

Mission impossible: stoprocentní kontrola arteriální hypertenze.

*Nové trendy ve farmakoterapii,
současný pohled na rezistentní
hypertenzi*



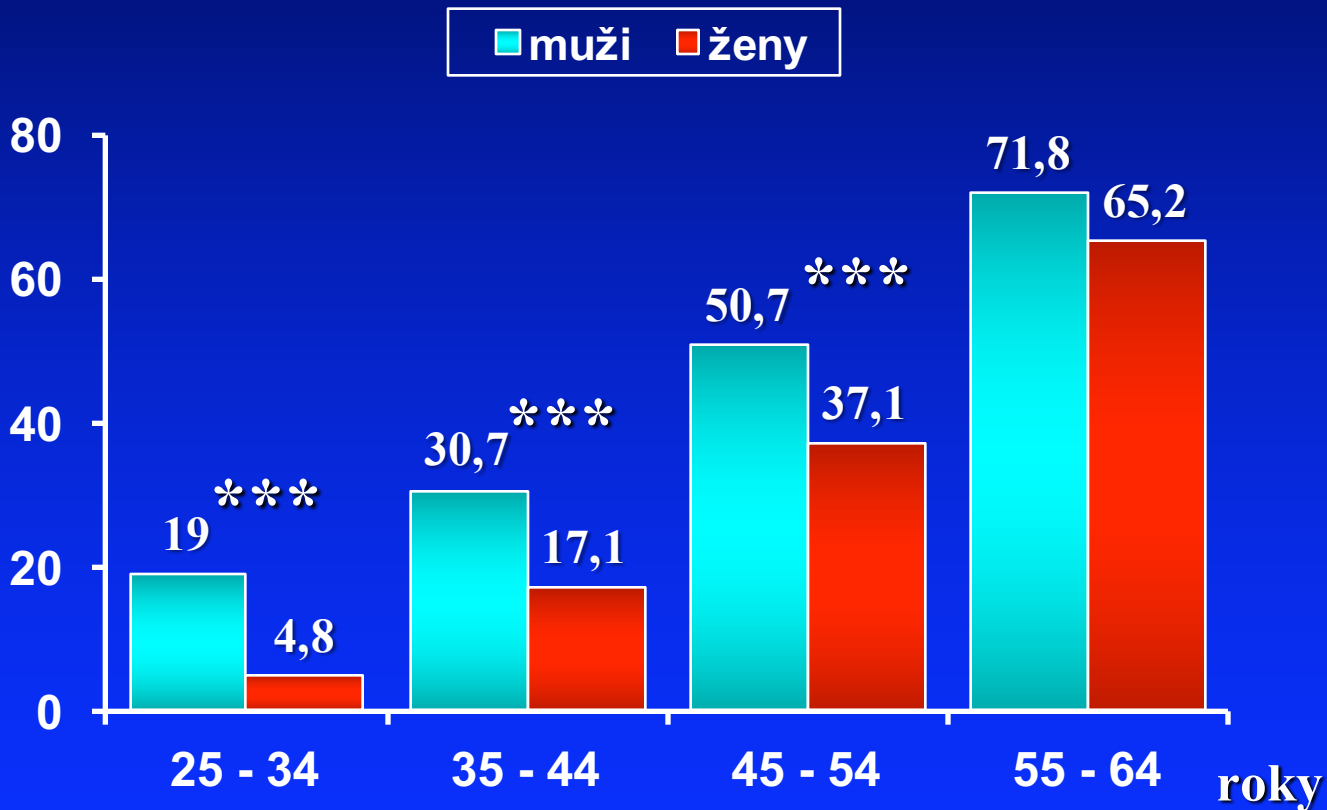
Aleš Linhart
II. interní klinika
1. LF UK a VFN
Praha







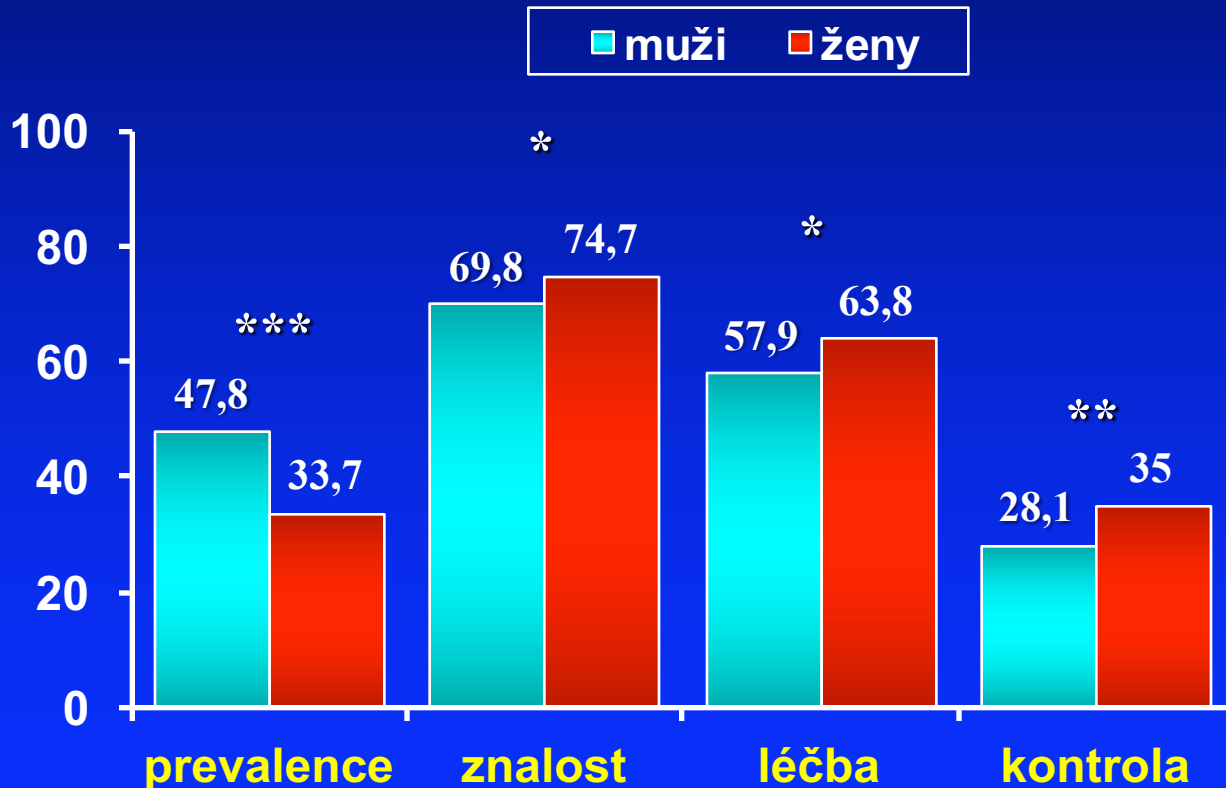
Prevalence hypertenze podle věkových skupin Česká republika 2006-2009



Celková prevalence cca 40%



Prevalence, znalost o hypertenzi, léčba a uspokojivá kontrola hypertenze *Česká republika 2006-2009*



Rezistentní hypertenze

- **TK nedosahující cílových hodnot i přes trojkombinaci léků v adekvátních dávkách.**
- **V ideálním případě**
 - alespoň jeden ze tří léků diuretikum,
 - léky v adekvátních dávkách.

PROBLÉM Č. 1

MĚŘENÍ

Je měření správné??

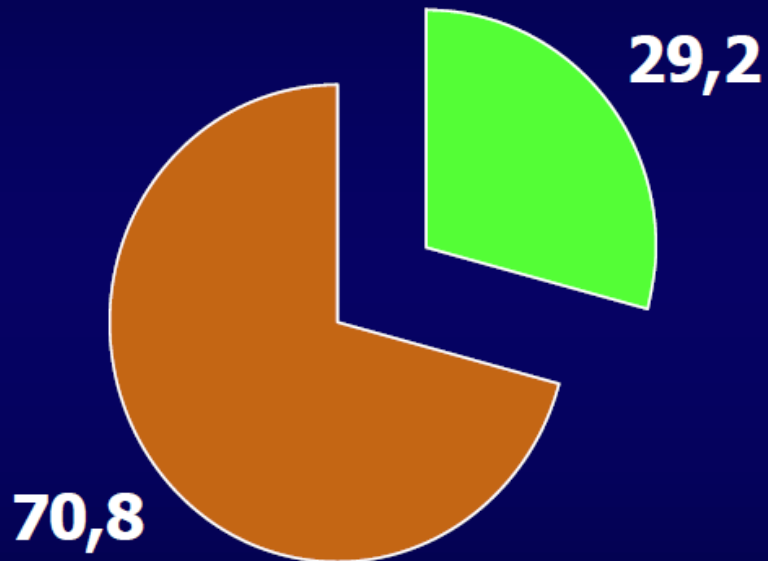
- vsedě po 10 min uklidnění
- přiměřeně širokou a dlouhou manžetou
 - obvod paže < 33 cm
manžeta šíře 12 cm
 - obvod paže 33 - 41 cm
manžeta šíře 15 cm
 - obvod paže > 41 cm
manžeta šíře 18 cm
- 3x - průměrná hodnota



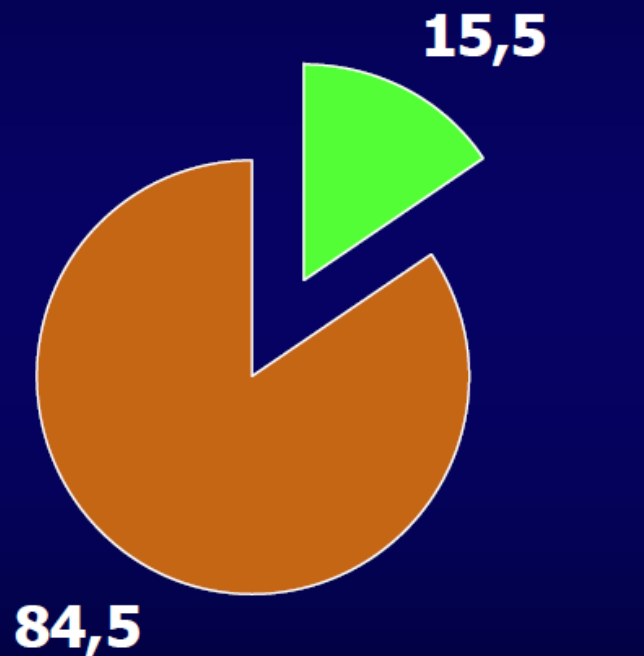
Cave: úzká manžeta u obézních = velké riziko nadhodnocení

Prevalence hypertenze bílého pláště (izolované klinické hypertenze) registr 6 176 neléčených nemocných

ABPM TK přes den < 135/85



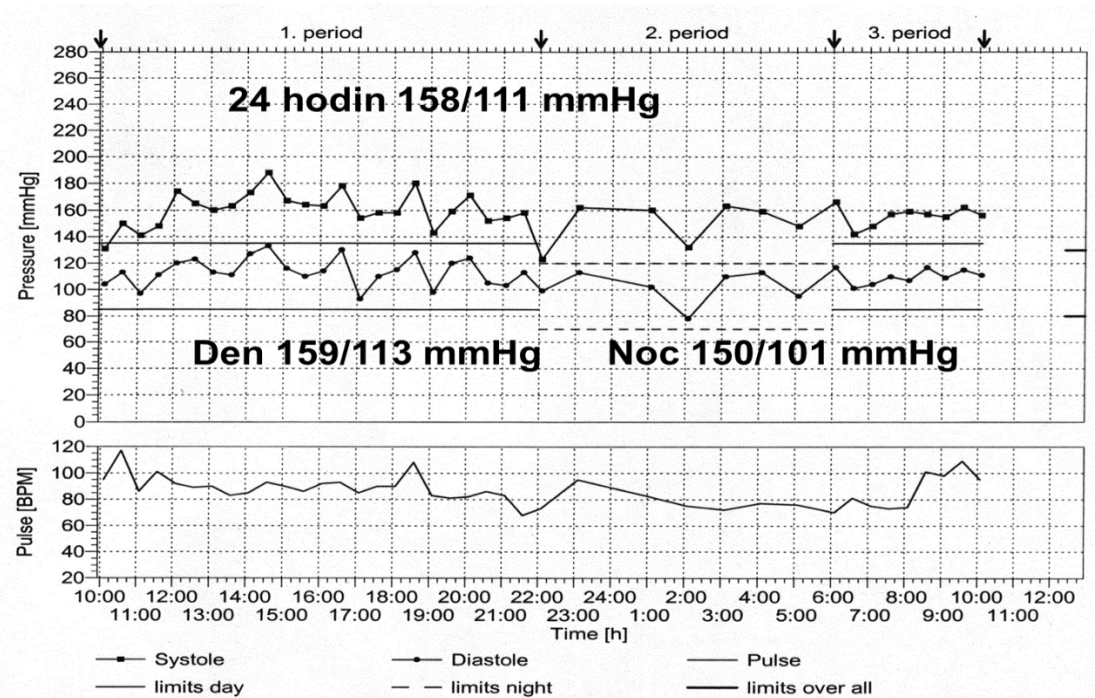
ABPM TK přes den < 130/80



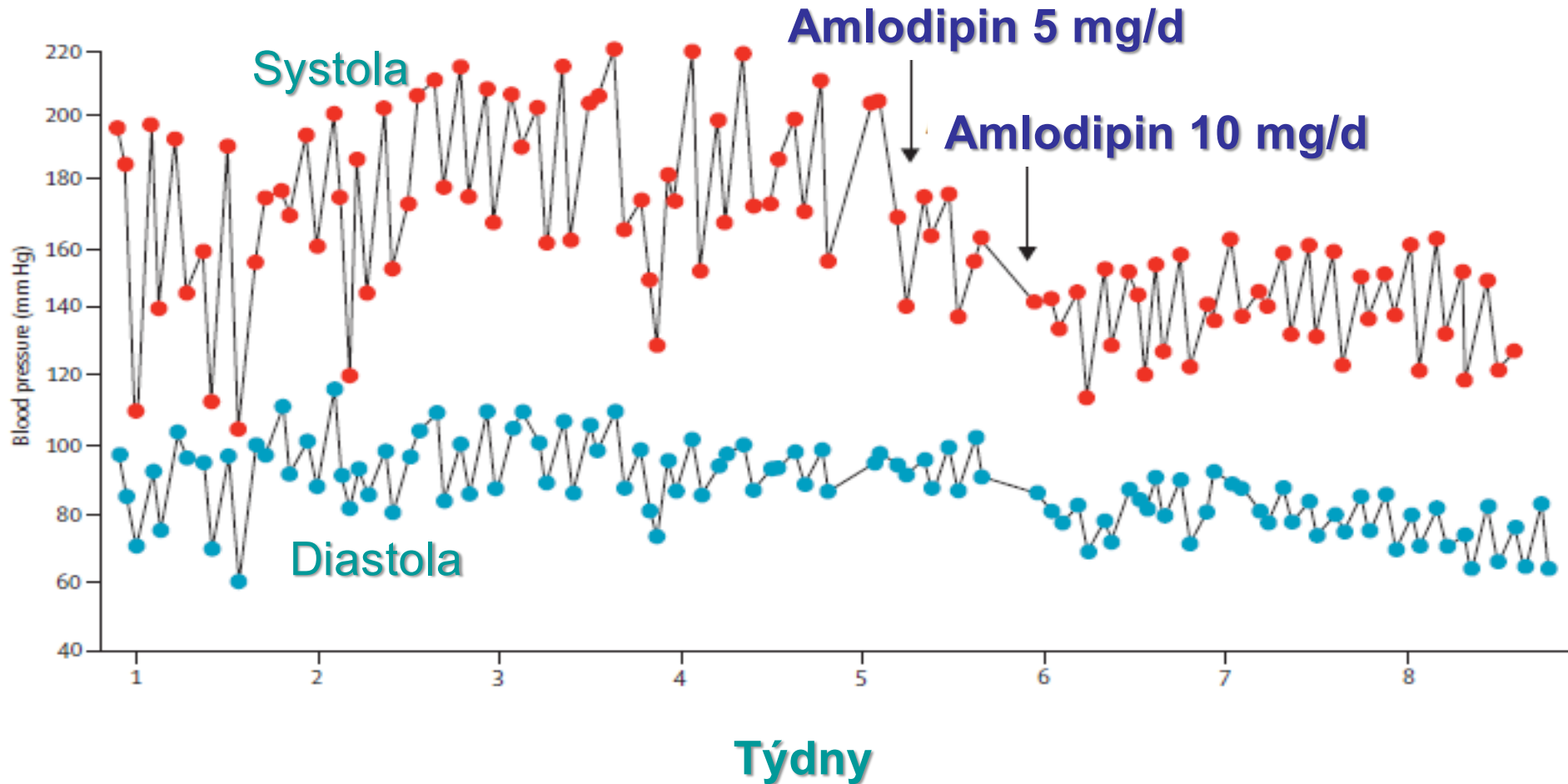
■ hypertenze

■ Izolovaná klinická hypertenze

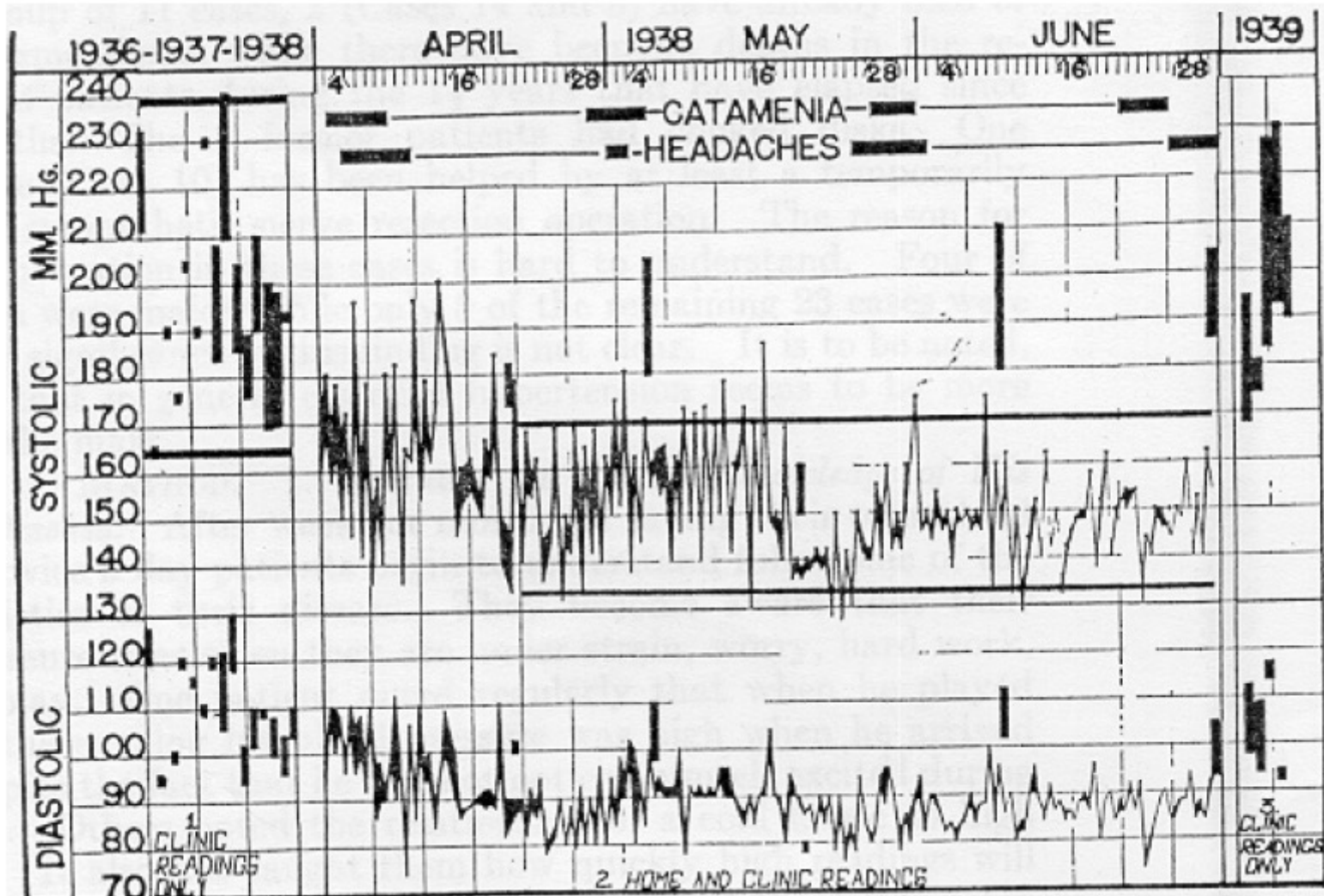
24hodinová monitorace TK



Variabilita krevního tlaku „ze dne na den“



Nic nového pod sluncem?



Výběr přístroje

- Porada s lékařem (u některých pacientů není metoda přesná nebo vhodná).
- Validované přístroje,
<http://www.dableducational.org/>
- Přístroje měřící tlak manžetou na paži (přístroje měřící na prstu či zápěstí jsou až na vzácné výjimky méně přesné).
- Manžeta přiměřené šíře.
- Porovnání s klasickou metodou.

www.dablededucational.org



dabl® Educational Trust


Blood Pressure Monitors - Validations, Papers and Reviews

Home

About Us

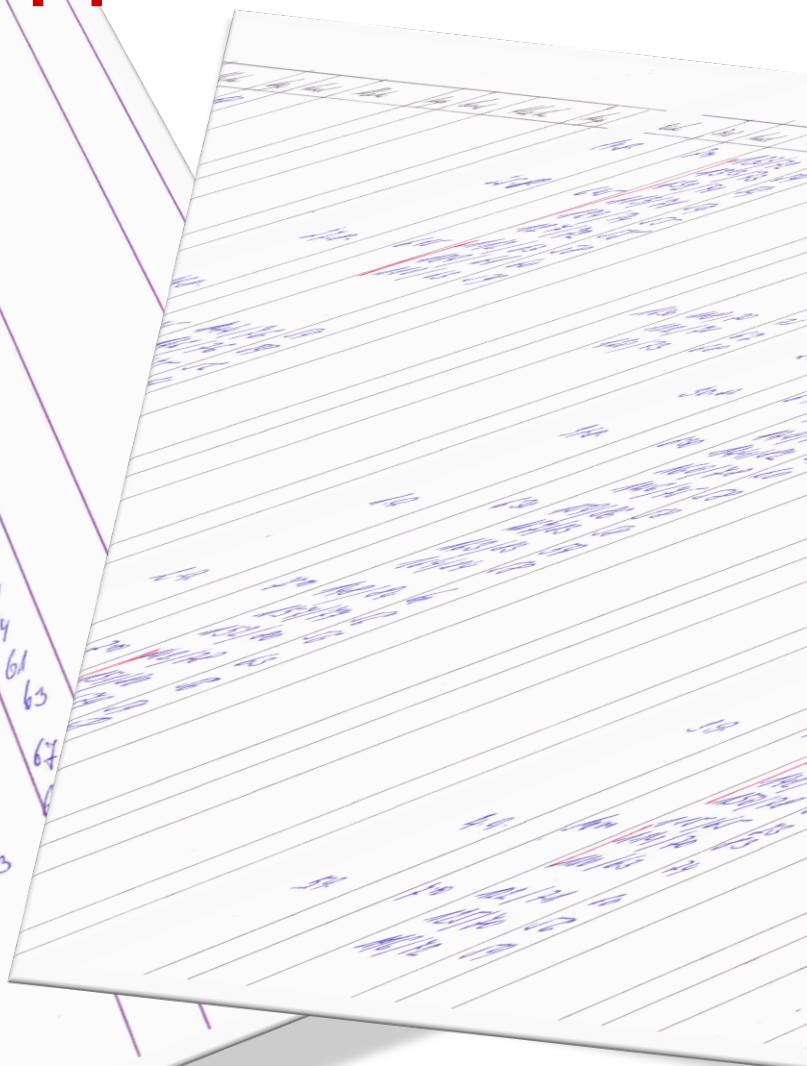
CLASSIFICATION RECOMMENDED DEVICES CURRENT DEVICES DISCONTINUED DEVICES

DEVICE INDEX CLINICAL USE TABLES SELF/HOME BP TABLES 24hr ABPM TABLE

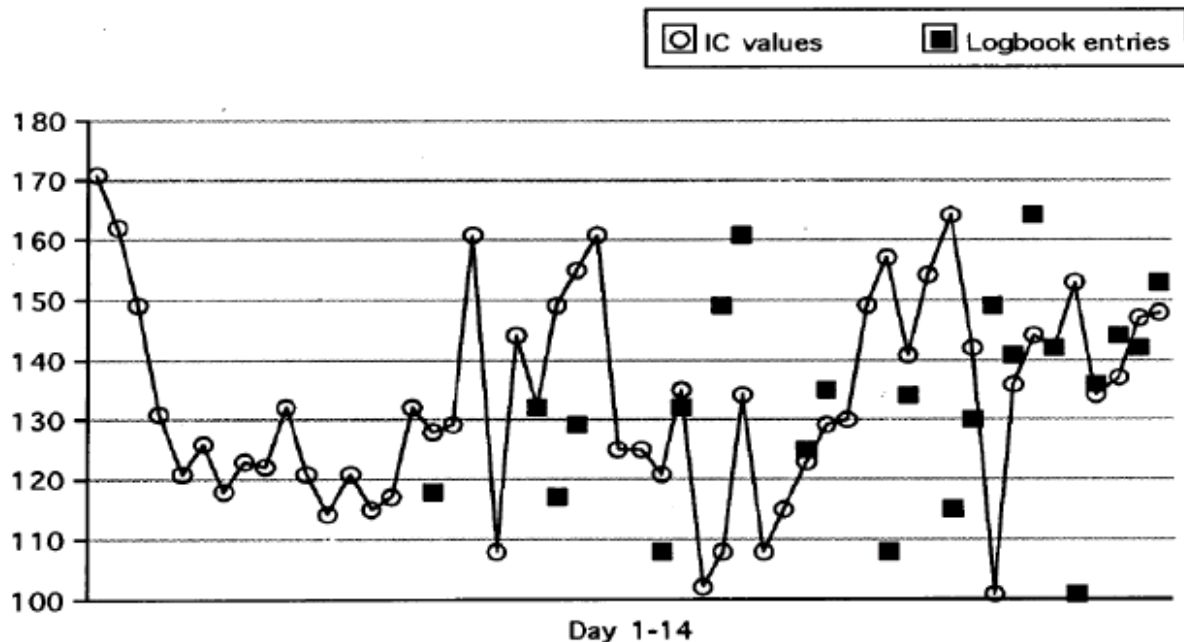
Foracare Fora D 30	Osc			Pass		At rest	Recommended 72			
Foracare Fora D 40b	Osc				Pass	At rest	Recommended 75			
Foracare Fora P30 Plus	Osc				Pass	At rest	Recommended 82			
Foracare Fora P80 Diamond Cuff BP (Fora Test N'Go BP)	Osc					Pass	At rest	Recommended 94 		
		validated devices.			A&D UA-767	Osc	Pass	A/A	At rest; not high BP	Recommended 3

Kolik vlastně můj nemocný ten tlak má??

date	time	hruc	tlak	hruc	tlak
25.3.	9:30		129/70	83	
			138/72	84	
			136/78	83	
30.3.	6:00		136/75	65	
			117/70	64	
			131/69	74	
5.4.	7:00		159/68	41	
			144/64	41	
			134/67	45	
6.4.	7:00		144/66	49	
			150/74	47	
			144/80	42	
8.4.	6:45		141/70	41	
			145/76	41	
			146/76	62	
9.4.	7:30		142/76	63	
			133/83	64	
			133/84	64	
9.4.	6:30		156/85	61	
			161/80	63	
			156/80	67	
9.4.	6:30		143/76	67	
			152/90		
			158/83		



Správnost záznamů nemocných oproti digitální paměti přístroje



	Monitor Pressures	Logbook Pressures	Accurate Logbook Pressures
Mean	49	30	20
SD	28	10	10

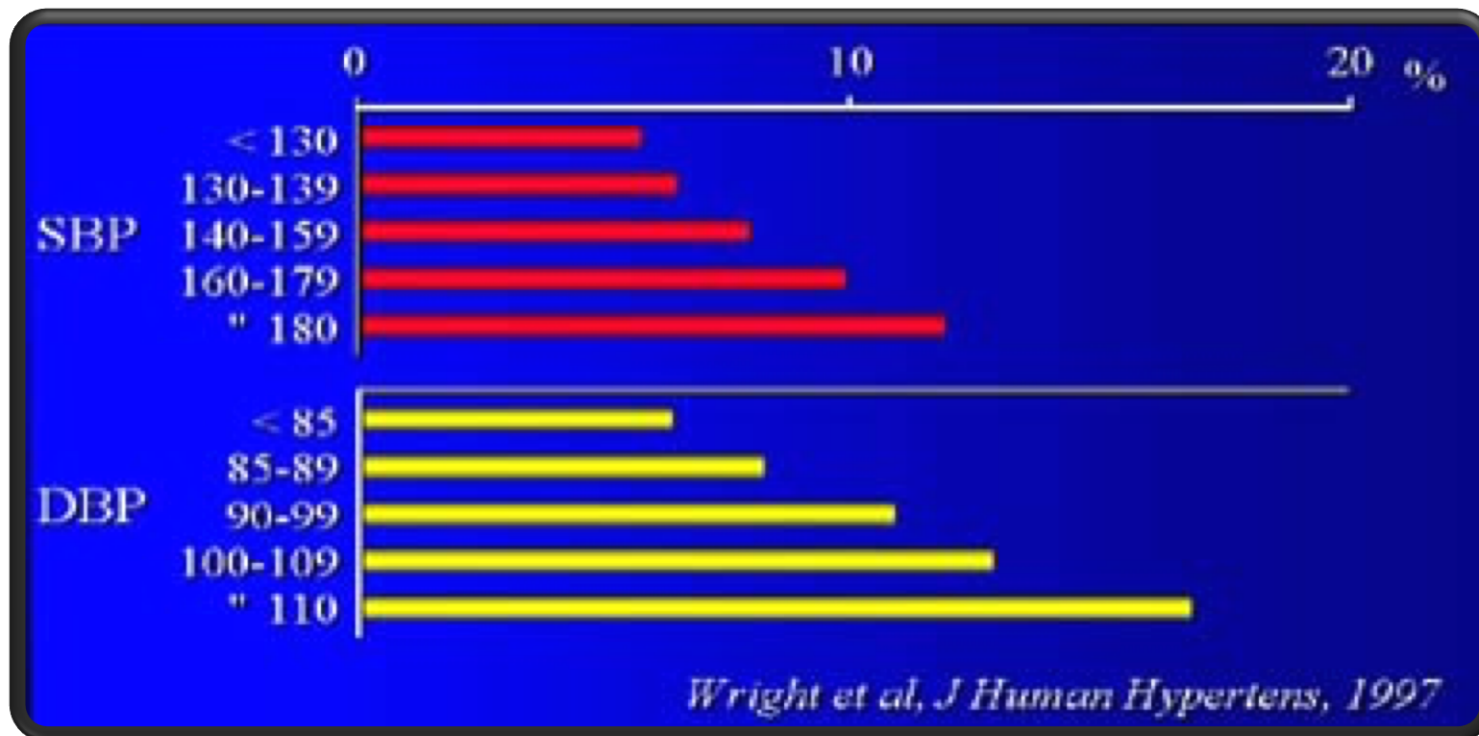
Under-reporting 26%, over-reporting 5%
 Přesto malá diference 1,1/1,1 mmHg

Pseudohypertenze

- Falešně zvýšený TK měřený nepřímou metodou (manžetou) v důsledku ztráty arteriální compliance → vyžaduje vyšší tlak v manžetě k docílení její komprese.
- Častá u starších nemocných s aterosklerózou / Monckenbergovou sklerózou (ektopické kalcifikace)
- Studie Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) – 7% výskyt pseudohypertenze

Diagnóza pseudohypertenze

- Oslerův manévr
- Palpace radiální arterie – tepna hmatná i při inflaci manžety nad auskultovatelný systolický TK
- Měření pletysmograficky (Finapres) / invazivně

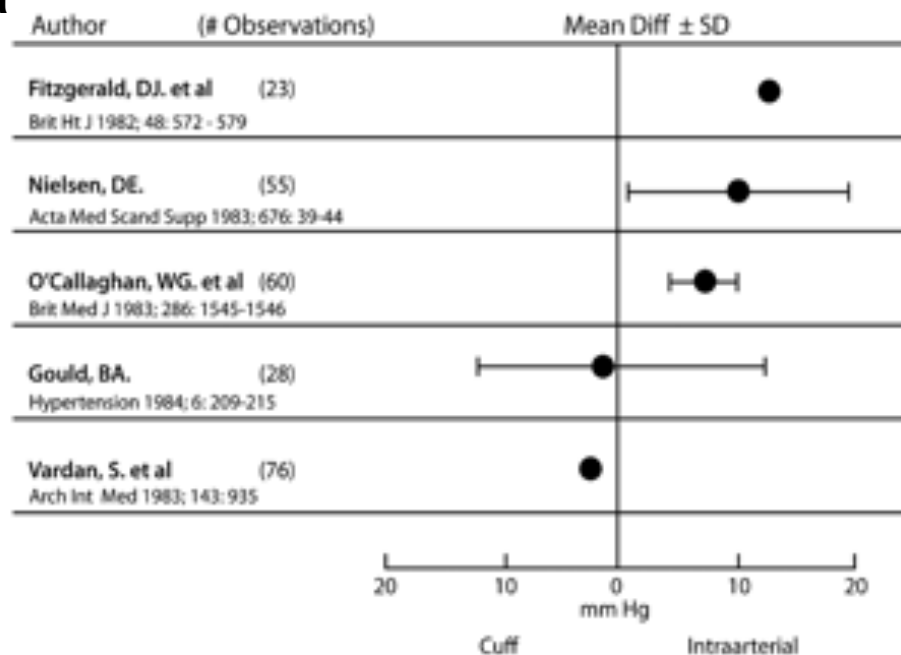


Auskultace vs. i.a. měření

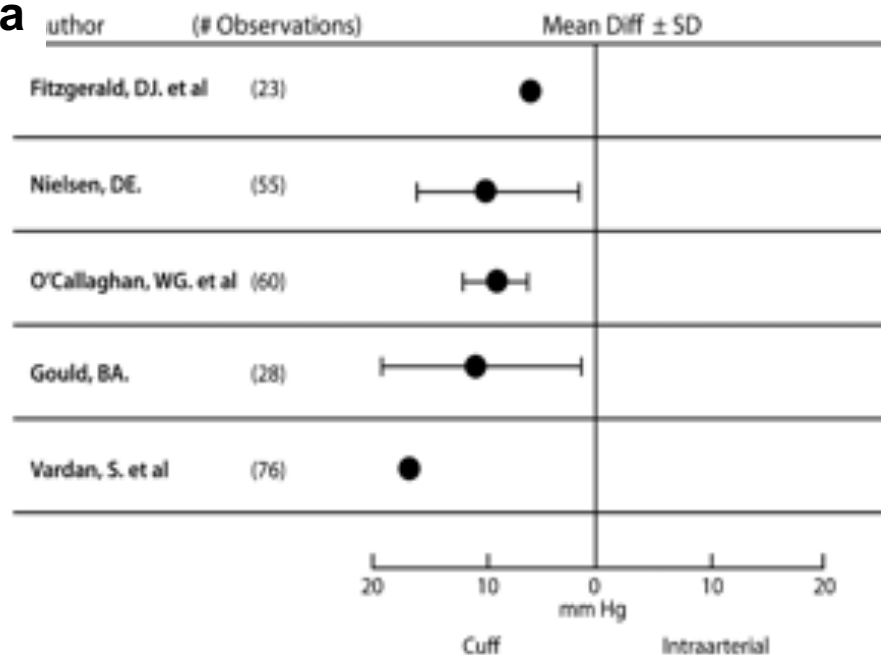
- Většina nemocných s velkou diferencí má i tak většinou těžkou izolovanou systolickou hypertenzi !

Hypertension.
2012; 59: 173-178

Systola

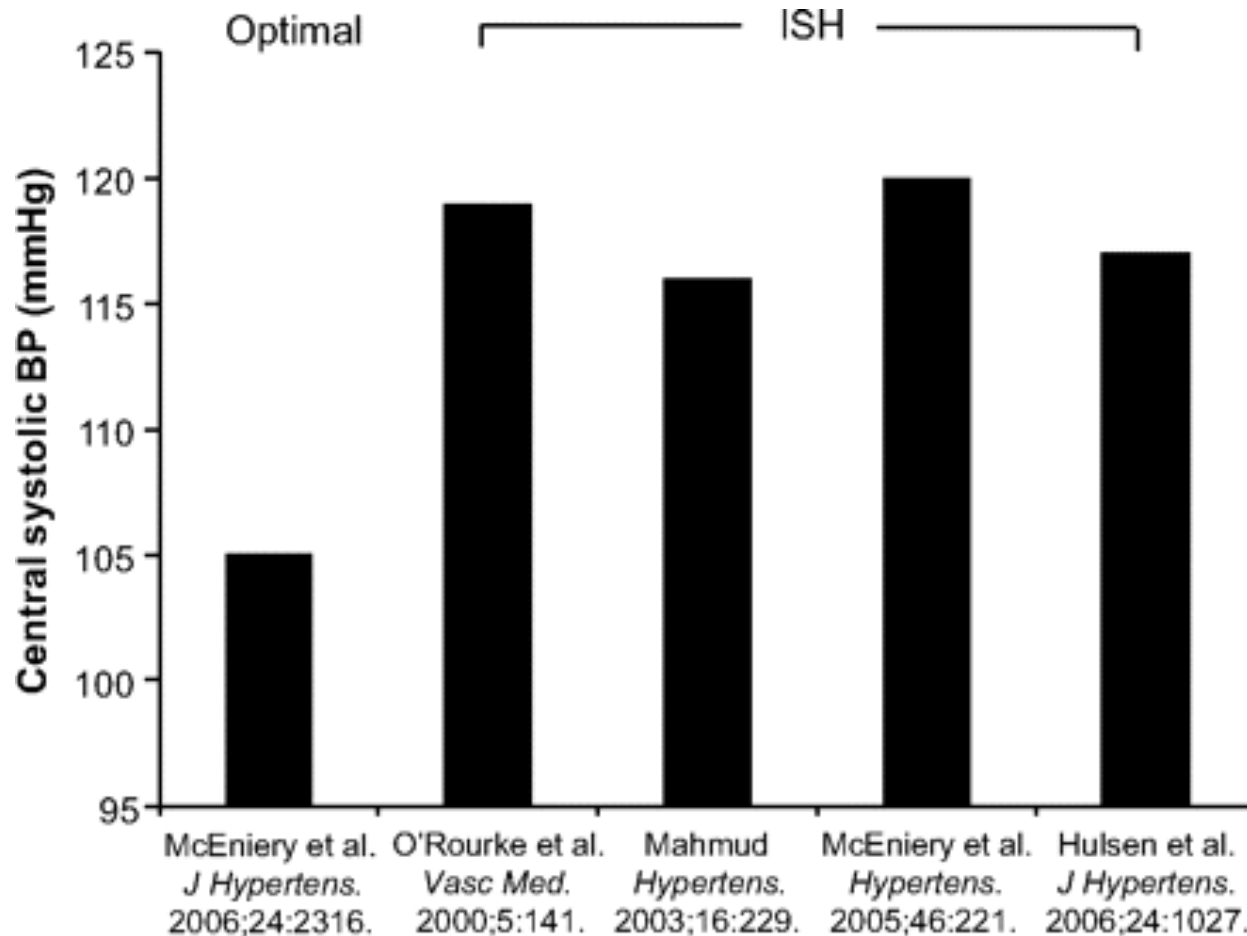


Diastola



Pseudo – izolovaná systolická hypertenze u mladých

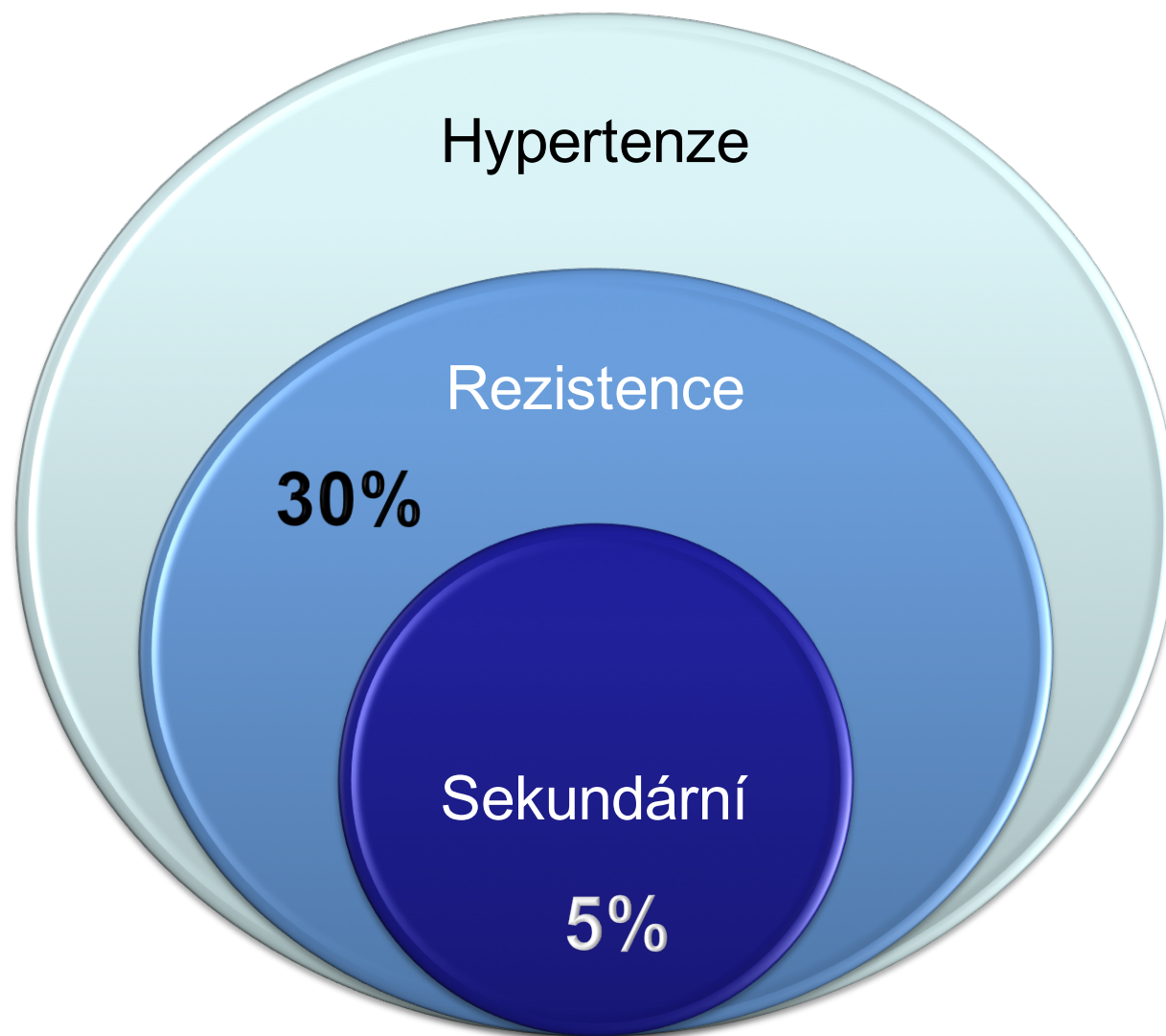
- Centrální aortální tlak (sphygmocor) u mladých nemocných s ISH vs. u kontrol



PROBLÉM Č. 2

SEKUNDÁRNÍ HYPERTENZE

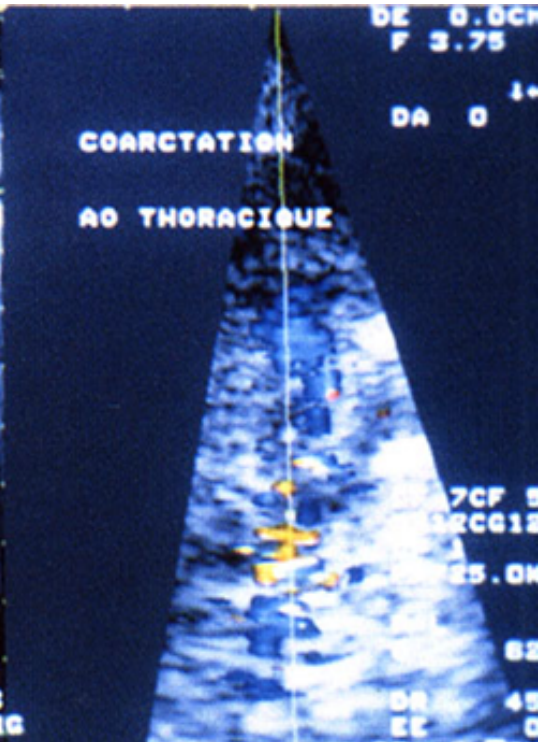
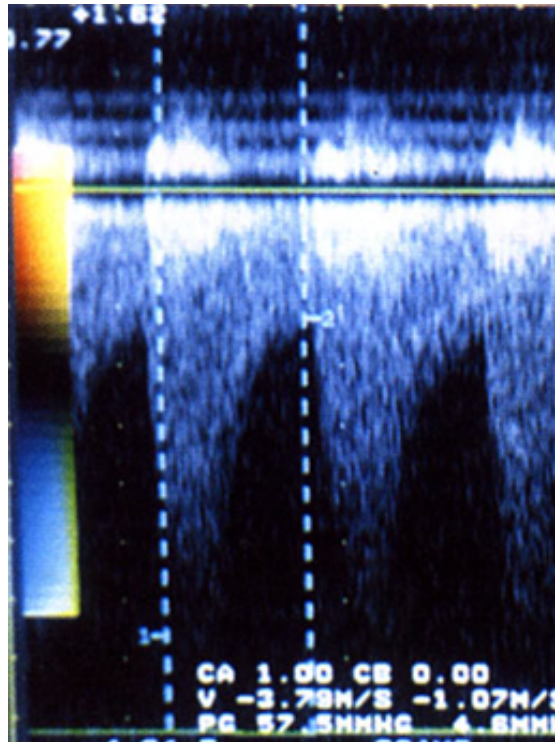
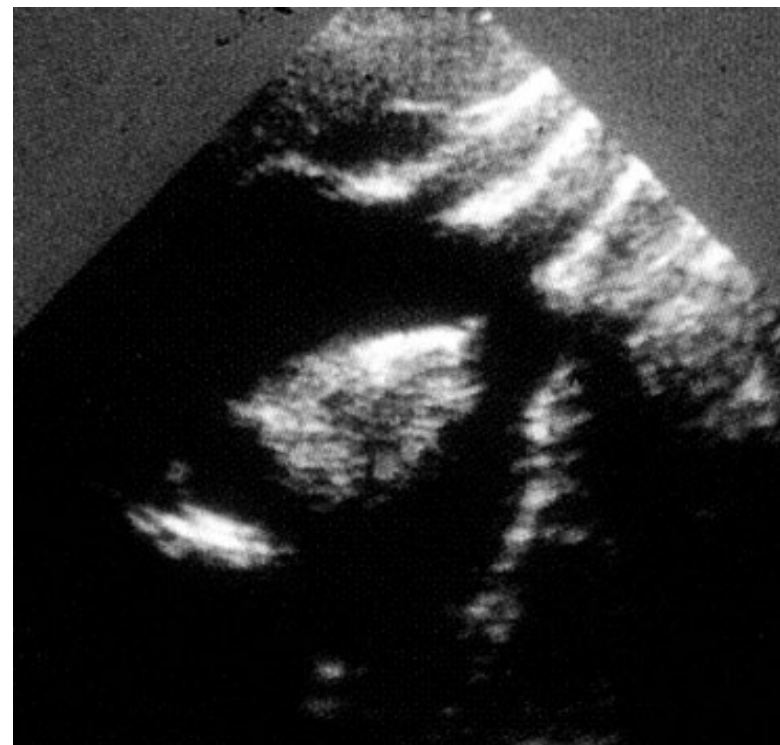
Sekundární a rezistentní hypertenze



Sekundární etiologie arteriální hypertenze

- Koarktace aorty
- Renální
 - Renoparenchymatosní
 - Renovaskulární
- Adrenální
 - Hyperaldosteronismus (Conn, hyperplázie)
 - Cushingův sy.
 - Feochromocytom
- Jiné endokrinopatie
 - akromegalie
 - hypertyreosa

Koarktace aorty



Renální příčiny arteriální hypertenze

Onemocnění parenchymu

- Glomerulonefritidy
- Interscticiální nefritidy
- Ureterální reflux
- Polycystóza
- Tumory (adenoca, tumor produkující renin)
- Dysplázie

Renovaskulární

- Stenosa renální tepny
- Infarkt ledviny

Polycystosa ledvin

- Geneticky determinovaná
- 10% všech selhání ledvin
- Hypertenze u 75% nemocných
- Dg: Palpace a USG

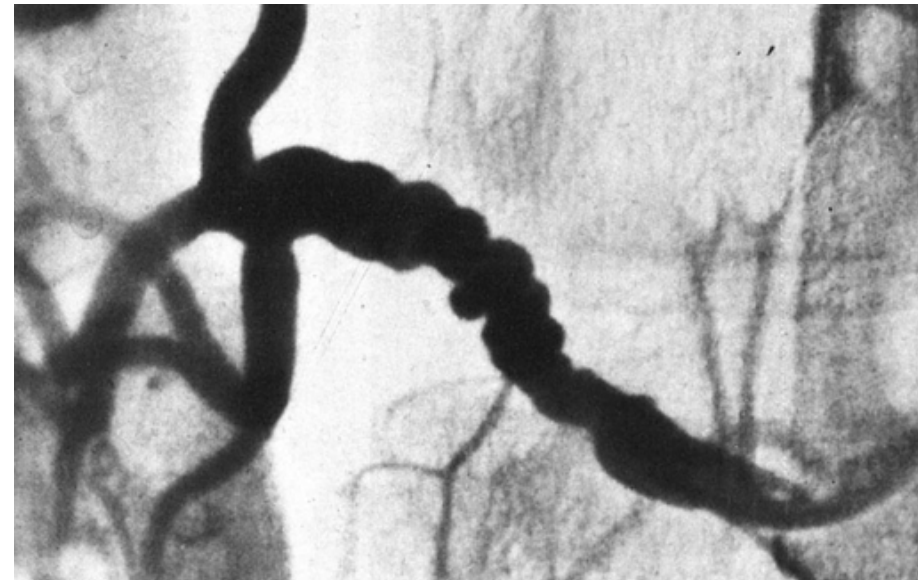
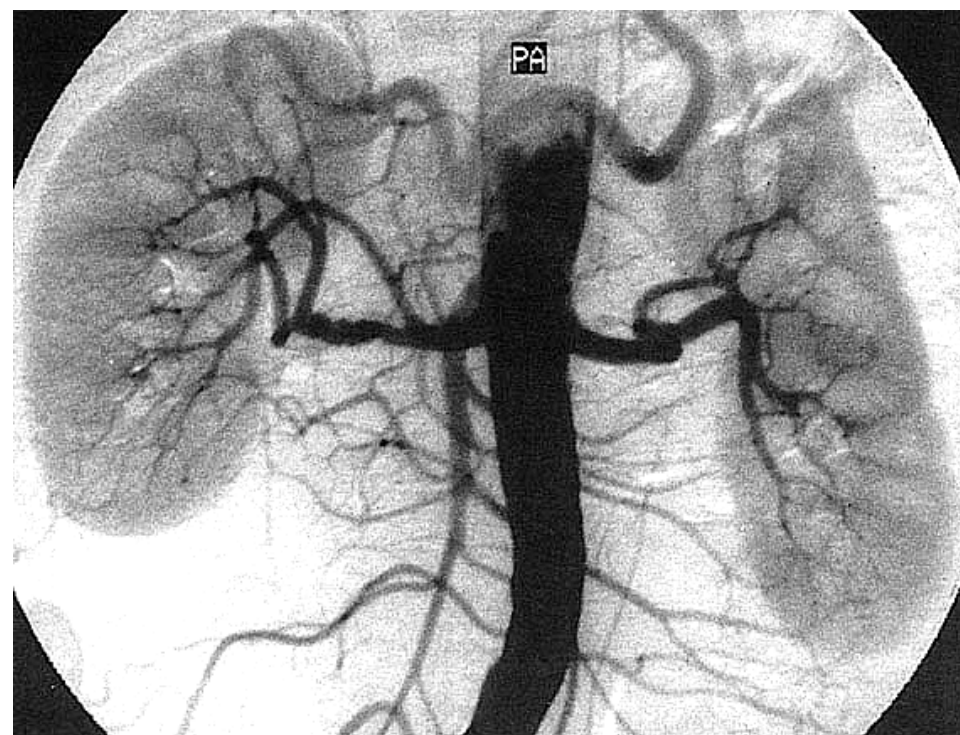


Atheromatosní stenosa renální arterie



Fibromuskulární dysplázie renálních tepen

- Intimální
- Mediální
(30% všech stenosis RA)
- Periarteriální



Endokrinní příčiny sekundární hypertenze

Adrenální etiologie

- Hyperaldosteronismus
 - hyperplázie nadledvin / Connův adenom
 - glukokortikoidy reparaibilní (GRA)
- Cushingův sy.
- Feochromocytom

Jiné

- Hyperthyreosa
- Akromegalie

PROBLÉM Č. 3

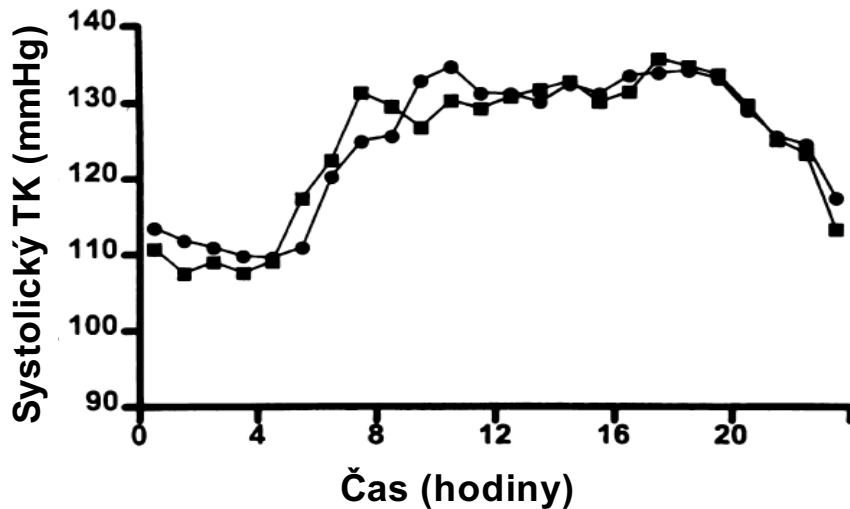
EXOGENNÍ VLIVY

Vztah mezi krevním tlakem a počtem skleniček (10 g alkoholu) / den

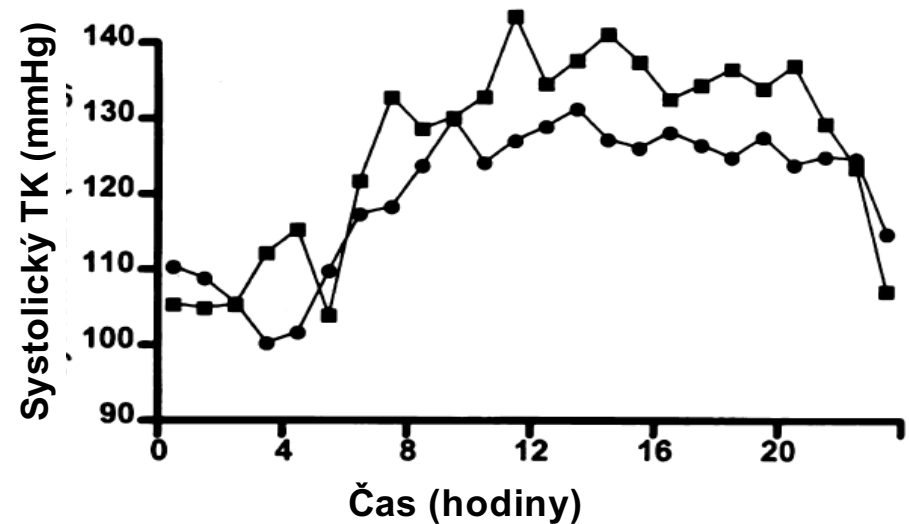


Rozdíl mezi pondělním (■) a úterním (●) ambulantním monitorováním TK u každodenních a víkendových pijáků

Každodenní pijáci

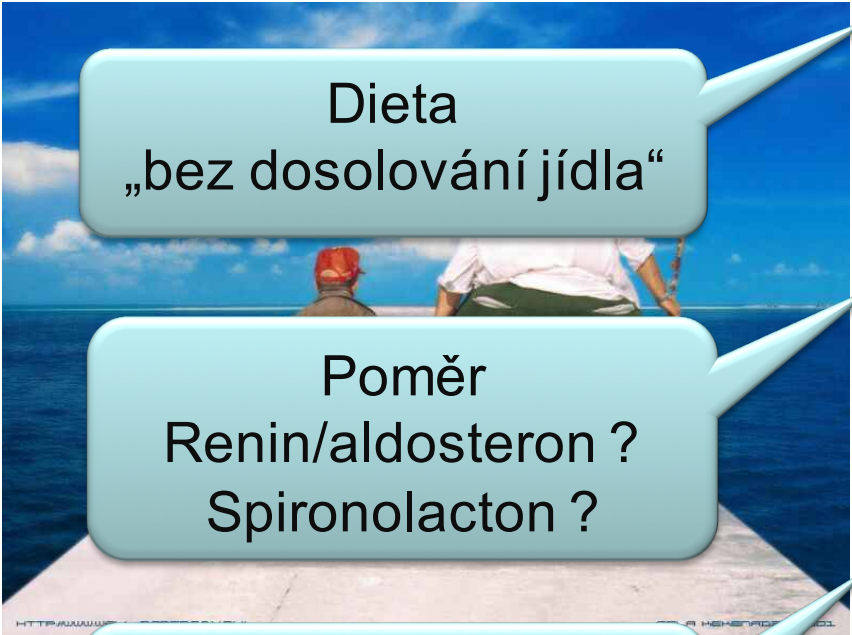


Víkendoví pijáci



Význam obezity ve vztahu k regulaci TK

- Indukuje aktivaci sympatiku
- Neschopnost eliminovat nálož natria a vody
- Aktivace RAAS
- Hyperaldosteronismus (nezávislý na PRA)
- Snížení ANP
- Spánková apnoe
- Hyperinzulinémie, inzulínová rezistence

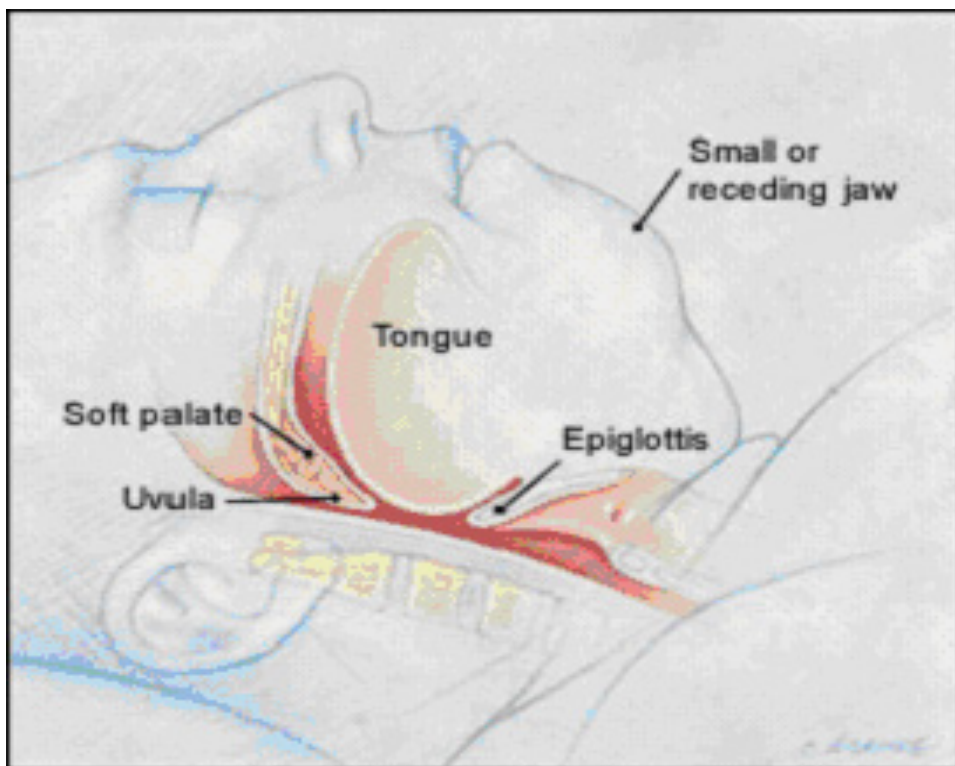


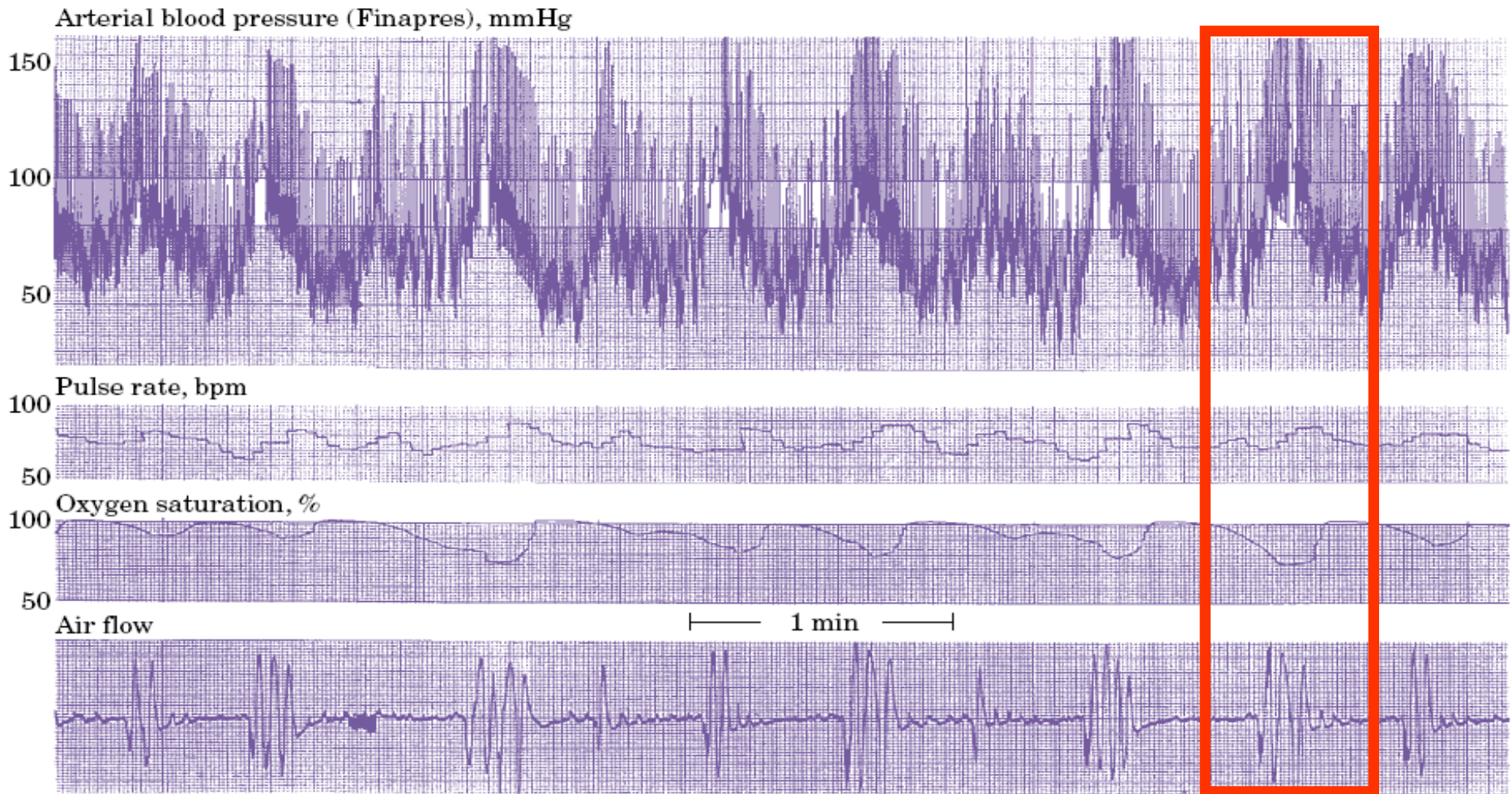
Dieta
„bez dosolování jídla“

Poměr
Renin/aldosteron ?
Spironolacton ?

Polysomnografie
Uvulopalatoplastika
CPAP

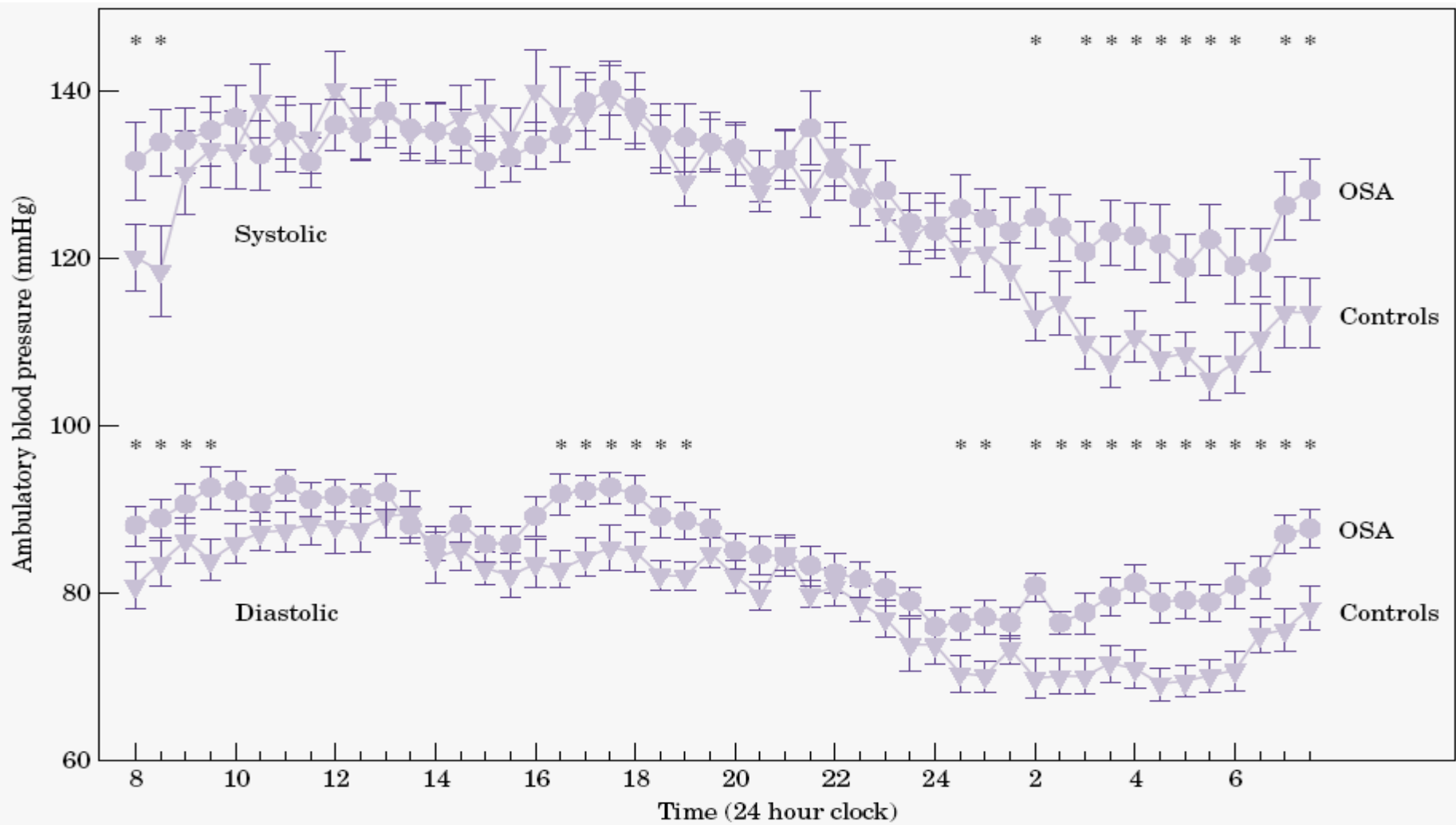
Syndrom obstrukční spánové apnoe (OSA)





OSA indukuje periodické noční vzestupy TK hypoxémií, aktivací sympatiku a probouzecí reakcí

Je schopen navodit i mírnější změny denního TK



Substance, které mohou navodit hypertenzi

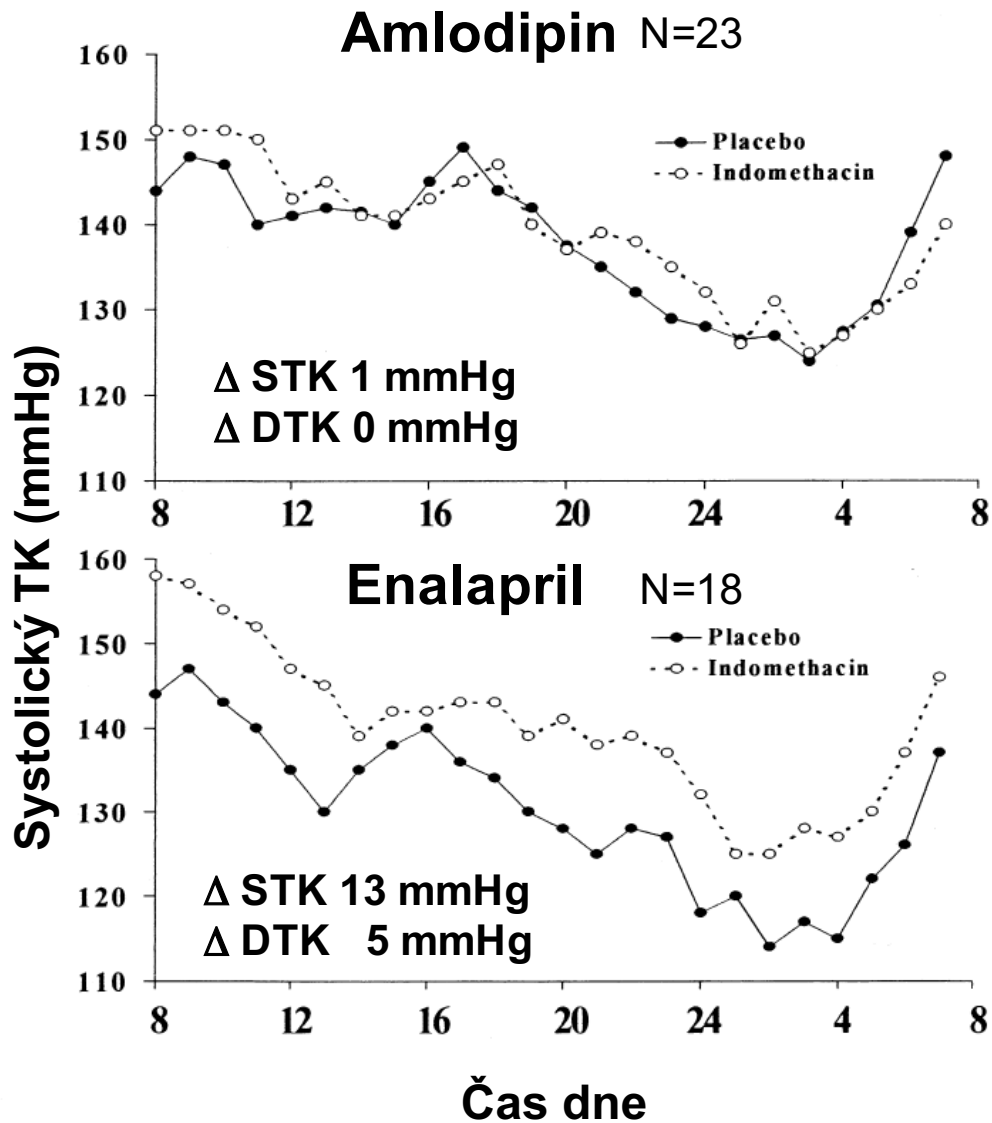
- **Analgetika**
 - NSAID včetně ASA
 - Selektivní inhibitory COX-2
- **Sympatomimetika**
 - dekonjestans (nafazolin apod.)
 - anorektika
 - kokain, pervitin,
- **Stimulancia**
 - amfetaminy
 - pseudoefedrin

Randomizovaná studie

Amlodipin vs. Enalapril

+

Indomethacin vs. Placebo



Morgan TO et al.
Am J Hypertens 2000;13:1161

Pravděpodobnost zahájení antihypertenzní terapie u nemocných užívajících NSA

Dávkování	Případy (%) (n=7925)	Kontroly (%) (n=8608)	Odds ratio (95% CI)
<u>Vysoké</u>	11	9	2,39 (2,13 – 2,69)
Střední	9	5	2,12 (1,87 – 2,41)
Nízké	10	6	1,83 (1,64 – 2,05)
Žádné	70	83	1,00

Interakce antihypertenziv s NSA

- NSA zvyšují TK, v průměru cca o 5 mmHg
- To by mohlo odpovídat až 42% zvýšení rizika CMP a 15% zvýšení rizika ICHS
- Mechanismem inhibice renálního prostaglandinového systému
- Tento efekt je vyjádřen i u COX 2 inhibitorů
- Nejvýraznější interakce s ACE inhibitory, minimálně s blokátory Ca kanálů

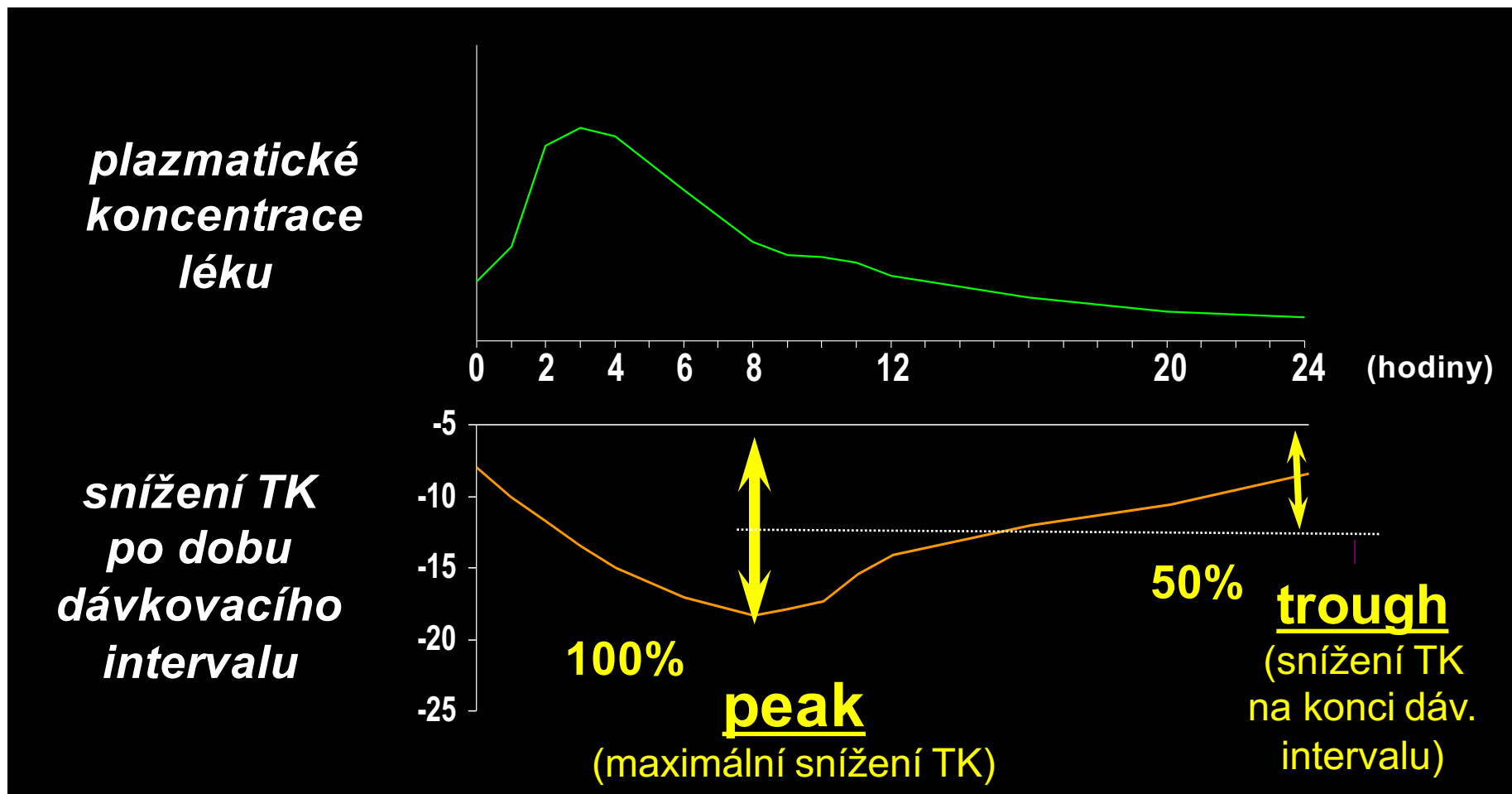
Léky a substance, které mohou interferovat s léčbou hypertenze

- Kortikoidy
- Hormonální kontraceptiva
- Cyklosporin a některá další imunosupresiva
- Erythropoietin
- Lékořice
- Rostlinné produkty
 - ephedra (Chvojník čínský, ma huang)

PROBLÉM Č. 4

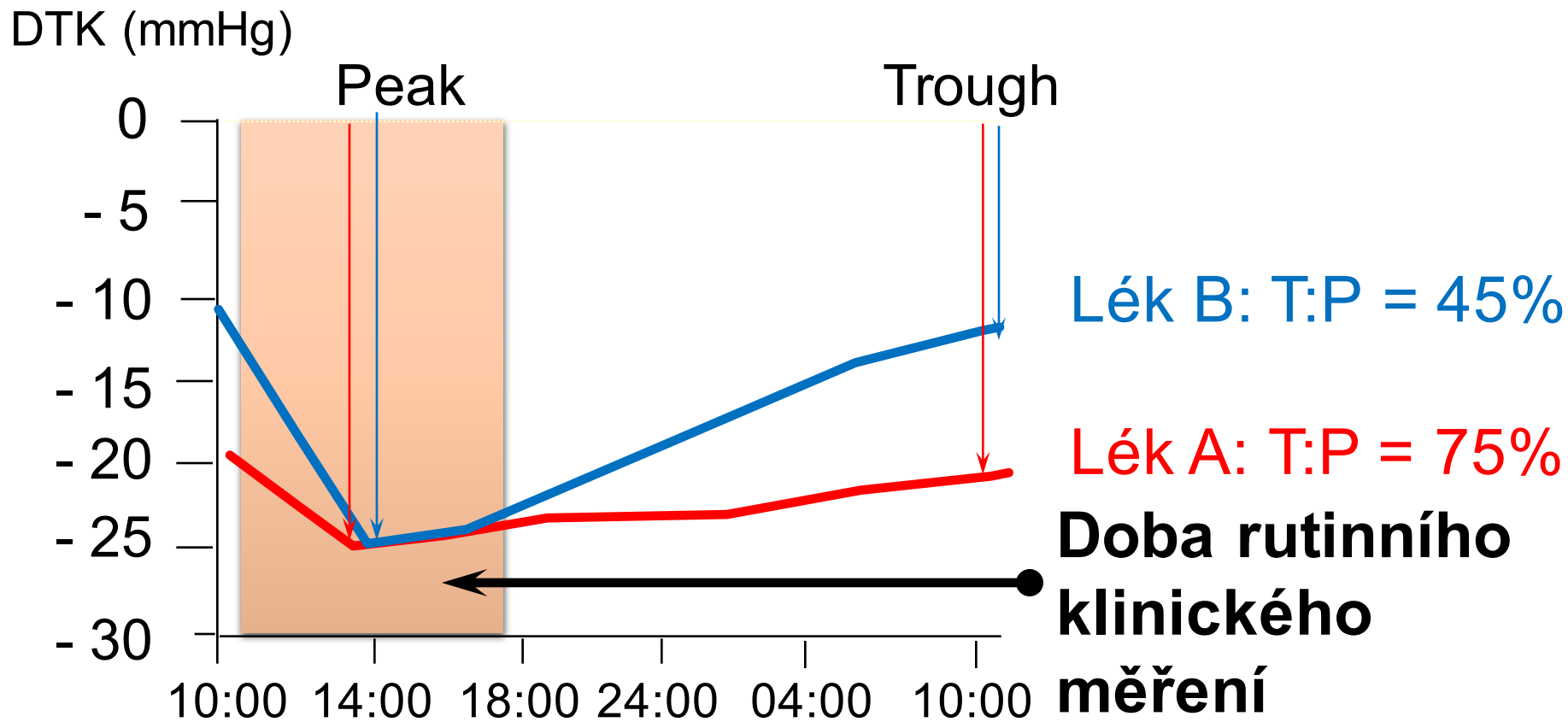
FARMAKOKINETIKA

Poměr Trough/Peak (T/P) má být $\geq 50\%$



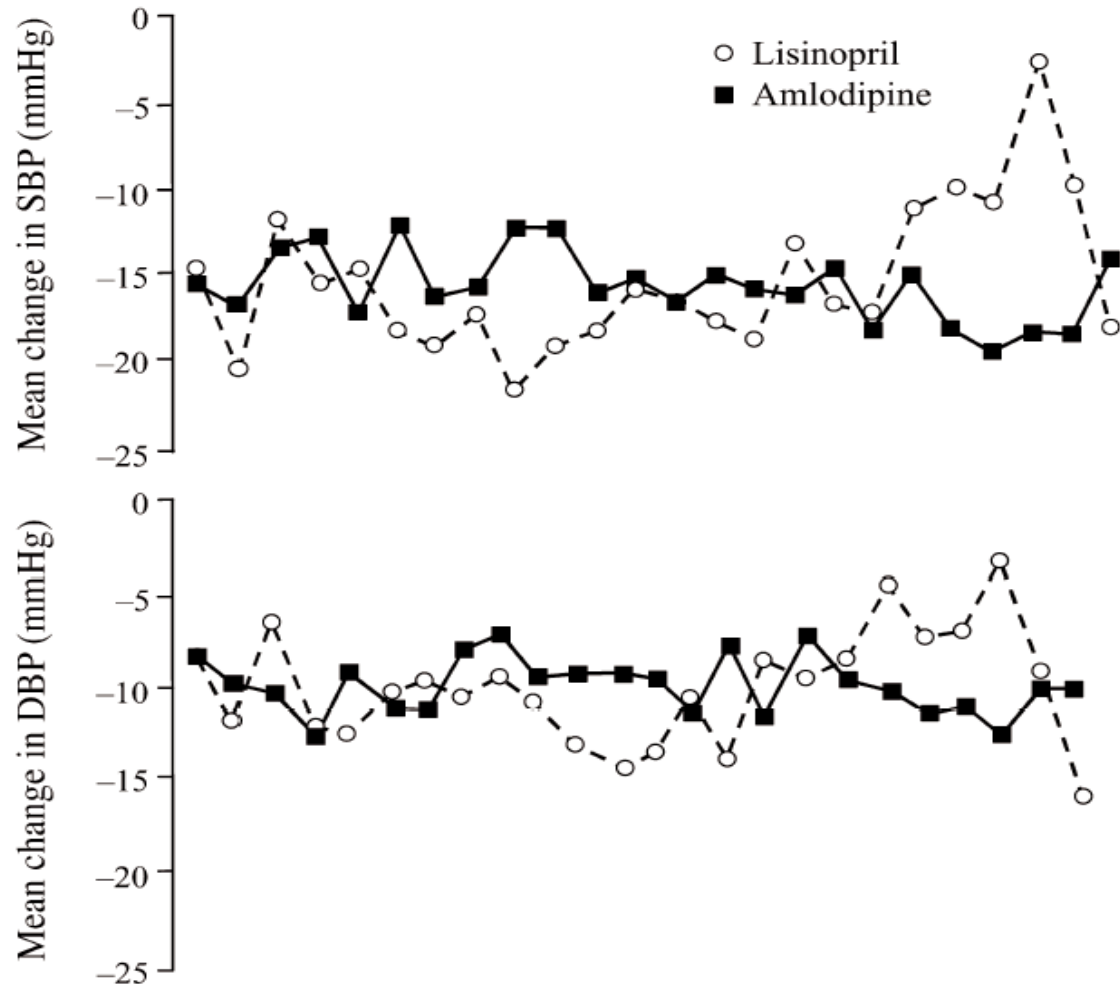
na grafu je příklad léku, který je nedostatečně účinný

Trough to peak ratio - vztah ke klinické praxi



24hodinová kontrola TK

n=36

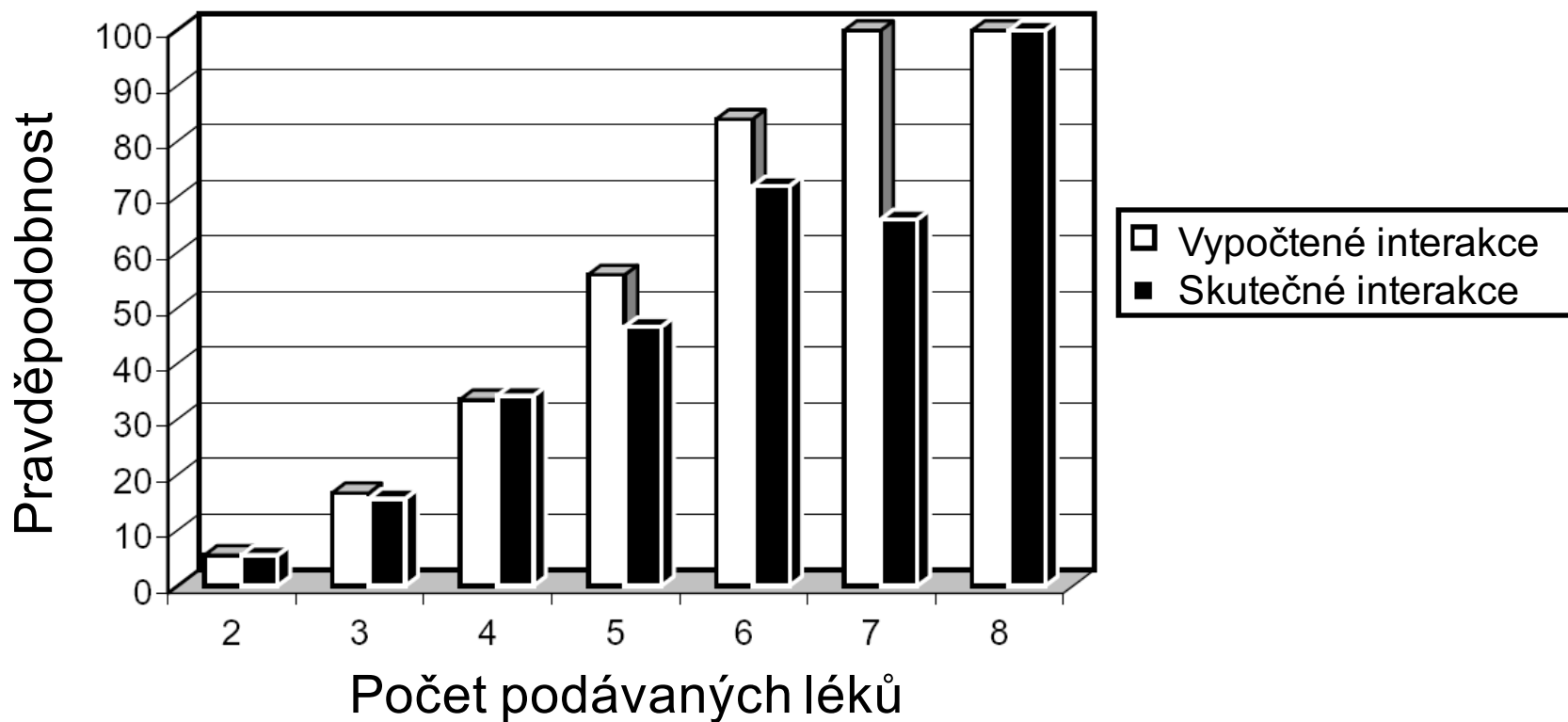


Lékové interakce

- **Interakce lék – lék**
 - Na úrovni farmakodynamického účinku
 - Na úrovni resorpce, transportu, metabolismu, exkrece
- **Interakce lék – jídlo / alkohol**
- **Interakce lék – byliny / doplňky stravy**
- **Interakce lék – choroby**

Pravděpodobnost lékových interakcí

J.C. Delafuente / Critical Reviews in Oncology/Hematology 48 (2003) 133–143



CYP3A4

SUBSTRÁTY

Ca blokátory

amlodipin diltiazem
felodipin, verapamil

Antiarytmika

amiodaron

Statiny

atorvastatin lovastatin
simvastatin ...

Steroidy

Cytostatika

Makrolidy

INHIBITORY

Ca blokátory

Diltiazem, verapamil

Antiarytmika

amiodaron

Grapefruit

Antimykotika

Makrolidy

INDUKTORY

dexametazon

fenytoin

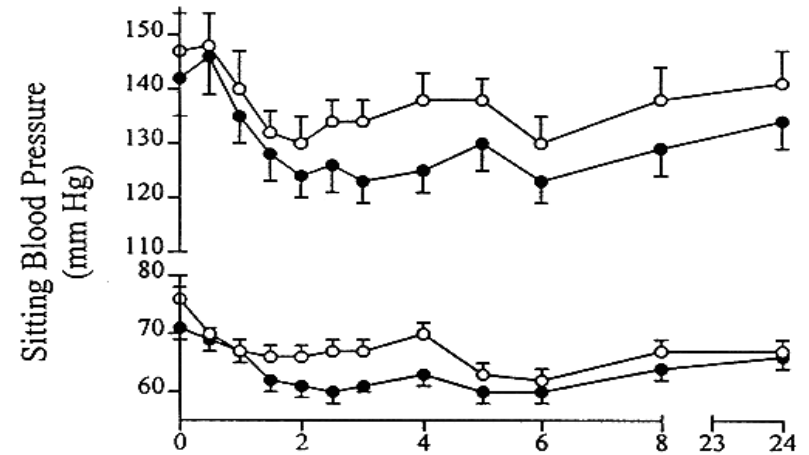
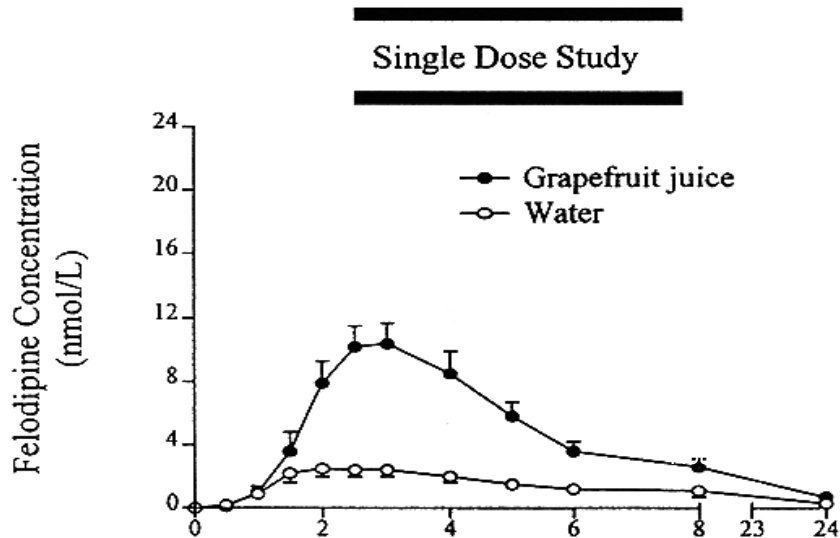
fenobarbital

rifampicin

třezalka

troglitazon

Efekt grapefruitové šťávy na farmakokinetiku a farmakodynamiku felodipinu.



THE LANCET

Volume 355, Number 9203 • Founded 1823 • Published weekly • Saturday 12 February 2000

EDITORIAL

509 Epidemic and pandemic 'flu

NEWS

553 Suspicions over breast-cancer-therapy trial

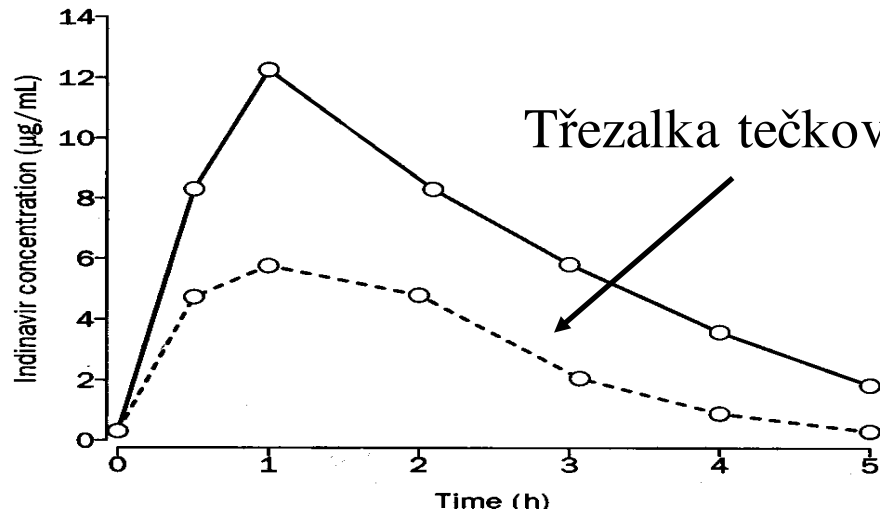
Indinavir concentrations and St John's wort

Stephen C Piscitelli, Aaron H Burstein, Doreen Chaitt, Raul M Alfaro, Judith Falloon

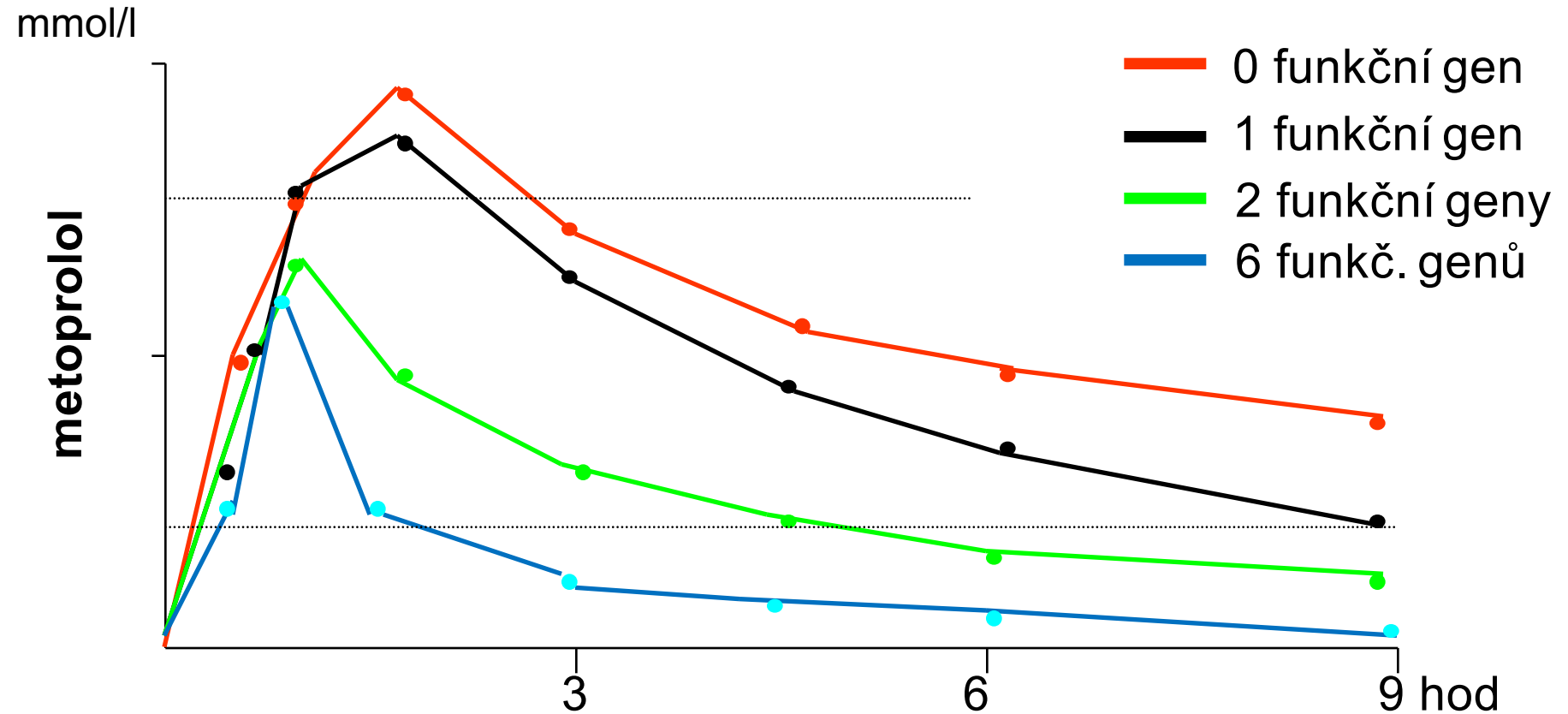
St John's wort reduced the area under the curve of the HIV-1 protease inhibitor indinavir by a mean of 57% (SD 19) and decreased the extrapolated 8-h indinavir trough by 81% (16) in

concomitant drugs metabolised via the CYP450 pathway, or had persistent diarrhoea or a history of malabsorption.

On the morning of day 1, fasting participants received



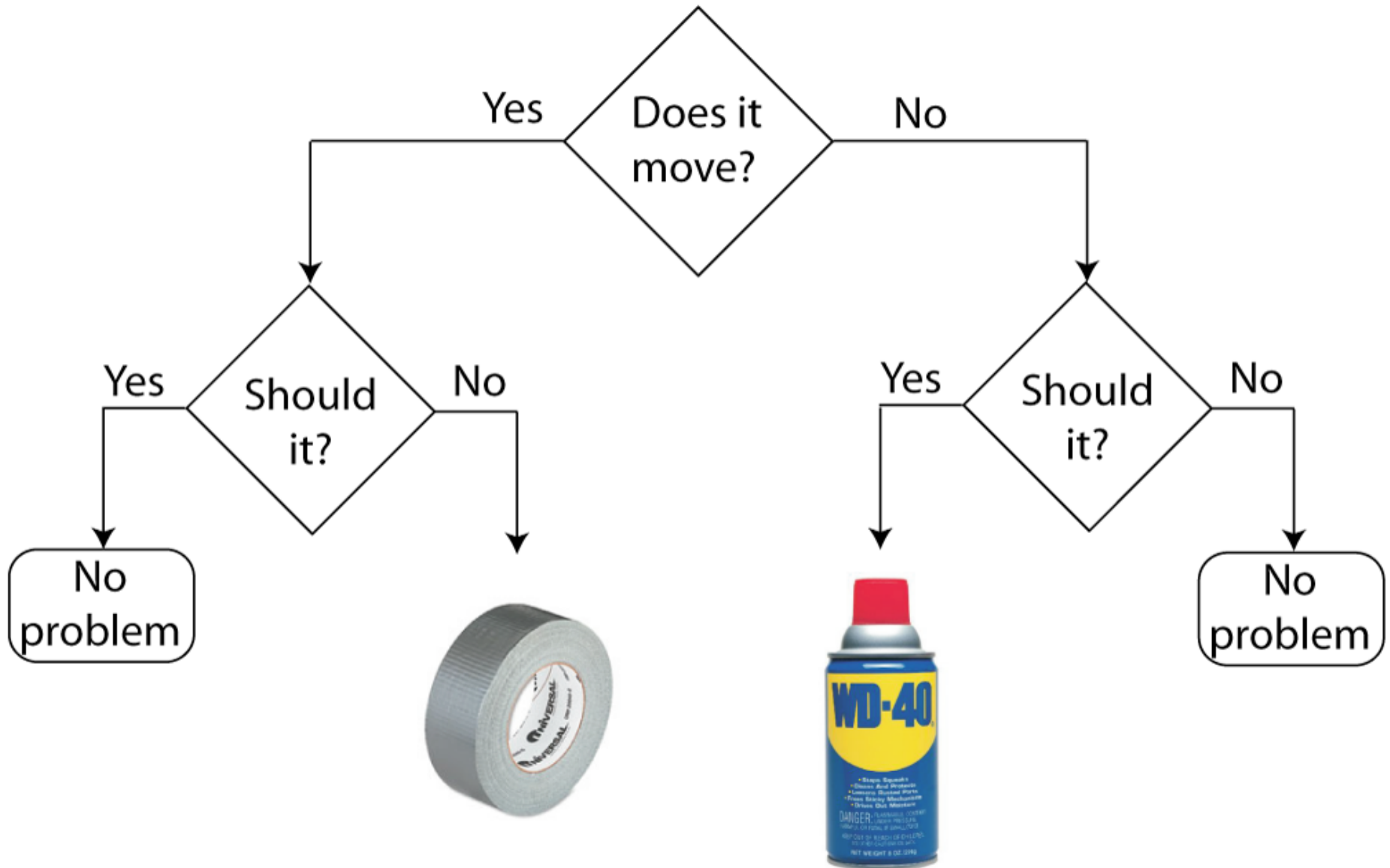
Změny plazmatické hladiny metoprololu při polymorfizmech CYP2D6, (multiplikace / delece genu)



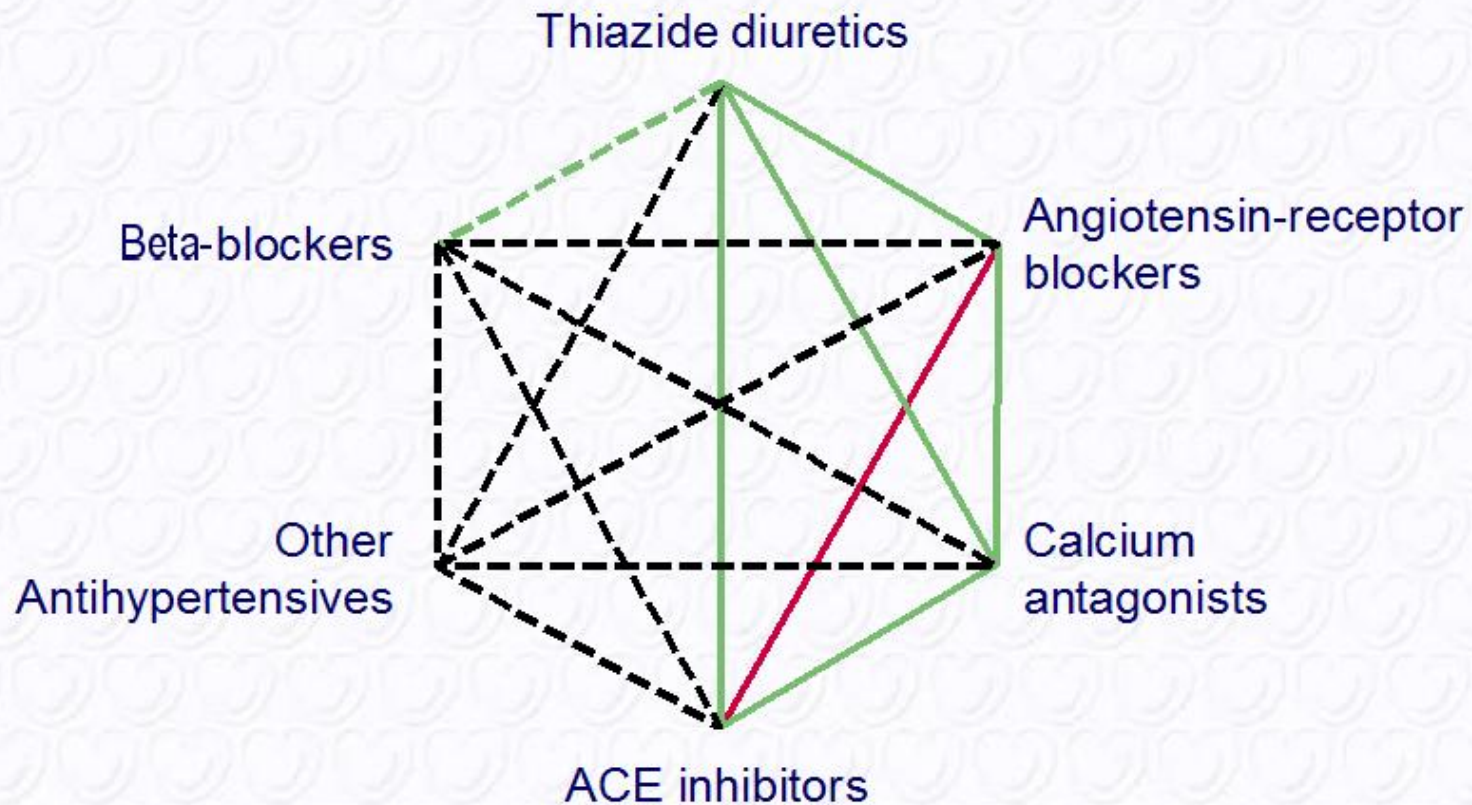
PROBLÉM Č. 5

LÉČBA

Laboratory Troubleshooting Flowchart



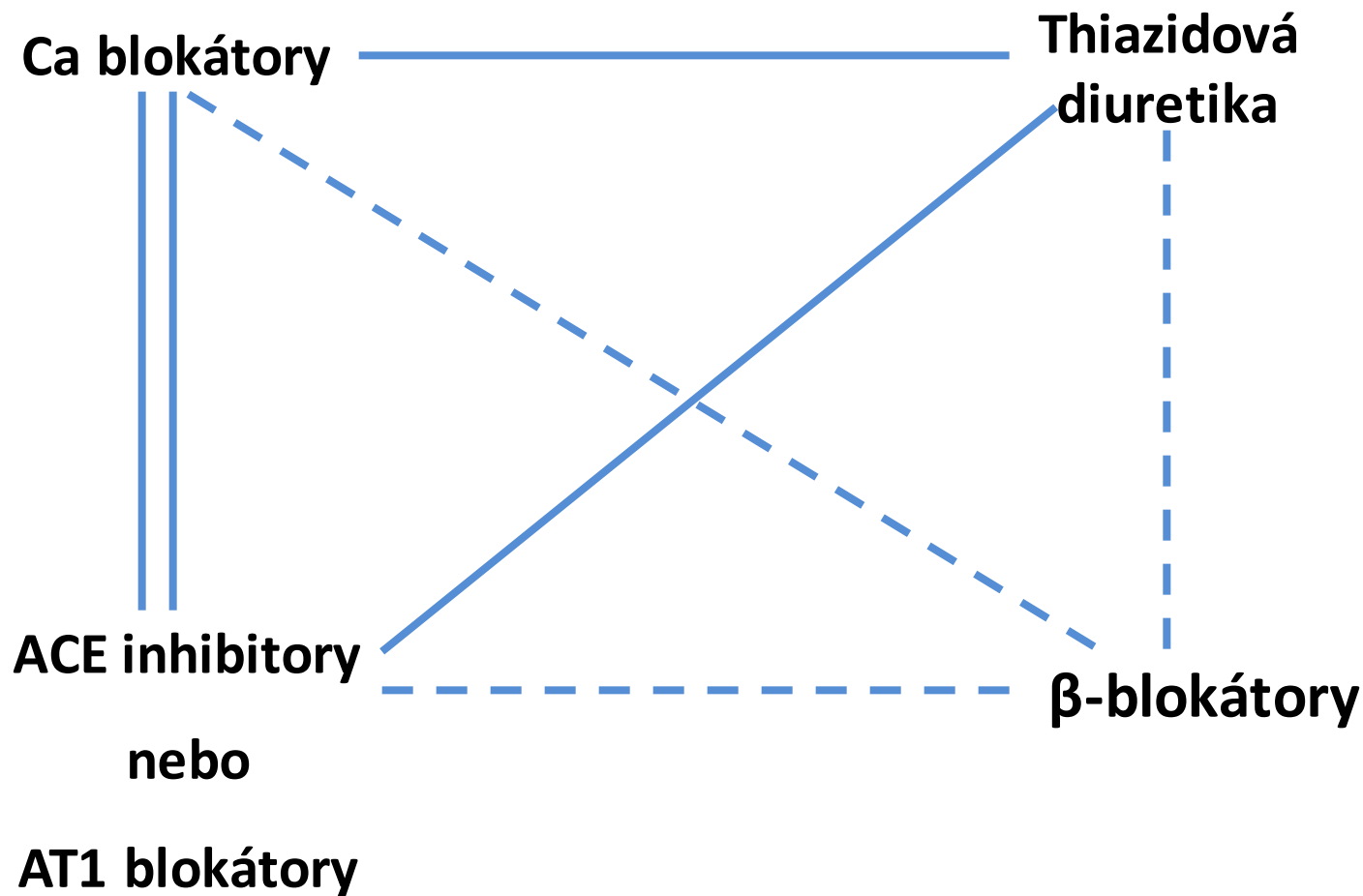
Possible combinations of classes of antihypertensive drugs



- Green continuous lines:** preferred. **Green dashed lines:** useful combinations with some limitations
Black dashed line: possible combinations (only DHP calcium antagonists should normally be combined with beta-blockers)
Red continuous line: not recommended combination



Základní antihypertenziva a jejich kombinace Guidelines ČSH 2012



Léčba arteriální hypertenze

- **Léky první volby**

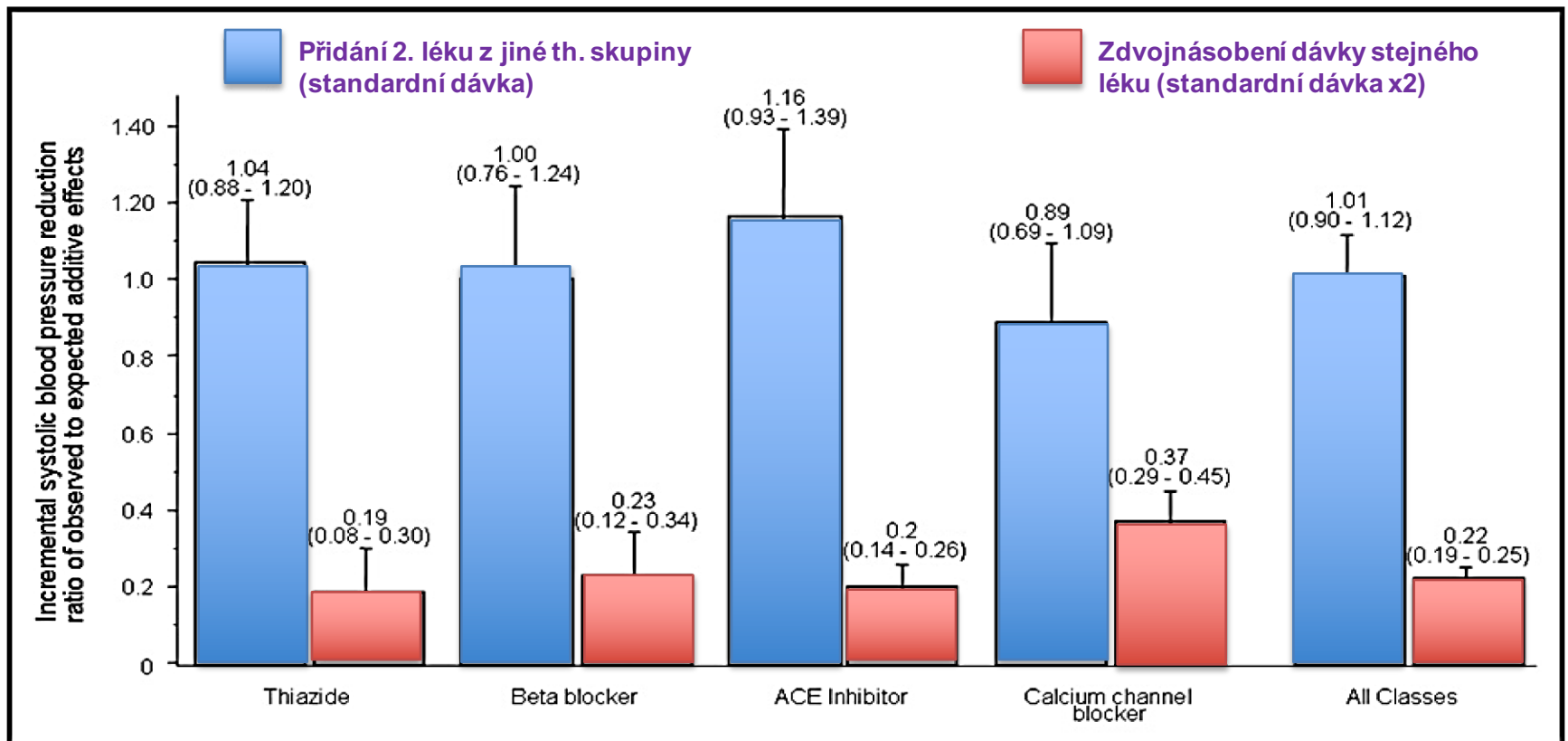
- **ACE inhibitory** (ramipril, perindopril, trandolapril...)
- **Sartany (blokátory rec. angiotenzinu II)** (losartan, valsartan, telmisartan, candesartan, irbesartan)
- **Blokátory kalciových kanálů** (amlodipin, felodipin, nitrendipin, verapamil)
- **Diuretika** (hydrochlorothiazid, chlortalidon, indapamid....)
- **Betablokátory** (metoprolol, bisoprolol, nebivolol)

- **Léky do kombinální terapie**

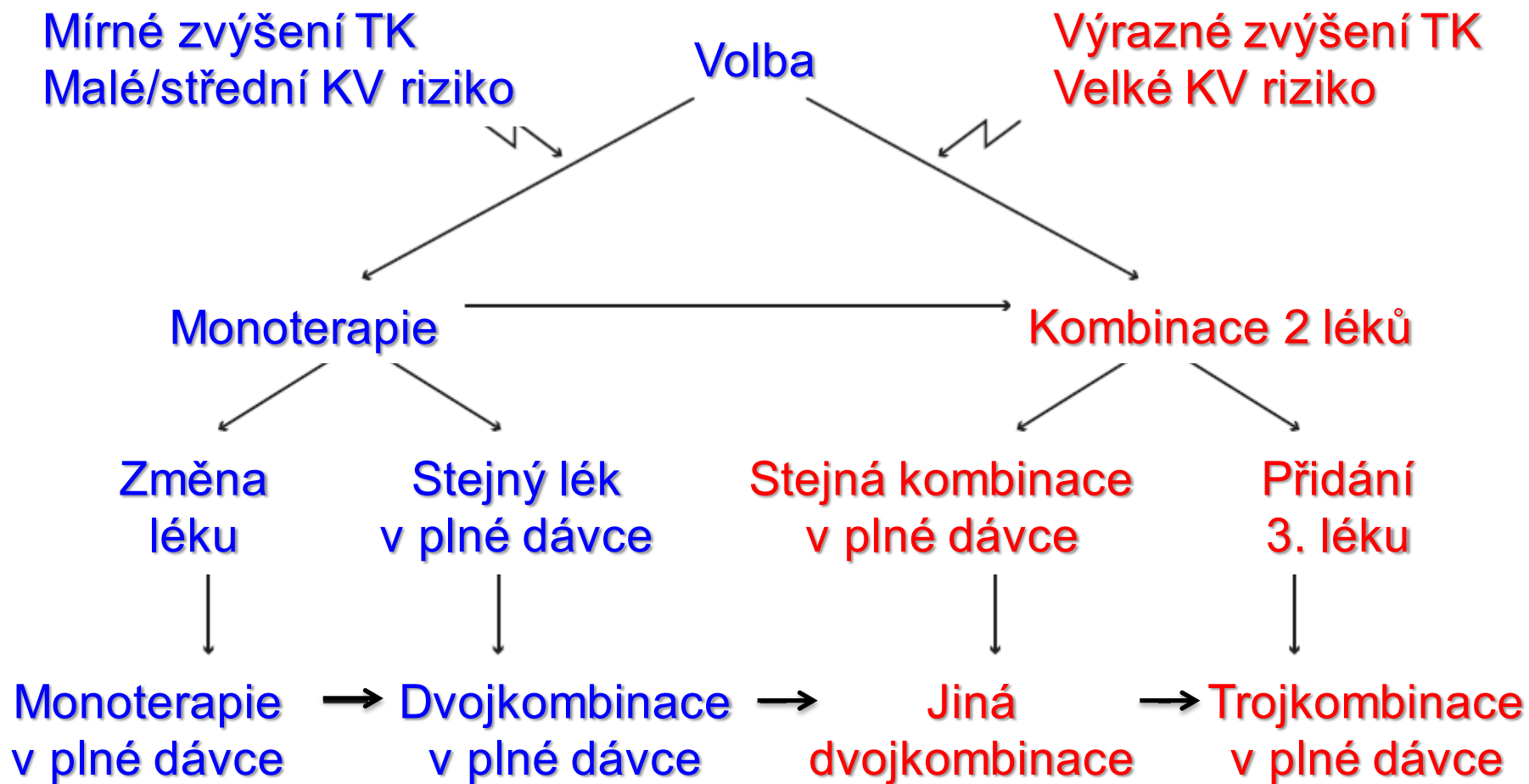
- **Centrální antihypertenziva** (moxonidin, rilmenidin)
- **Alfablokátory** (doxazosin..)
- **K⁺ šetřící diuretika** (triamteren, amilorid, spironolacton)

Kombinace 2 léků je 5x účinnější ve snížení sTK než zdvojnásobení dávky 1 léku

meta-analýza 42 studií u 10 969 hypertoniků



Zahájení léčby hypertenze

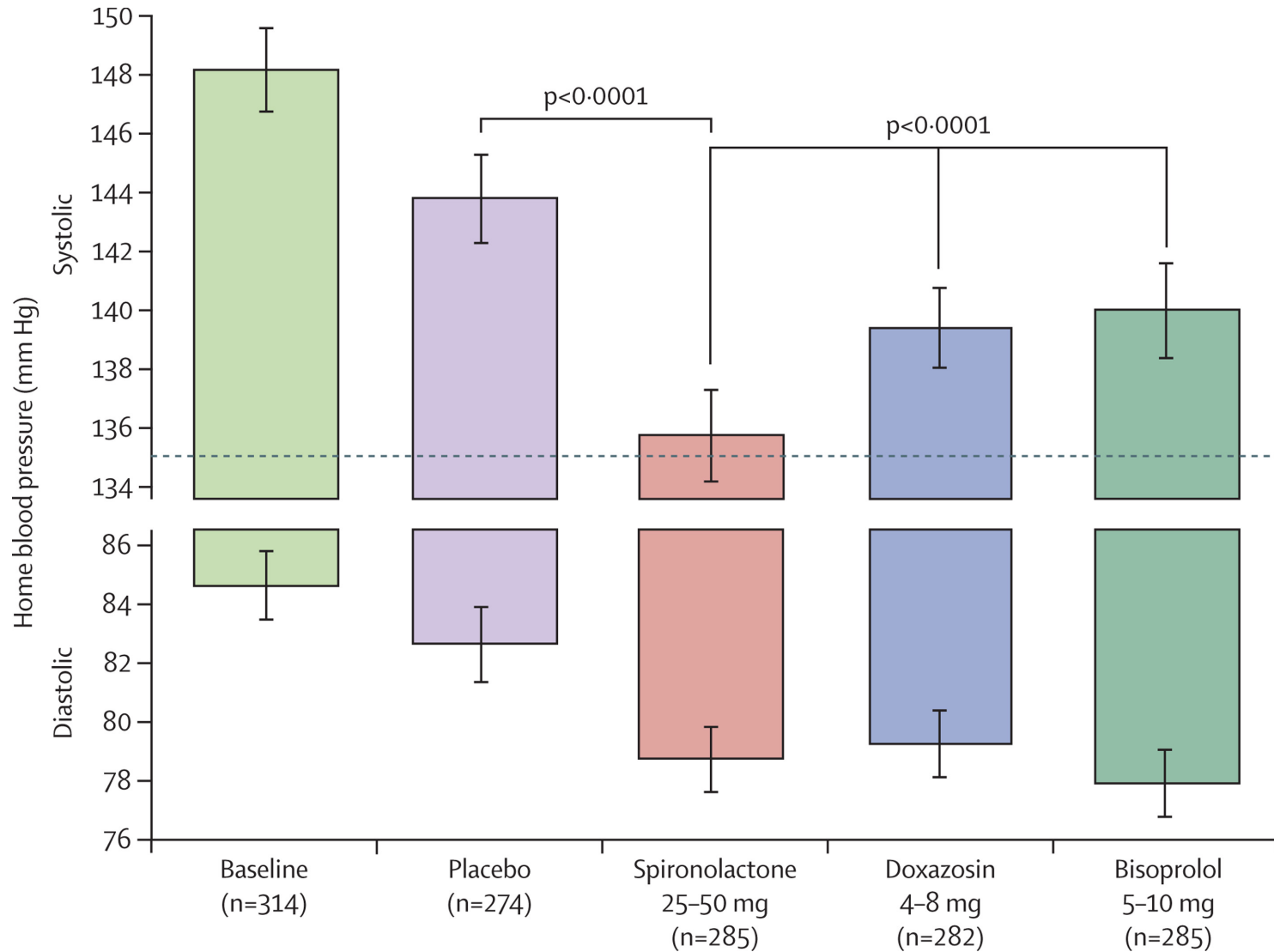


J Hypertens 2013; 31:1281–1357

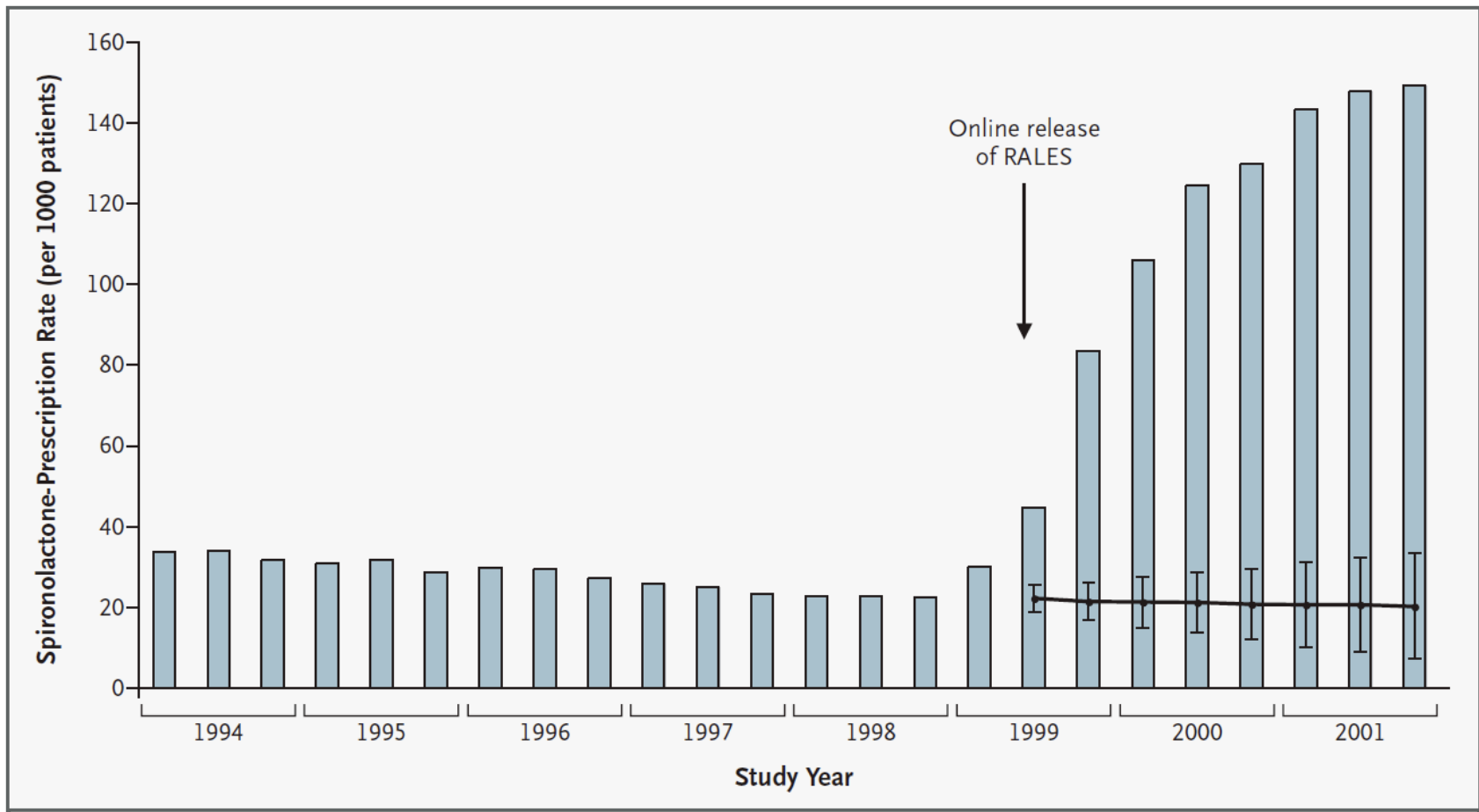
Resistant hypertension

Recommendations	Class	Level
In resistant hypertensive patients it is recommended that physicians check whether the drugs included in the existing multiple drug regimen have any BP lowering effect, and withdraw them if their effect is absent or minimal.	I	C
Mineralocorticoid receptor antagonists, amiloride, and the alpha-1-blocker doxazosin should be considered, if no contraindication exists.	IIa	B
In case of ineffectiveness of drug treatment invasive procedures such as renal denervation and baroreceptor stimulation may be considered.	IIb	C
Until more evidence is available on the long-term efficacy and safety of renal denervation and baroreceptor stimulation, it is recommended that these procedures remain in the hands of experienced operators and diagnosis and follow-up restricted to hypertension centers.	I	C
It is recommended that the invasive approaches are considered only for truly resistant hypertensive patients, with clinic values ≥ 160 mmHg SBP or ≥ 110 mmHg DBP and with BP elevation confirmed by ambulatory BP monitoring.	I	C

PATHWAY II

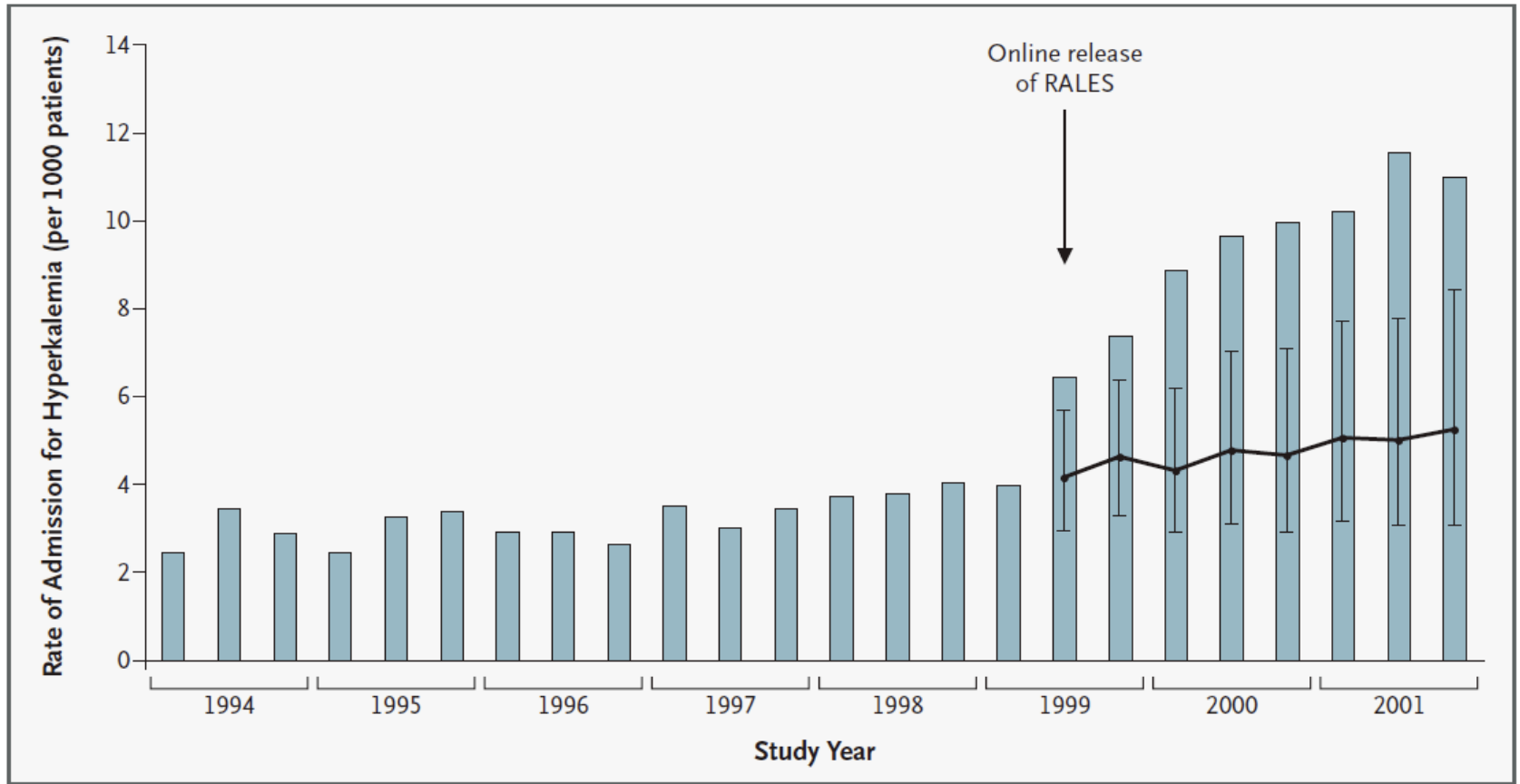


Preskripce spironolaktonu po publikaci výsledků studie RALES

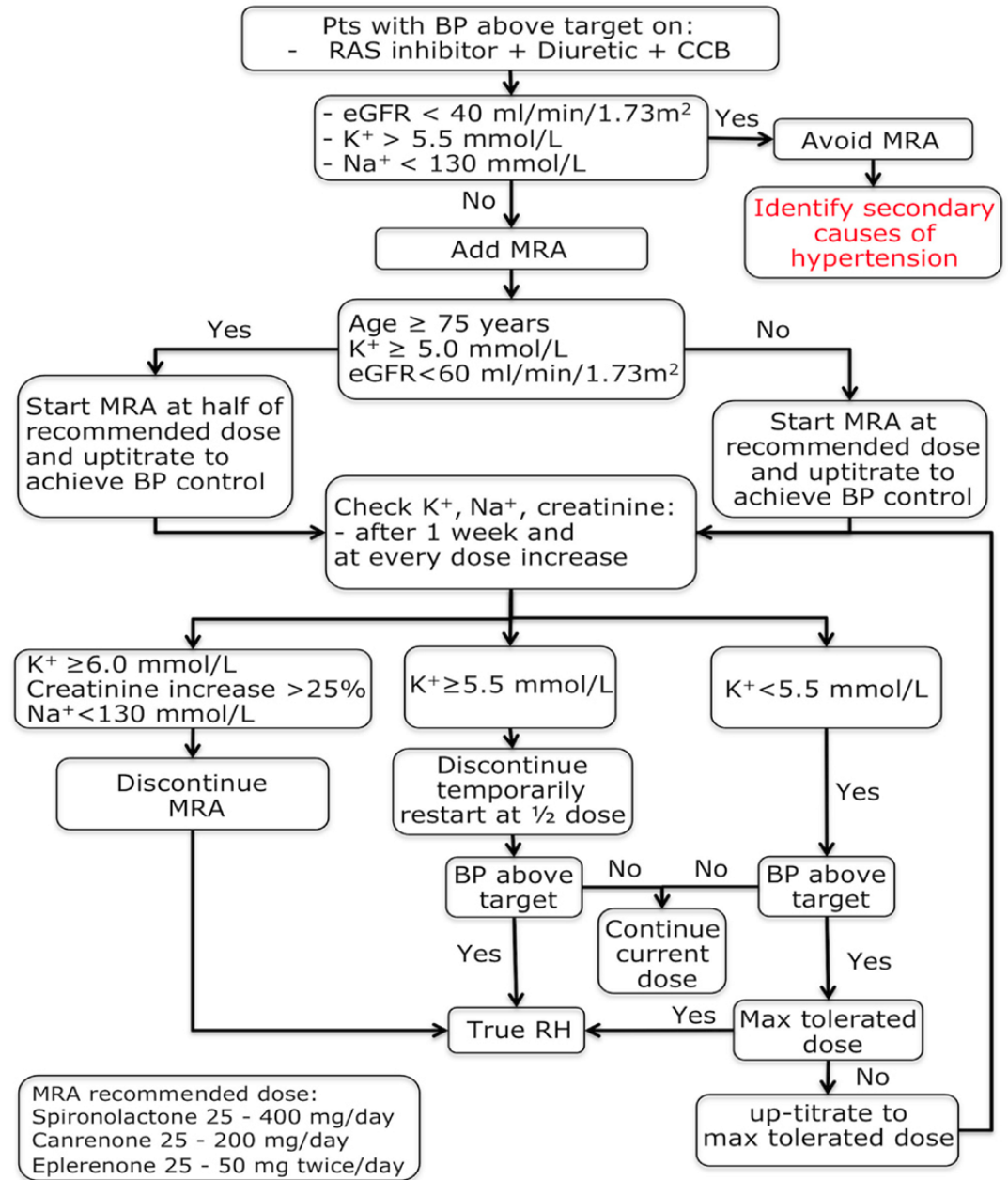


Juurlink et al. N Engl J Med 2004;351:543-51.

Přijetí do nemocnice pro hyperkalémii od publikace výsledků studie RALES

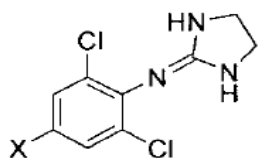


Juurlink et al. N Engl J Med 2004;351:543-51.

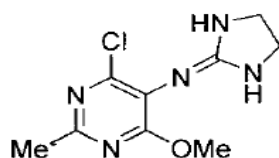


Kardioregulační centrum

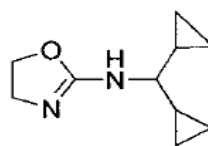
RVLM – (Rostral VentrOLateral Medulla), ve 4. komoře



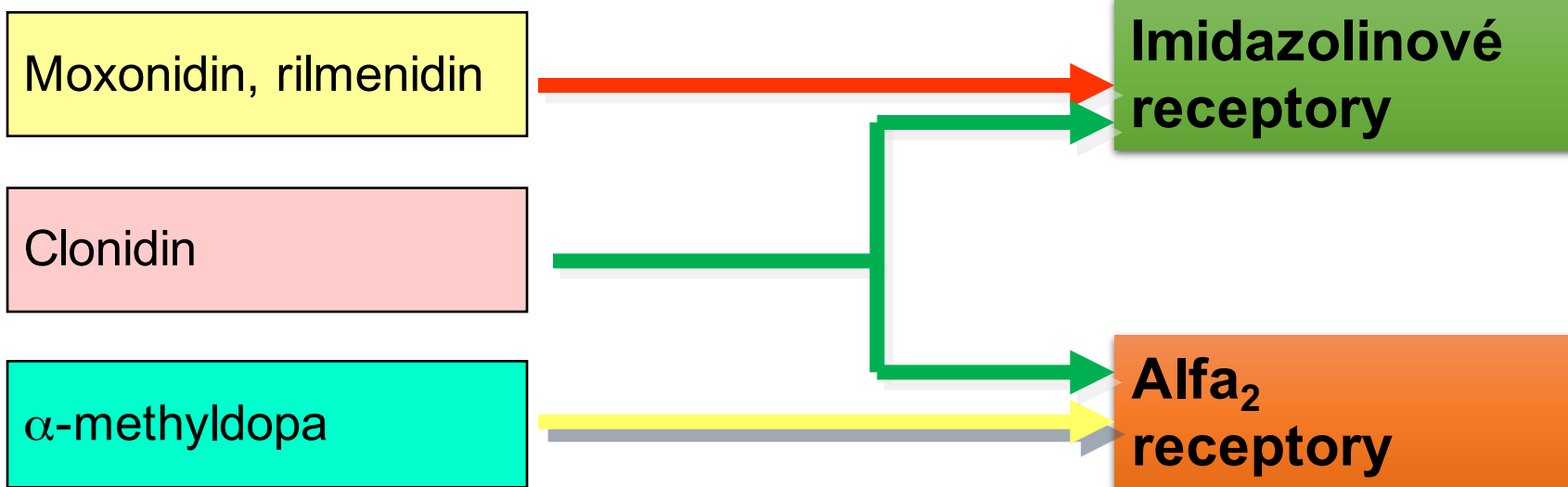
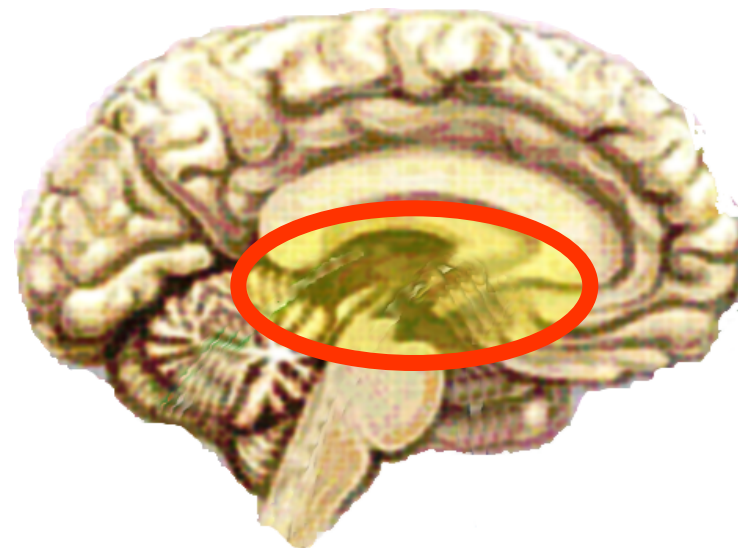
3 X = H (Clonidine)
4 X = I (*p*-lodoclonidine)



5
Moxonidine



6
Rilmenidine



Současné indikace centrálních antihypertenziv

- Methyldopa – hypertenze v těhotenství
- Clonidin
 - diagnóza feochromocytomu (nemocní bez tumoru mají supresi hladin NA po 0,3 mg clonidinu)
 - Nemocní s PAD (panic attack disorder) / neklidem
 - Léčba abstinenčního syndromu (opiáty)
- SIRAs (moxinidin, rilmenidin)
 - Za žádných okolností nejsou lékem první volby
 - I pro kombinační terapii až na 3-4 místě do kombinace
 - N.se známkami zvýšeného sympatoadrenálního tonu
 - Nemocní s metabolickým syndromem / diabetem

Vazodilatancia

Alfa - lytika

[doxazosin](#)

[prazosin](#)

[terazosin](#)

[Cardura](#)

[Minipress](#)

[Hytrin](#)

Alfa –lytikum a 5-HT_{1A} agonista

[urapidil](#)

[Ebrantil](#)

Přímá vazodilatancia

[hydralazin](#)

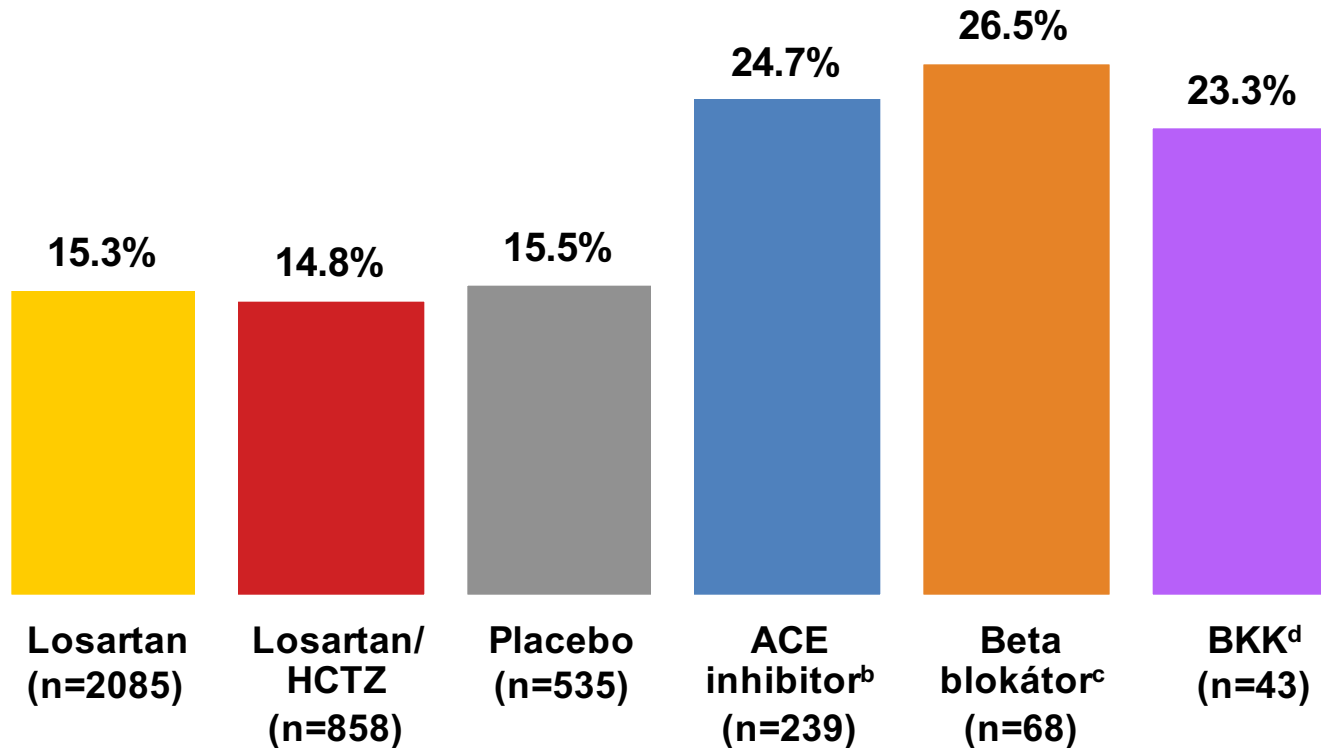
[minoxidil](#)

PROBLÉM Č. 6

COMPLIANCE

Snášlivost antihypertenzií

Nemocní udávající alespoň jeden NÚ ve vztahu k léku

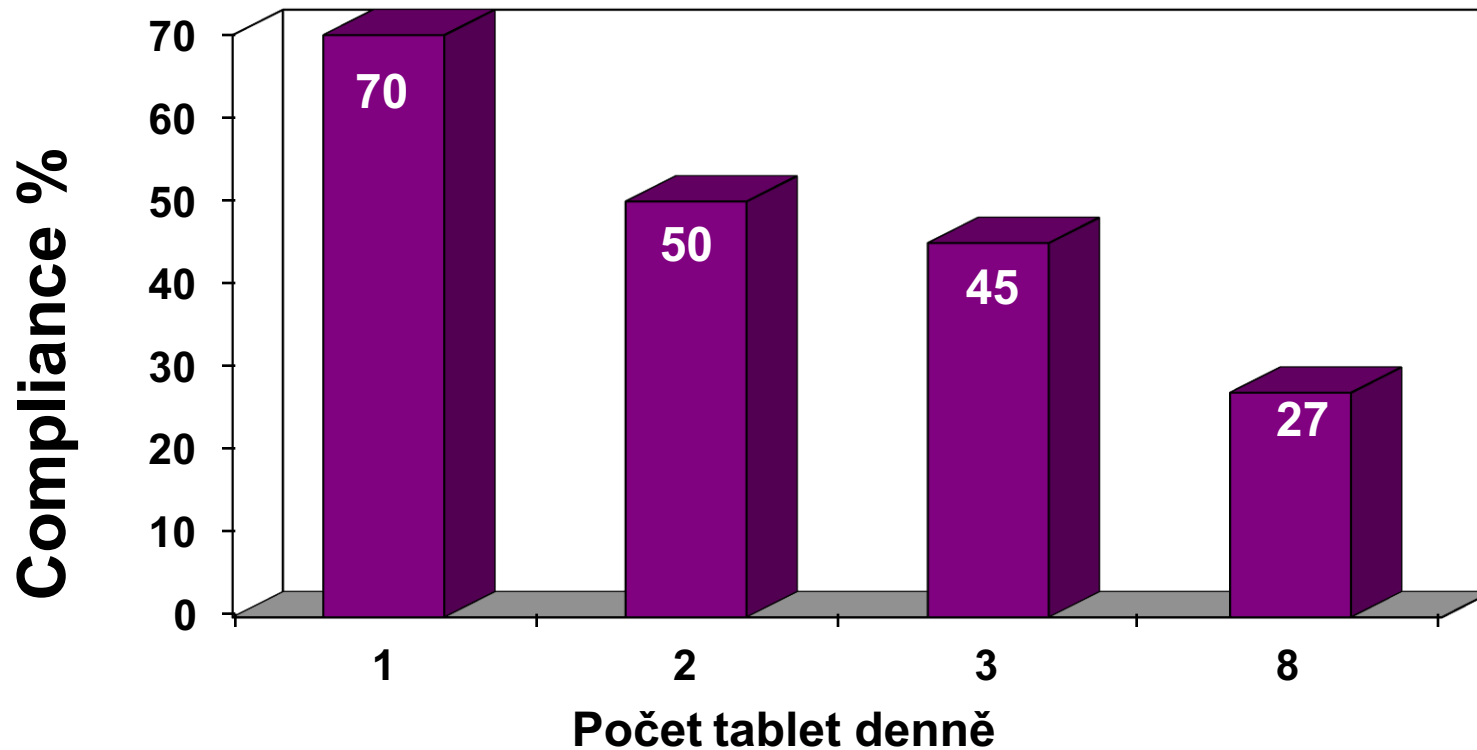


^bACE inhibitor = kaptopril, enalapril, nebo lisinopril

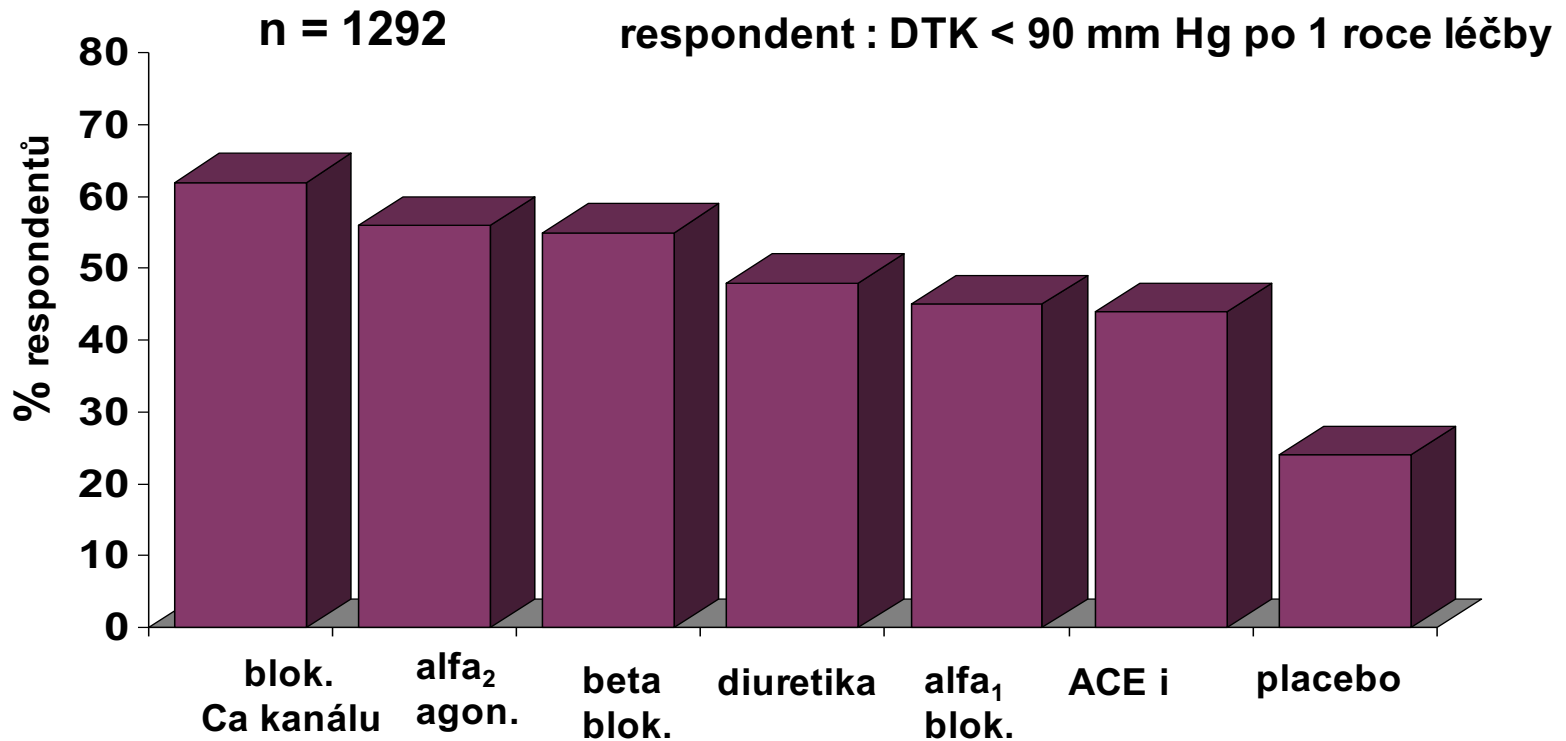
^cBetablokátor = atenolol

^dBKK = felodipine ER

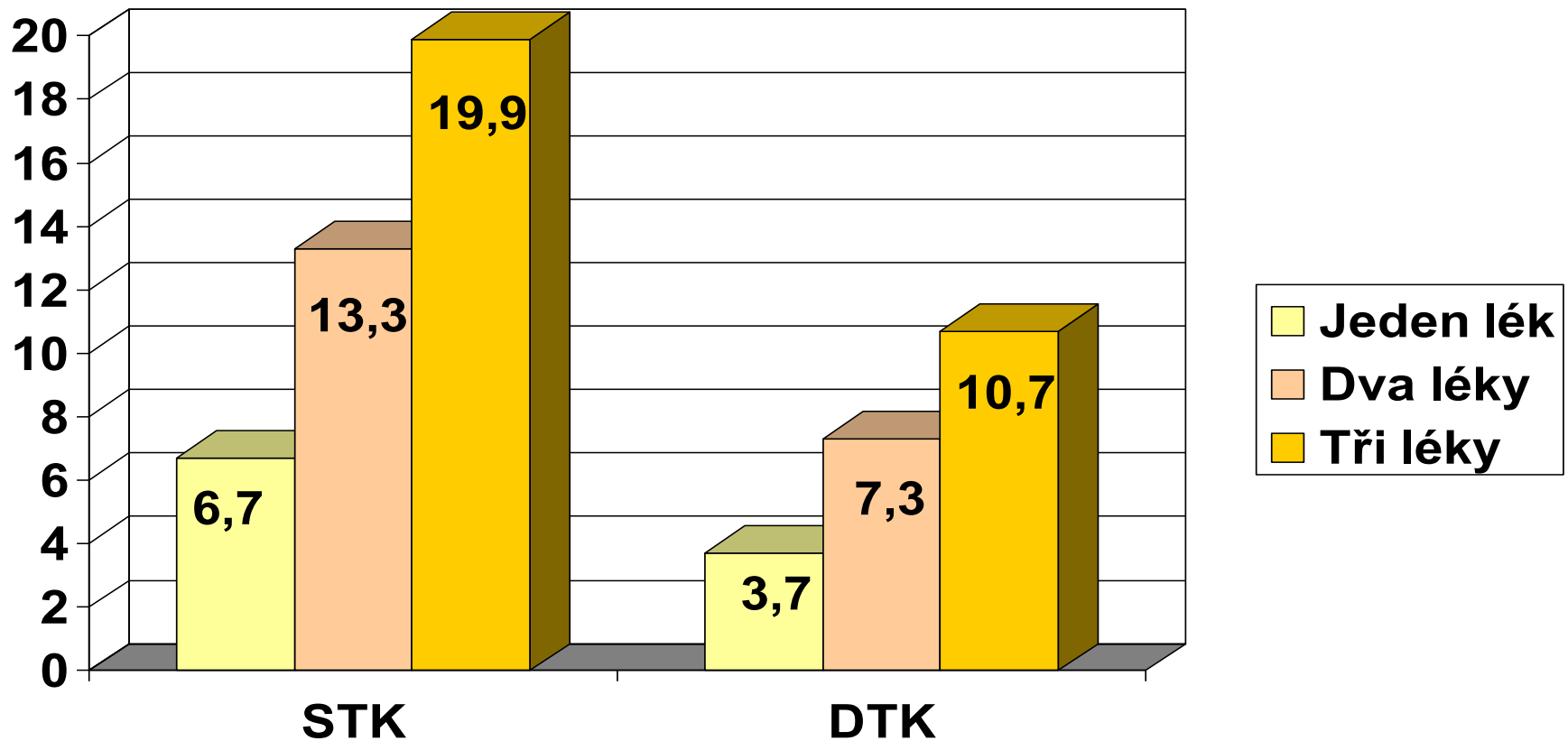
Spolupráce nemocného klesá s počtem léků 1997



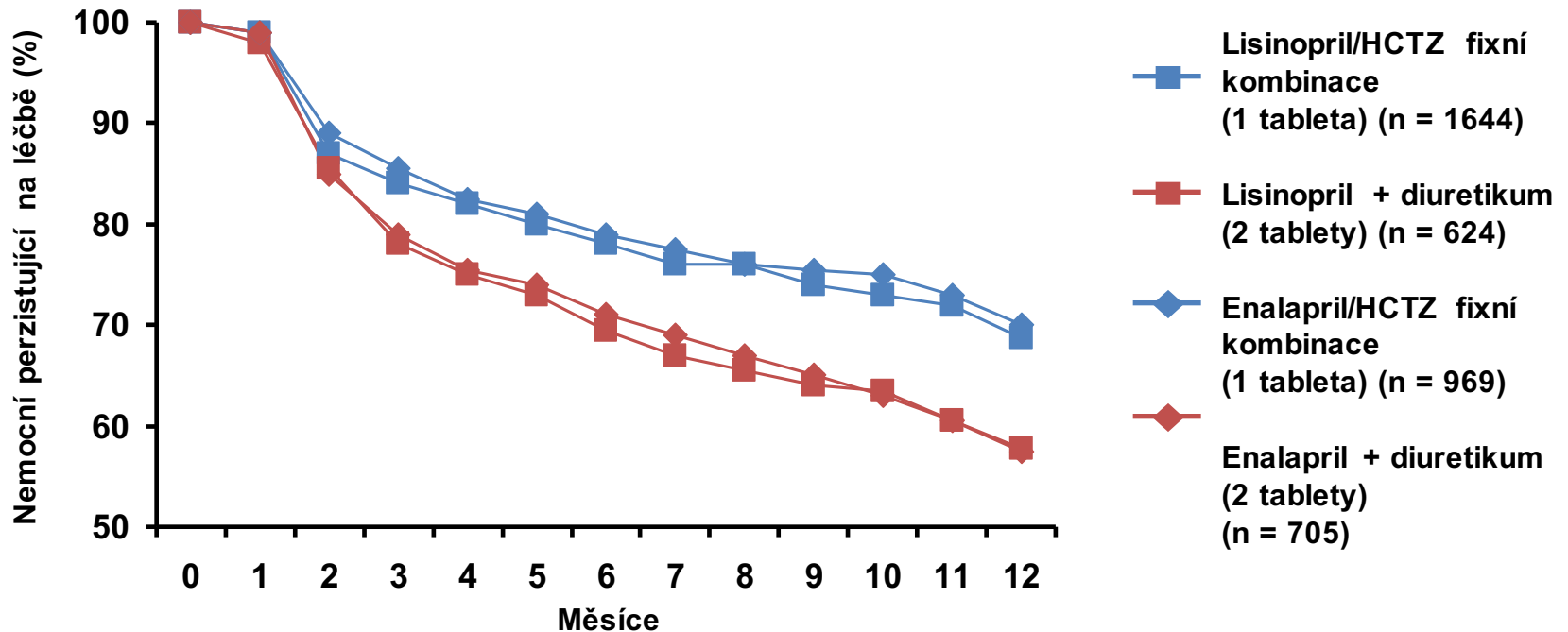
Monoterapie je účinná pouze u 40-60% hypertoniků



Pokles TK dosažený kombinací léků v polovičních dávkách



Fixní kombinace zlepšuje perzistenci na léčbě

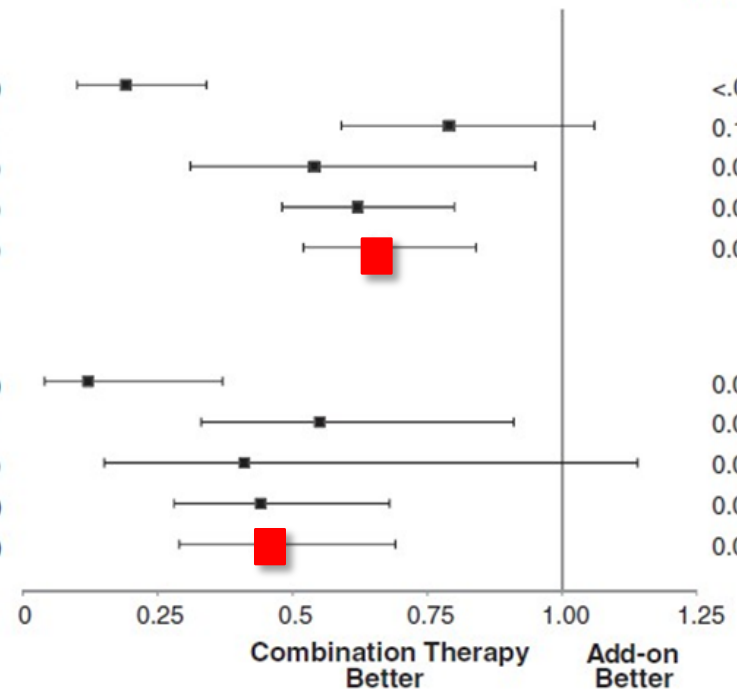


* $P < .05$ v 6. a 12. měsíci pro fixní kombinace

Dezii CM. *Manag Care*. 2000;9(suppl):S6-S10.

Kombinační terapie v.s. postupné sekvenční přidání léků

	Incidence Rate* (Combination Therapy vs. Add-on)	IRR (95% CI)†		P-Value‡
All Patients (1762 Patients in Each Cohort)				
Acute Myocardial Infarction	0.45 vs. 0.99	0.19 (0.10 - 0.34)		<.0001
Stroke/TIA	2.57 vs. 2.84	0.79 (0.59 - 1.06)		0.1172
Hospitalization for Heart Failure	0.55 vs. 0.78	0.54 (0.31 - 0.95)		0.0311
Overall	3.34 vs. 4.10	0.62 (0.48 - 0.80)		0.0002
Overall (With Death)	3.58 vs. 4.28	0.66 (0.52 - 0.84)		0.0008
Excluding Patients with Diabetes or CKD (803 Patients in Each Cohort)				
Acute Myocardial Infarction	0.24 vs. 0.68	0.12 (0.04 - 0.37)		0.0002
Stroke/TIA	1.89 vs. 2.58	0.55 (0.33 - 0.91)		0.0200
Hospitalization for Heart Failure	0.34 vs. 0.63	0.41 (0.15 - 1.14)		0.0875
Overall	2.39 vs. 3.55	0.44 (0.28 - 0.68)		0.0002
Overall (With Death)	2.49 vs. 3.68	0.45 (0.29 - 0.69)		0.0002

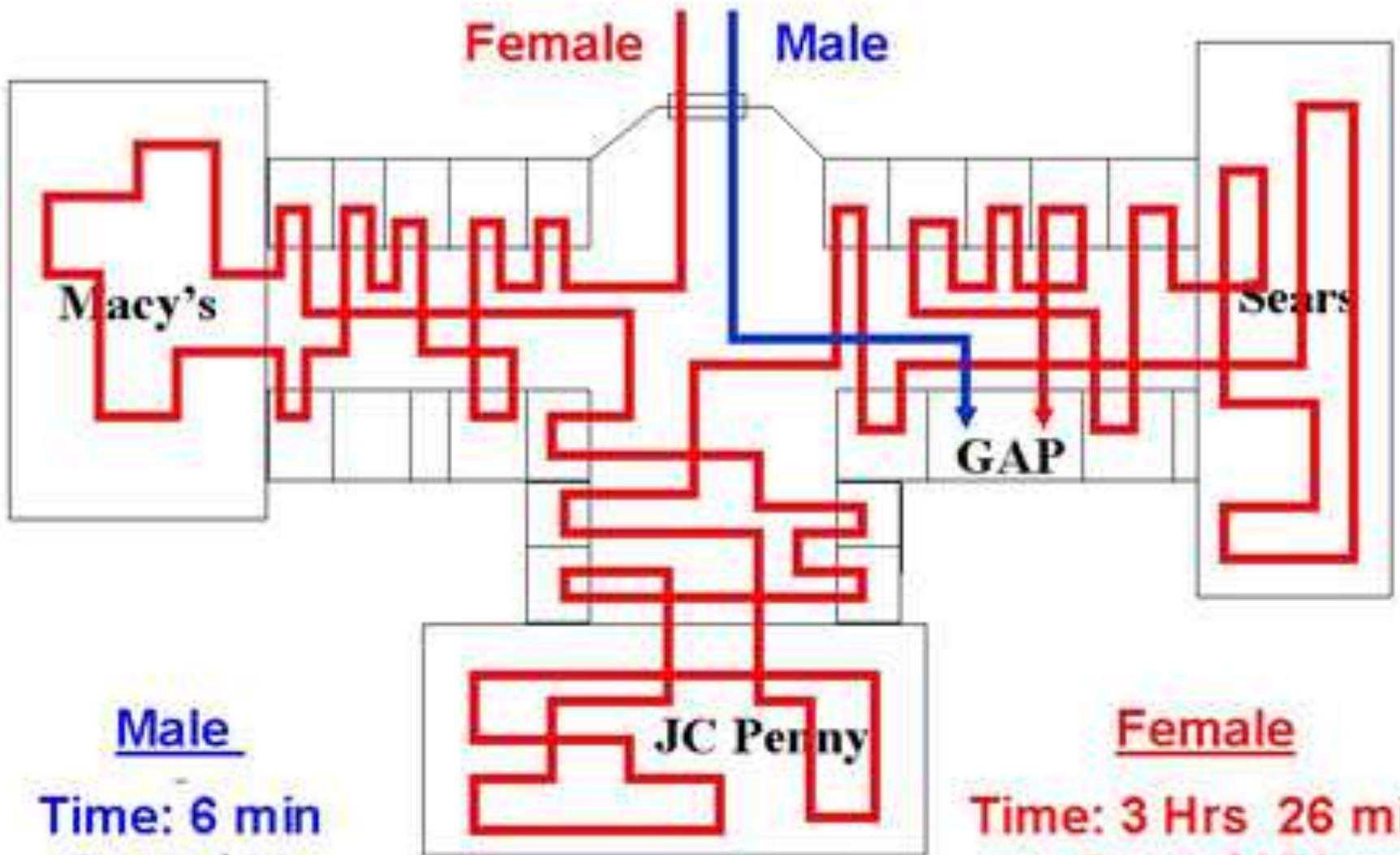


0,45 (0,29-0,69)

PROBLÉM Č. 7

NOVÁ FARMAKA?

Mission: Go to Gap, Buy a Pair of Pants



Male

Time: 6 min
Cost: \$33

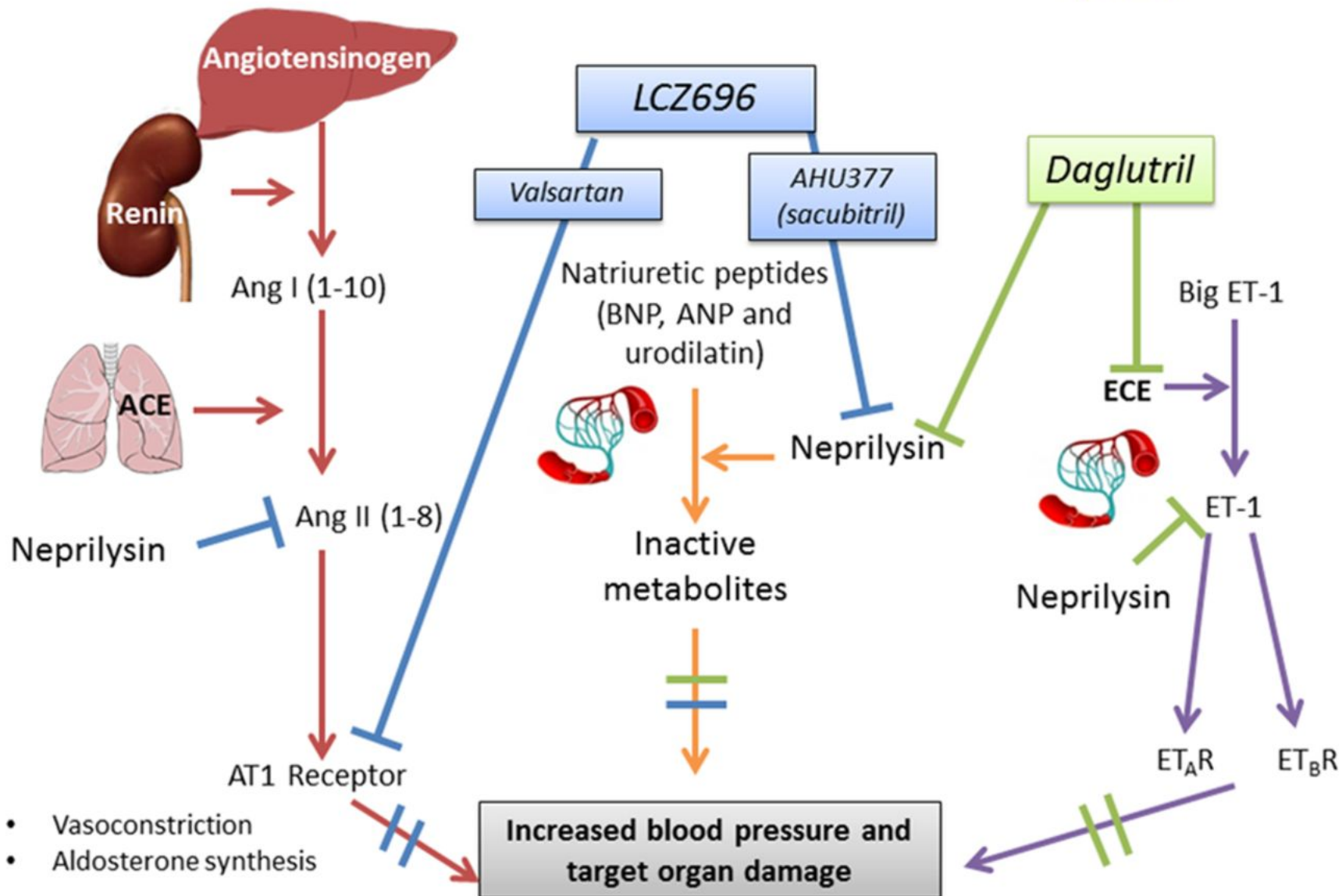
Female

Time: 3 Hrs 26 min
Cost: \$876

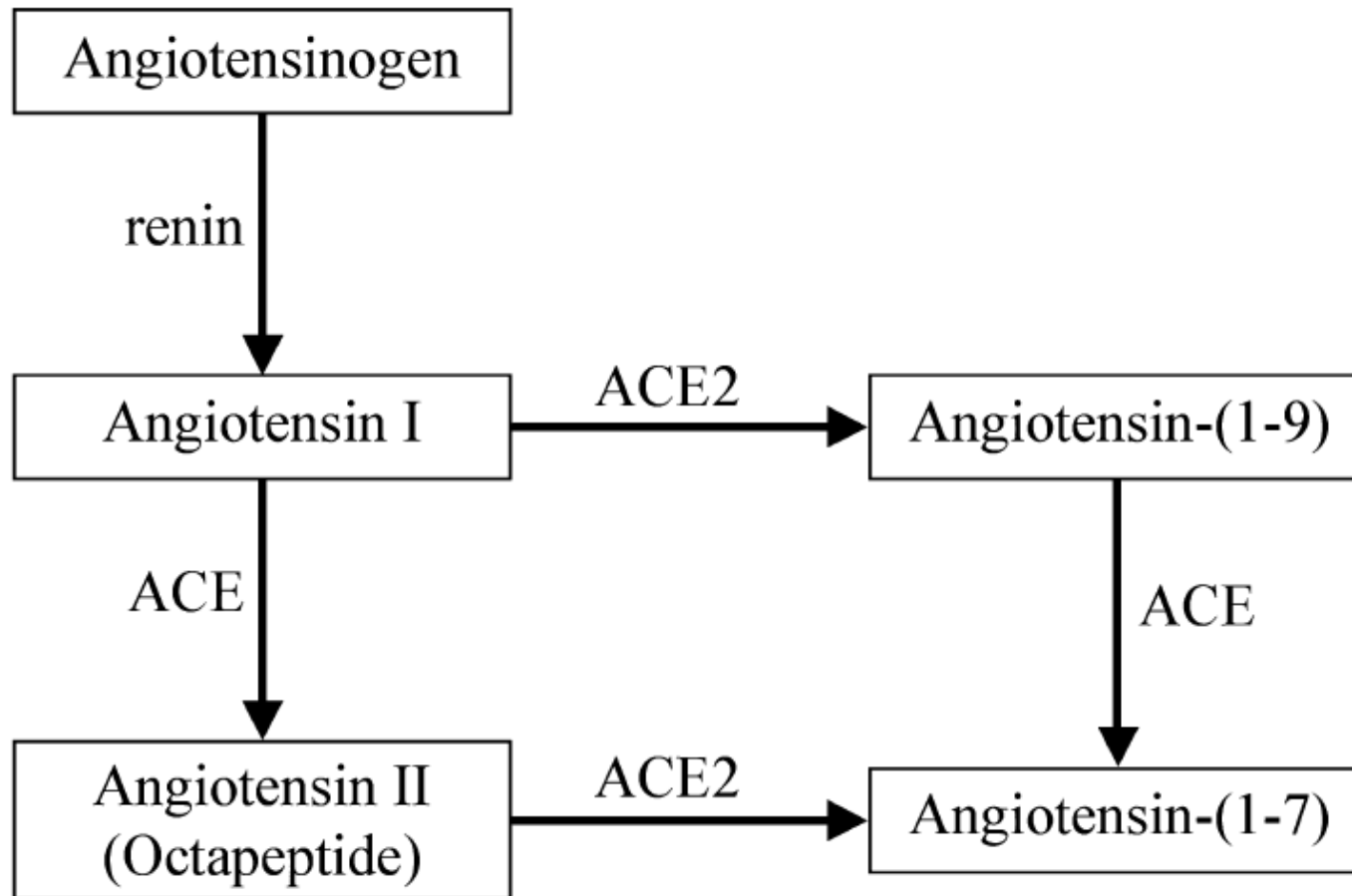
Classical RAS pathway

Natriuretic Peptide System

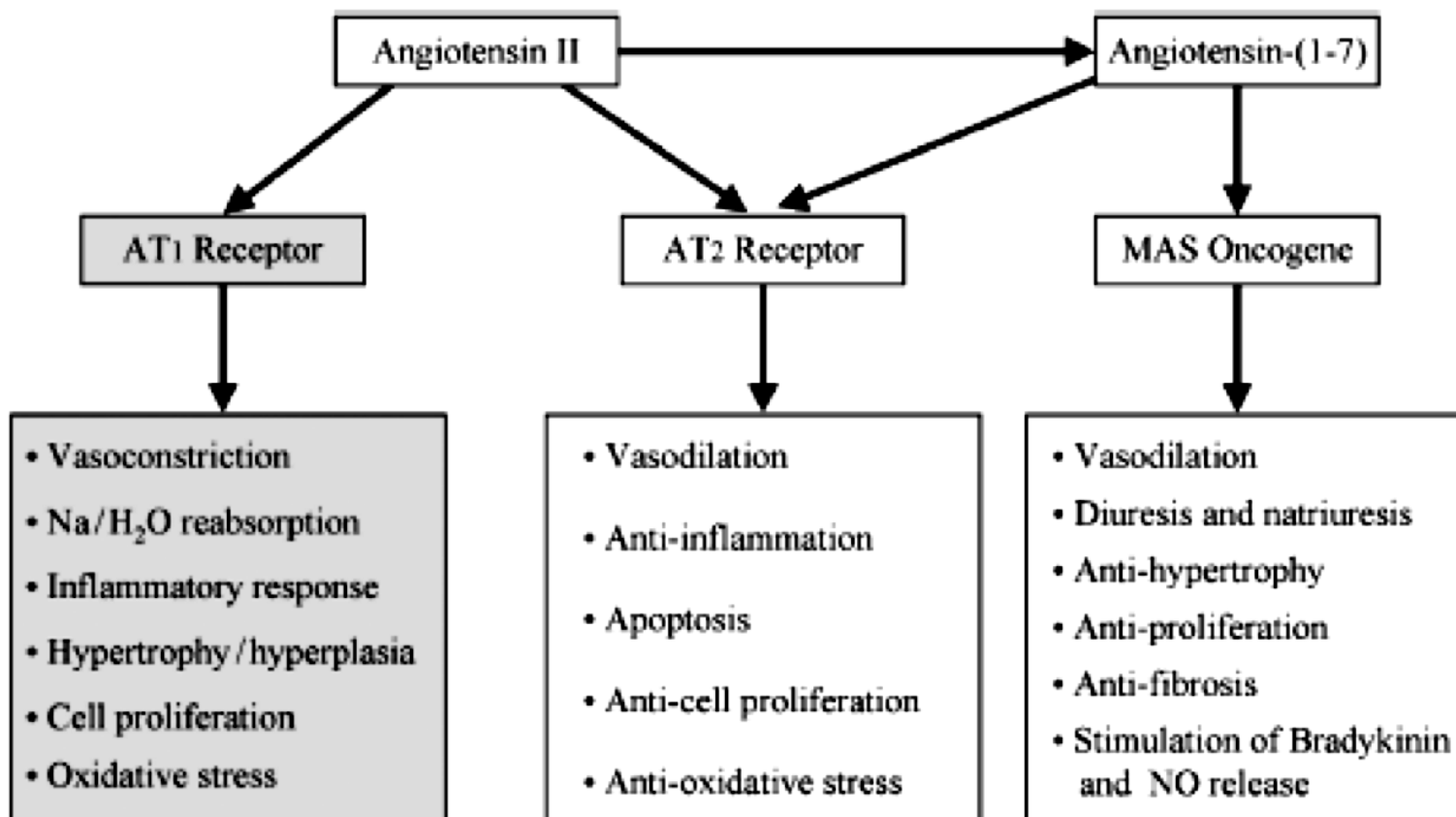
Endothelin System



ACE2–angiotensin-(1–7)–Mas receptor axis

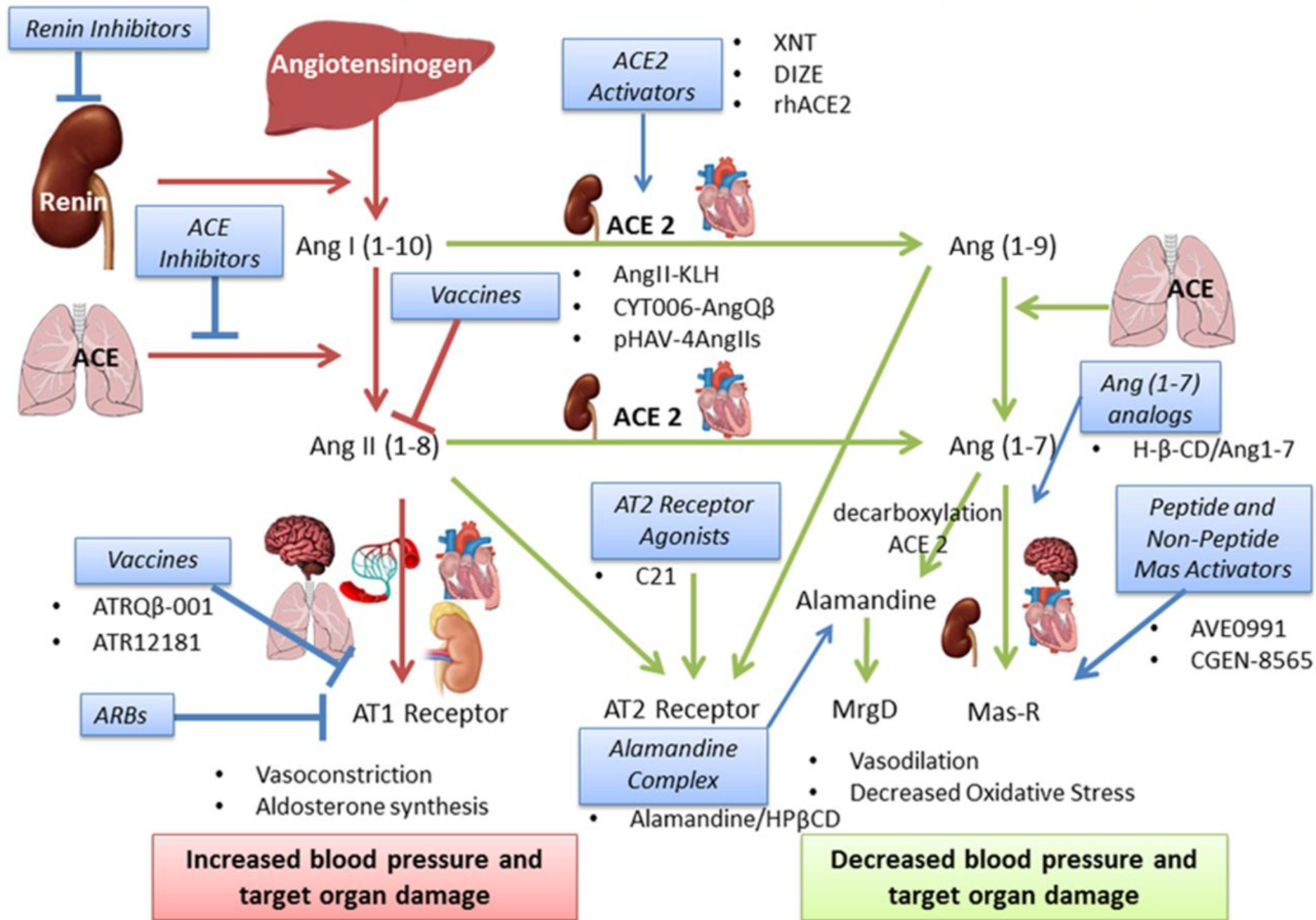


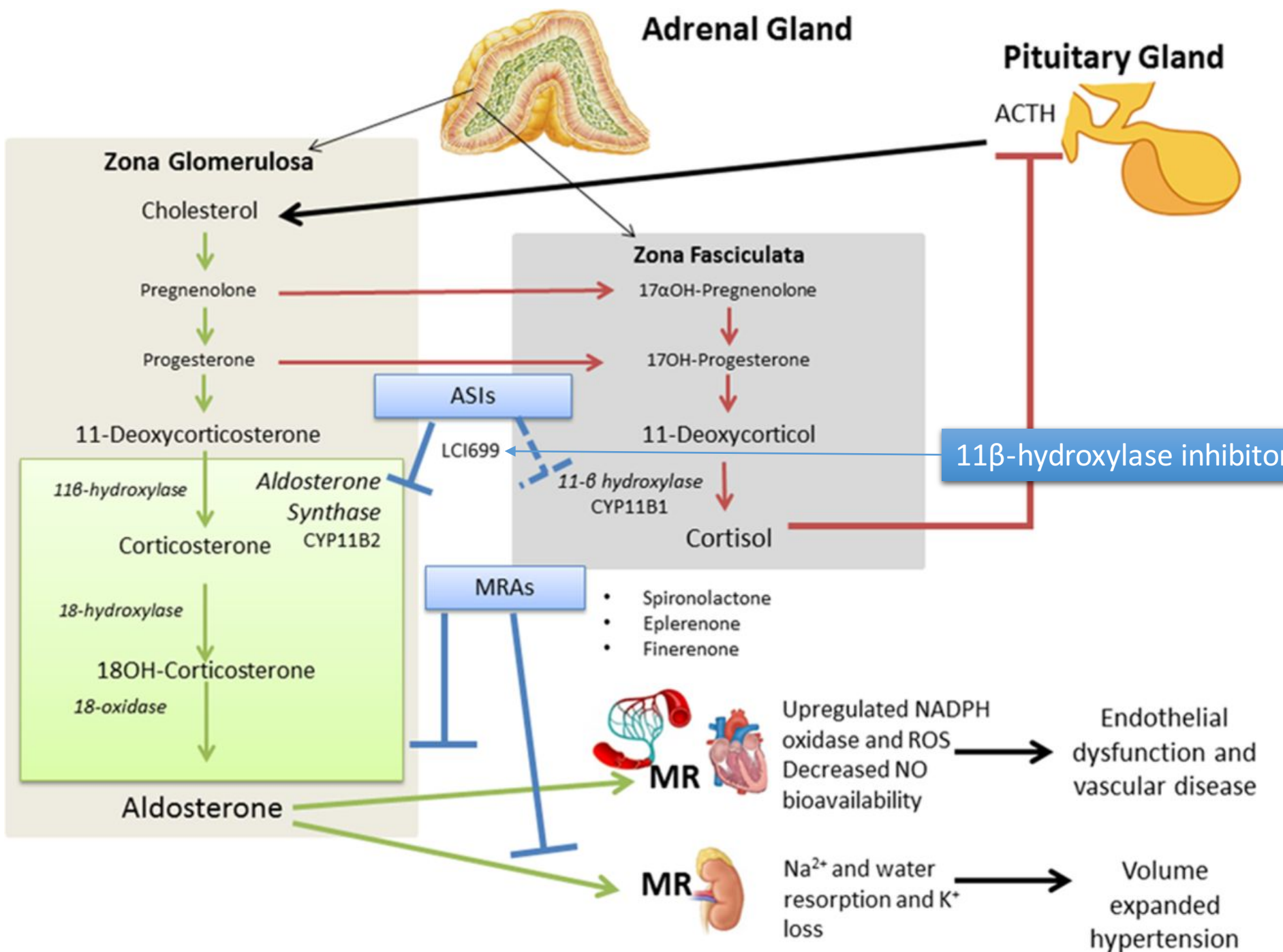
Angiotensin-(1-7) a MAS onkogen

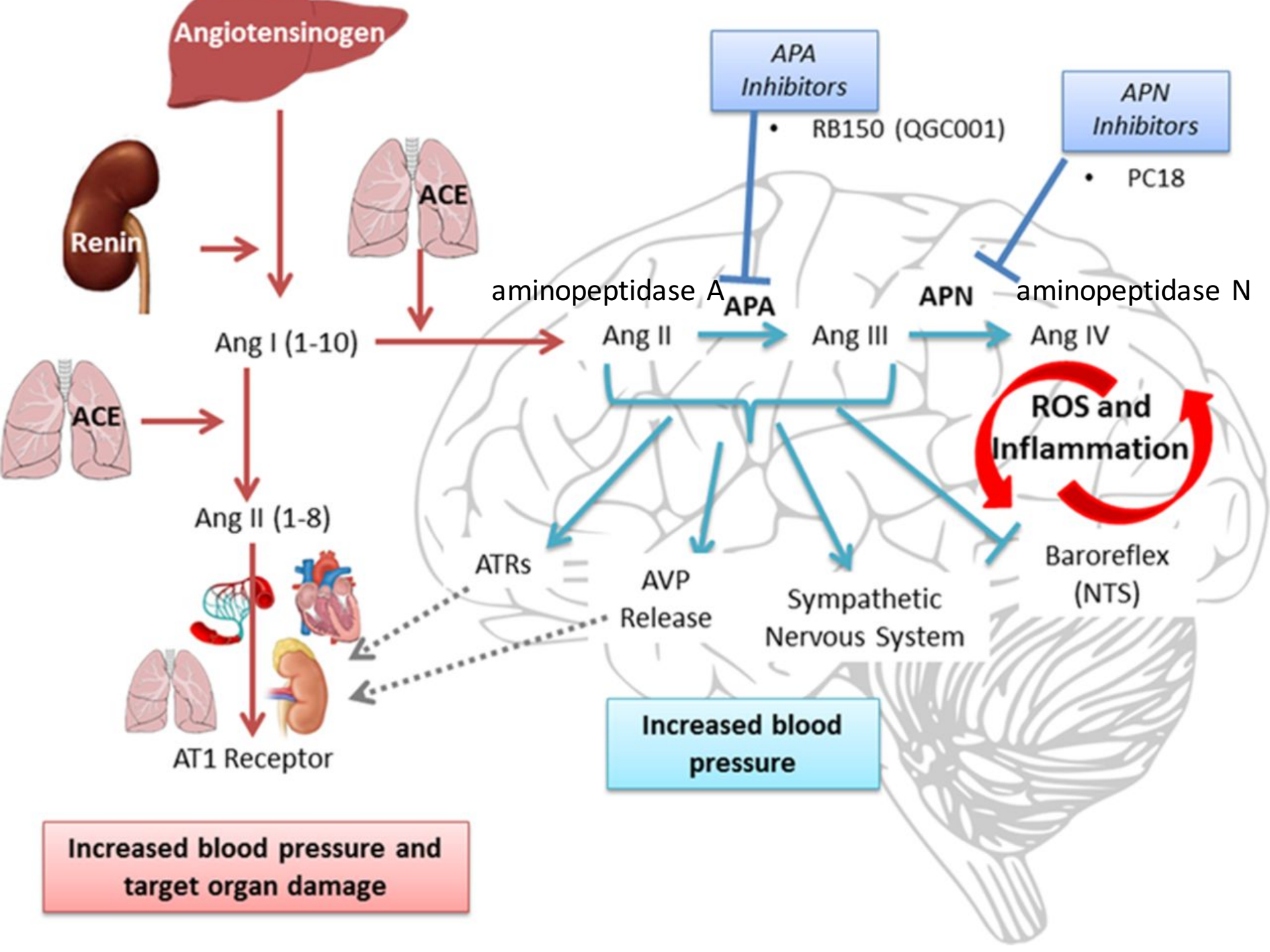


Classical RAS Pathway

Counter Regulatory RAS Pathway







Závěr

- Nová farmaka.... v nedohlednu a s omezeným indikačním spektrem
- Zlepšení diagnostiky....
- Omezení exogenních vlivů.....
- Zlepšení compliance.... fixní kombinace

