

Tomáš Zelinka

III. interní klinika - klinika endokrinologie a
metabolismu, 1. LF UK a VFN, Praha
Centrum pro výzkum, diagnostiku a léčbu arteriální
hypertenze
Komplexní kardiovaskulární centrum



AKTUALITY VE FARMAKOTERAPII

Cílový krevní tlak I

- TK v ordinaci : < 140/90 mmHg
- Domácí měření TK: <135/85 mmHg (málo dat)
- 24 hod. monitorování TK: < 130/80 mmHg (málo dat)
- Automatické měření TK v ordinaci: < 135/85mmHg (velmi málo dat)

Cílový TK II

- U vysokorizikových jedinců kolem 130/80 mmHg
 - diabetes mellitus, metabolický syndrom,
 - renální dysfunkce, proteinurie,
 - po CMP, IM

Přesný cílový TK u vysokorizikových jedinců neznáme, ale tyto osoby mají prospěch z přísné kontroly TK!

- Fenomén J křivky – zvýšení KV rizika při velmi nízkých hodnotách TK
Teoreticky nejpravděpodobnější u nemocných s koronární aterosklerózou
„Dno“ J křivky může být rozdílné v závislosti na typu nemocného: mladý pacient bez komorbidit toleruje nízké hodnoty TK lépe (110/60-70 mmHg?)
- Nežádoucí účinky léčby jsou pravděpodobnější při dosažení nízkého TK

Studie SPRINT

- 9361 pacientů s vyšším KV rizikem, s cílovým TK 120 nebo 140 mm Hg
- ukončena předčasně
- zcela nestandardní způsob měření TK

Programming the OMRON HEM-907 XL Professional Digital Blood Pressure Monitor

The BP monitor should be programmed to allow a 5 minute rest before the first BP measurement, to take 3 readings at 1 minute intervals, and to display the average. See specific instructions provided by OMRON at the end of this chapter.

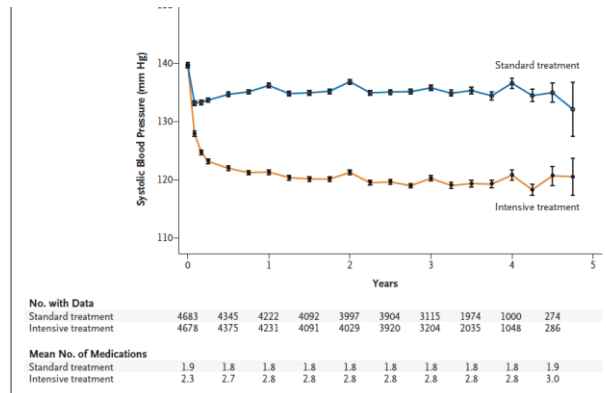
Taking the Seated Blood Pressure and Pulse Measurements

The participant should sit quietly for a period of 5 minutes before the first blood pressure is taken. He or she should be seated comfortably, feet flat on the floor with their back supported. Ideally, he or she should not have smoked or had any caffeine within the last 30 minutes prior to the BP determinations.

During the 5 minute rest period, participants should be resting and should not be completing questionnaires or speaking with study staff. The staff member should leave the room during this 5 minute rest period. The following script can be used at this time.

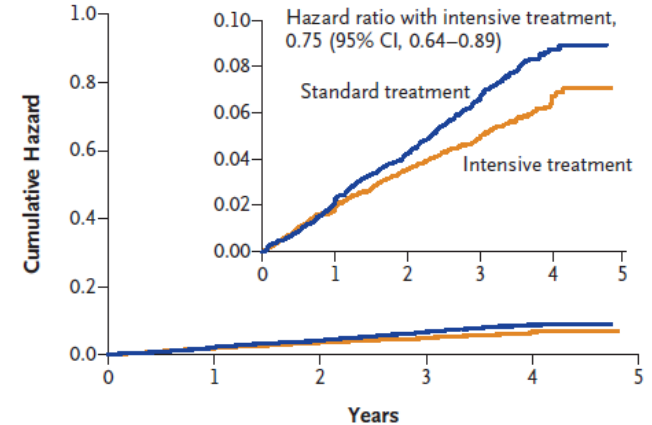
SCRIPT: "I would like you to rest for 5 minutes before I begin taking your blood pressure. I will leave the room. When I return, I will not speak to you but will immediately begin to take your blood pressures. Do you understand?" With their agreement, leave the room and return in 5 minutes.

Push the button on the machine and wait for the output. Record the systolic and diastolic blood pressure and pulse readings obtained at each of the three readings and the



Wright JT jr, et al. NEJM 2015;373:2103-16.

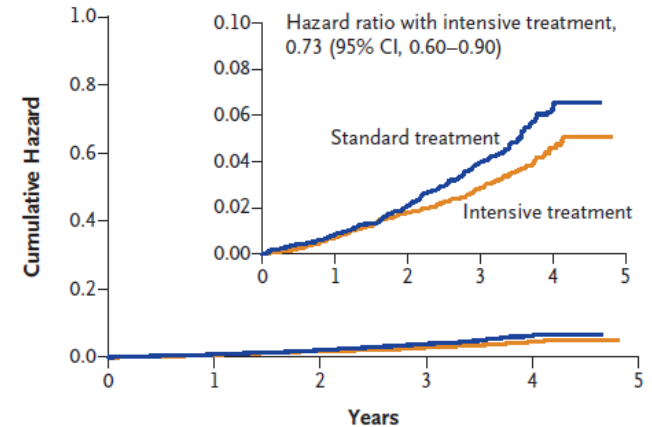
A Primary Outcome



No. at Risk

Standard treatment	4683	4437	4228	2829	721
Intensive treatment	4678	4436	4256	2900	779

B Death from Any Cause

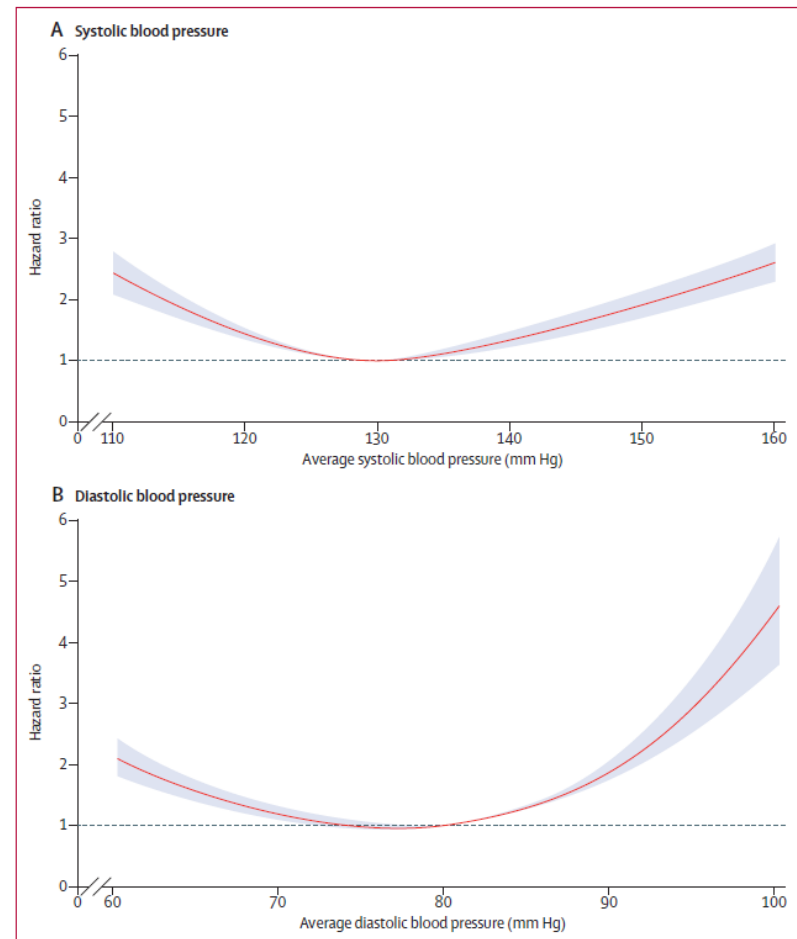


No. at Risk

Standard treatment	4683	4528	4383	2998	789
Intensive treatment	4678	4516	4390	3016	807

Cílový TK u nemocných se stabilní ICHS

- CLARIFY registr
- sTK <120 mmHg s HR 1,56 [1,36–1,81]
- dTK < 70 mmHg HR 1,41 [1,24–1,61]

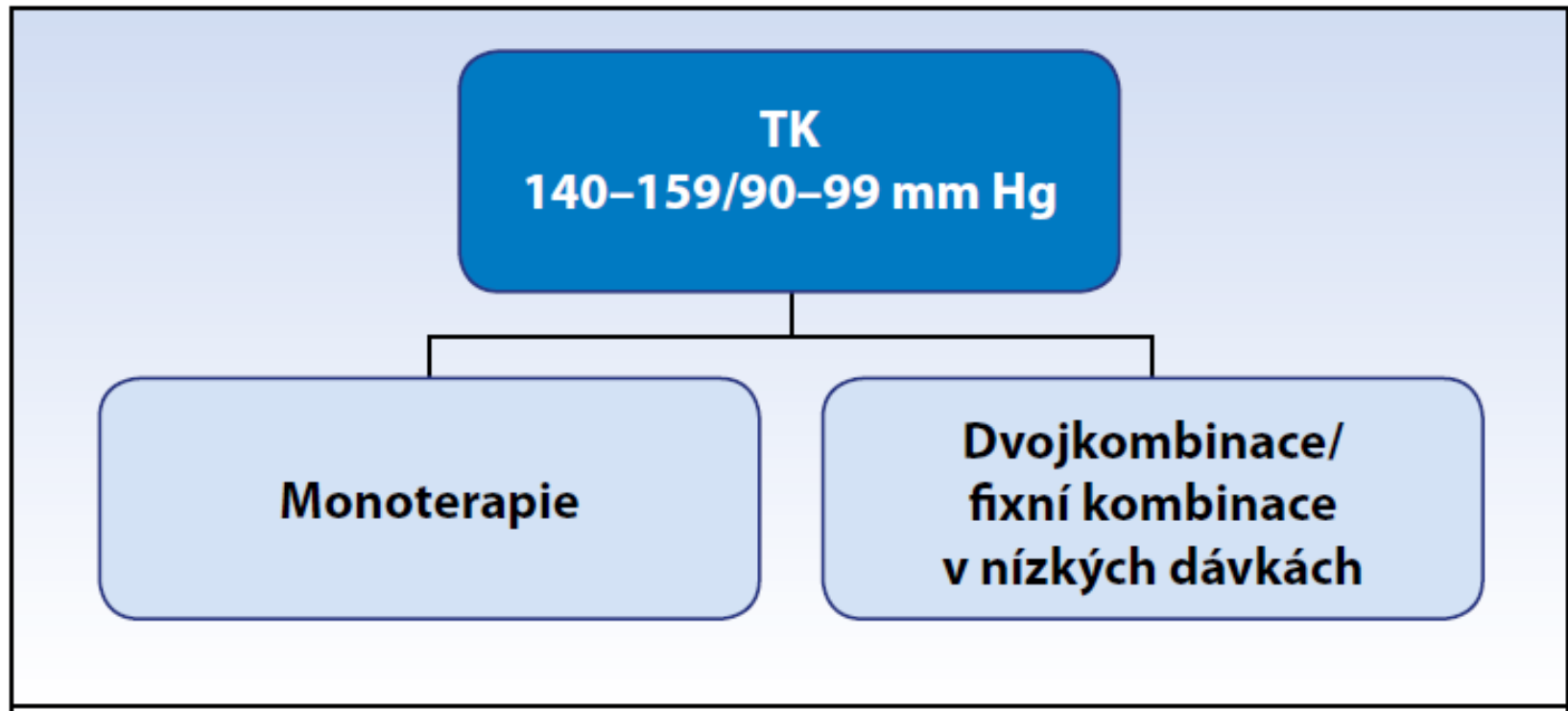


Kdy zahajovat farmakologickou léčbu?

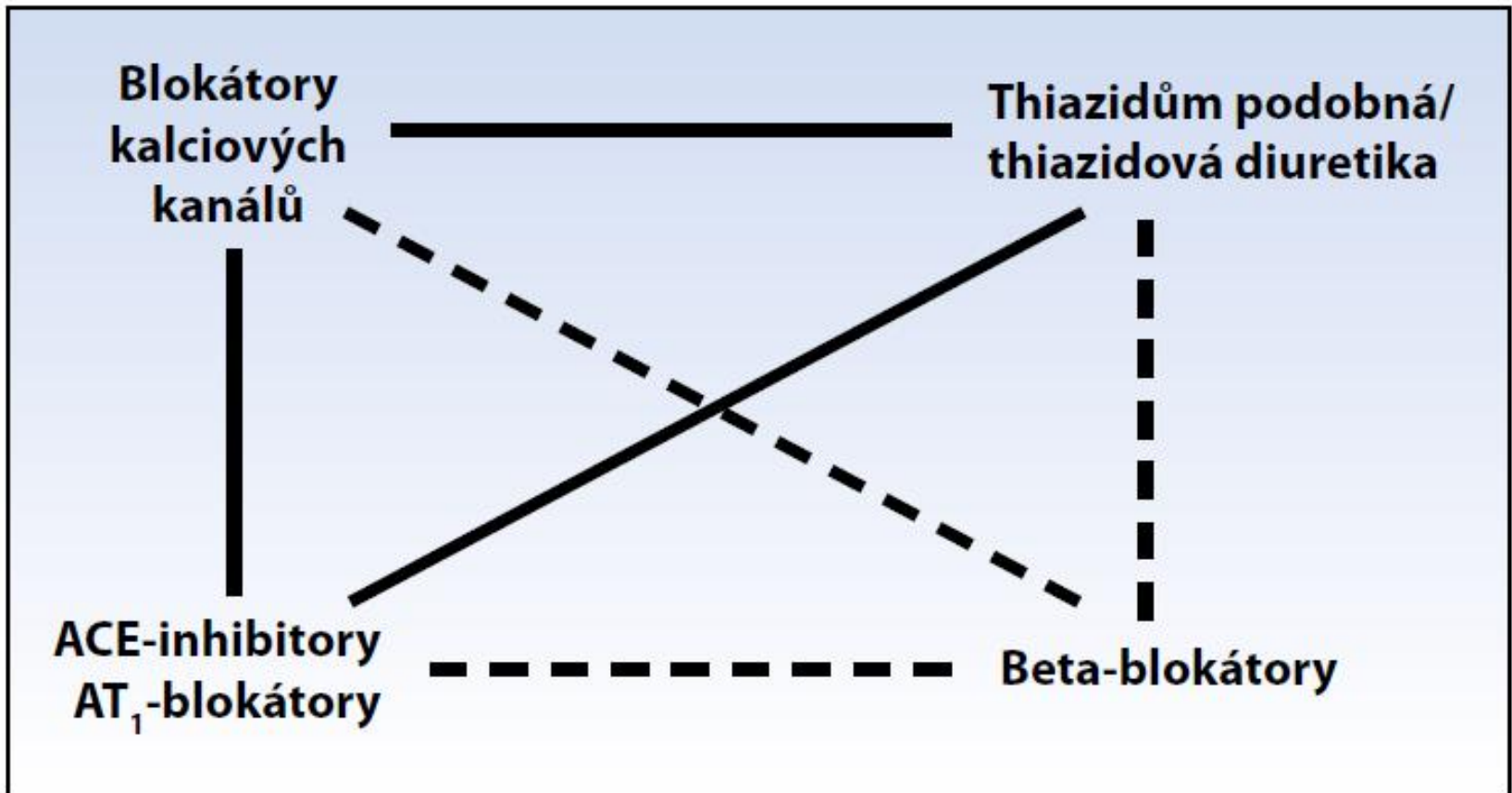
TK \geq 180/110 mm Hg	Léčbu zahájit ihned
TK 160–179/100–109 mm Hg opakovaně	Léčbu zahájit do 1 měsíce, léčbu zahájit ihned při přítomnosti <ul style="list-style-type: none">- subklinického orgánového poškození,- manifestního KV či renálního onemocnění,- DM,- metabolického syndromu- SCORE \geq 5%
TK 140–159/90–99 mm Hg opakovaně	Léčbu zahájit do 1 měsíce u <ul style="list-style-type: none">- subklinického orgánového poškození,- manifestního KV či renálního onemocnění,- DM,- metabolického syndromu- SCORE \geq 5% <p>v ostatních situacích lze s farmakoterapií vyčkat po dobu 3 měsíců*</p> <p>- v případě trvajících $>$TK 140/90 mm Hg zahájit farmakologickou léčbu</p>
TK 130–139/85–89 mm Hg opakovaně	zahájit léčbu ve specifických situacích (viz text)

* U mladých, jinak zdravých jedinců je možno vyčkat i déle

Jak zahajovat léčbu mírné hypertenze?



Kombinační terapie



Základní antihypertenzíva

- Základní třídy farmak vhodné pro zahajovací i udržovací léčbu hypertenze, pro monoterapii i kombinační léčbu:
 - ACE inhibitory
 - AT₁ – blokátory
 - Blokátory kalciových kanálů
 - Diuretika
 - *Betablokátory*

Odklon od betablokátorů

Americká doporučení 2017

Recommendation for Choice of Initial Medication		
References that support the recommendation are summarized in Online Data Supplement 27 and Systematic Review Report.		
COR	LOE	Recommendation
I	A ^{SR}	1. For initiation of antihypertensive drug therapy, first-line agents include thiazide diuretics, CCBs, and ACE inhibitors or ARBs. (1, 2)

SR indicates systematic review.

Kanadská doporučení 2017

Initial Therapy	Second-Line Therapy	Notes and/or Cautions
Hypertension without other compelling indications		
Diastolic hypertension with or without systolic hypertension	Monotherapy or SPC. Recommended monotherapy choices include thiazide/thiazide-like diuretics (with longer-acting diuretics preferred), β -blockers, ACE inhibitors, ARBs, or long-acting CCB. Recommended SPC choices include combinations of an ACE inhibitor with CCB, ARB with CCB, or ACE inhibitor/ARB with a diuretic (consider ASA and statins in selected patients)	Further combination of first-line drugs
		Not recommended for monotherapy: α blockers, β -blockers in those 60 years of age or older, ACE inhibitors in black people. Hypokalemia should be avoided in those prescribed diuretics. ACE inhibitors, ARBs and direct renin inhibitors are potential teratogens, and caution is required if prescribing to women with child-bearing potential. Combination of an ACE-inhibitor with an ARB is not recommended

Nižší výskyt kardiovaskulárních příhod u chlorthalidonu ve srovnání s HCHTZ

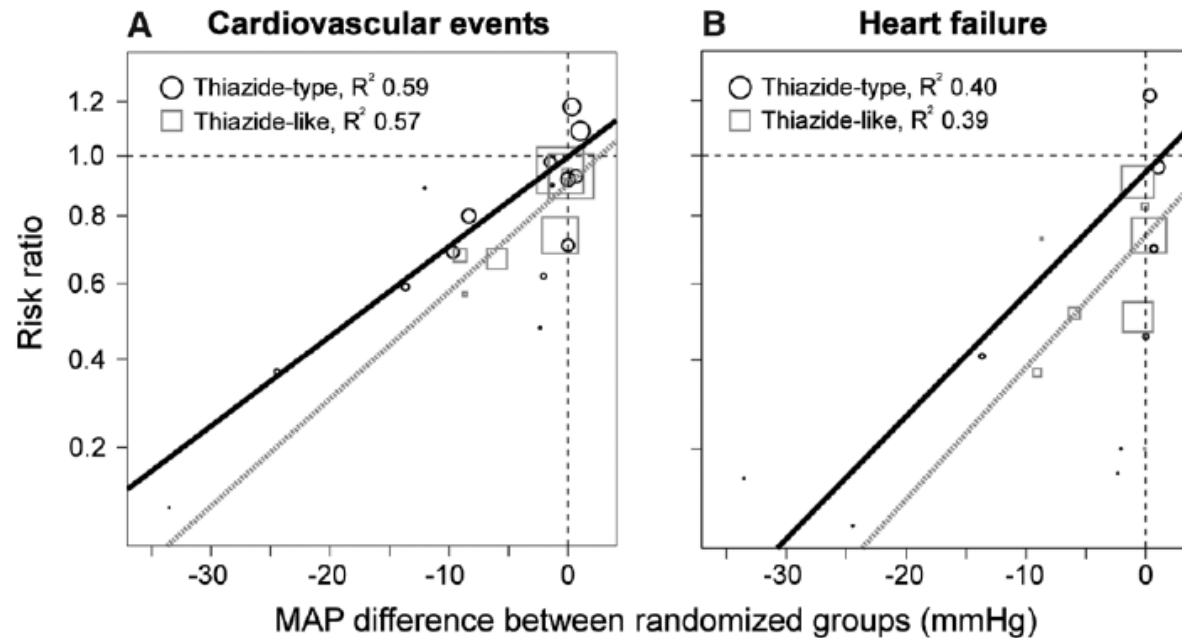
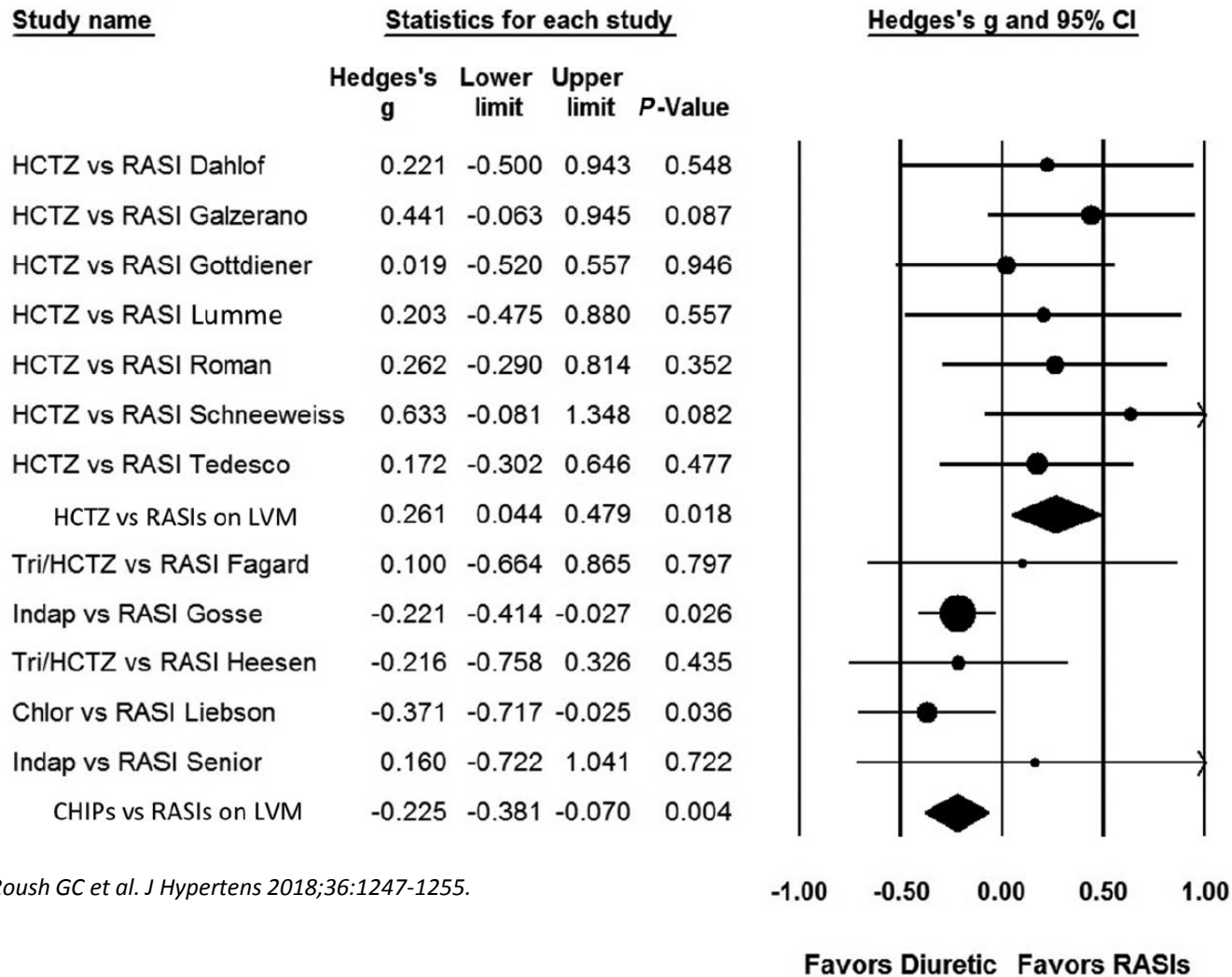


Figure. Blood pressure (BP) adjusted analysis. Association between the risk ratios of cardiovascular events (CVEs) and heart failure, and the difference in achieved mean arterial pressure (MAP) reduction between treatment and control group. Circles and squares represent individual trials and have a size proportional to the calculated weight. Analyzing y-intercept, thiazide-like diuretics showed a significant additional 12% risk reduction of CVE (**A**; $P=0.049$) and a 21% risk reduction of heart failure (**B**; $P=0.023$) when compared with thiazide-type diuretics, independent of office BP reduction. A significant extra risk reduction for CVE ($P=0.028$) was seen when larger MAP reductions were achieved with thiazide-like diuretic treatment.

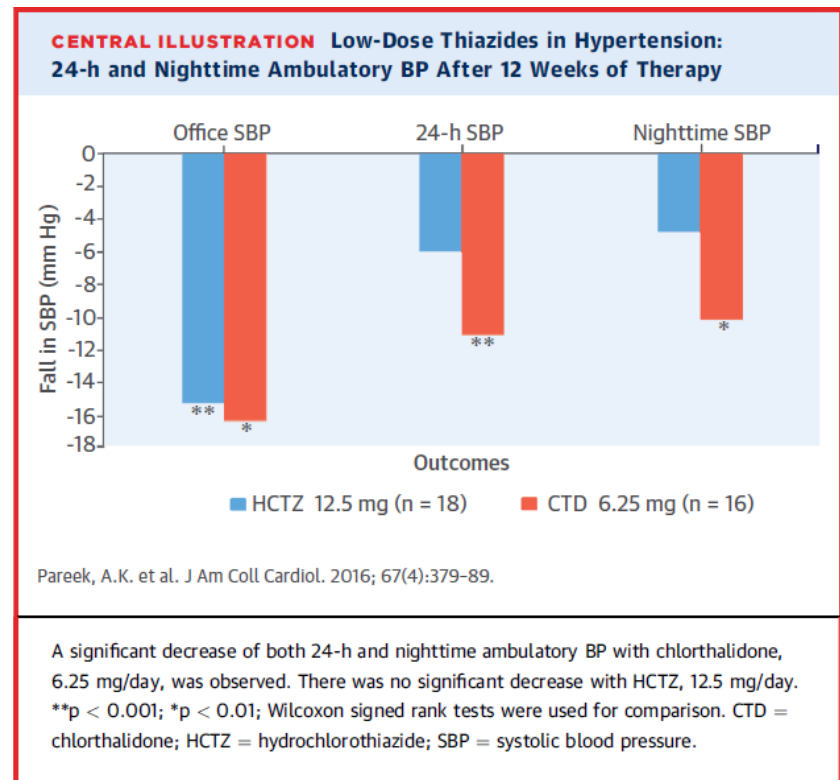
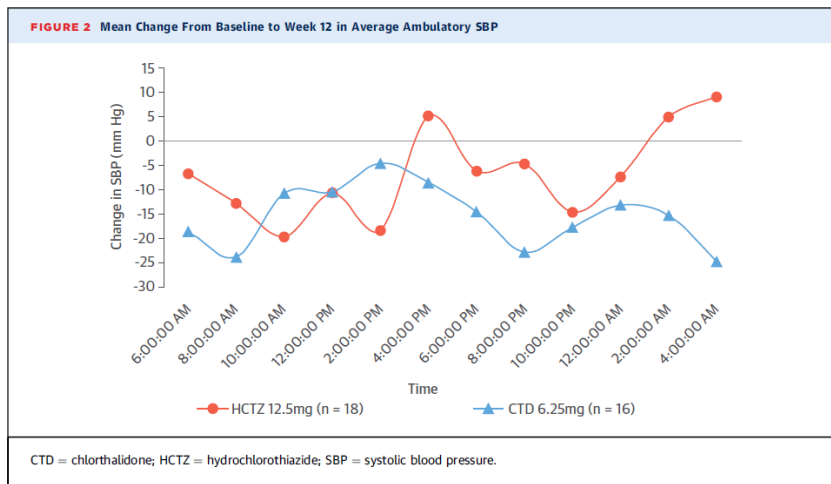
Vliv diuretik na regresi hypertrofie stěn LK



Roush GC et al. *J Hypertens* 2018;36:1247-1255.

CHIPS = chlorthalidon, indapamid, HCHTZ + K⁺ šetřící diuretikum

Kratší doba působení HCTZ ve srovnání s chlortalidonem

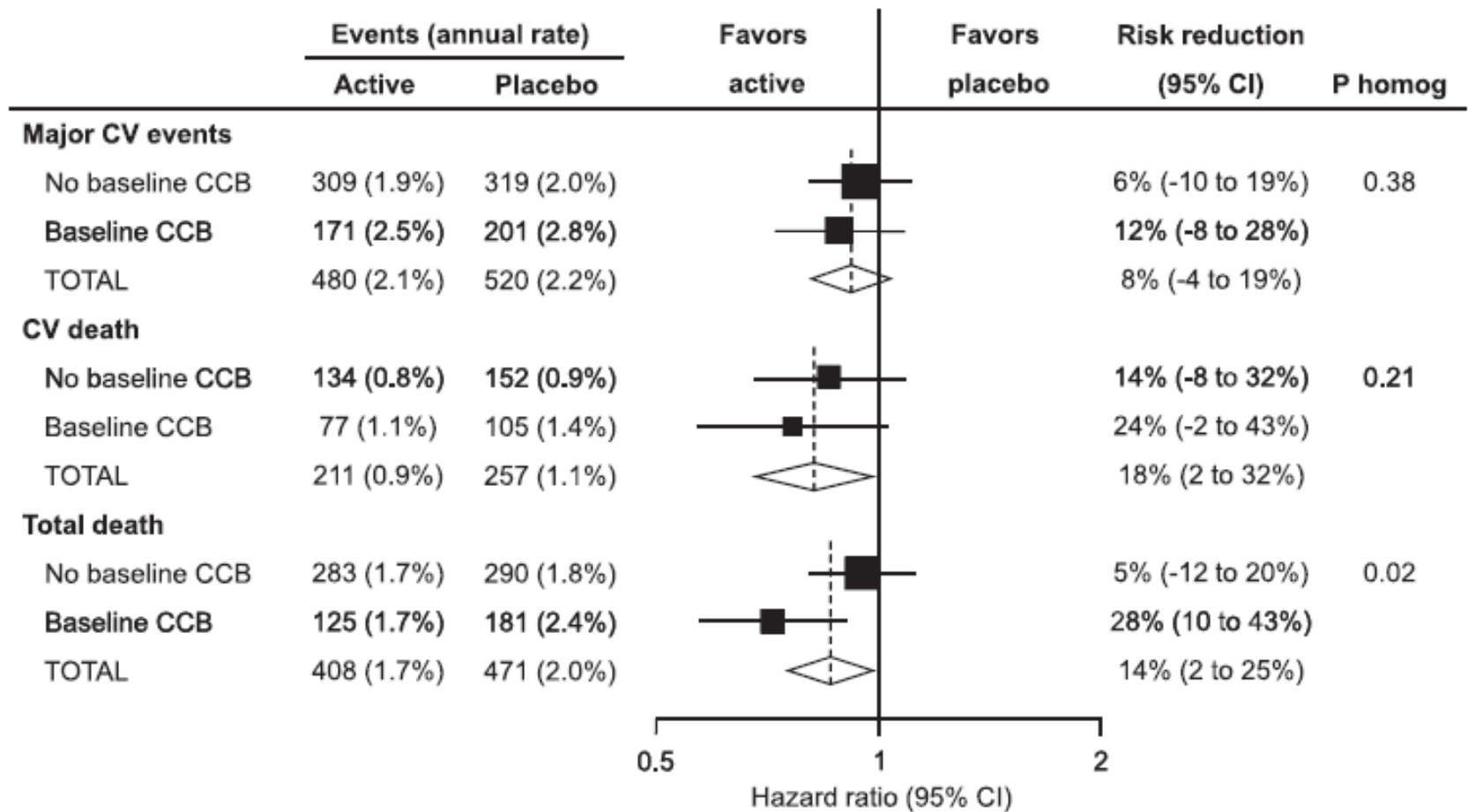


Dvojkombinace

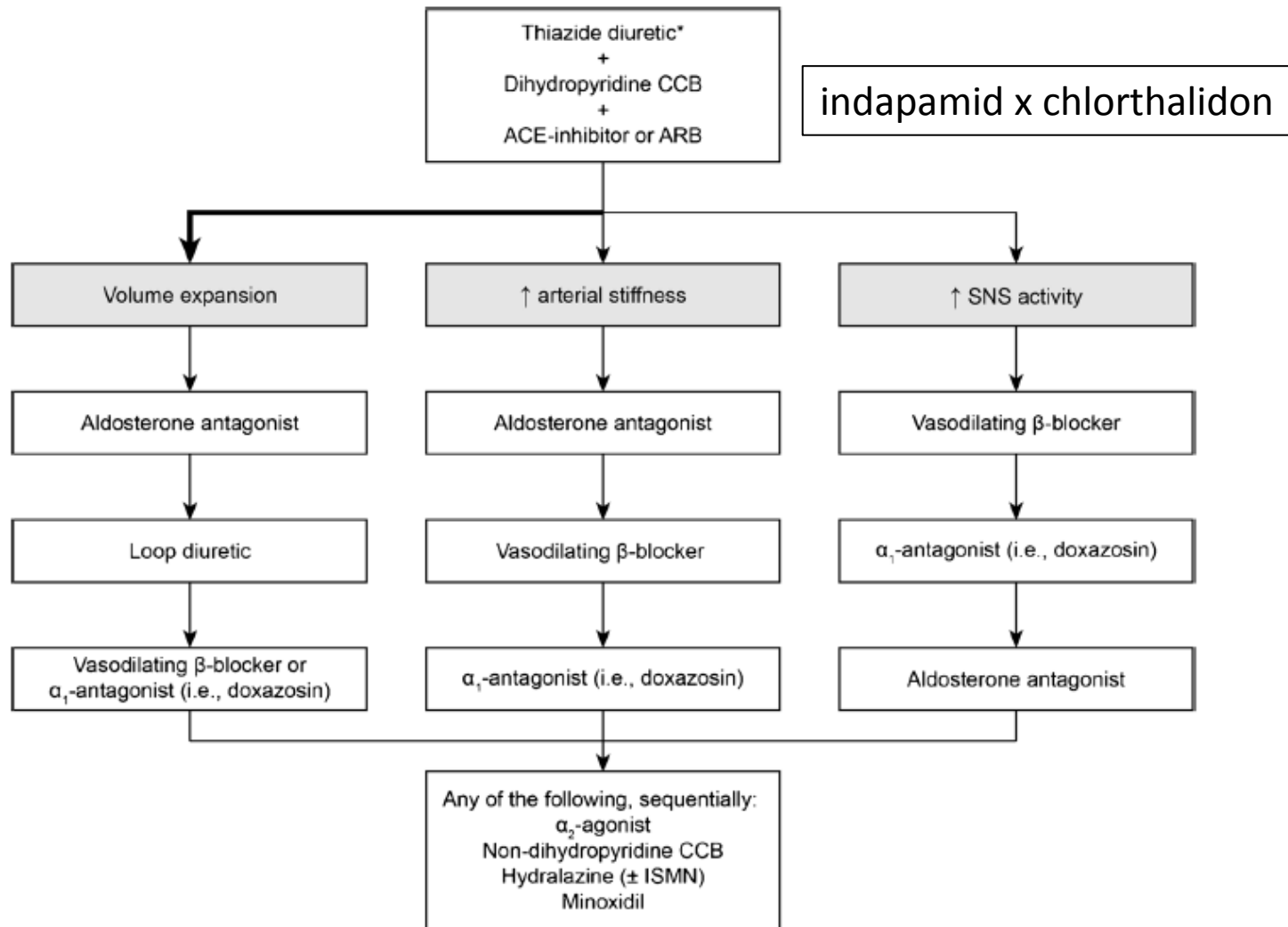
Dvojkombinace	Vhodné užití
ACE-inhibitor/AT ₁ -blokátor + blokátor kalciových kanálů	Dvojkombinace s nejširším použitím, vhodná zejména u hypertenze s vysokým kardiovaskulárním rizikem, zvláště spojené s manifestní aterosklerózou, nefropatií, metabolickým syndromem a diabetes mellitus
ACE-inhibitor/AT ₁ -blokátor + sulfonamidové nethiazidové/thiazidové diuretikum	Hypertenze starších osob Stav po CMP (indapamid) Hypertenze s hypertrofií levé srdeční komory Hypertenze u DM 2. typu a nefropatie
ACE-inhibitor/AT ₁ -blokátor + beta-blokátor	Hypertenze + chronická ischemická choroba srdeční Hypertenze + chronické srdeční selhání*
Alfa-blokátor + beta-blokátor	Hypertenze při feochromocytomu

Trojkombinace

- kombinace ACEI + **diuretikum** + Ca blokátor



Rezistentní hypertenze



Hwang AY. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19(7):56.

u rezistentní hypertenze (TK $\geq 140/90$ mmHg navzdory racionální 3-kombinaci léků včetně diuretika) je nutné používat vysoké dávky diuretika (převažujícím mechanismem je expanze plazm. volumu)

Možnost nasazení spironolaktonu u rezistentní hypertenze – PATHWAY II

- přidání k základní terapii v maximální dávce A(ACEI/ARB) + C(CaB) + D(Diur)

	Blood pressure (mm Hg)	Change from baseline (mm Hg)
Mean		
Spironolactone	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		
Spironolactone vs placebo	-10.2 (-11.7 to -8.74)	p<0.0001
Spironolactone vs mean bisoprolol and doxazosin	-5.64 (-6.91 to -4.36)	p<0.0001
Spironactone vs doxazosin	-5.30 (-6.77 to -3.83)	p<0.0001
Spironolactone 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

Ostatní léky u rezistentní hypertenze

Skupina antihypertenziv	Indikace: typy hypertenze a konkomitanti stavy podporující jejich užití
Alfa-blokátory	Rezistentní hypertenze Hypertenze při feochromocytomu Benigní hypertrofie prostaty
Centrálně působící látky	<u>Metyldopa:</u> Hypertenze v těhotenství <u>Ostatní centrálně působící látky:</u> Rezistentní hypertenze*

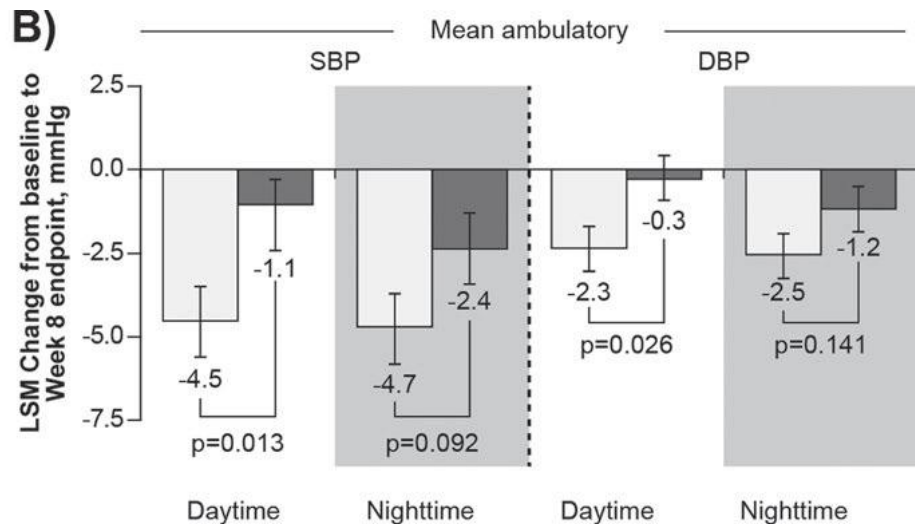
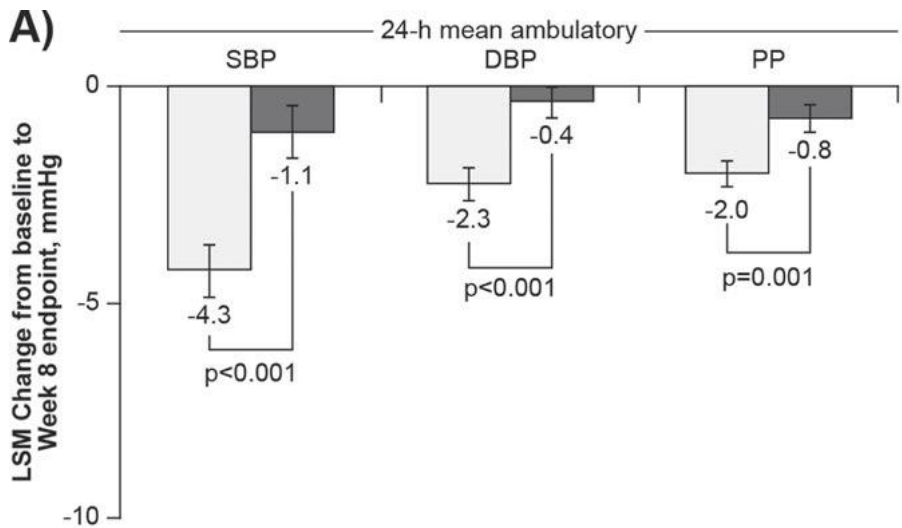
* Méně dat než doxazosin nebo spironolakton.

- uveden mezi léky i minoxidil (vazodilatans), který je možno připravit i magisraliter

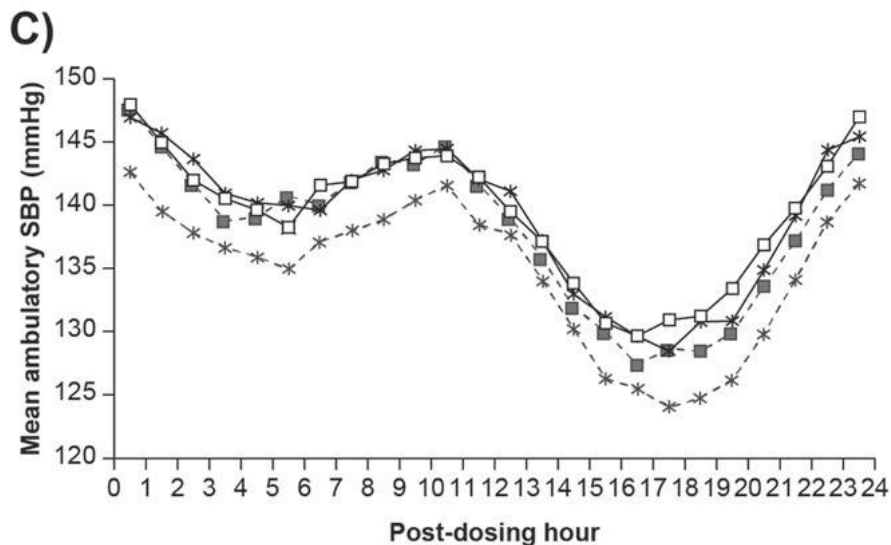
Srdeční selhání

- Cílový TK kolem 130/80 mmHg
- HFrEF: ACEI/sartan + BB + Diur + antagonisté mineralokortikoidního receptoru
- HFpEF: kontrola TK
- nová látka: **sacubitril/valsartan (LCZ696)**,
inhibitor neprilysinu a blokátor AT₁ receptoru
inhibitor

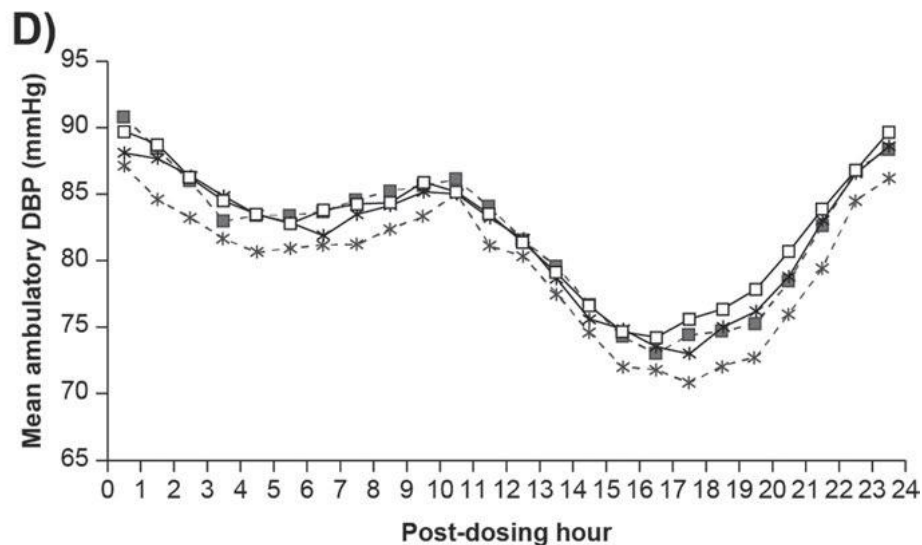
Sacubitril/valsartan jako antihypertenzívum



□ Sacubitril/valsartan 200 mg (N=167) ■ Olmesartan 20 mg (N=164)



—*— Sacubitril/valsartan 200 mg, baseline
—□— Olmesartan 20 mg, baseline

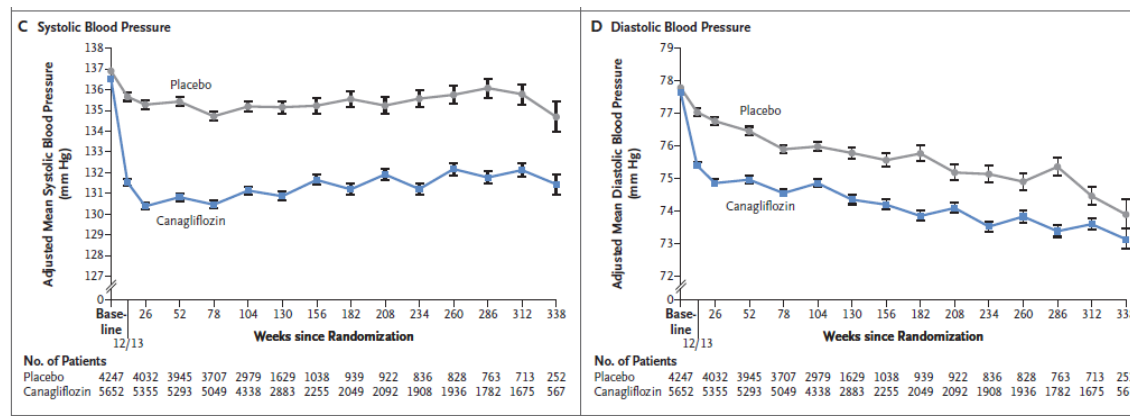


—*— Sacubitril/valsartan 200 mg, Week 8 endpoint
—■— Olmesartan 20 mg, Week 8 endpoint

Diabetes mellitus

- Antihypertenzní léčba vhodná u hypertenze i vysokého normálního TK
- Blokáda RAS (ACEI/sartan) je preferovaná, v případě albuminurie (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
- Nová PAD – **glifloziny** snižují TK zvýšením natriurézy v proximálním tubulu, je nutné dbát na možnost poklesu TK při kombinaci s diuretikem

canagliflozin



Juvenilní hypertenze

- Nejsou k dispozici důkazy
- Diastolický TK je lepším prediktorem KV rizika
- Část mladých hypertoniků má izolovanou systolickou HT – v tomto případě je možné ji neléčit
- U některých jedinců se časem vyvíjí běžná esenciální hypertenze, u jiných dojde k normalizaci stavu, a proto můžeme vyčkávat s léčbou.
- I přes absenci speciálních studií je vhodné na základě metaanalýz léčit juvenilní hypertoniky, pokud TK opakovaně přesahuje hranici 140/90 mm Hg
- **Beta-blokátory** jsou vhodné v případě hyperaktivace SNS
- Blokátory RAS by měly dostávat jen ty ženy, u kterých máme jistotu, že nemohou těhotnět

Izolovaná systolická hypertenze

Category	Males		Females	
	No.	Age	No.	Age
Normotensive	470	20±6	705	20±6
High-normal	206	20±6	79	18±8
Isolated systolic hypertension	109	19±7	21	20±6
Essential hypertension	35	20±6	43	23±6
Total	820	20±6	848	19±7

Parameter	Normotensive (n=722)	ISH (n=93)	EH (n=42)	ANCOVA P
PP Amplification§	1.69±0.14	1.72±0.11	1.63±0.2*†	<0.001
Alx, %§	0±12	-4±12*	5±13*†	<0.001
Brachial PWV, m/s§	7.18±1.07	7.09±1.06	7.96±1.04*†	<0.001
Aortic PWV, m/s§	5.83±0.32	6.26±0.39*	6.00±0.45†	<0.001
CO, L/min§	6.9±1.9	8.1±1.9*	6.8±1.7†	<0.001
SV (ml) §	83±21	93±24*	78±18†	<0.001
PVR, dynes/s§	12.6±4.6	12.5±3.4	15.9±4.3*†	<0.001

- Izolovaná systolická hypertenze je častější u mladých mužů
- Vzniká na podkladě vyššího stroke volume a/nebo aortální tuhosti
- Esenciální hypertenze vzniká na podkladě zvýšené periferní cévní rezistence

Hypertenze ve stáří

- Léčbu zahajovat nižšími dávkami antihypertenziv
- Navyšovat léčbu pomalu
- Měřit TK vsedě i vstoje
- Nejméně účinné jsou betablokátory
- Zpomalení rozvoje kognitivních poruch: dihydropyridiny (ACEI/sartany)
- Cílový TK: pod 140/90 (140-150mmHg STK u ISH může být postačující, pokud dotyčný nemá významnou komorbiditu (SHEP, Syst-Eur, EWPHE, HYVET))
- Léčit také osoby ve věku nad 80 let, pokud je celkový stav nemocného dobrý

Paroxysmální hypertenze

- Častá díky dostupnosti domácího měření
- Vzestupy TK provázené různými symptomy připisované vysokému TK (někdy zaměňované s reaktivními vzestupy TK)
- Reaktivní vzestupy TK při somatických obtížích mohou dosahovat i u normotoniků vysokých hodnot TK (200 mmHg sTK)
- Důležitá anamnéza k nalezení vyvolávajícího momentu (bolest, stres..)
- Panická ataka - obtíže vzniknou náhle z pocitu plného zdraví, pacienti nepopisují úzkost, ale jiné obtíže
- Poučení pacienta o nevhodnosti měření TJ při obtížích a o přirozeném kolísání TK v průběhu dne
- Neléčit dle aktuálních hodnot TK
- Riziko poškození na podkladě rychlého poklesu po jednorázovém podání antihypertenzíva - captoprilu
- Důležitost psychické podpory – zklidnění + anxiolytická terapie + zaléčení vyvolávající příčiny mají často větší efekt na hodnoty TK než vlastní antihypertenzívum
- Pravděpodobně nejúčinnější bývá z dlouhodobého hlediska terapie medikace moderním antidepresívem - sertralin a escitalopram

Závěr

- Kombinační léčba
- Větší důraz na fixní kombinace – v nízkých dávkách u hypertenze všech stupňů
- Diuretika - preference indapamidu a chlortalidonu
- Rezistentní hypertenze – spironolakton jako 4. lék do kombinace, další léky – minoxidil
- ARNI – sacubitril/valsartan
- DM 2. typu – glifloziny
- Akutní zvýšení TK – paroxysmální hypertenze

Děkuji Vám za pozornost

The image shows a screenshot of the website www.hypertension.cz. On the left is a blue navigation menu with the following items: > O společnosti, > Odborné akce, > Doporučení a praktické postupy ČSH, > Doporučení ostatních společností, > Členství, > Výbor a zápisy ze schůzí, > European Hypertension Specialist, > Stanovy České společnosti pro hypertenzi, z.s., > Excellence centres, > Cena ČSH, > Odkazy, > Partneři. The main content area is titled "Doporučení a praktické postupy ČSH" and contains a list of seven items, each with a blue arrow icon, a title, and a file format/size: 1. > **Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ČSH 2017.** ve formátu .pdf (385kB). 2. > **Jak postupovat při podezření na primární aldosteronismus? 2017** ve formátu .pdf (671 kB). 3. > **Měření krevního tlaku 1. část: obecné principy 2016** ve formátu .pdf (1.61 MB). 4. > **Měření krevního tlaku 2. část: měření TK v ordinaci 2016** ve formátu .pdf (1.19MB). 5. > **Jak postupovat při podezření na feochromocytom/paragangliom? 2016** ve formátu .pdf (519 kB). 6. > **Praktický postup pro screening sekundární hypertenze 2015** ve formátu .pdf (126 kB). 7. > **Echokardiografické hodnocení strukturálních změn levé komory u hypertenze 2015** ve formátu .pdf (342 kB).

Děkuji Vám za pozornost