně působící aminopeptidázy A*

*Antagonisté endotelinových receptorů*

*Donory oxidu dusnatého*

*Vakcíny proti angiotenzinu I a angiotenzinu II*

# Adherence k farmakologické léčbě HT-přetrvávající problém



# Antidiabetika: jejich vliv na KV rizikové faktory, TK a riziko hypoglykémii.

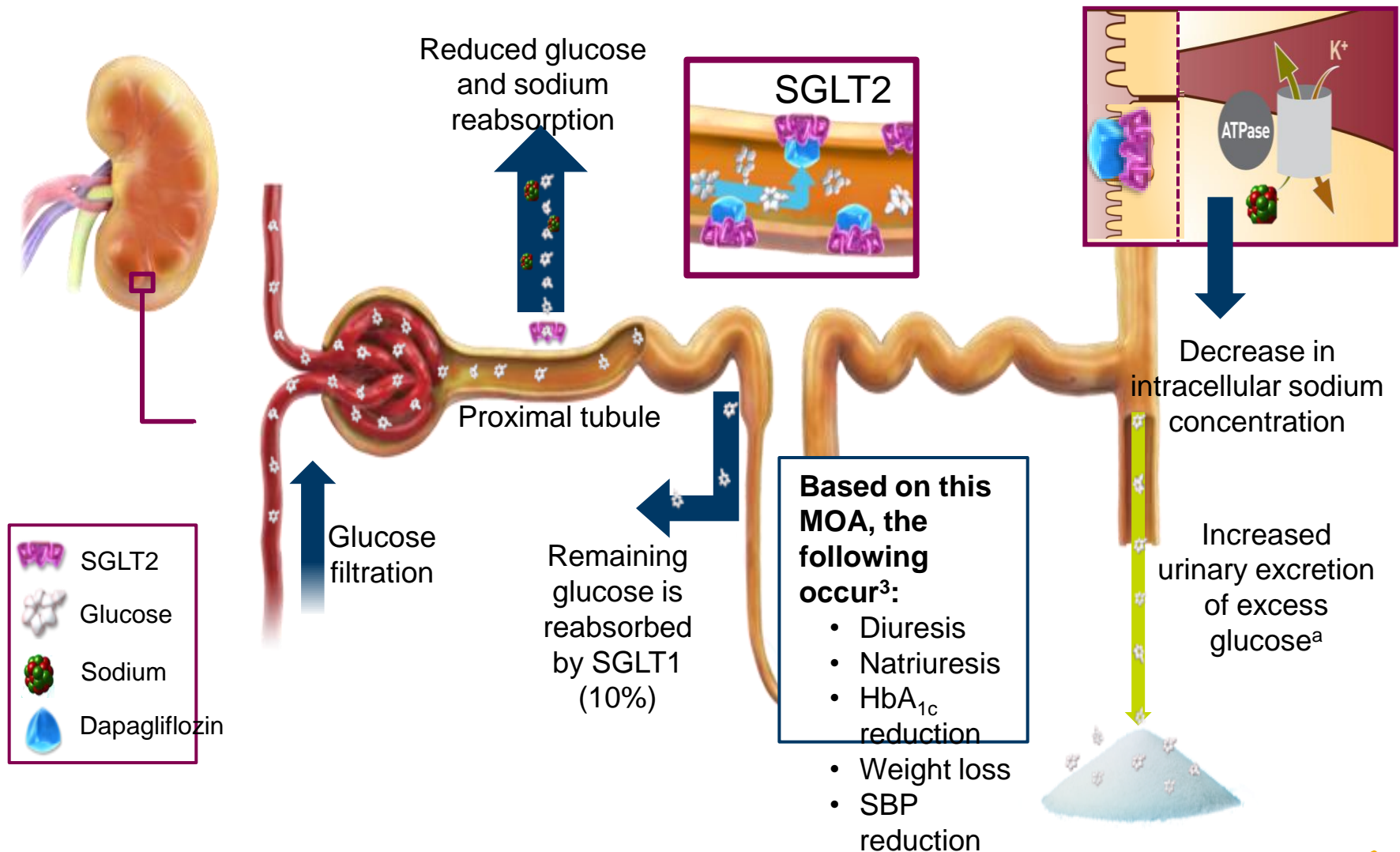
|  | HbA <sub>1c</sub> | Blood pressure | Body weight | Hypo-glycaemia | CV risk |
|--|-------------------|----------------|-------------|----------------|---------|
| Insulin <sup>1,2</sup>                     | ↓                 | —              | ↑           | Yes            | ?       |
| Sulphonylureas <sup>3,4</sup>              | ↓                 | —              | ↑ ?*        | Yes            | ?       |
| Metformin <sup>4,5</sup>                   | ↓                 | —              | — / ↓       | No             | ↓       |
| α-glucosidase inhibitors <sup>1,6,7</sup>  | ↓                 | —              | —           | No             | ?       |
| Glitazones <sup>3,4</sup>                  | ↓                 | —              | ↑           | No             | ?       |
| Gliptins (DPP-4 inhibitors) <sup>4,8</sup> | ↓                 | —              | —           | No             | —       |
| GLP-1 mimetics <sup>4,9</sup>              | ↓                 | ↓              | ↓           | No             | —       |
| SGLT-2 inhibitors <sup>10</sup>            | ↓                 | ↓              | ↓           | No             | +       |

? = not clear.

\*Intensive glucose control with gliclazine (modified release) in ADVANCE did not cause weight gain.<sup>11</sup>

1. Nathan DM, et al. *Diabetologia* 2009;52:17–30; 2. Boyne MS, et al. *Diabetes Care* 1999;22(Suppl. 3):C45–53; 3. Sutton M, et al. *Diabetes Care* 2002;25:2058–64; 4. Inzucchi SE, et al. *Diabetes Care* 2012;35:1364–79; 5. Saenz A, et al. *Cochrane Review* 2005;3:CD002966; 6. Wagner H, et al. *Diabetes Care* 2006;29:1471–7; 7. Krentz A, Bailey C. *Drugs* 2005;65:385–411; 8. Tanaka T, et al. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011;20:476–81; 9. Tahrani AA, et al. *Lancet* 2011;378:182–97; 10. Musso G, et al. *Ann Med* 2012;44:375–93; 11. The ADVANCE Collaborative Group. *N Engl J Med* 2008;358:2560–72.

# SGLT2 Inhibitors Block SGLT2 and Reduce Glucose and Na<sup>+</sup> Reabsorption<sup>1,2,3</sup>



<sup>a</sup>Increases urinary volume by only ~1 additional void/day (~375 mL/day) in a 12-week study of healthy individuals and patients with Type 2 diabetes

MOA, mechanism of action; SBP, systolic blood pressure; SGLT, sodium–glucose co-transporter

1. Marsenic O. *Am J Kidney Dis* 2009;53:875–885; 2. FORXIGA. Summary of product characteristics, 2014; 3. Mudaliar S, et al. *Diabetes Care* 2016;39:1115–1122



# Aktuality v léčbě hypertenze

Měření TK a cílový TK

Farmakologická léčba

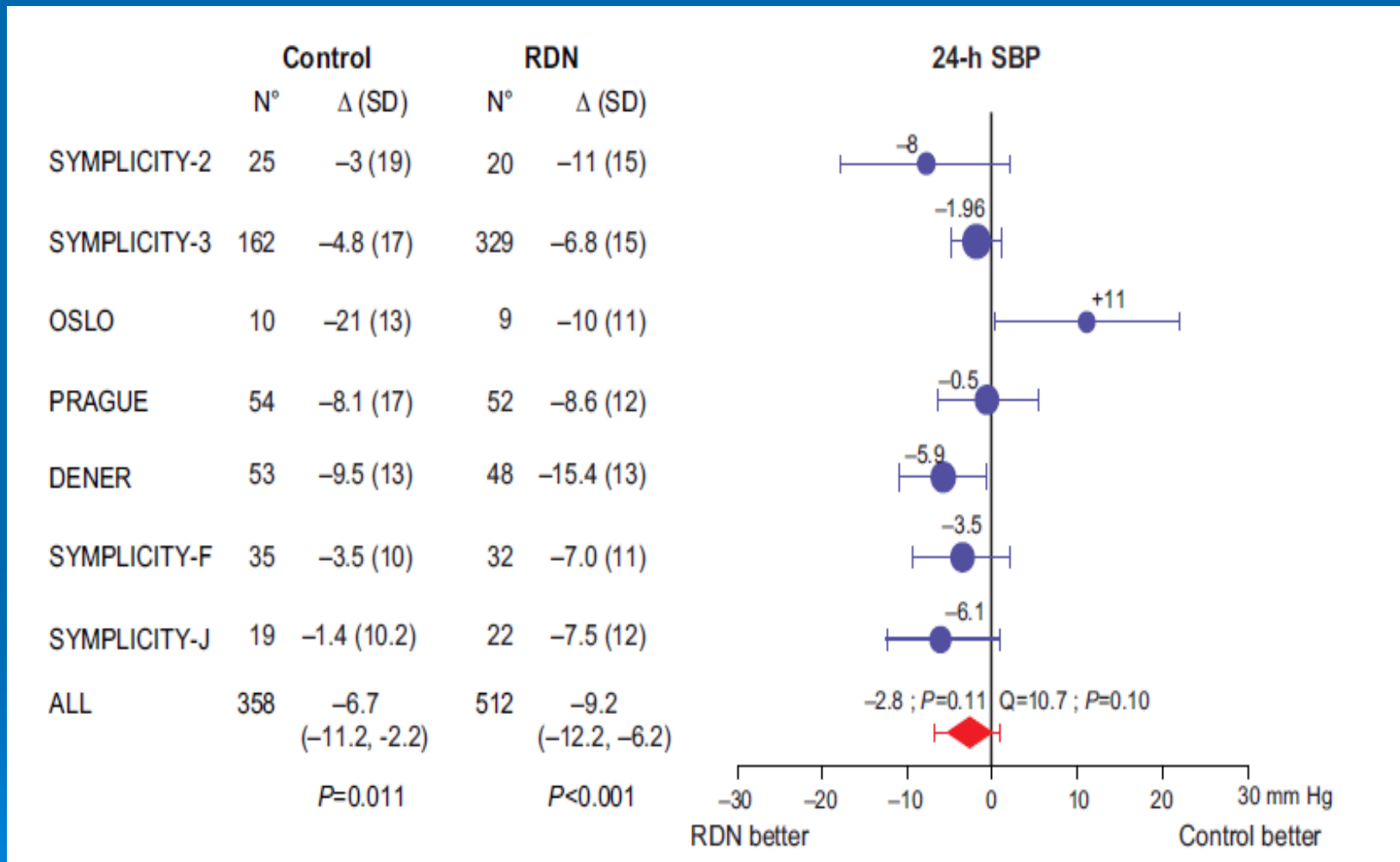
**Nefarmakologická léčba**

Závěry

# Nefarmakologická léčba

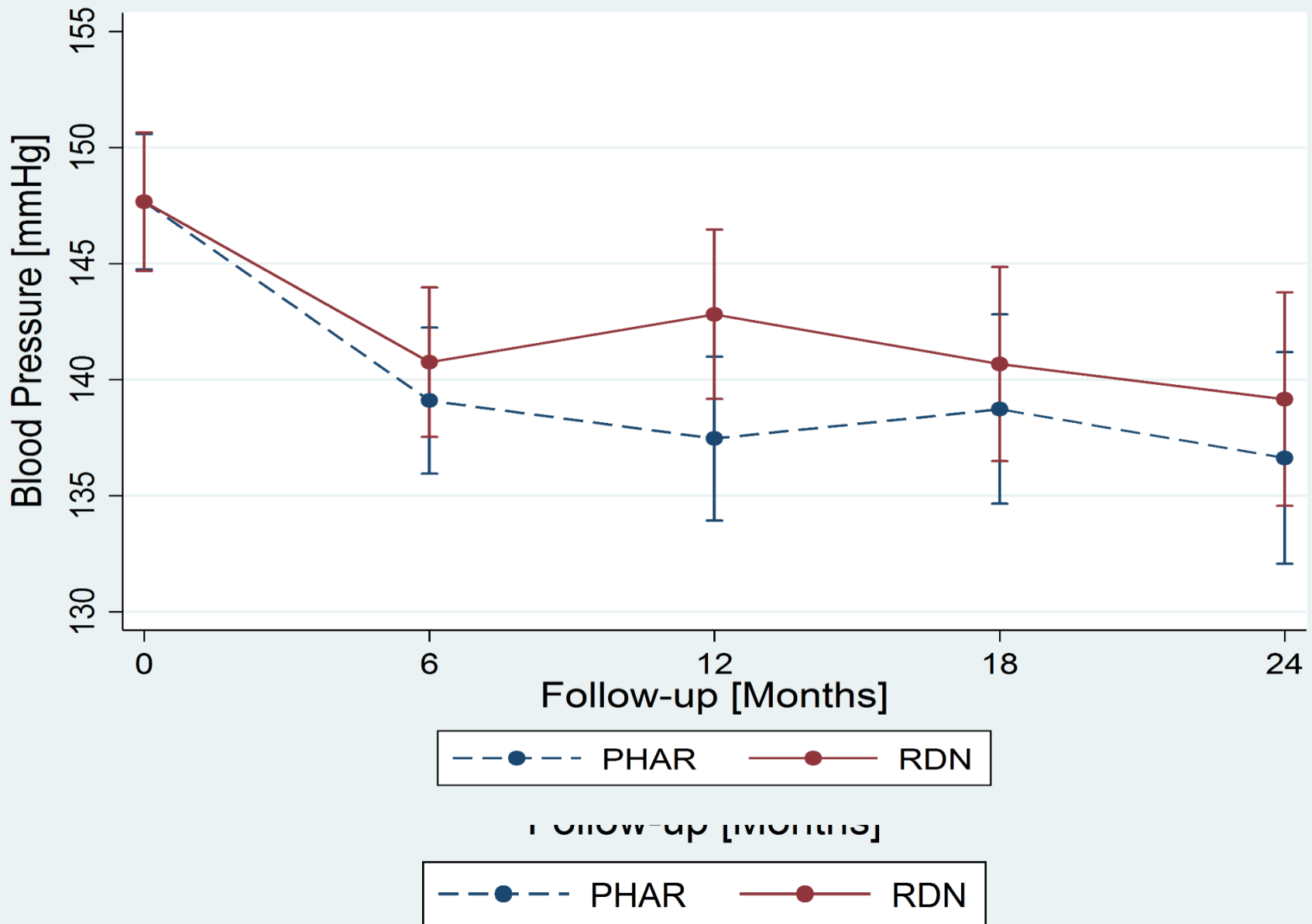
- **Renal denervation**
- **Baroreflex activation therapy**
- **AV anastomosis**
- **Carotid body ablation**
- **Deep brain stimulation**
- **Vagal nerve stimulation**
- **CPAP in OSA**
- **Bariatric surgery**
- **PTRA in renal artery stenosis-FMD**

# Metaanalýza: změny 24 hod. STK po 6 měsících léčby u denervace a kontrol

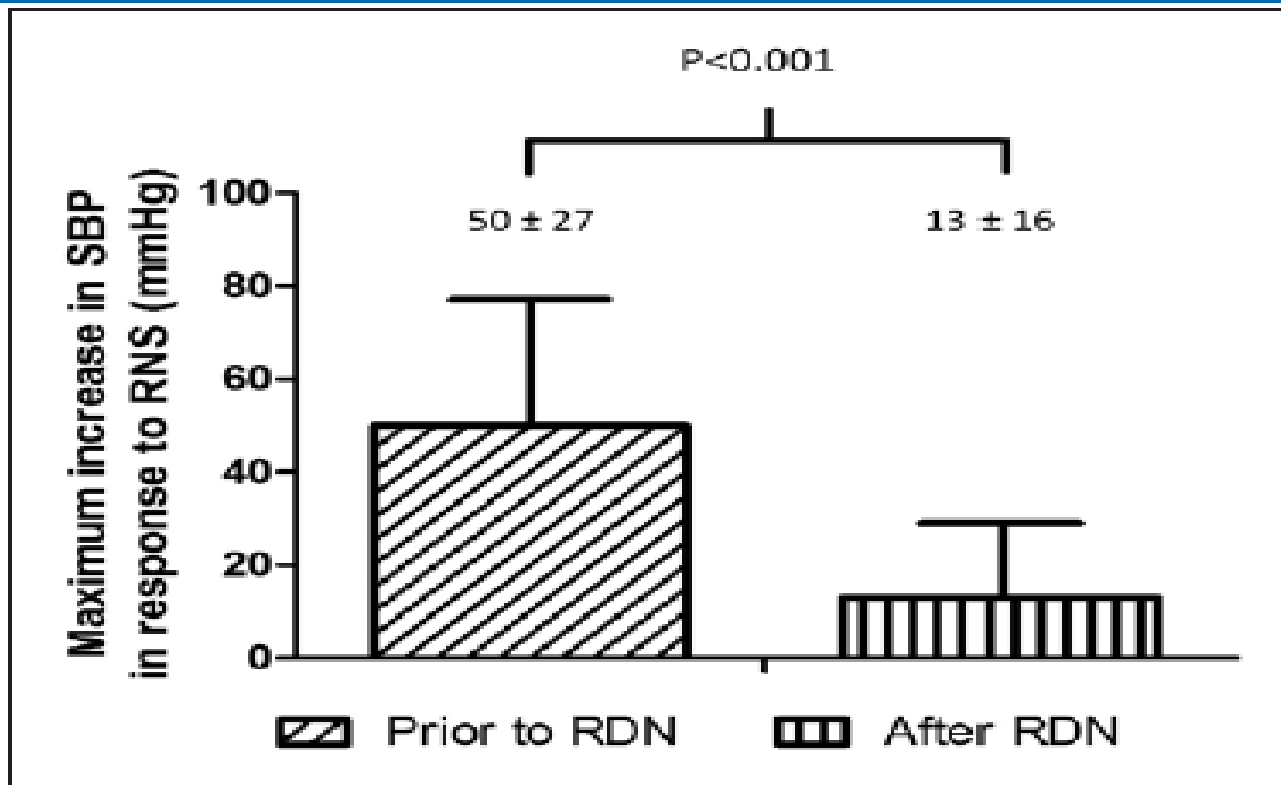




# PRAGUE 15: 24 h SBP after two years

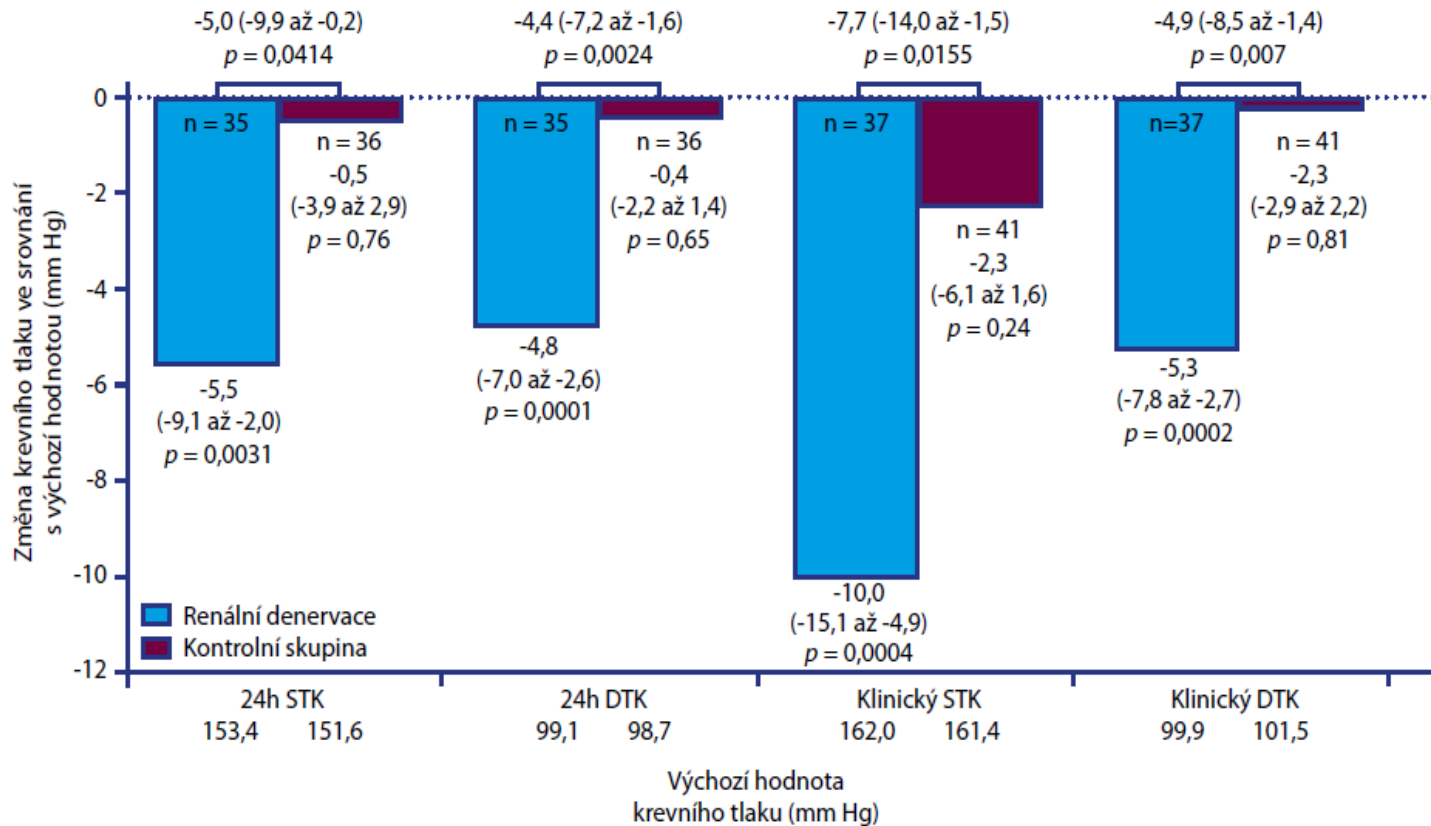


# RNS before and after RDN

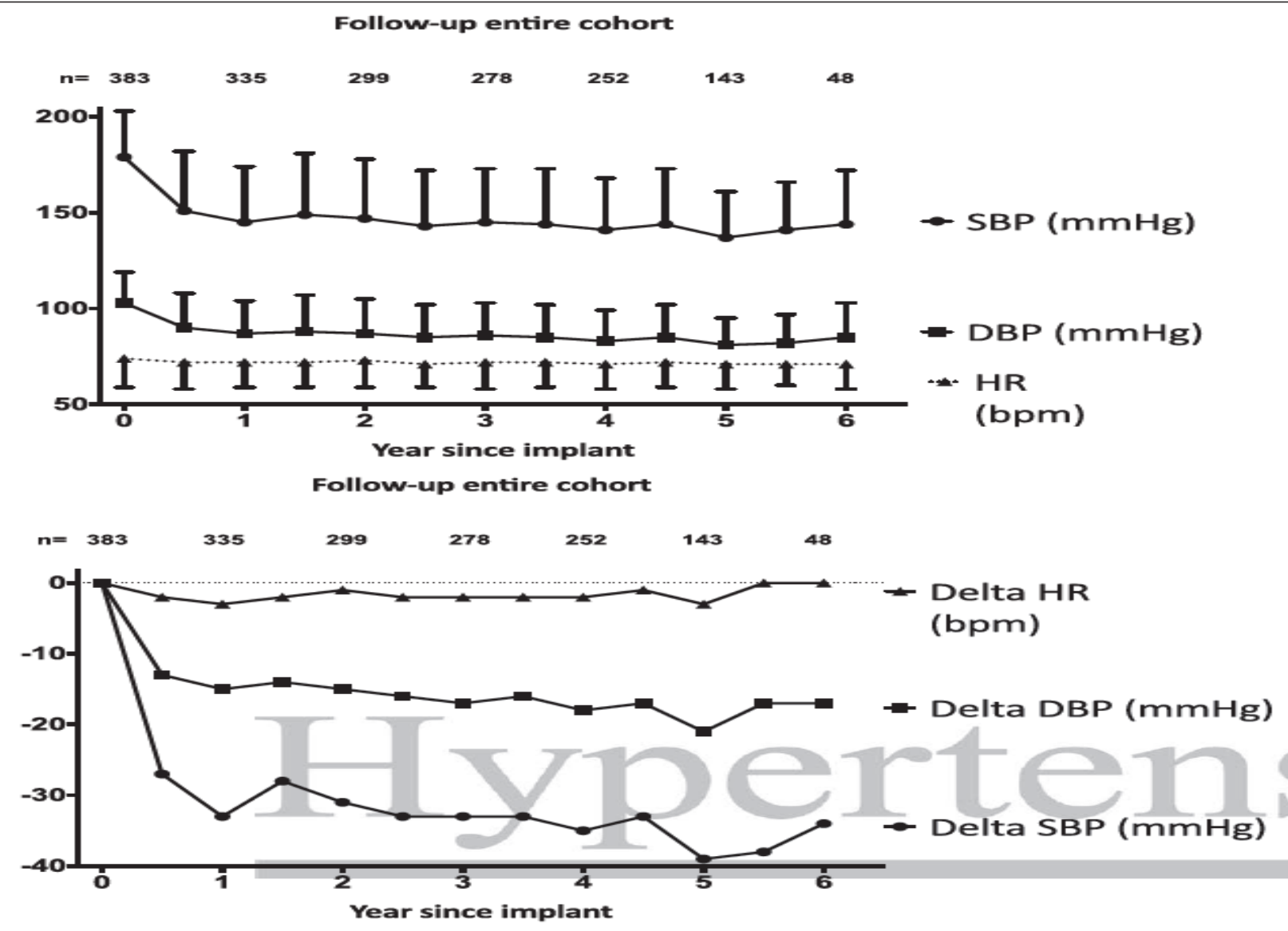


**Figure 1.** The maximum increase in systolic blood pressure (SBP) before the renal denervation (RDN) procedure was  $50 \pm 27$  mmHg and decreased to  $13 \pm 16$  mmHg after the RDN procedure ( $P < 0.001$ ). RNS indicates renal nerve stimulation.

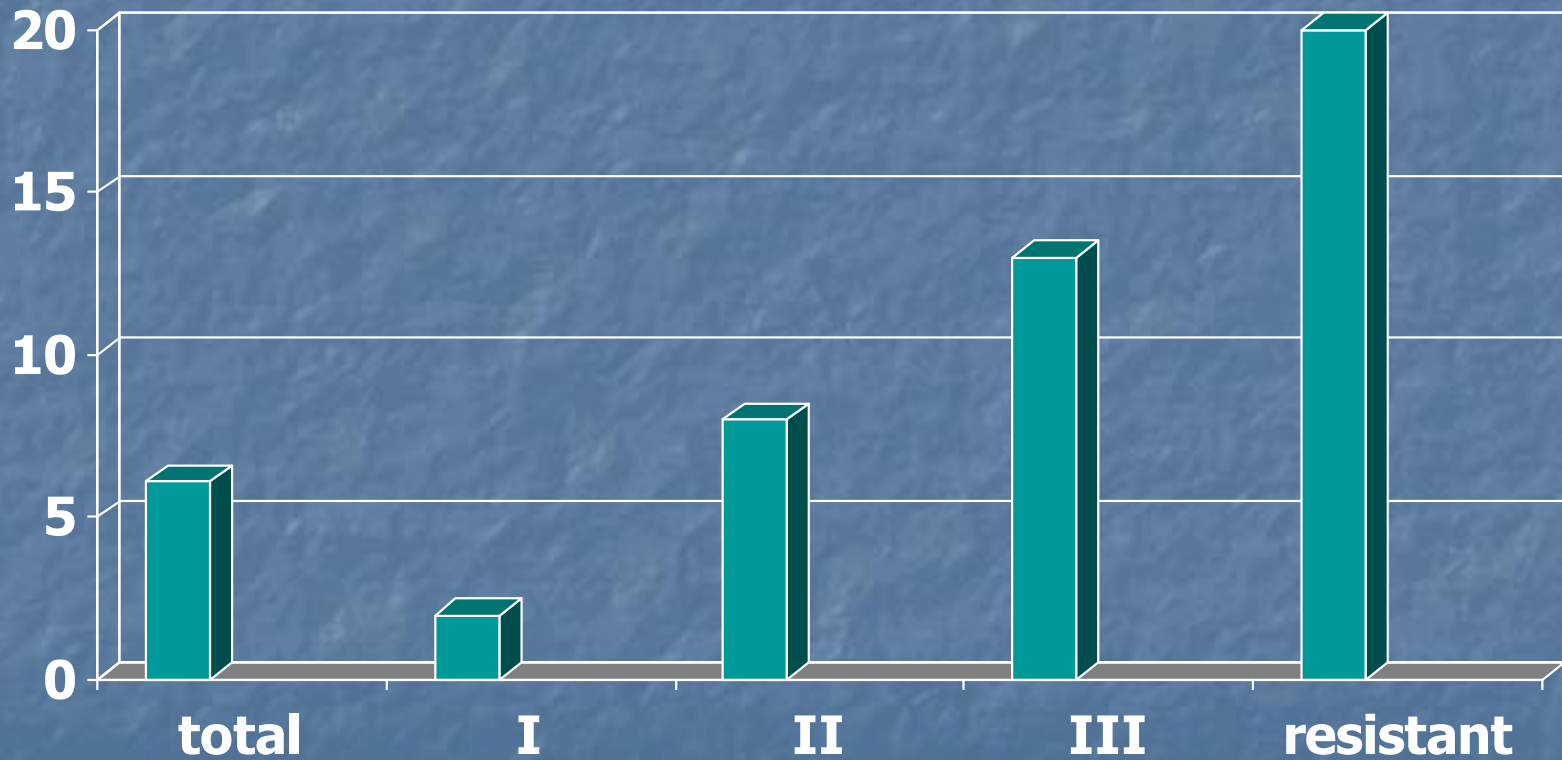
# SPYRAL HTN OFF MED : 24-hod. a klinický TK



# BP and HR after BAT: 6 years follow-up



# Prevalence of PA depending on severity of hypertension





# Závěry I

- cílový TK- velké kontroverze -závisí na způsobu měření:
- Klinický TK pod 140/90 mmHg
- TK kolem 130/80 mmHg u osob s DM , nefropatií?
- Domácí TK pod 135/85 mmHg
- Automatický klinický TK-STK 110-119 mmHg?
- 24 hod. TK pod 130/80 mmHg ?



## Závěry II

- Farmakologická anamnéza- látky zvyšující TK
- Antihypert. účinek nových antidiabetik- zejména glifloziny
- Výběr antihypertenziva dle indiv. charakteristiky
- Antihypertenziva s nejširším použitím
- ACEI, sartany, BKK, BB, D
- Rozdíly antihypertenzního účinku mezi diuretiky-  
Chlortalidon a indapamid účinnější než HCHT



## Závěry III



- Častější použití kombinační léčby/fixní kombinace-již při zahajování léčby u HT všech stupňů
- Trojkombinace volby: RAS blokátor, + BKK + D
- Malá dávka (25 mg) spironolaktonu u těžších forem HT jako čtvrtý lék (studie PATHWAY-2)-za podmínky absence kontraindikací/dobré tolerance, častější sledování/lab. monitorování





## Závěry IV



- Nefarmakologické přístupy v léčbě těžké hypertenze- denervace renálního sympatiku, stimulace baroreceptorů , A-V anastomoza, PTRa u AS stenozy ren. tepny, CPAP u OSA- mnoho otazníků, nevyřešených otázek
- Těžší hypertenze- vhodné dovyš. Ve specializovaných centrech- sek. HT? Prim.aldosteronismus? Jiná forma?
- Noncompliance-velmi častá příčina špatné kontroly hypertenze

# XVI. SYMPOSIUM ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE:

**současné klinické trendy**

**středa 4. dubna 2018**

Novoměstská radnice  
Karlovo náměstí 23, Praha 2  
(vchod z Vodičkovy ulice)



[www.gsymposion.cz](http://www.gsymposion.cz)