

Sekundární hypertenze: přehled nejčastější formy

J. Widimský jr

Centrum pro hypertenzi

III. Interní klinika VFN a 1. LF UK Praha



Sekundární hypertenze

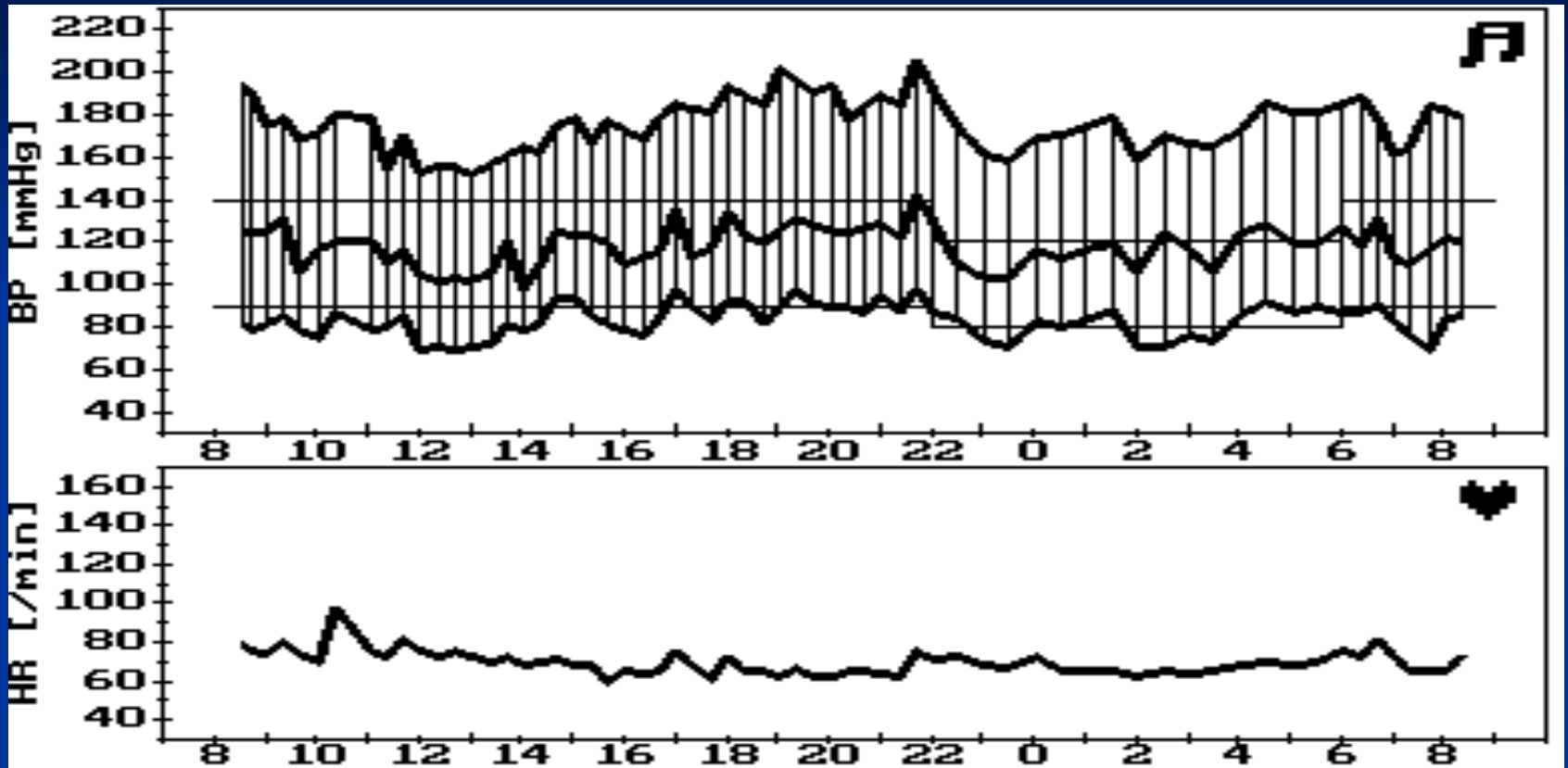
Cca 5-10% všech hypertenzí: 100-200 000 osob v ČR?

Často závažná/rezistentní hypertenze

Častý výskyt subklinického orgánového poškození, metabolické změny

Vysoká celková i KV mortalita

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.

Příčiny sekundární hypertenze?

Endokrinní: prim. aldosteronismus, hyperkortizolismus, feochromocytom, reninom, prim. Hyperparatyreoza?, akromegalie?

Renální :

renovaskulární- významná stenoza(y)

renální tepny

renoparenchymové- polycystoza, chron. pyelonefritidy, GN, diabetická nefropatie

Sy spánkové apnoe

Léky indukovaná hypertenze

Hypertenze v těhotenství

(gestační hypertenze)

Koarktace aorty



Hypertenze navozená léky

Převažující mechanismus	Skupina látek	Poznámka	Navržená léčba
Zvýšení intravaskulárního objemu			Diuretika + další léčba
	Nesteroidní antirevmatika	Snižují syntézu prostaglandinů E2 a I2, čímž zabraňují vazodilataci a exkreci sodíku zejména piroxicam, ibuprofen, naproxen	BKK diuretika opatrně: mohou vyvolat nebo zhoršit renální insuficienci Nesteroidní antirevmatika mohou snížit antihypertenzní účinek blokátorů RAS a betablokátorů
	Pohlavní hormony	zvyšují sekreci angiotenzinu II a aldosteronu; prohypertenzní účinek estrogenů a progestinů přítomen jen premenopauzálně	blokátory RAS
	Kortikosteroidy	aktivují mineralokortikoidní receptory; účinek závislý na dávce	blokátory RAS, event. antagonist mineralokortikoidních receptorů
Sympatikomimetický účinek			
	Dekongestiva	stimulují alfa-1-adrenergní receptory fenylefrin, pseudoefedrin	většinou nevyžaduje speciální léčbu
	Kofein	zvyšuje uvolňování katecholaminů	většinou nevyžaduje speciální léčbu
	Kokain	zabraňuje odbourávání noradrenalinu	blokátory RAS, BKK pozor na izolované podávání betablokátoru – vede ke stimulaci alfa-adrenergních receptorů
	Psychostimulancia	zvyšují presynaptický obsah noradrenalinu v nervových zakončeních: metylfenidát, dextroamfetamin	blokátory RAS, BKK
	Antidepresiva	zvyšují hladinu noradrenalinu	blokátory RAS, BKK



Hypertenze navozená léky

Převažující mechanismus	Skupina látek	Poznámka	Navržená léčba
Přímá vazokonstrikce			
	Inhibitory kalcineurinu	snižují produkci oxidu dusnatého cyklosporin, v menší míře takrolimus	blokátory RAS, BKK u nemocných po transplantaci ledvin BKK
	Inhibitory VEGF*	snižují produkci oxidu dusnatého a stimulují receptory endotelinu 1 (např. bevacizumab)	blokátory RAS, BKK
Různý			
	Dietní doplňky	stimulují alfa-1-adrenergní receptory (efedra), navozují zvýšenou syntézu kortizolu (lékořice), snižují biologickou dostupnost antihypertenzív	většinou nevyžaduje speciální léčbu
	Erytropoetin	zvyšuje intravaskulární objem, viskozitu krve, aktivuje RAS, zvyšuje produkci endotelinu 1	běžná antihypertenzní léčba, zvážit kličková diuretika, ultrafiltraci
	Alkohol	stimuluje sympatický nervový systém, aktivuje RAS, zvyšuje objem cirkulujících tekutin	běžná antihypertenzní léčba

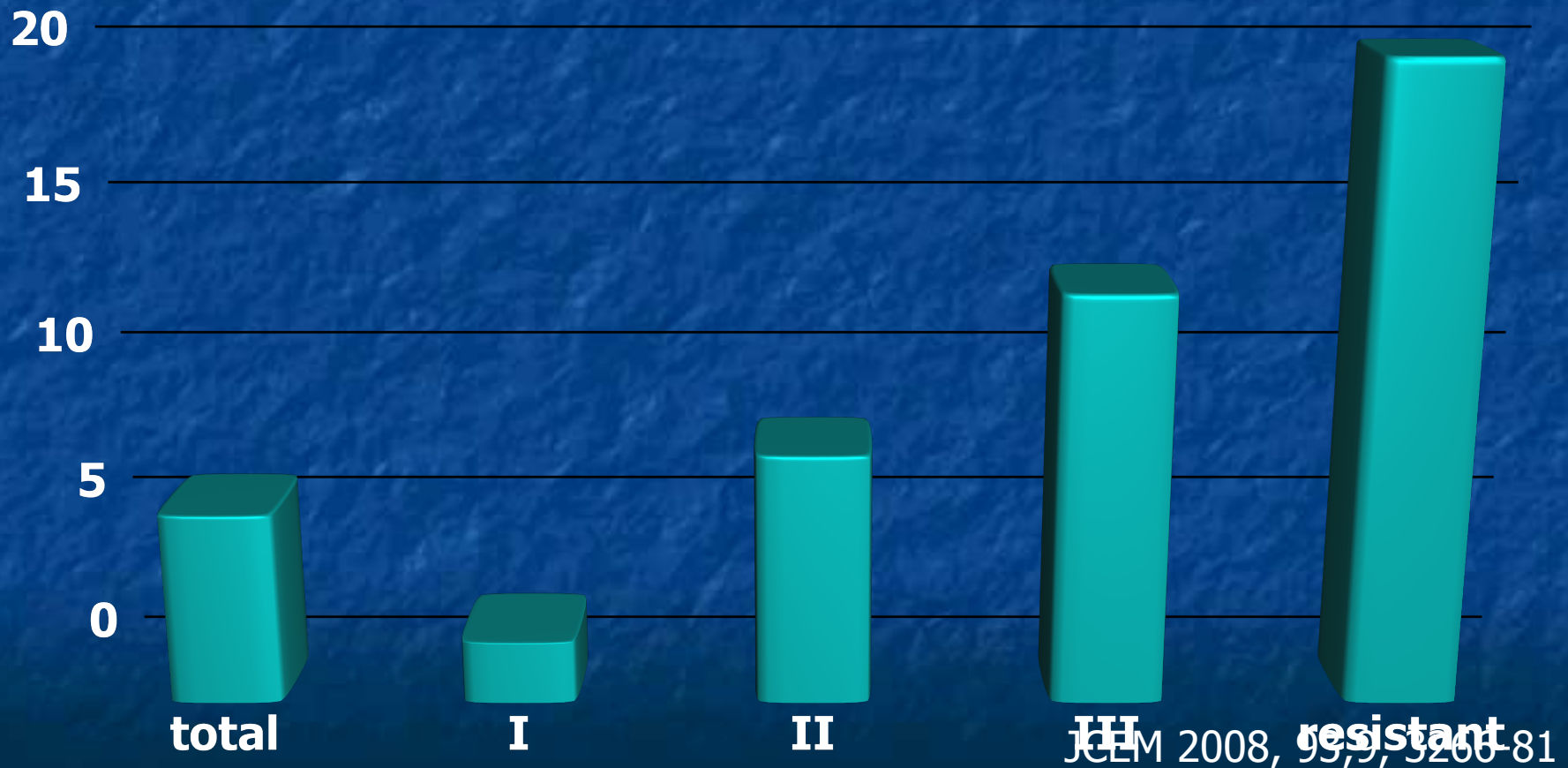
Nejčastější příčiny sekundární hypertenze?

- Primární aldosteronismus: 4-5%
- Renovaskulární hypertenze: 3%
- Syndrom spánkové apnoe: ??

Primární (hyper)aldosteronismus (PH)

- Idiopatický hyperaldosteronismus (IHA) (bilaterální hyperplazie): 50-70%
- Aldosteron-produkující adenom (APA) (Connův sy): 30-40%
- Unilaterální hyperplazie 5-10%
- Familiární hyperaldosteronismus (FH)- typ I- dexametazon supresibilní – velmi vzácný
- FH II. Typu – výskyt IHA/APA v rodinách - vzácný
- FH III. Typu – velmi vzácný
- Karcinom (vzácný)

Prevalence PH v závislosti na výši TK/stupni hypertenze



Klinické známky PH

- Středně těžká až těžká hypertenze
- Hypokalemie jen u cca 40-60% případů!!!, u zbývajících je K⁺ v dolní třetině normy
- Zvýšená kaliureza, mírná hypernatremie, metabolická alkalóza u těžších forem spojených s těžkou hypokalemií
- Častější KV komplikace
- Neuromuskulární příznaky (častější u významné hypokalemie)
- Nejsou žádné typické změny při fyz. vyš.

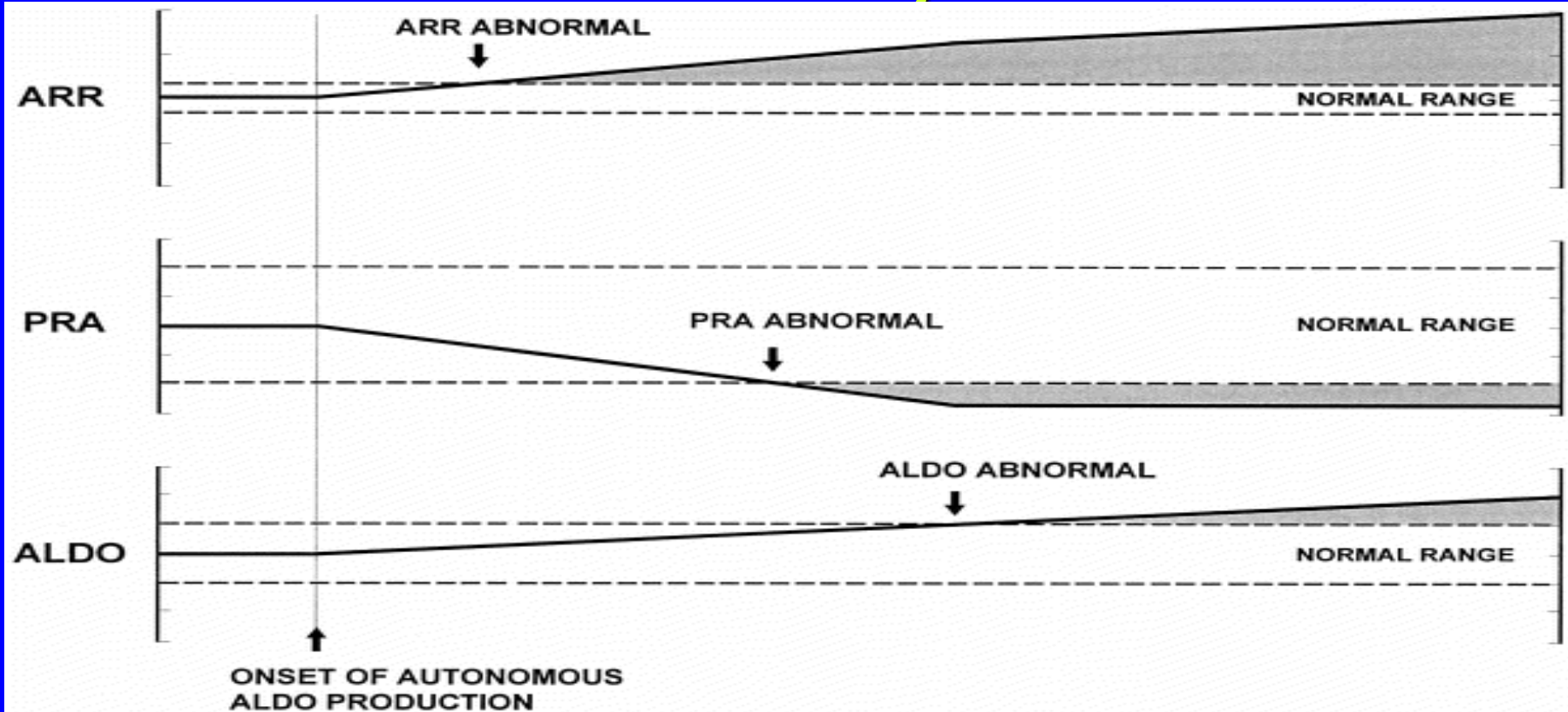
KV příhody a subklinické orgánové poškození u PA a esenciální hypertenze (EH)

	PA (n = 124)	EH (n = 465)	(95% interval spolehlivosti)	p- hodnota
Atrial fibrillation	7,3%	0,6%	12,1 (3,2 – 45,2)	<0,0001
Myocardial infarction	4,0%	0,6%	6,5 (1,5 – 27,4)	<0,005
Stroke	12,9%	3,4%	4,2 (2,0 – 8,6)	<0,001
Left ventricle hypertrophy (ECHO)	32%	14%	2,9 (1,8 – 4,6)	<0,001
Left ventricle hypertrophy (Ecg)	32%	24%	1,6 (1,1 – 2,5)	<0,05

Laboratorní známky PH

- Potlačený renin /plasmatická reninová aktivita
- Zvýšený (nebo alespoň hraničně vyšší) aldosteron v séru a v moči
- Zvýšený poměr aldosteron/renin –nejlepší pro skrínink

Screening PA

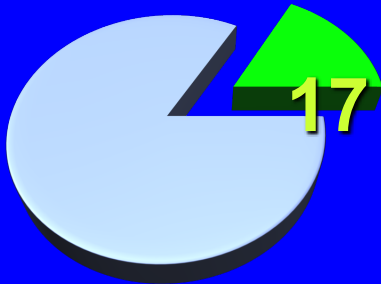


Gordon RD. et al: World J Surg, 2001, 25, 941-947

Potvrzení dg.primárního hyperaldosteronismu

- supresní testy:
 - ✓ **test s infuzí FR-** nejrozšířenější, velmi dobrá a těsná korelace s fludrokortizonovým testem
hodnoty aldosteronu po FR pod 50 pg/ml vylučují dg PH, hodnoty nad 100 pg/ml- potvrzení dg.
 - ✓ **fludrokortizonový test-** přesnější, ale zatěžující (4-denní) a rizikový
captoprilový test?
??? test s podáváním vysokosolné diety

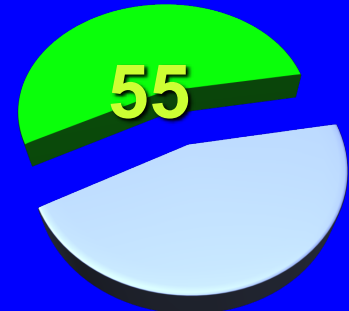
Diameter of APA in the PAPY Study



<10 mm



10 – 20 mm

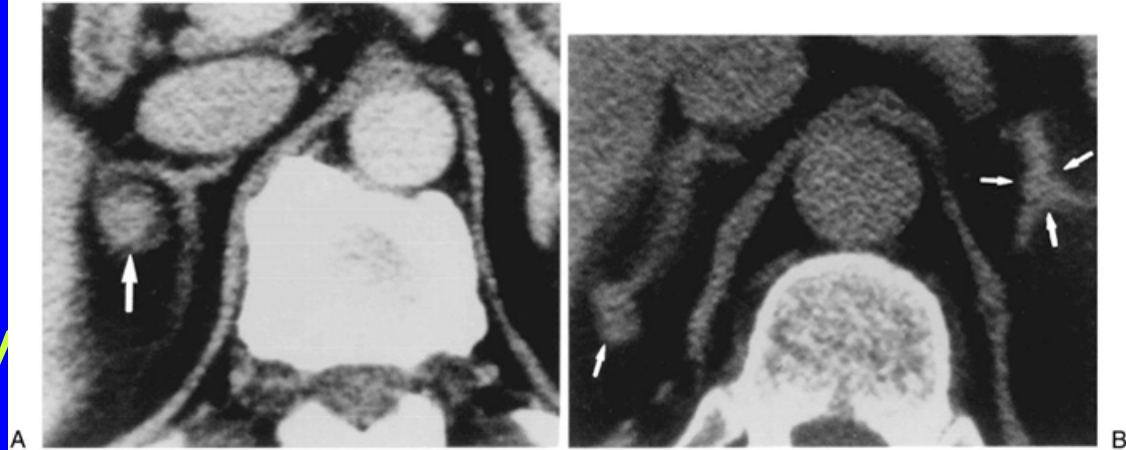


> 20 mm

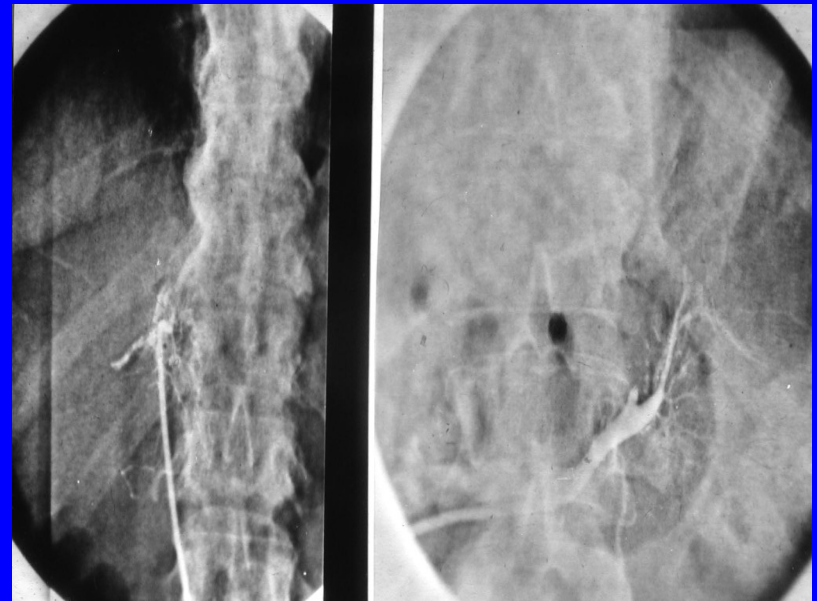
Morfologická diagnostika PH

„Lokalizační“:

- CT (MRI) nadledv

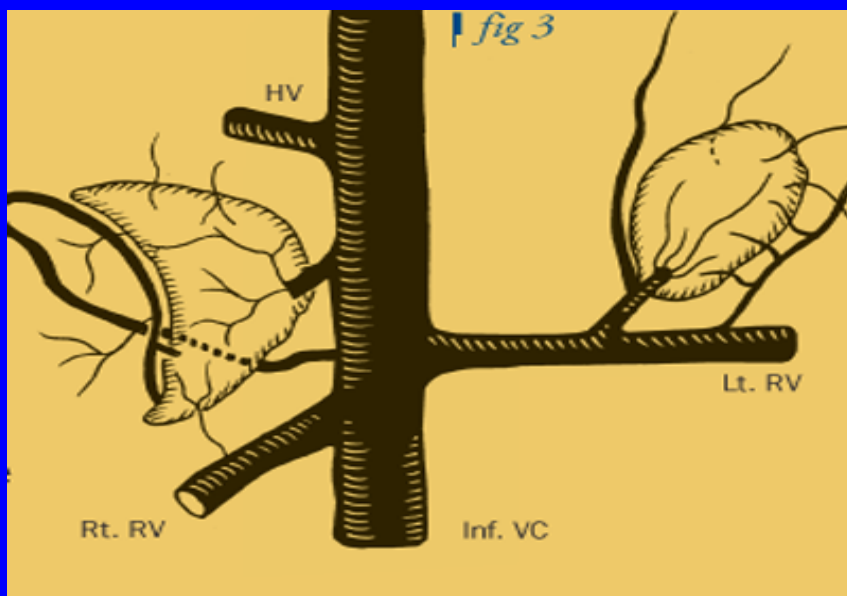


- separované sběry z adrenálních žil



Indikace pacientů s PA k adrenalektomii

- u pacientů s verifikovaným laboratorním obrazem PA, kteří souhlasí s operací a nemají kontraindikace, je nutné provést vyšetření k lokalizaci zdroje nadprodukce aldosteronu (výjimkou jsou pacienti do 45 let s jasným obrazem unilat. adenomu na CT $\geq 1,5$ cm a hypokalemií $\leq 3,0$):

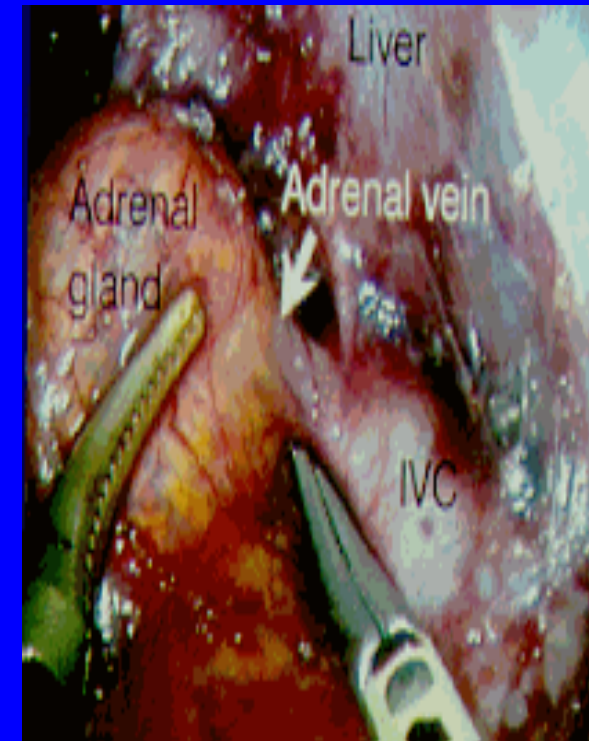


separované odběry aldosteronu z nadledvinných žil

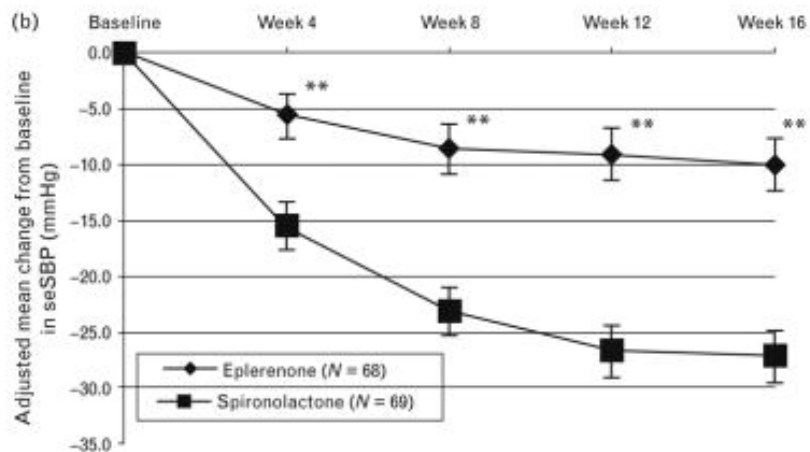
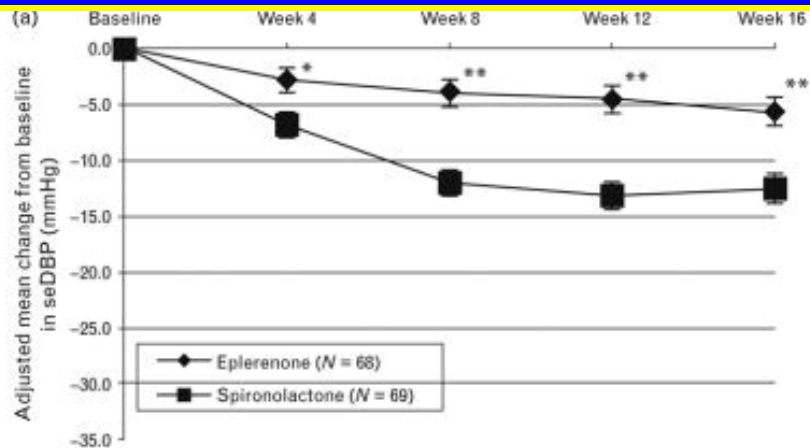
- složitá kanylace pravé nadledvinné žíly
- rychlé stanovení kortizolu

Terapie PH

- 1) Operační: laparoskopická adrenalektomie po předchozí alespoň 4 -týdenní farmak. léčbě- unilaterální adenomy (Connův syndrom)/hyperplazie
- 2) Medikamentózní- idiopatická forma, familiární formy
 - spironolakton (eplerenon)
 - thiazidová diuretika
 - blokátory kalciového kanálukombinace často nutností



A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism.



a) Mean change from baseline in DBP at each time point. *Statistically significant difference versus spironolactone at $P=0.011$, ** $P<0.001$
 b) Mean change from baseline in SBP at each time point. **Statistically significant difference versus spironolactone ($P<0.001$).

Parthasarathy, *J Hypertension* 2011

% of patients responding to study medication

Time point			P^*
Week 4	20 (29.9%)	31 (44.9%)	0.080
Week 8	24 (35.3%)	49 (71.0%)	<0.001
Week 12	31 (45.6%)	53 (75.4%)	0.001
Week 16 endpoint	32 (47.1%)	47 (68.1%)	0.022

*Two-sided test of treatment difference, based on Cochran-Mantel-Haenszel test (row mean score), stratified by centre.

Renovaskulární hypertenze: definice

- **Renovaskulární hypertenze**- vysoký krevní tlak vyvolaný ischemií ledvin
- **Hemodynamicky významná stenoza:**
 - ✓ 1/ $\geq 70-75\%$ zúžení cévního lumen
 - ✓ 2/ nebo více než 50% zúžení cévního lumen s poststenotickou dilatací

AS léze –cca 90%- ostiální

FMD –cca 10 %-perifernější lokalizace- u dětí, mladších osob

Definice/terminologie

- **Renovaskulární hypertenze**
- **Renovaskulární onemocnění**- jakékoliv postižení renálních tepen bez ohledu na stupeň stenózy (hypertenze, normotenze)
- **Ischemická nefropatie**- významné bilaterální postižení renálních tepen s renální dysfunkcí anebo jednostranné postižení u jediné funkční ledviny s renální dysfunkcí

Prevalence of artery stenosis at the time of cardiac catheterization

Table 1 Prevalence of renal artery stenosis at the time of cardiac catheterization.

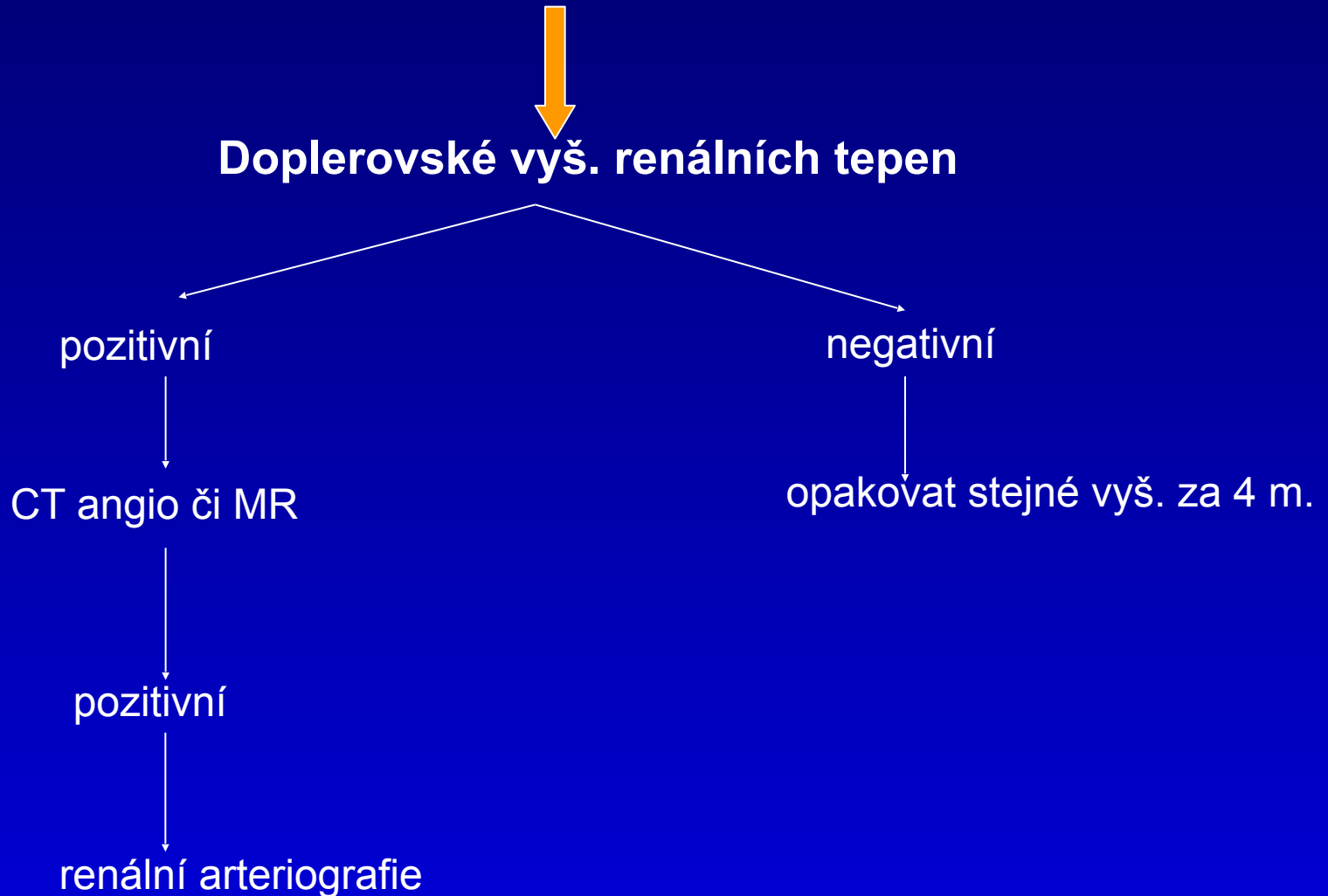
Study	Number of patients (n)	Any RAS (%)	RAS > 50% (%)	Bilateral RAS (%)
Jean <i>et al.</i> (1994) ¹³	196	33	18	NR
Weber-Mzell <i>et al.</i> (2002) ¹⁴	177	25	11	8
Harding <i>et al.</i> (1992) ¹⁵	1,302	30	15	36
Rihal <i>et al.</i> (2002) ¹⁶	297	34	19	4
Vetrovec <i>et al.</i> (1989) ¹⁷	116	29	23	29
Aqel <i>et al.</i> (2003) ¹¹³	90	NR	28	10
Mean values	NA	30.2	19.0	17.4

Abbreviations: NA, not applicable; NR, not reported; RAS, renal artery stenosis.

White CJ and Olin JW (2009) Diagnosis and management of atherosclerotic renal artery stenosis: improving patient selection and outcomes

Nat Clin Pract Cardiovasc Med doi:10.1038/ncpcardio1448

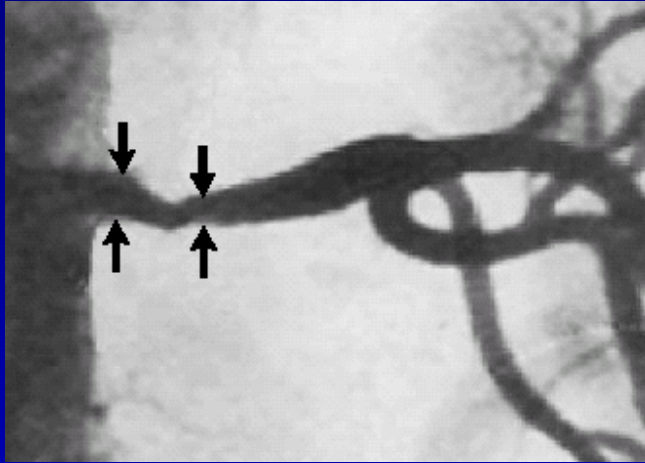
Podezření na renovaskulární hypertenzi



Měření indexu renální vaskulární rezistence (RI) a léčba RVH?

- **RI > 0,80: závažné parenchymové postižení ledvin a malý benefit z léčby stran ovlivnění TK a zlepšení ledvinných funkcí**

Morfologická diagnostika



Conventional Angiography of RAS



MRA of RAS



CT angiography of ARAS

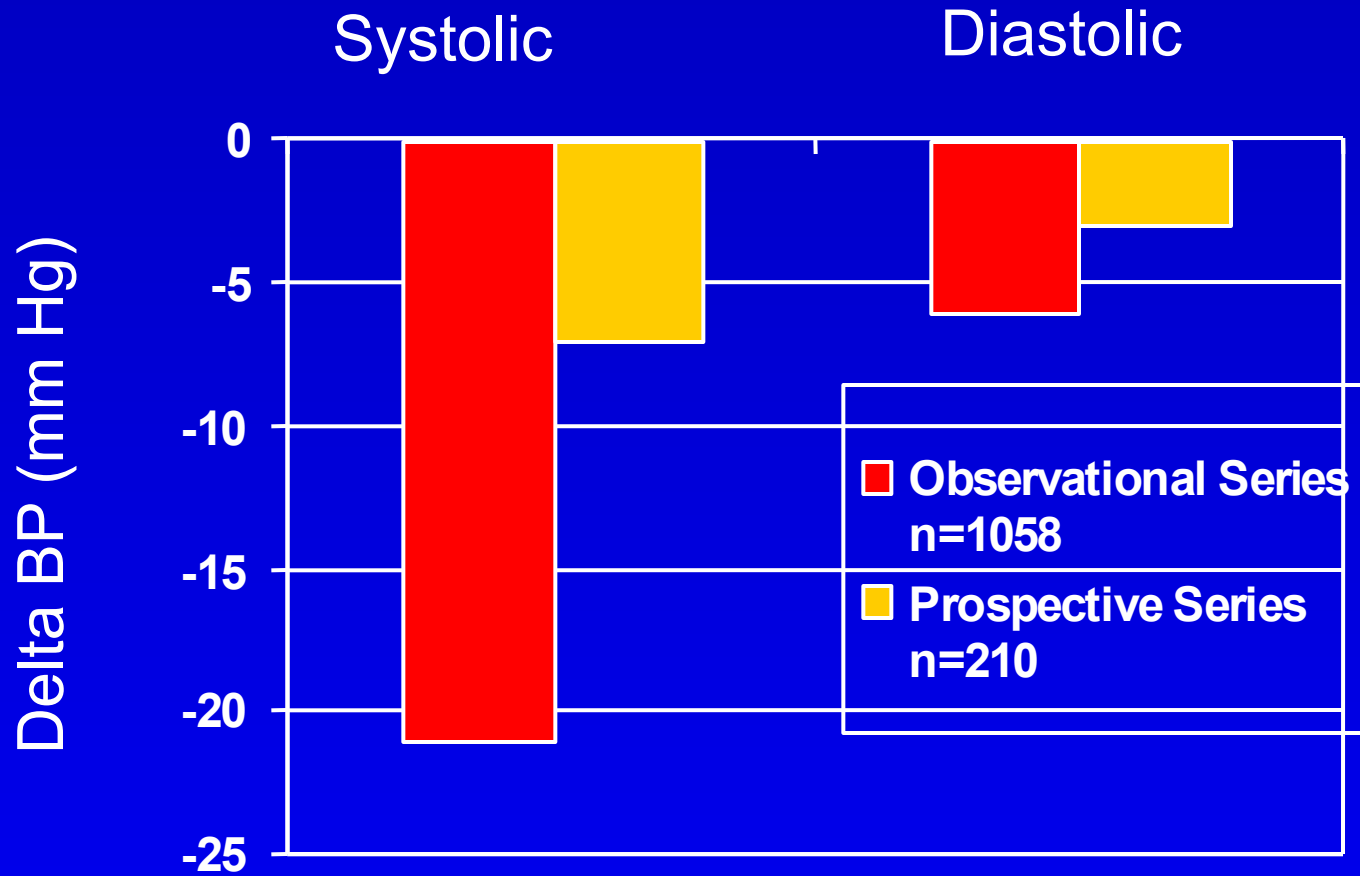


Conventional angiography of FMD

Léčebné přístupy

- **Konzervativní- farmakologická léčba- ACEI/AT1-blokátory + diuretika/+ ev. další antihypertenzní léčba dle potřeby/, statiny?, antiagregační terapie?**
- **Revaskularizační techniky**
 - a/PTRA (se stentem)**
 - b/ angiochirurgie**

RH problémy léčby: revaskularizace – „what you expect and what you get“



Results of PTRA

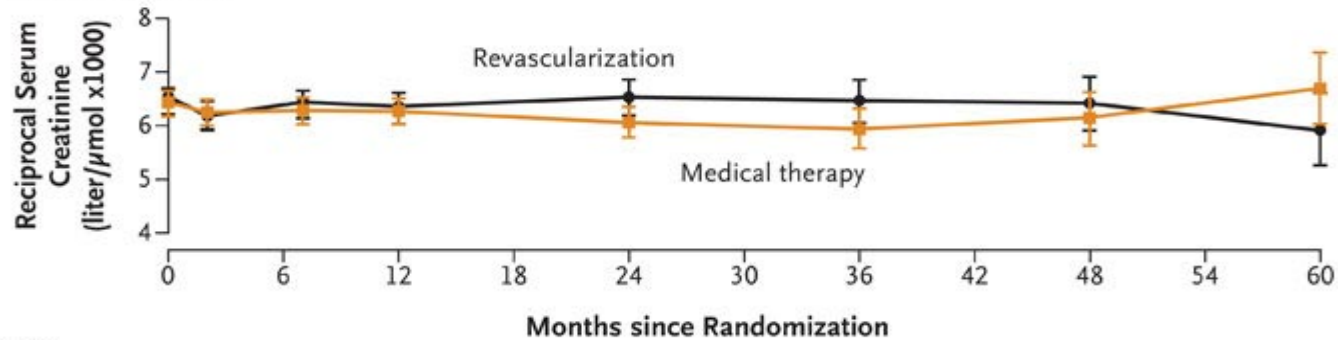
	AS lesions	FMD lesions
Normalisation of BP	19%	50%
Improvement in BP control	51%	42%
Failure	30%	8%

Farmakologická léčba versus PTRA?

- **Tři studie nenalezly signifikantní benefit angioplastiky bez či se stentem oproti farmakologické léčbě**
 - van Jaarsfeld B, Krijnen P, Pieterman H *et al.* The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001; 342: 1007
 - Plouin PF, Chatellier G, Darne B *et al.* Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. *Hypertension* 1998; 31: 823
 - Webster J, Marshall F, Abdalla M *et al.* Randomised comparison of percutaneous angioplasty vs continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis. *J Hum Hypertens* 1998; 12: 329
- **Ale: dvě meta-analýzy těchto studií, každá zahrnovala 210 pacientů, našly signifikantnější snížení TK po PTRA oproti medikamentosní léčbě!!**
 - Nordmann AJ, Woo K, Parkes R *et al.* Ballon angioplasty or medical therapy for hypertensive patients with atherosclerotic renal artery stenosis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2003; 114: 44
 - Ives NJ, Wheatley K, Stowe RL *et al.* Continuing uncertainty about the value of percutaneous revascularization in atherosclerotic renovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 298

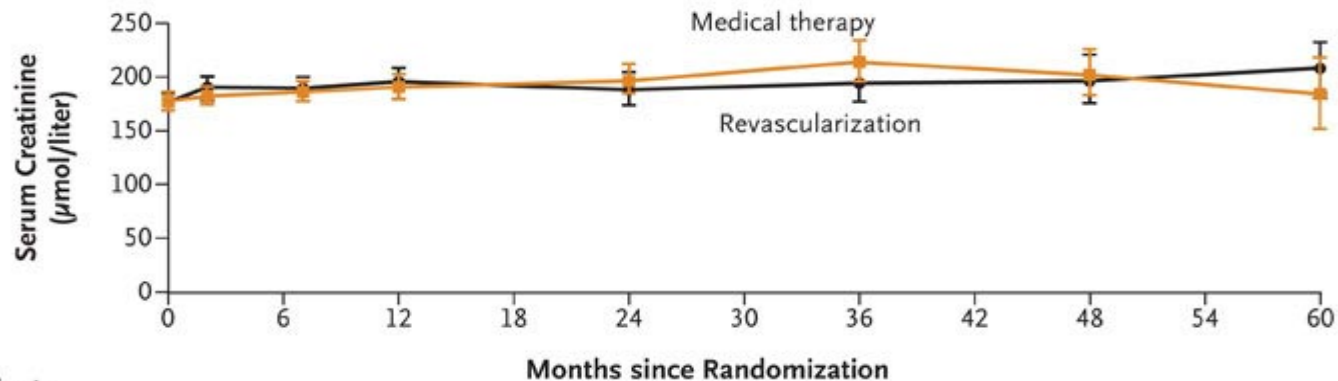
ASTRAL study

A Reciprocal of Serum Creatinine



No. of Patients	0	6	12	24	36	48	60	
Revascularization	403	349	336	329	263	191	127	72
Medical therapy	403	363	347	343	272	183	119	61

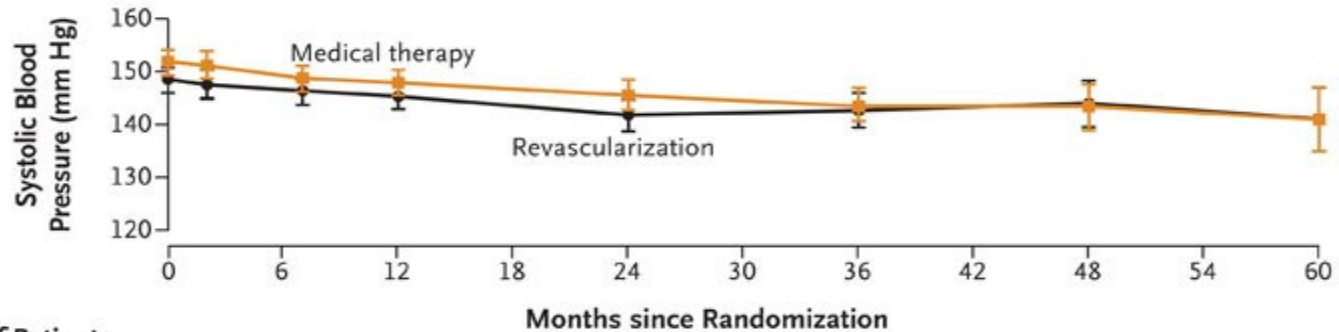
B Serum Creatinine



No. of Patients	0	6	12	24	36	48	60	
Revascularization	403	349	336	329	263	191	127	72
Medical therapy	403	363	347	343	272	183	119	61

ASTRAL study

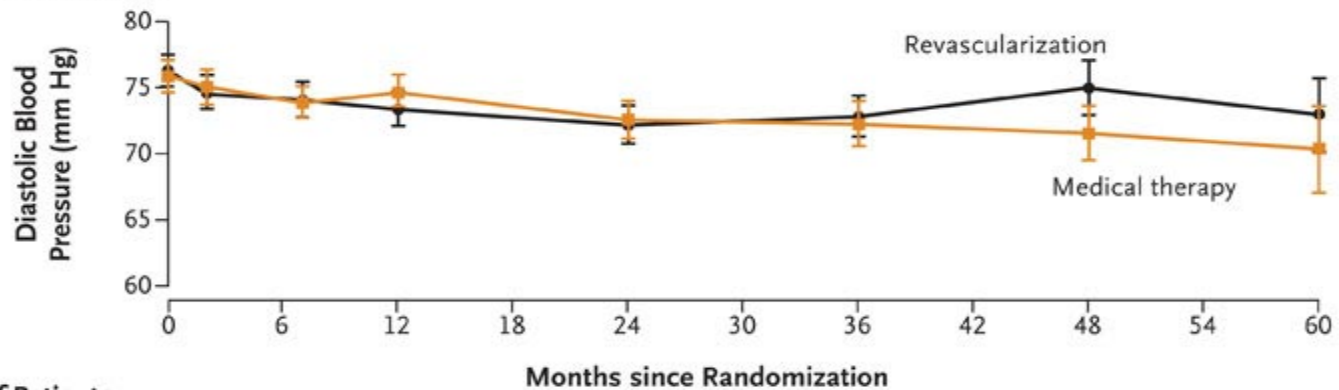
A Systolic Blood Pressure



Number of Patients

	0	6	12	24	36	48	60	
Revascularization	385	346	332	321	257	197	125	71
Medical therapy	388	361	350	336	264	178	124	62

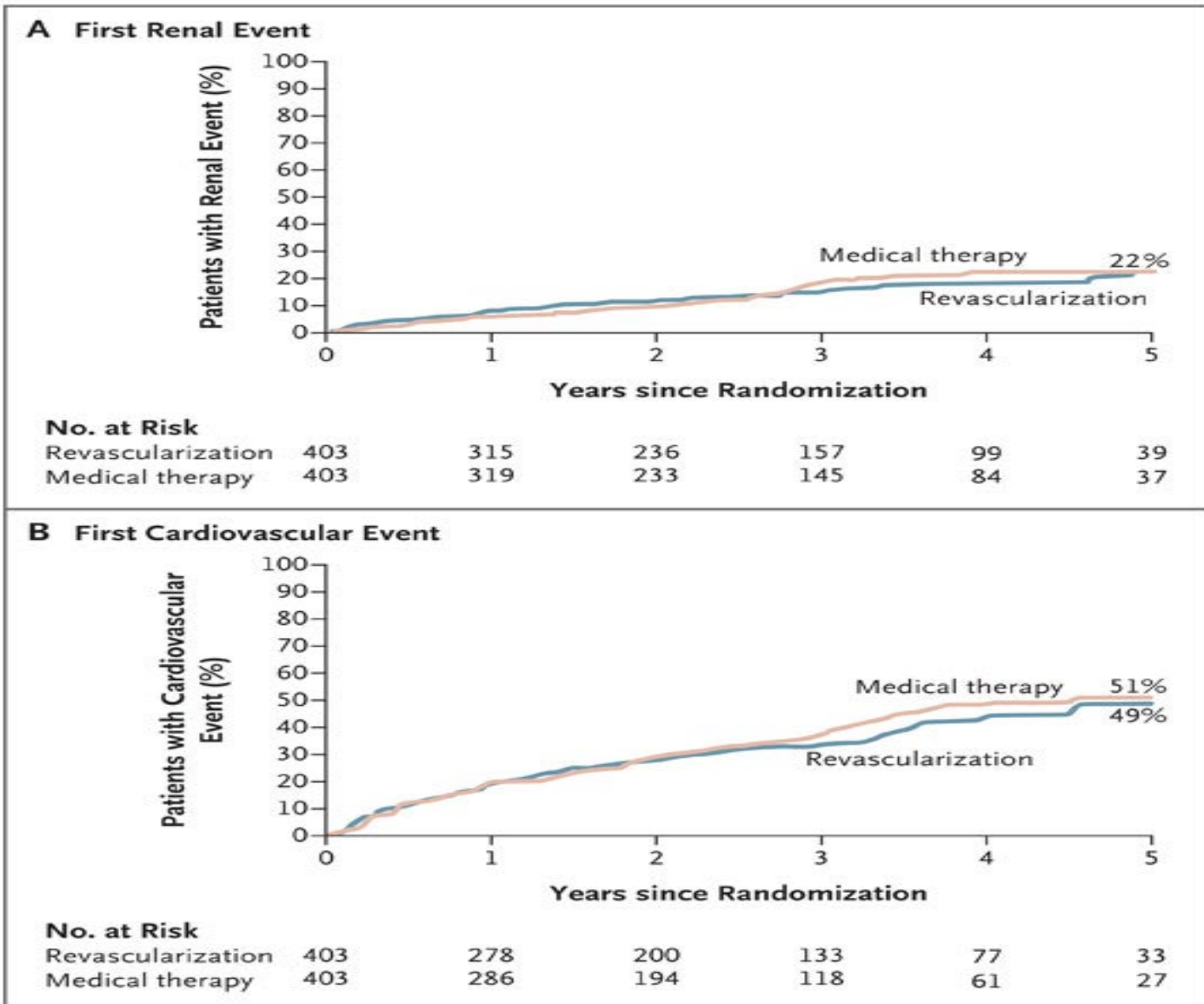
B Diastolic Blood Pressure



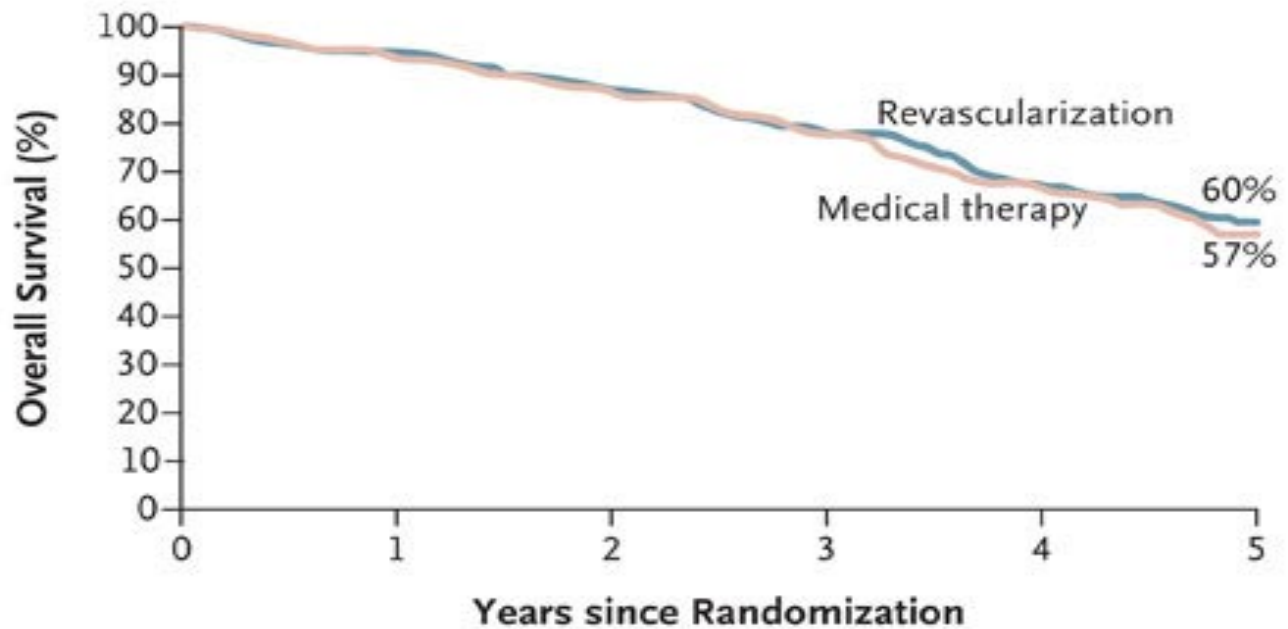
Number of Patients

	0	6	12	24	36	48	60	
Revascularization	384	344	330	320	256	197	125	70
Medical therapy	388	361	349	335	262	178	123	63

ASTRAL study



ASTRAL study



No. at Risk

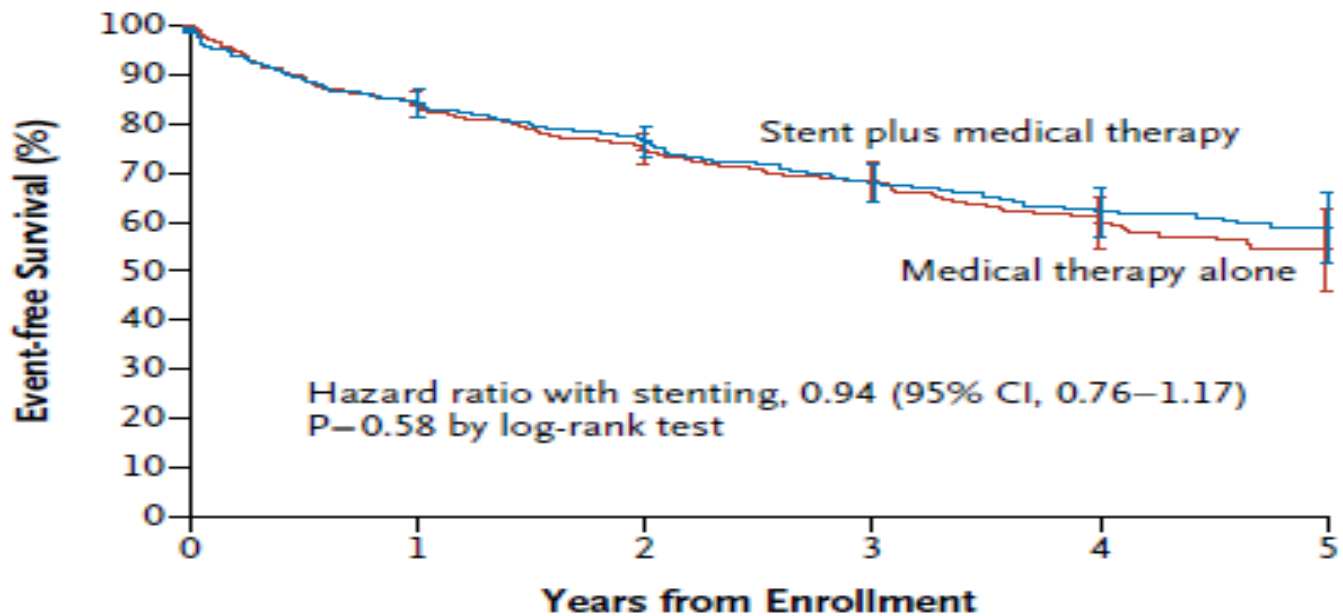
Revascularization	403	337	257	178	109	46
Medical therapy	403	332	248	165	96	40

Coral study: renovascular hypertension

Table 2. Clinical End Points.*

End Point	Stenting plus Medical Therapy (N=459) <i>no. (%)</i>	Medical Therapy Only (N=472) <i>no. (%)</i>	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Primary end point: death from cardiovascular or renal causes, stroke, myocardial infarction, hospitalization for congestive heart failure, progressive renal insufficiency, or permanent renal-replacement therapy†	161 (35.1)	169 (35.8)	0.94 (0.76–1.17)	0.58
Components of primary end point‡				
Death from cardiovascular or renal causes	20 (4.4)	20 (4.2)		
Stroke	12 (2.6)	16 (3.4)		
Myocardial infarction	30 (6.5)	27 (5.7)		
Hospitalization for congestive heart failure	27 (5.9)	26 (5.5)		
Progressive renal insufficiency	68 (14.8)	77 (16.3)		
Permanent renal-replacement therapy	4 (0.9)	3 (0.6)		
Secondary clinical end points§				
Death from any cause	63 (13.7)	76 (16.1)	0.80 (0.58–1.12)	0.20
Death from cardiovascular causes	41 (8.9)	45 (9.5)	0.89 (0.58–1.36)	0.60
Death from renal causes	2 (0.4)	1 (0.2)	1.89 (0.17–20.85)	0.60
Stroke	16 (3.5)	23 (4.9)	0.68 (0.36–1.28)	0.23
Myocardial infarction	40 (8.7)	37 (7.8)	1.09 (0.70–1.71)	0.70
Hospitalization for congestive heart failure	39 (8.5)	39 (8.3)	1.00 (0.64–1.56)	0.99
Progressive renal insufficiency	77 (16.8)	89 (18.9)	0.86 (0.64–1.17)	0.34
Permanent renal-replacement therapy	16 (3.5)	8 (1.7)	1.98 (0.85–4.62)	0.11

CORAL study: renovascular hypertension



No. at Risk

Medical therapy alone	472	371	314	214	115	40
Stent plus medical therapy	459	362	318	224	131	59

Figure 2. Kaplan–Meier Curves for the Primary Outcome.

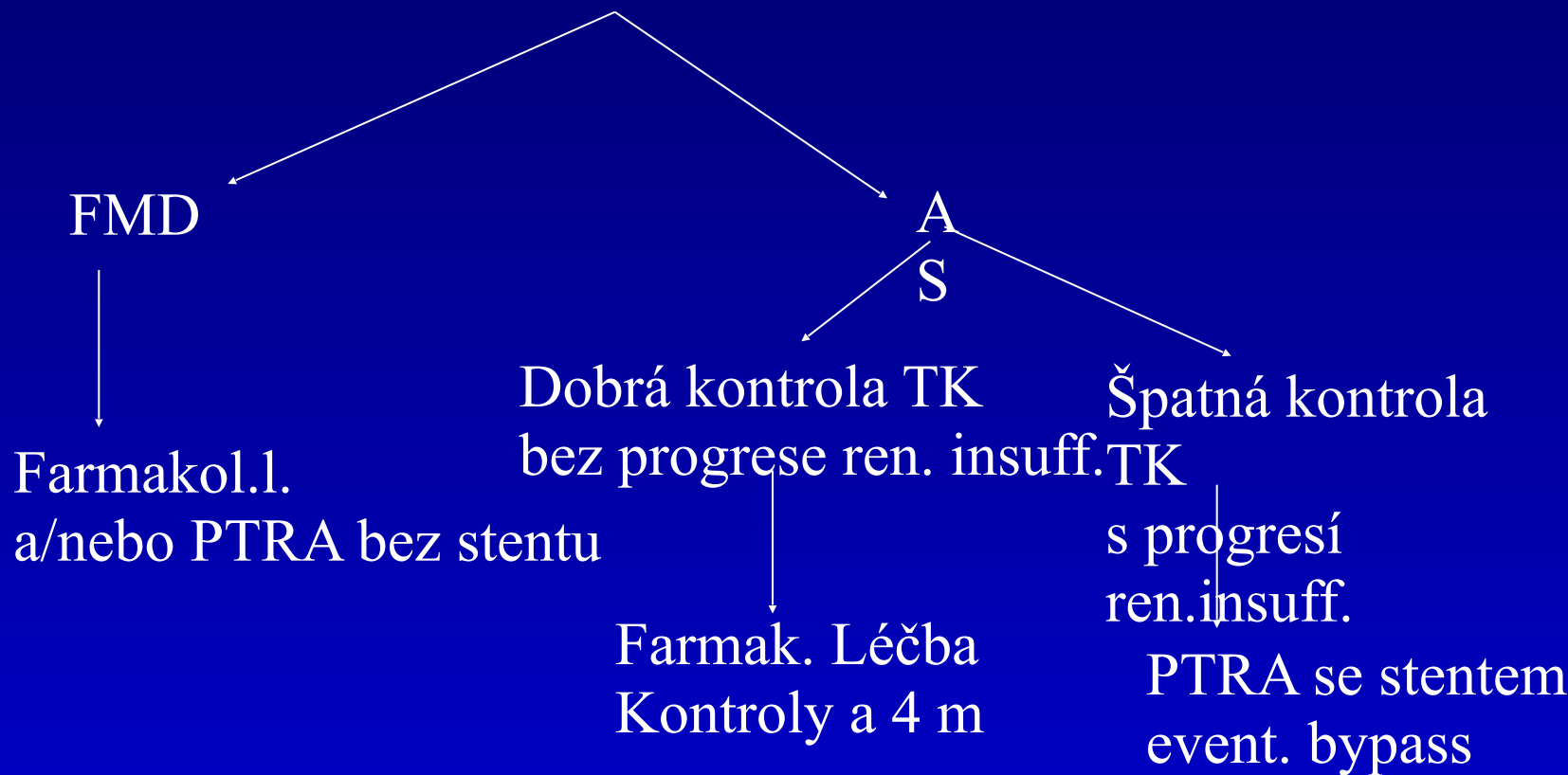
Survival curves are truncated at 5 years owing to instability of the curves because few participants remained in the study after 5 years.

NEJM, November
2013, 18

Současné indikace pro endovaskulární revaskularizaci u AS stenozy renální tepny

- Významná stenóza renální tepny ($\geq 70\%$) solitární ledviny
- Významná stenóza ($\geq 70\%$) jedno či oboustranná + rezistentní hypertenze /zejména při současném výskytu:
 - progresivní zhoršování renální funkce(pl.kreat. 150 $\mu\text{mol/l}$)
 - opakované plicní edémy
 - Chronické srdeční selhání s opak. dekomp.

Přítomnost renovaskulární hypertenze



Obstructive sleep apnea sy



Definitions: OSA

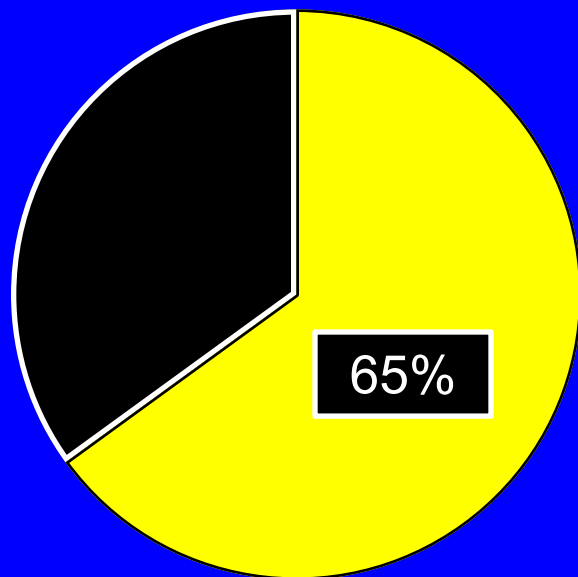
- **Severity of OSA measured as the apnea-hypopnea index (AHI)**
- **Apnea - cessation of airflow for at least 10 seconds**
- **Hypopnoea - one of three features:**
 - **substantial reduction in airflow ($>50\%$)**
 - **moderate reduction in airflow ($<50\%$) with desaturation ($>3\%$)**
 - **moderate reduction in airflow ($<50\%$) with electroencephalographic evidence of arousal**

Definitions: OSA

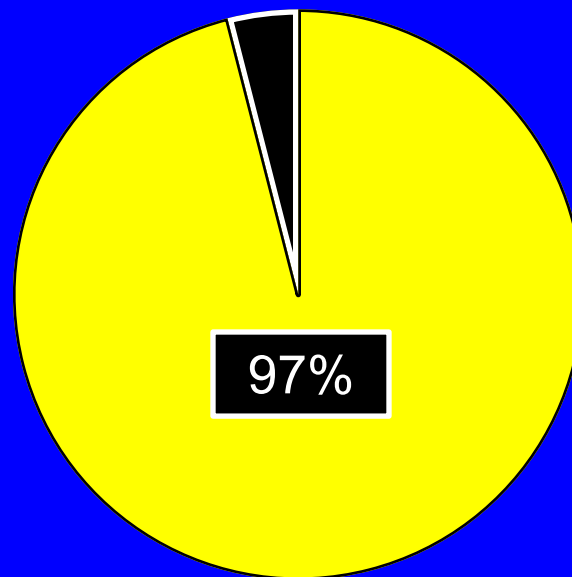
- **Disease severity: AHI (apneas & hypopneas / hr)**
 - **<5 normal, 5-15 mild, 15-30 moderate, >50 severe**

Extraordinarily high prevalence of unrecognized sleep apnea in drug-resistant hypertension (3 or more antihypertensive drugs, titrated to maximal dose)

FEMALES



MALES



Obstrukční spánková apnoe: terapeutické přístupy

- **Chirurgická korekce?, bariatrické výkony u obezních, redukce hmotnosti**
- **kombinovaná farmakologická antihypertenzní léčba s využitím blokátorů MR**
- **CPAP- špatná adherence, pokles TK v kontrolovaných studiích velmi malý**
- **Sy OSA -jen marker zvýšeného KV rizika?, příčina sek. hypertenze??**

Sekundární hypertenze

- ✓ Často těžká hypertenze
- ✓ Specifické markery- klinické, laboratorní
- ✓ Subklinické orgánové poškození, manifestní KV a/nebo renální onemocnění
- ✓ Vysoká celková a KV mortalita a morbidita
- ✓ Specifická léčba- možnost trvalého vyléčení, nebo alespoň zlepšení kontroly hypertenze

Podezření na sekundární hypertenzi nebo přítomnost těžké či rezistentní hypertenze:



komplexní charakter vyšetřování

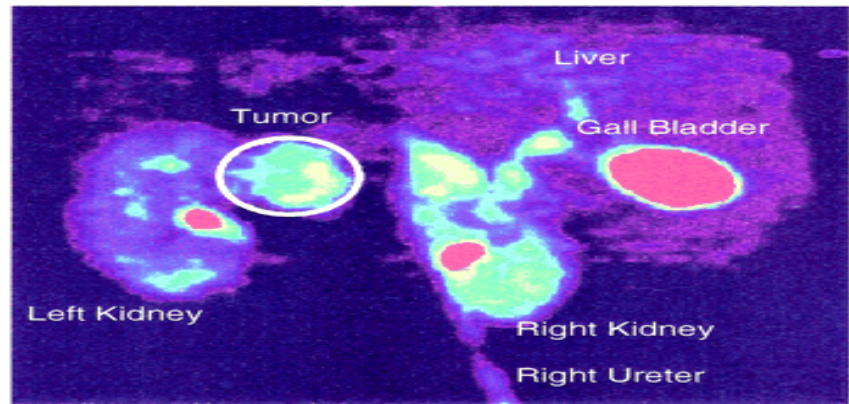


**Specializovaná centra /Centers of excellence
ESH**



Left

Left Adrenal Pheochromocytoma



Right