

---

# **Antihypertenzíva u pacientů s metabolickým syndromem.**

**M. Souček**

# Diagnostika MS

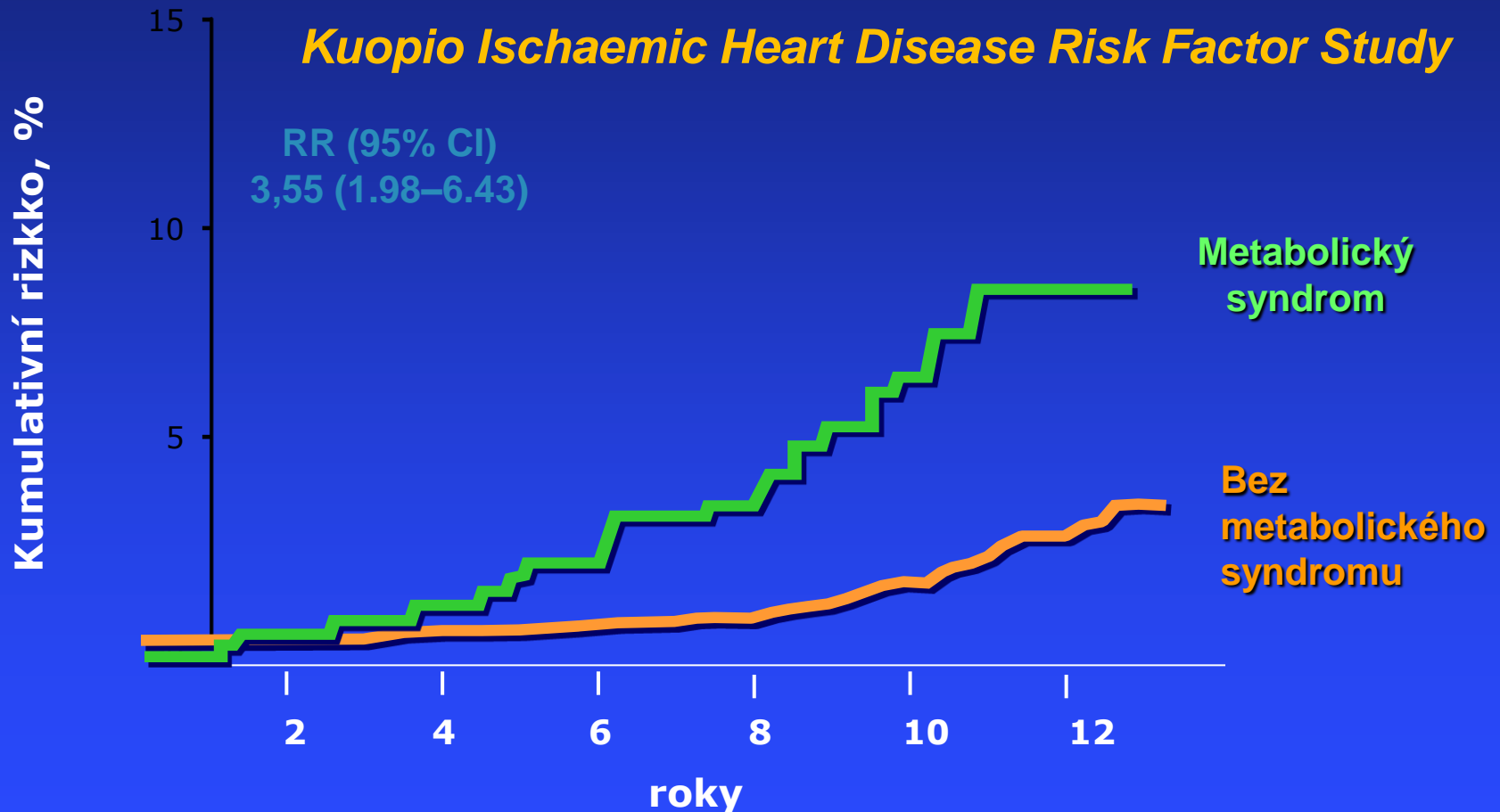
- Abdominální obezita – pas:  
muži > 102 cm  
ženy > 88 cm
  - TG ≥ 1,7 mmol/l
  - HDL-chol  
muži < 1 mmol/l  
ženy < 1,3 mmol/l
  - TK ≥ 130 / ≥ 85 mmHg
  - glykémie nalačno ≥ 5,6 mmol/l čili preDM či léčený DM
- ≥3 RF... mají MS.

➤  
Je vzácně možné např. i u štíhlých lidí!, diabetiků, či hypertoniků  
atd...

# MS zvyšuje mortalitu

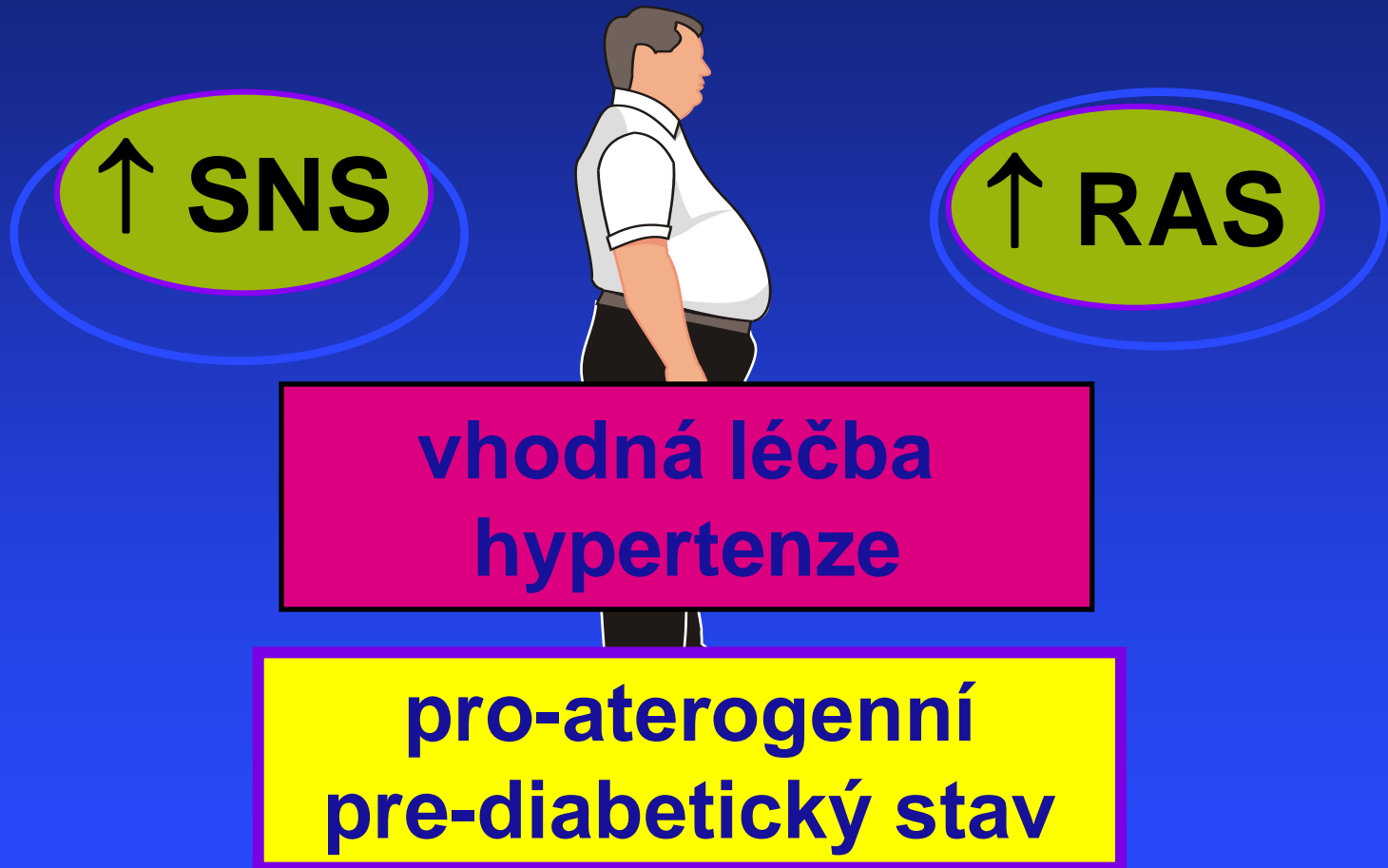
KM syndrom zvyšuje mortalitu 3,6 násobně

*Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study*



# Osoby s vysokým KV rizikem

---



# Možnosti terapie AH

---

- **20 % pacientů** dosahuje cílových hodnot AH pomocí **monoterapie**...nejčastěji pomocí blokátorů RAAS.
- Kolem **80% pacientů** potřebuje **kombinační terapii** k dosažení cílových hodnot TK.
- Kolem **20% - 25% pacientů** léčených pro AH potřebuje **troj a více kombinační terapii AH**

# 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 kombinální terapie, blokáda RAS+ BKK
- Cílová hodnota TK je kolem 130/80 mmHg
- Dobrá kontrola diabetu je důležitá pro efekt antihypertenziv
- **Kombinální 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
- **nethiazidová (thiazidům podobná, thiazidová analoga):**  
indapamid, chlortalidon

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

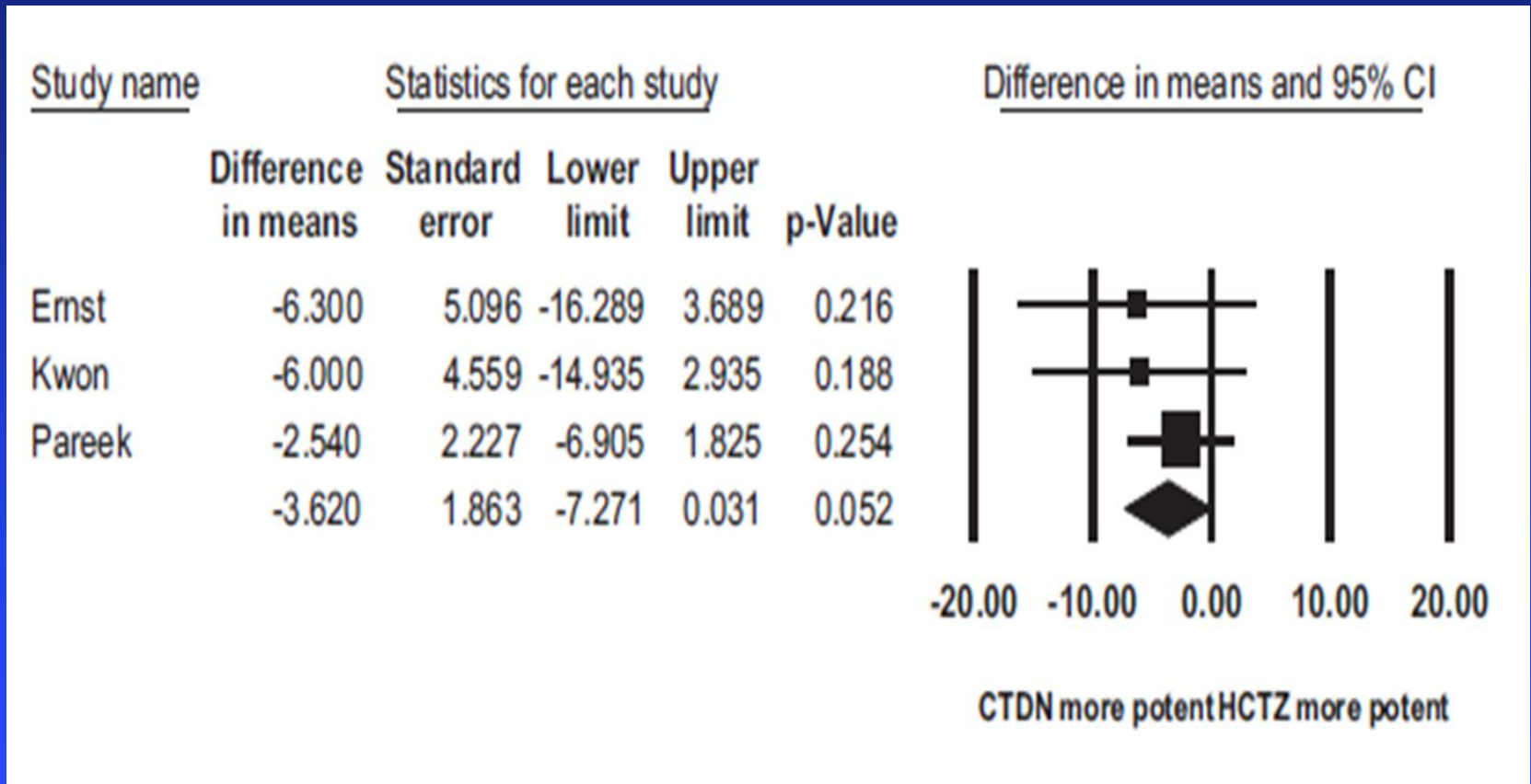
**Kombinace thiazidu s amiloridem???**

# Srovnání indapamidu a hydrochlorothiazidu: TK

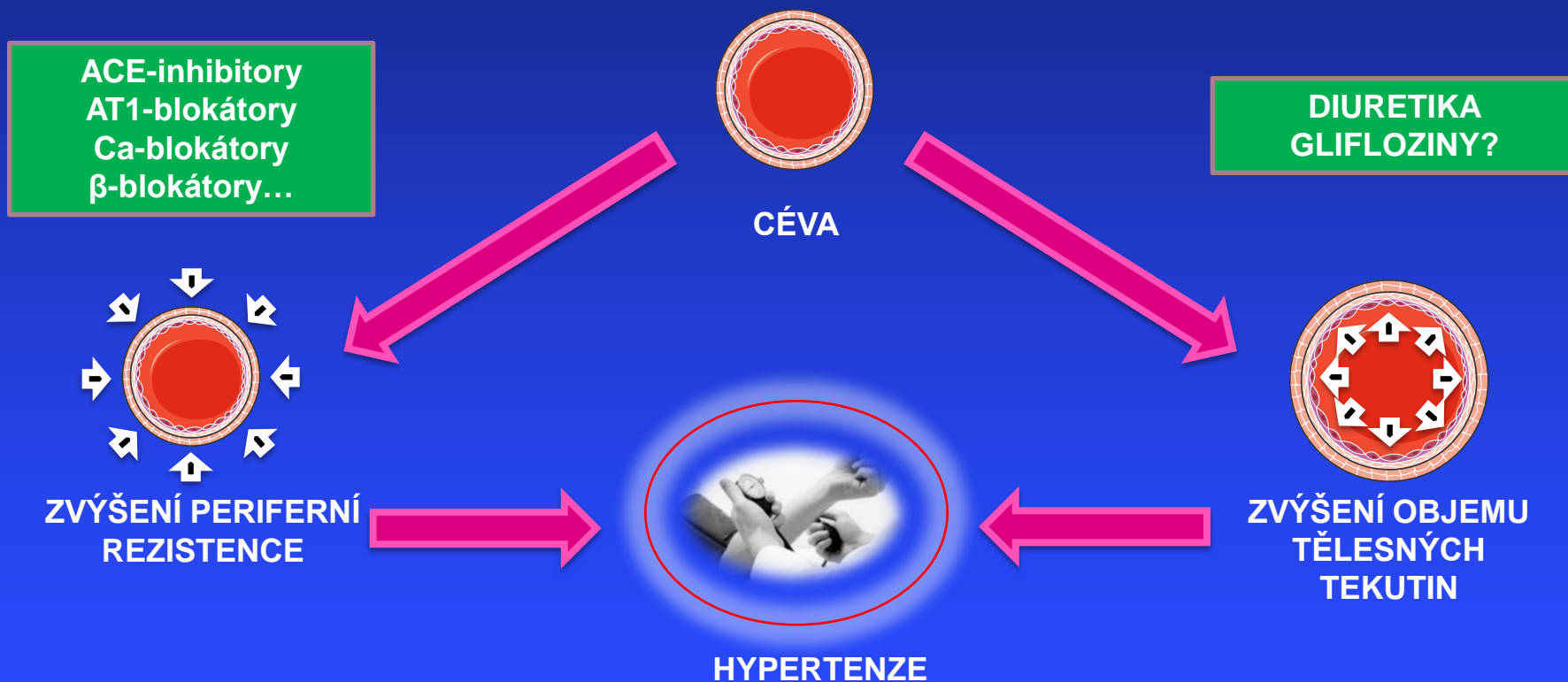
Group by Dose Level	Study name	Statistics for each study				Difference in means and 95% CI
		Difference in means	Lower limit	Upper limit	p-Value	
Dose Equivalent	Elliott	2.000	-13.680	17.680	0.803	
Dose Equivalent	Malini	-3.000	-10.785	4.785	0.450	
Dose Equivalent	Spence	-10.050	-19.642	-0.458	0.040	
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

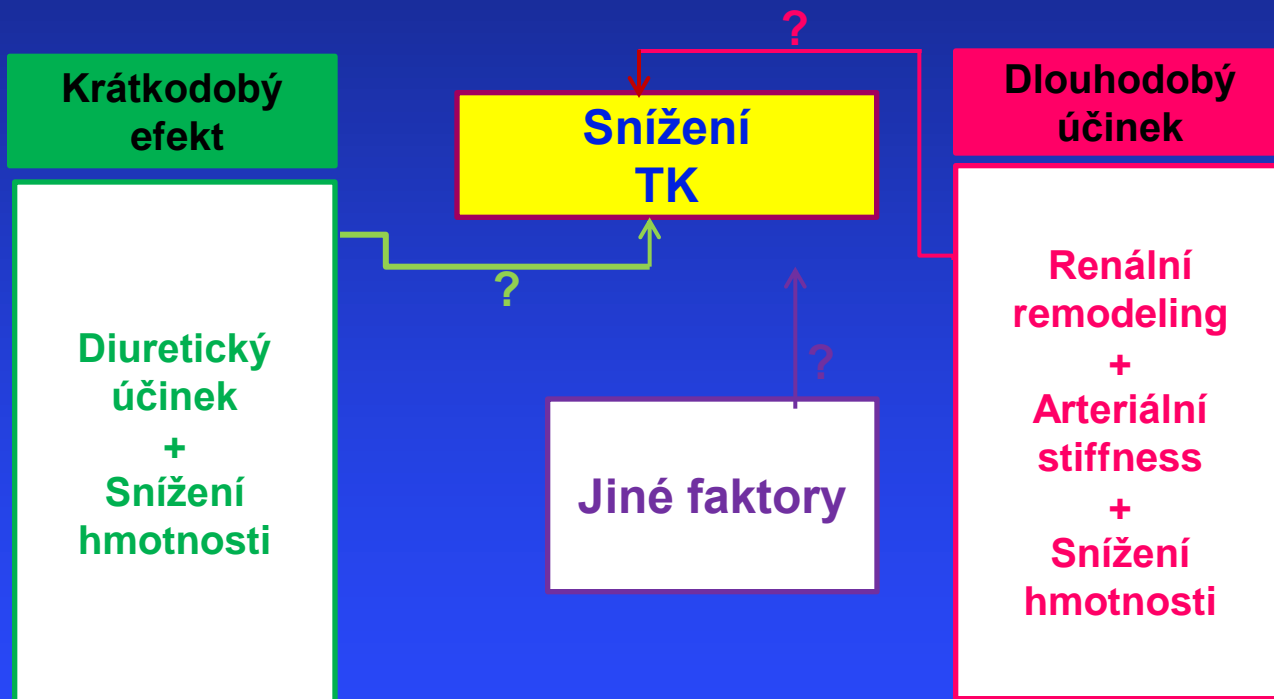
# Srovnání chlortalidonu a hydrochlorothiazidu: TK



# 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.**



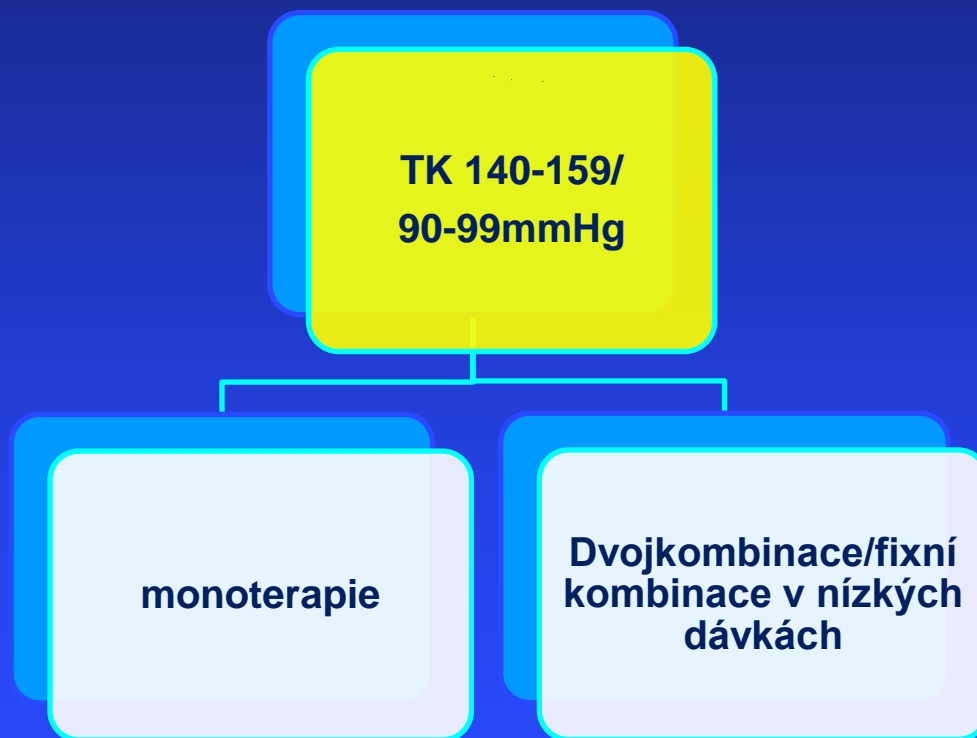
# Diskuse

---

- 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.

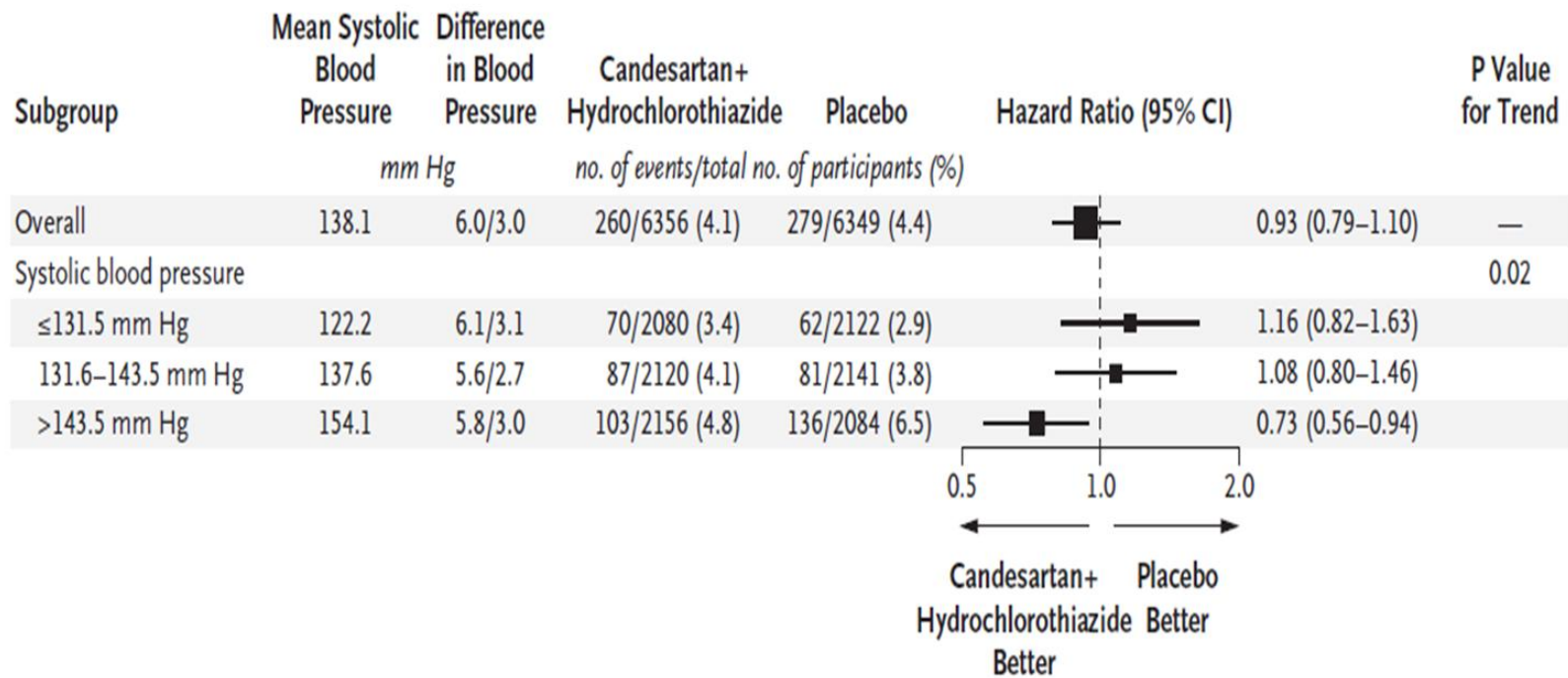
# Jak zahajovat farmakologickou léčbu u mírné hypertenze?

---

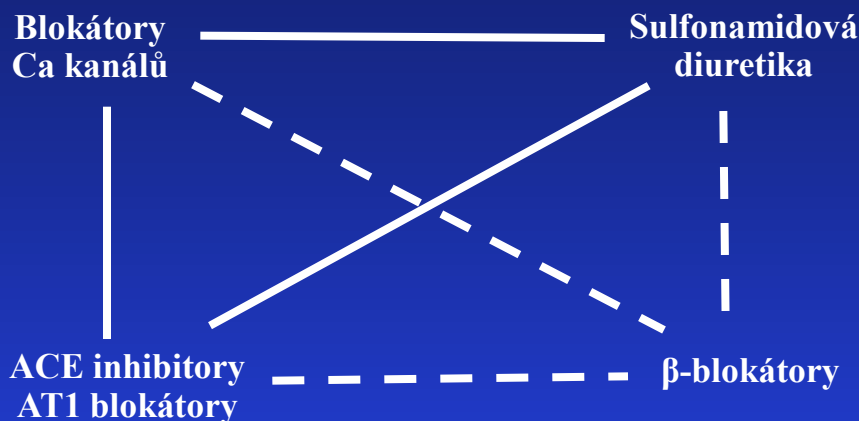


# Léčba mírné hypertenze

## 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 m<sup>2</sup>

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

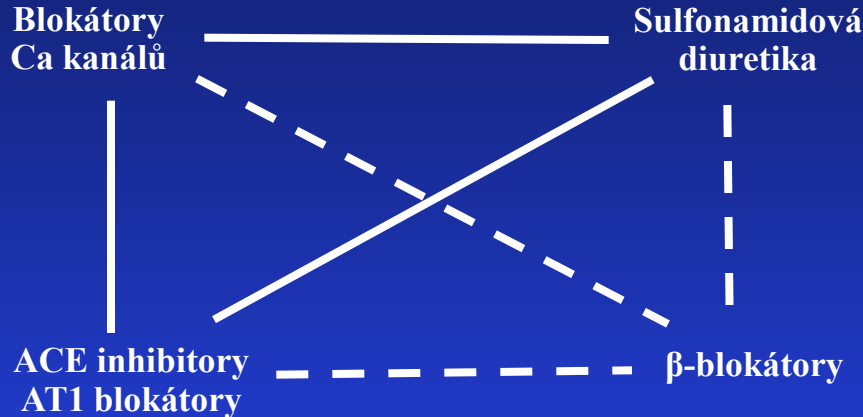
nejširší použití, zejména při vysokém KV riziku

- ❑ 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 pulsní 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)

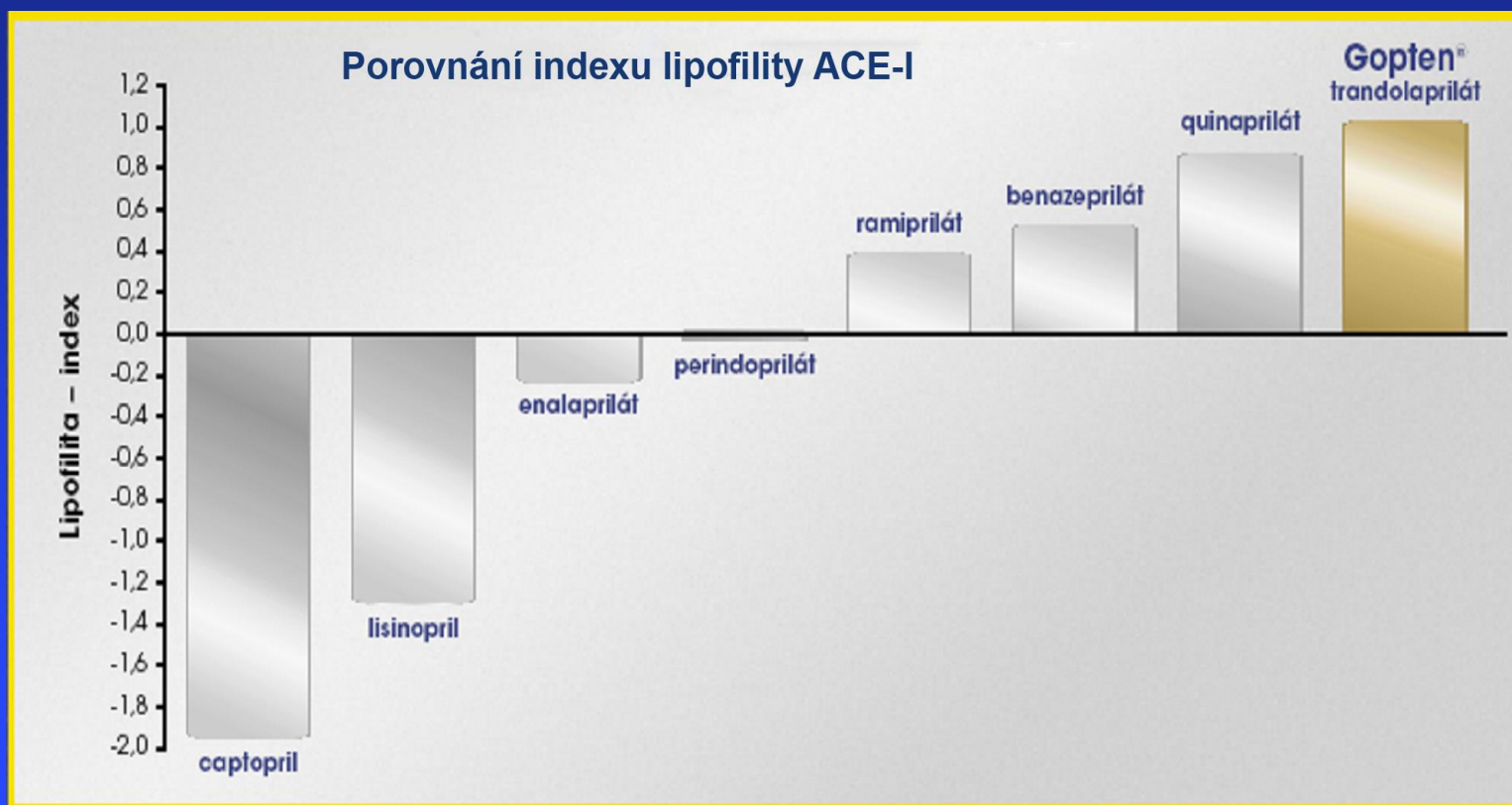
# Plazmatický poločas ACE-I

## 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
<b>Gopten<sup>®</sup></b>		<b>16-24 h</b>

# Trandolapril – nejvyšší index lipofility

## Nejvyšší index lipofility



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

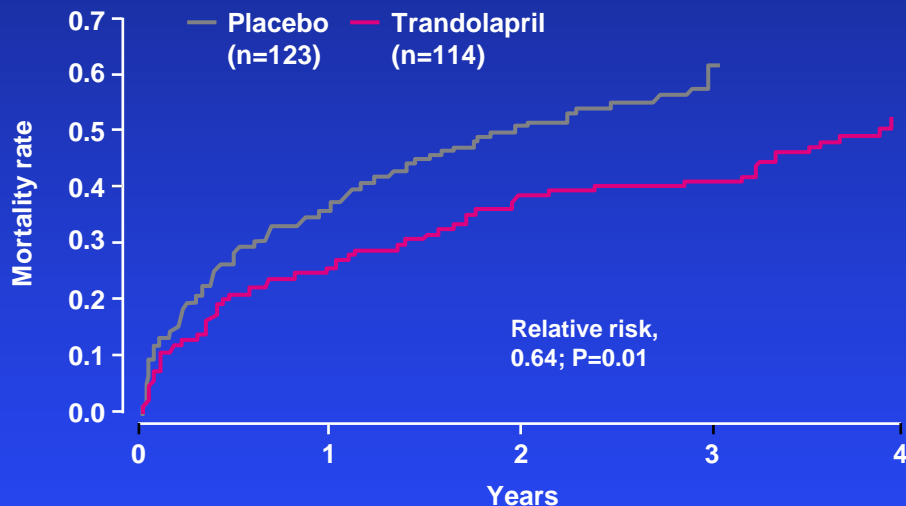
## Výsledky

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

## Závěr:

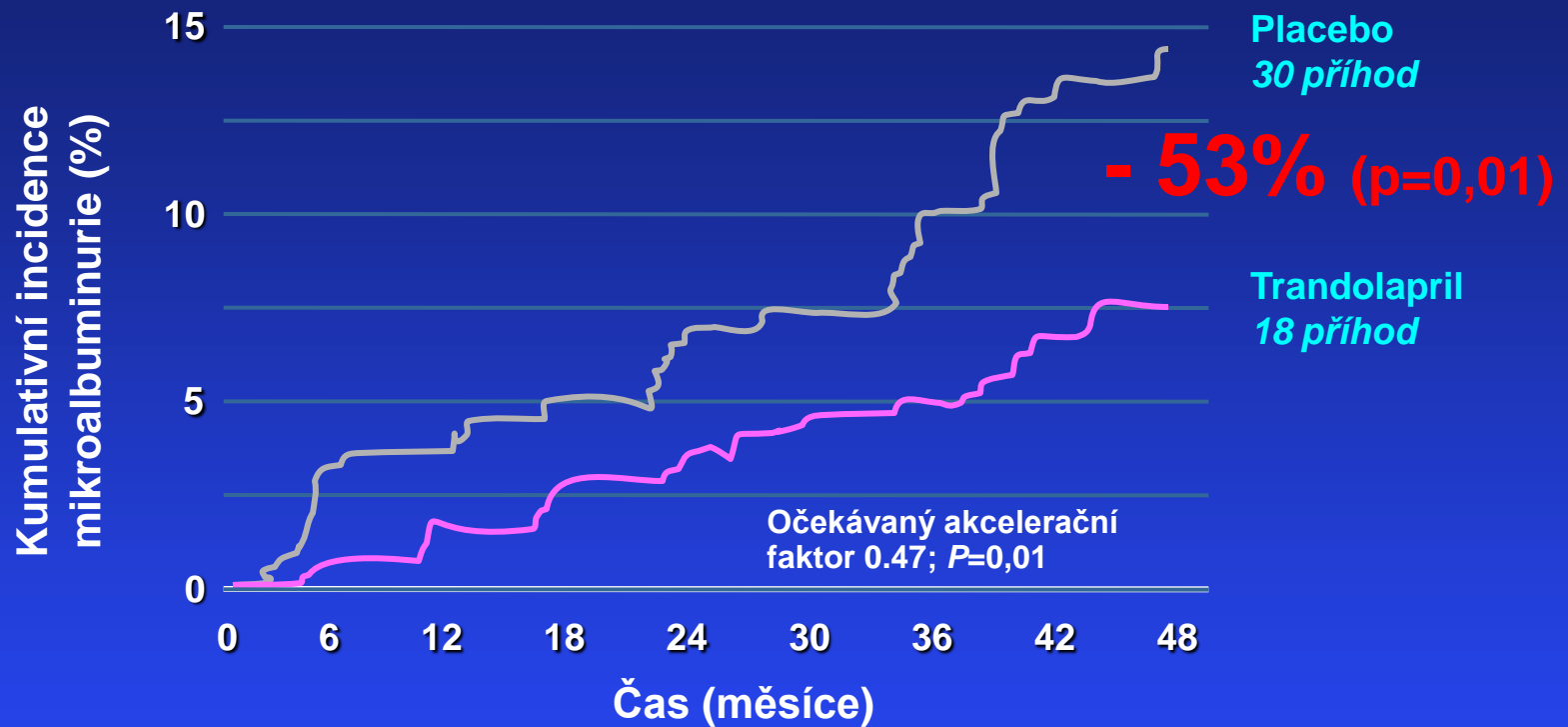
Dlouhodobá léčba trandolaprilem přináší velmi výrazný benefit diabetikům s dysfunkcí LK po infarktu myokardu formou snížené mortality z jakékoliv příčiny

## Mortalita z jakékoliv příčiny u pacientů s diabetes mellitus



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

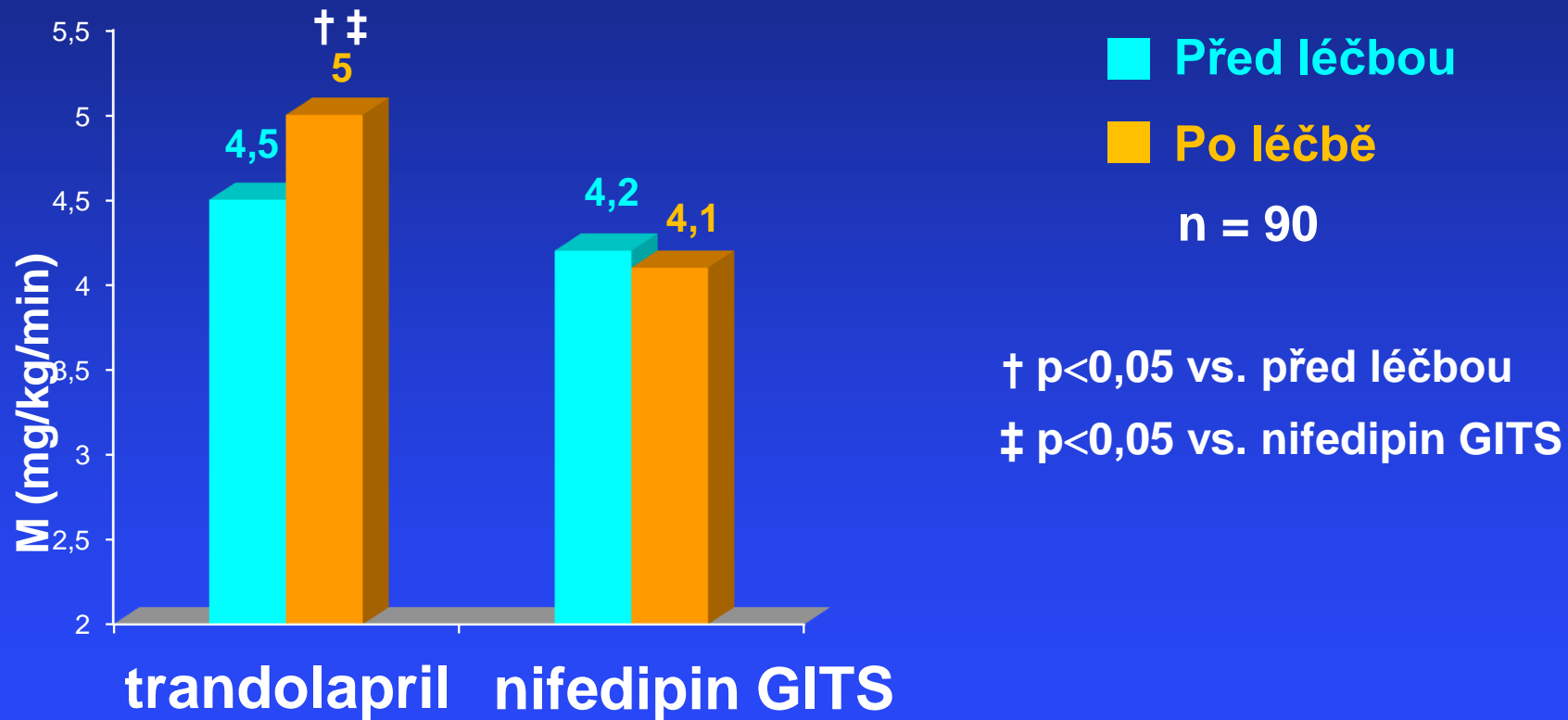
# Doba vzniku mikroalbuminurie u pacientů s DM 2. typu užívajících trandolapril 2 mg



## Počet ohrožených

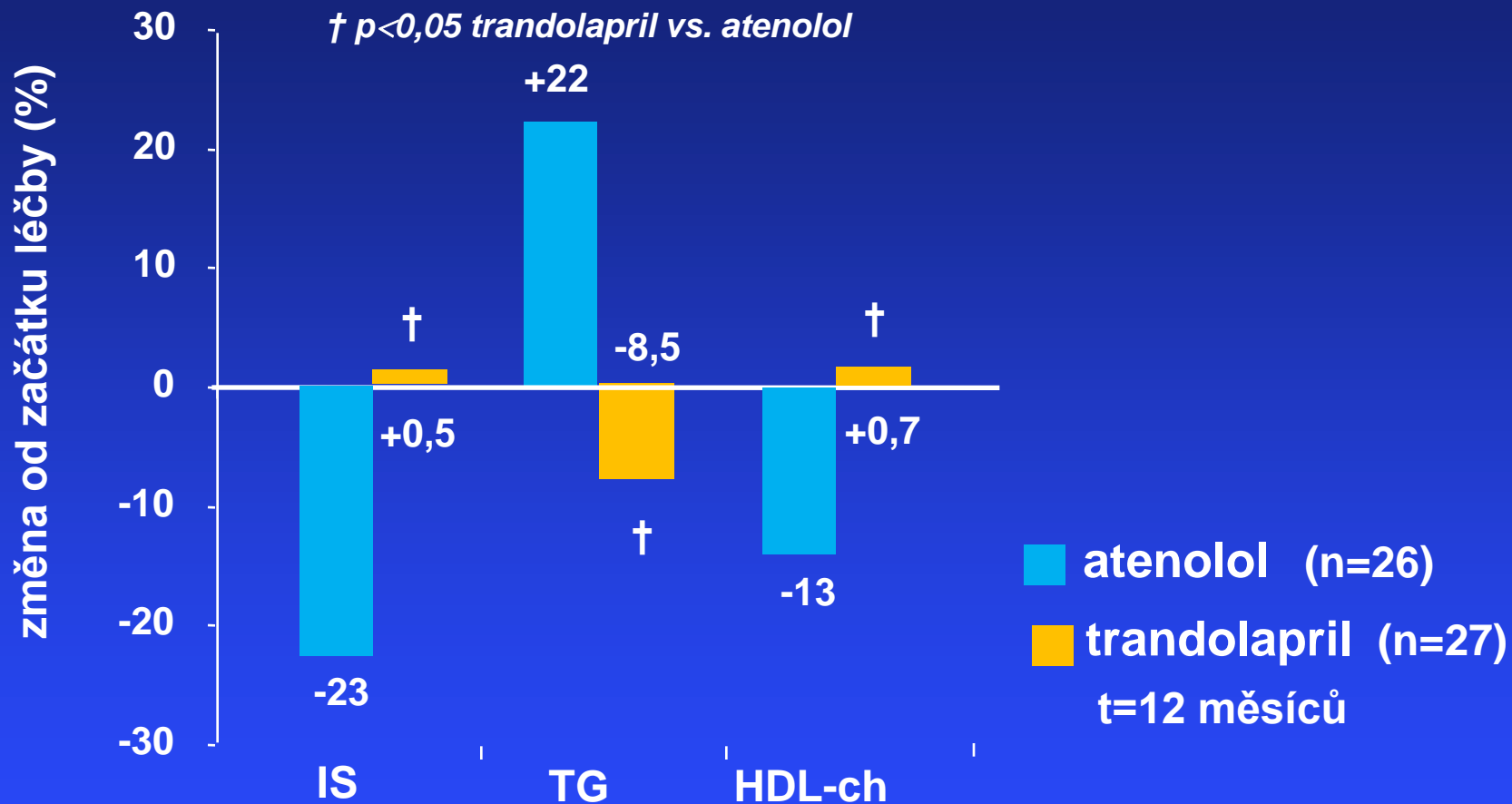
trandolapril	301	254	237	224	207	198	188	149	104
placebo	300	229	214	203	187	176	164	136	89

# 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 regresi hypertrofie LK
- Poskytuje 24hodinovou účinnost s dávkováním 1x denně, přičemž min. 50% účinku léku přetrvává na konci 24h. období



---

# **Ca<sup>2+</sup> blokátory**

## **(blokátory kalciového kanálu, BKK)**

# 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)

# BKK s rozdílným účinkem na srdce

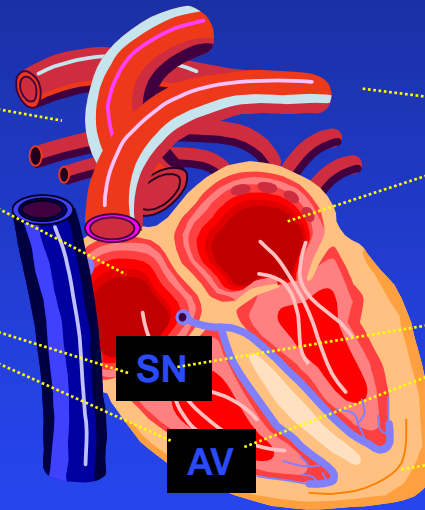
**Dihydropiridínové BKK**  
selektivní vazodilatátory

**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 srdečového stahu při kontraktilitě srdce

# Studie VHAS

## (Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis study)

---

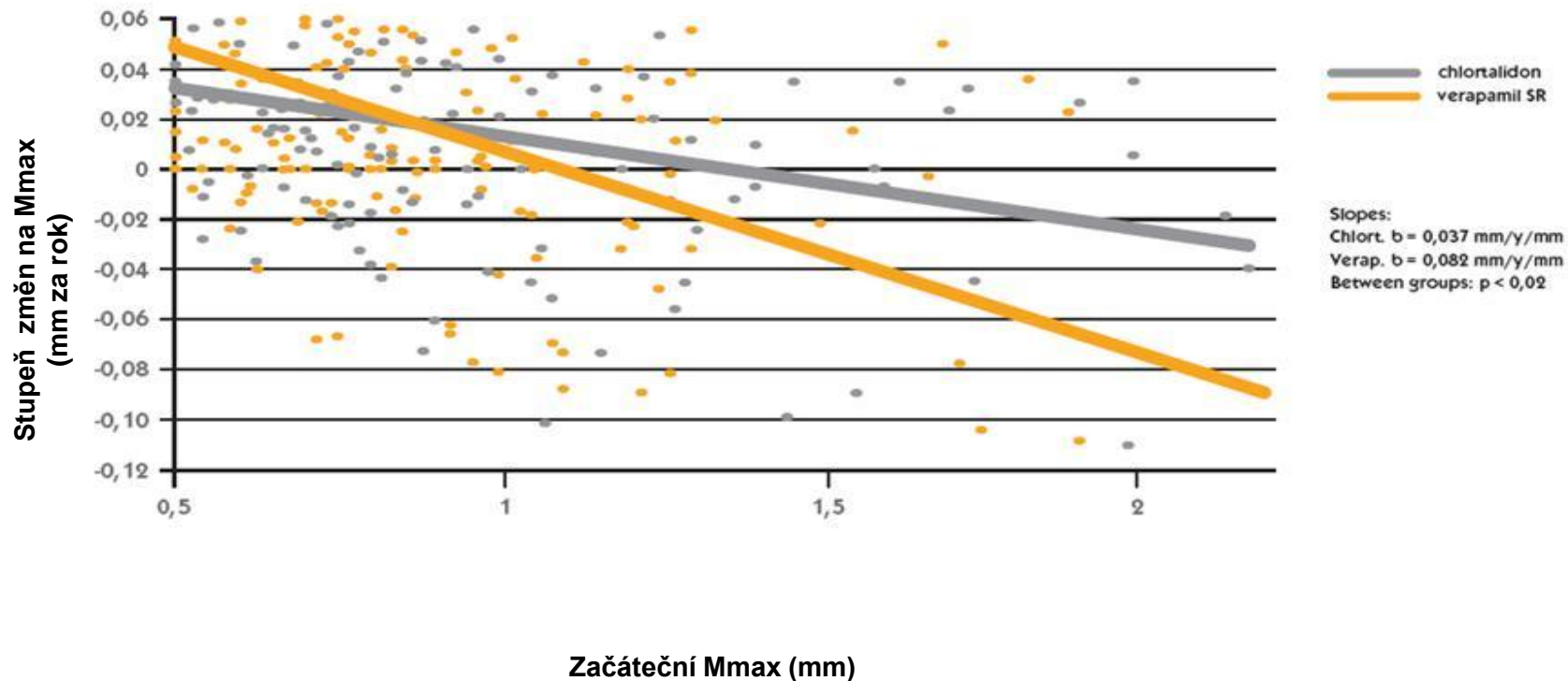
### **Primární cíl:**

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

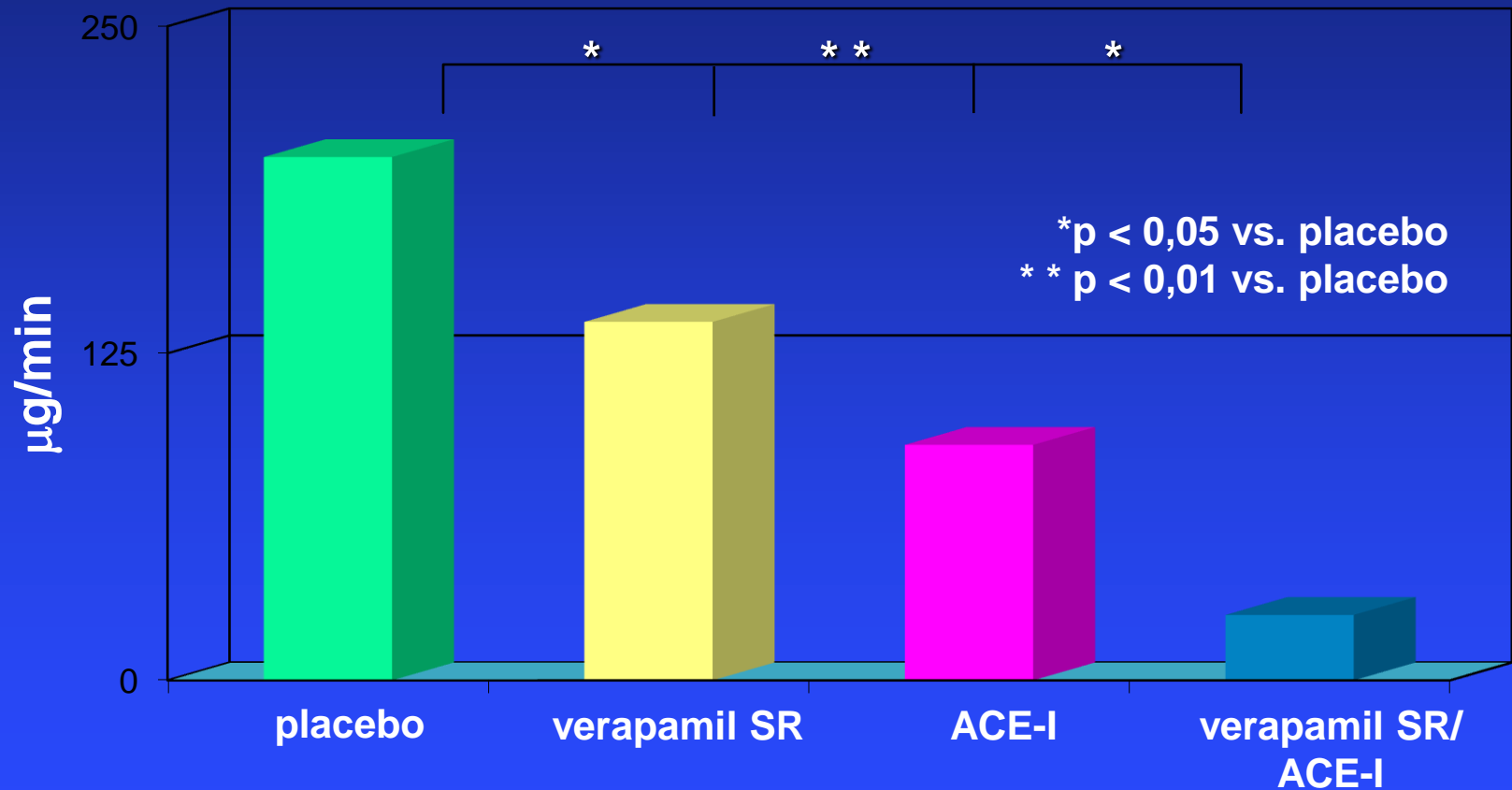
Table 5 Cardiovascular events according to baseline carotid status and treatment

	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 <sup>†</sup>	20/101

Values are numbers of patients. \*\* $P < 0.01$ , significant differences between strata assessed by  $\chi^2$  test; <sup>†</sup> $P < 0.05$  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

---

