

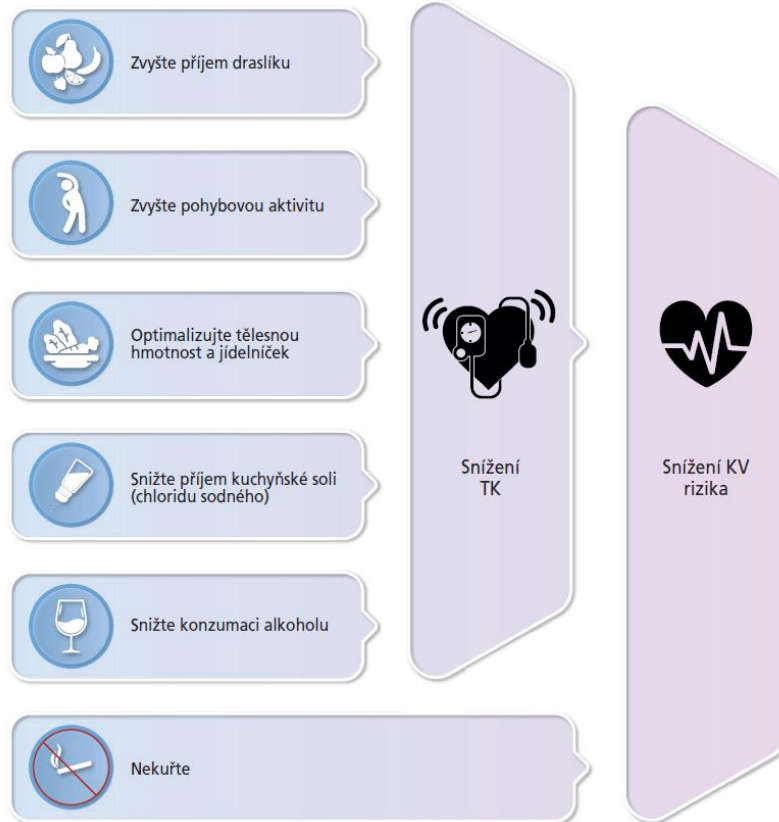
Rezistentní hypertenze od A do Z: **Léčba rezistentní hypertenze**

Jan Václavík

Interní a kardiologická klinika Fakultní nemocnice Ostrava a
Lékařská fakulta Ostravské univerzity

Nefarmakologická opatření ke snížení tlaku

Doporučení ESC
2024



Omezení příjmu soli

U rezistentních hypertoniků výrazná restrikce příjmu soli pod 50 mmol/den po dobu 7 dní vedla k poklesu TK v ordinaci o 23/9 mmHg

(=2,9 g/den; průměrná vstupní spotřeba soli byla 11,4 g/den)

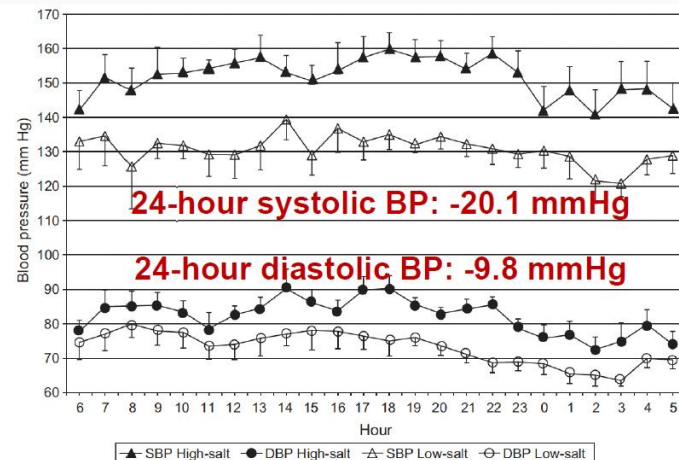
- 4-week, randomized, crossover trial
- 12 individuals

Baseline urinary sodium excretion:

- 194.7 mmol/24 hours, corresponding to 11.4 g salt per day

Urinary sodium excretion:

- After high-salt diet: 252.2 mmol/24h
- After low-salt diet: 46.1 mmol/24h



Redukce hmotnosti

Na každý 1 kg poklesu váhy lze očekávat pokles systolického TK o 1,05 mmHg a diastolického TK o 0,92 mmHg

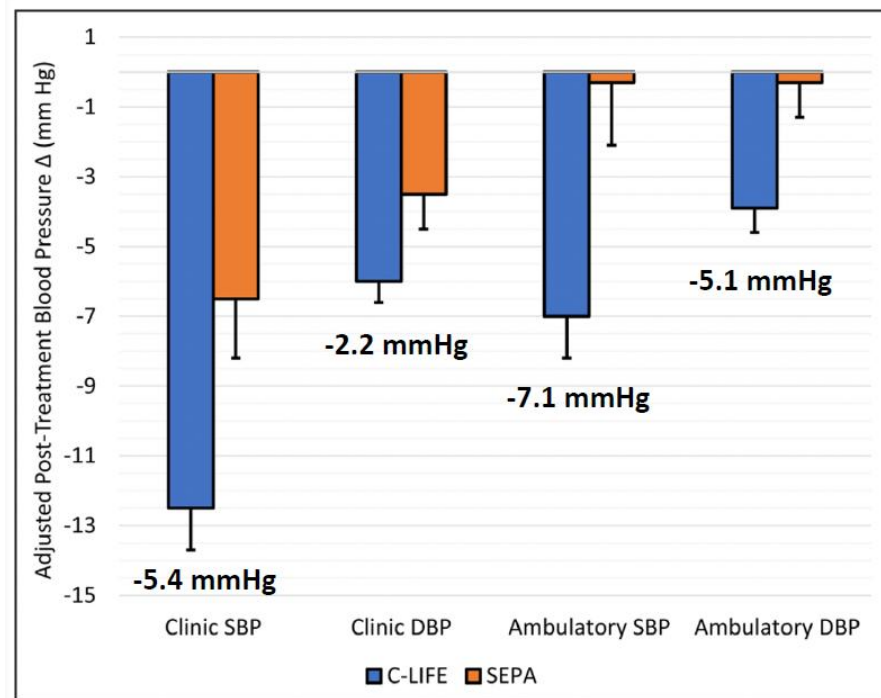
Účinek snížení hmotnosti na tlak je výraznější u pacientů užívajících antihypertenziva než u neléčených pacientů

Dieta a cvičení snižuje TK u rezistentní hypertenze

Studie TRIUMPH: RCT, 140 pacientů s rezistentní hypertenzí, 4-měsíční intervence

Aktivní větev (C-LIFE): instrukce o DASH dietě s kalorickým a sodíkovým omezením (≤ 2300 mg/d), **1x týdně skupinové poradenství** klinického psychologa s důrazem na změny stravovacího chování, **3x týdně cvičení** v zařízení pro srdeční rehabilitaci po dobu 30 až 45 minut

Kontrolní větev (SEPA): 1hodinové edukační sezení o léčbě HN, obdrželi pracovní sešit s individualizovaným dietním a cvičebním programem včetně instrukcí o dietě DASH s kalorickým omezením a stejným předepsaným cvičením, které obdržel C-LIFE

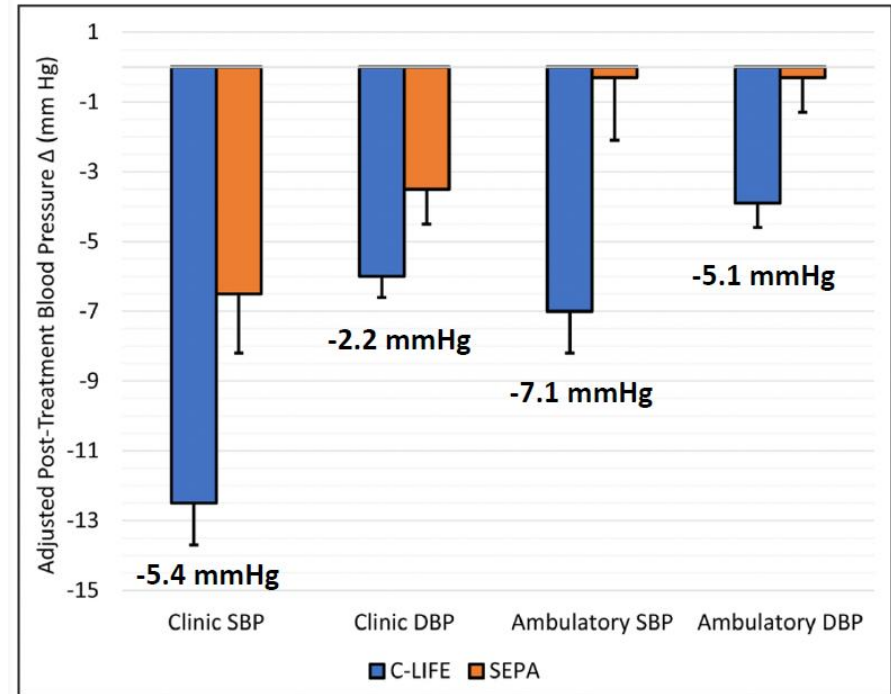


TRIUMPH – redukce hmotnosti



C-LIFE
intervence:
-6,9 kg

Standardní
intervence:
-3,9 kg



Semaglutid a rezistentní hypertenze

Analýza individuálních dat ze tří randomizovaných placebem kontrolovaných studií (STEP 1, 3 a 4) zkoumajících účinek semaglutidu 2,4 mg na tělesnou hmotnost v průběhu 68 týdnů

Rezistentní hypertenze = účastníci léčení >4 antihypertenzivy nebo pacienti se systolickým BP (SBP) >130mmHg ve výchozím stavu a 3 antihypertenziva včetně diuretika

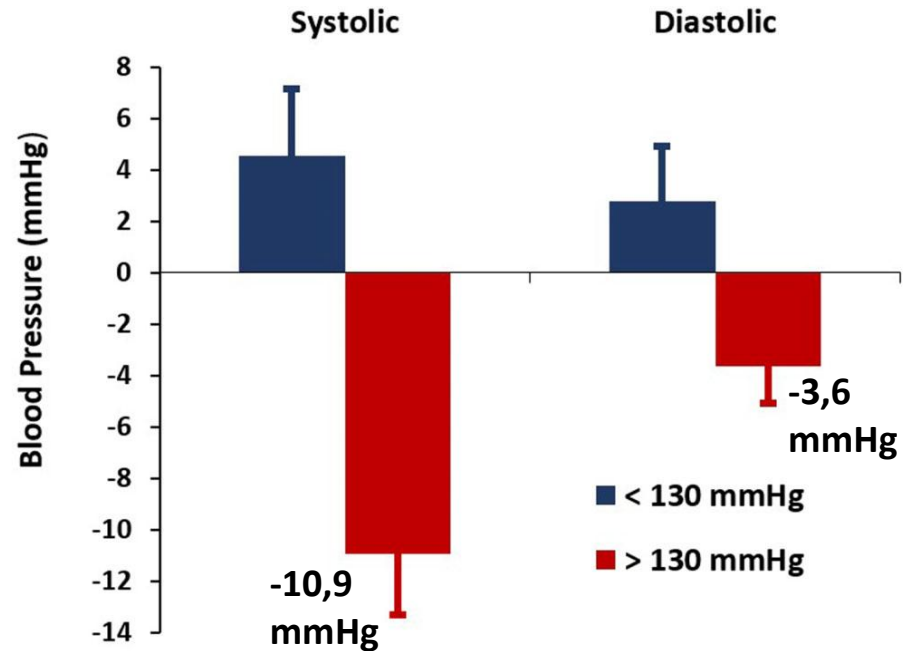


Figure 1 Observed change in systolic and diastolic BP for participants with resistant hypertension on semaglutide in the STEP 1, 3 and 4 trials grouped by baseline systolic blood pressure (bars are standard error).

Tirzepatid a ovlivnění tlaku

SURMOUNT-1: tirzepatid s.c. 1x týdně (5, 10 nebo 15 mg) vs. placebo

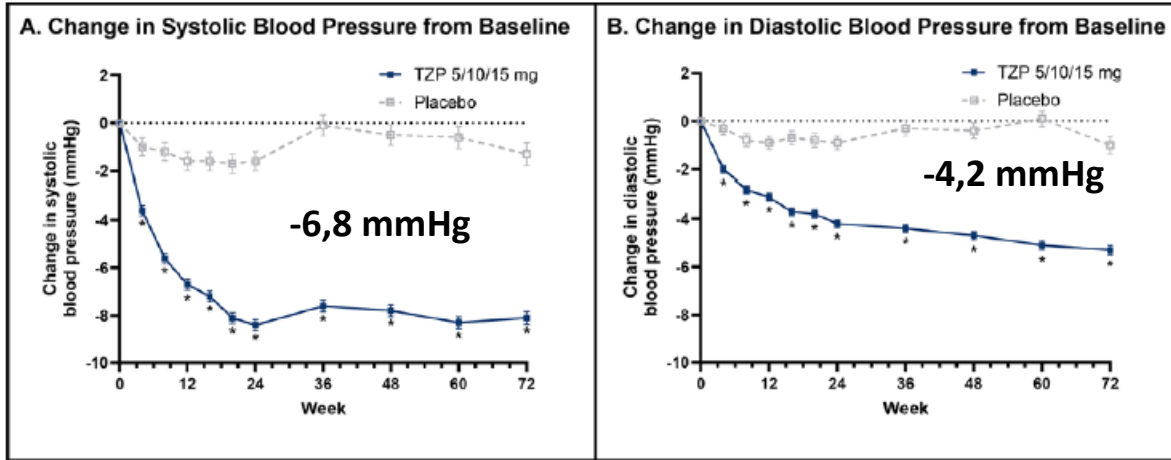


Figure 2 Changes in blood pressure over 72 weeks: tirzepatide 5/10/15 mg compared with placebo. * $p < 0.001$ tirzepatide vs placebo.

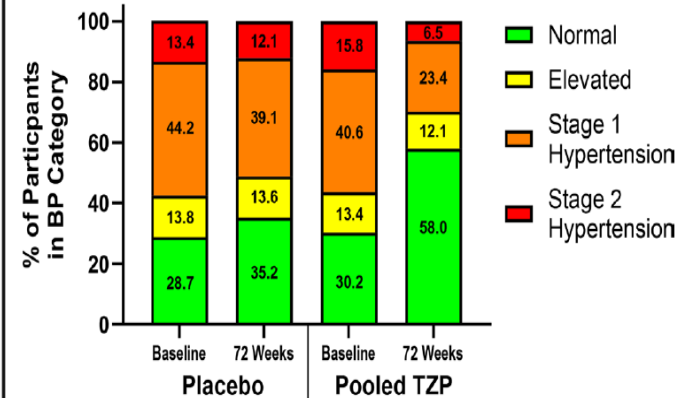
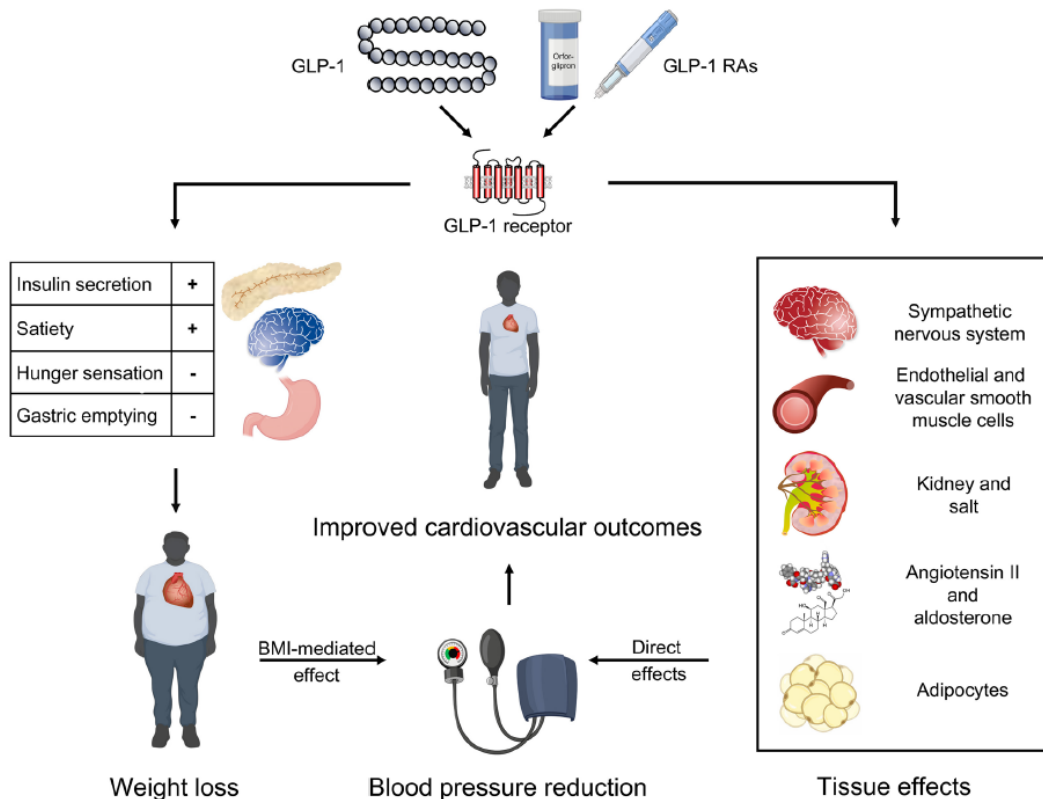


Figure 4 Percentage of participants by blood pressure categories at baseline and 72 weeks. The number inside the bar represents the percentage of participants in each category at baseline and week 72. TZP, tirzepatide 5/10/15 mg.

Inkretinová léčba – nový způsob terapie hypertenze?



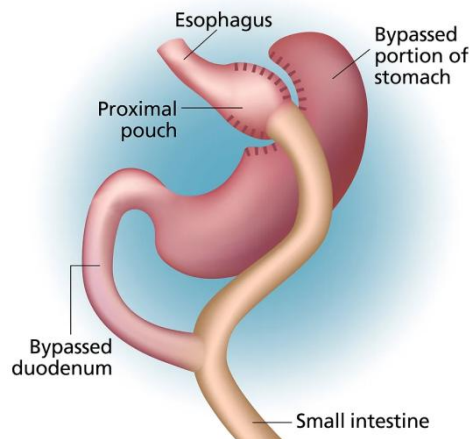
Hypertension

REVIEW

Incretin-Based Therapies: A Paradigm Shift in Blood Pressure Management?

Leonie Dreher, Dominik Kyllies, A.H. Jan Danser, Ulrich O. Wenzel

Bariatrická chirurgie a rezistentní hypertenze



Bariatrická chirurgie (RYGB bypass) vedla po roce k redukci BMI z výchozích 37 o **10,7 kg/m²**, farmakoterapie o **0,2 kg/m²**

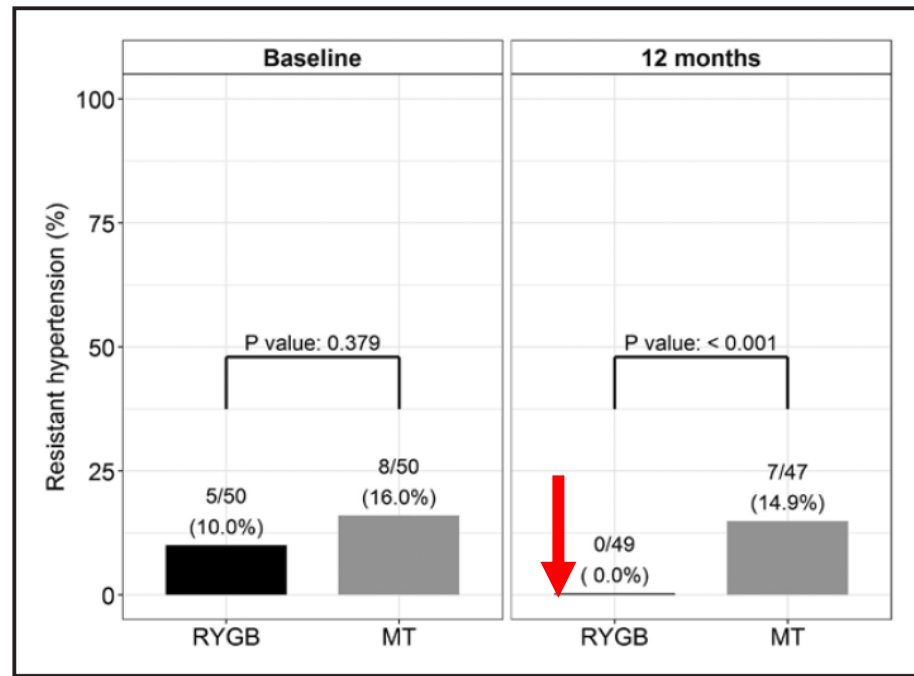


Figure 3. Resistant hypertension (RH) prevalence at baseline and after 12 mo. The incidence of patients with RH was performed using modified Poisson regression model. MT indicates medical therapy; and RYGB, Roux-en-Y Gastric Bypass.

Farmakoterapie rezistentní hypertenze



Základní pilíř farmakoterapie

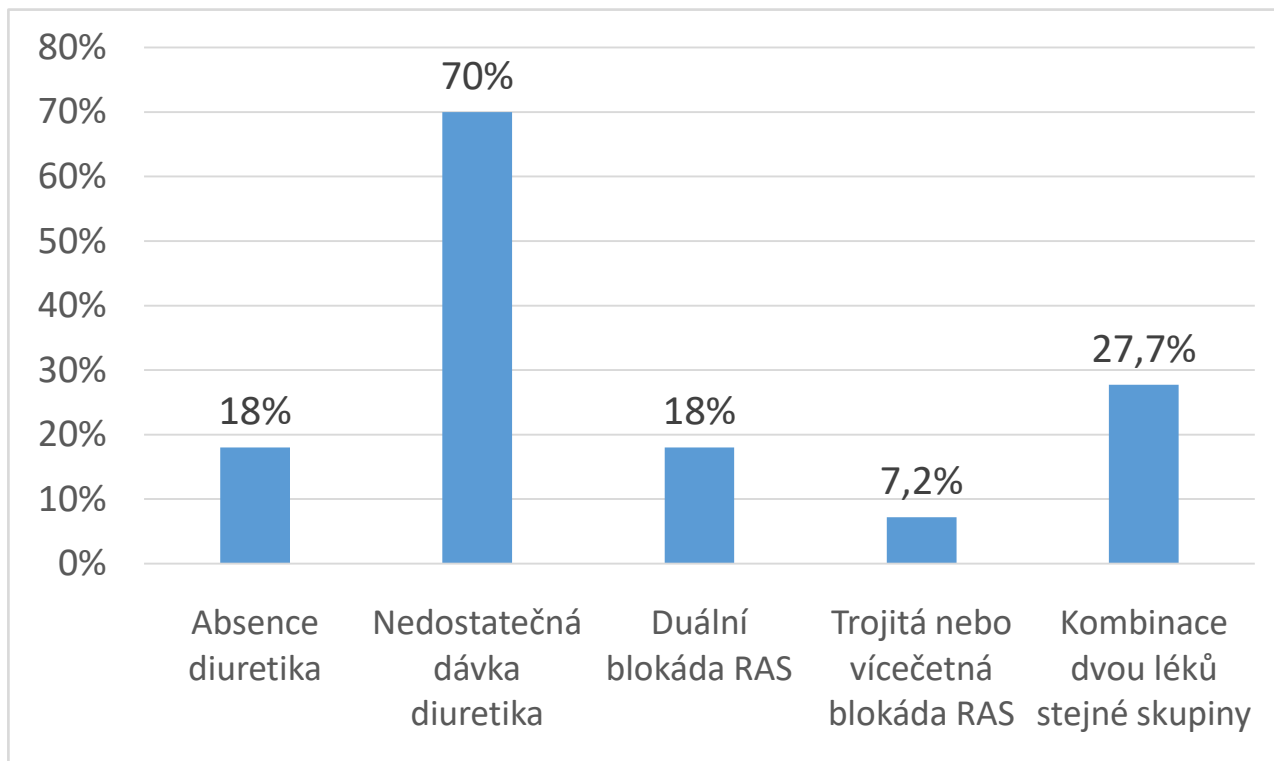
Maximálně tolerovaná trojkombinační léčba
ACEI nebo ARB/BKK/diuretika
(třída I)

Dostatečná dávka diuretika

Nízká dávka podávaného diuretika v léčbě je jednou z nejčastějších chyb v terapii rezistentní hypertenze

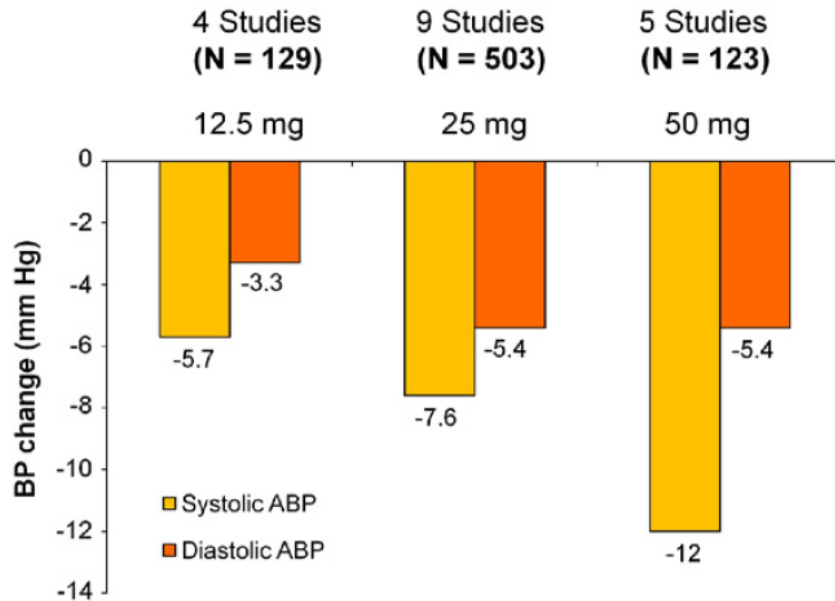
Nedostatečná bývá zejména dávka HCHTZ ve fixních kombinacích (6,25 nebo 12,5 mg)

Nejčastější chyby v léčbě těžších forem hypertenze



Upraveno dle: Petrák O. J Hum Hypertens. 2015

Dostatečná dávka diuretika



Vhodnější je použít **vyšší dávky HCHTZ** kolem 50 mg denně, případně ve fixní kombinaci s amiloridem (Rhefluin, Loradur)

Figure 7 Dose Response Curve With Hydrochlorothiazide

Nahradit HCHTZ jiným diuretikem

→ Indapamid

→ Chlortalidon

AHA/ACC
guidelines 2025:

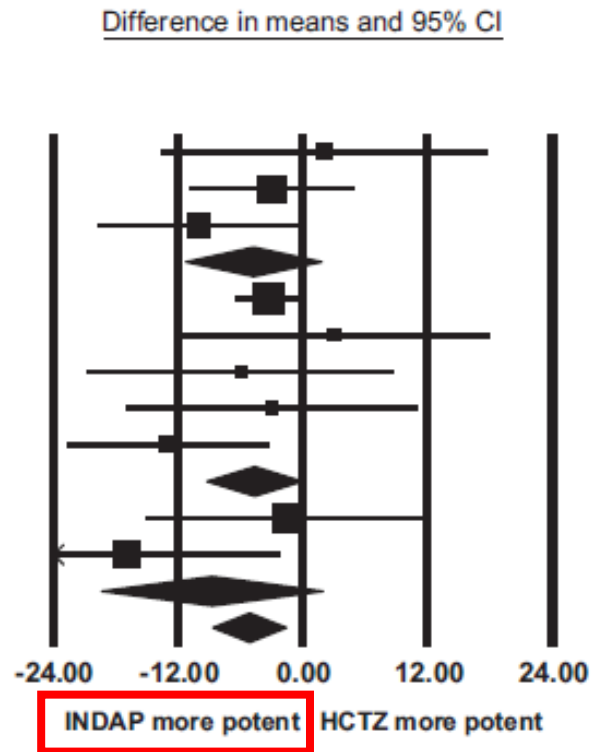
Pharmacological treatment

- Maximize diuretic therapy
 - Replace thiazide-type diuretics with chlorthalidone 12.5-25 mg qd or indapamide 1.25-2.5 mg qd
- Add spironolactone (25-50 mg qd) or equivalent dosage of eplerenone (25-50 mg BID) if eGFR \geq 45
- Use chlorthalidone or loop diuretics in patients with CKD stage 4 or greater

Při eGFR $<$ 30 ml/min/1,73m² → použít chlortalidon nebo furosemid (dávkování lépe 2x denně)

Indapamid účinnější než HCTZ

Group by Dose Level	Study name	Statistics for each study			
		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



Chlortalidon vs. HCHTZ

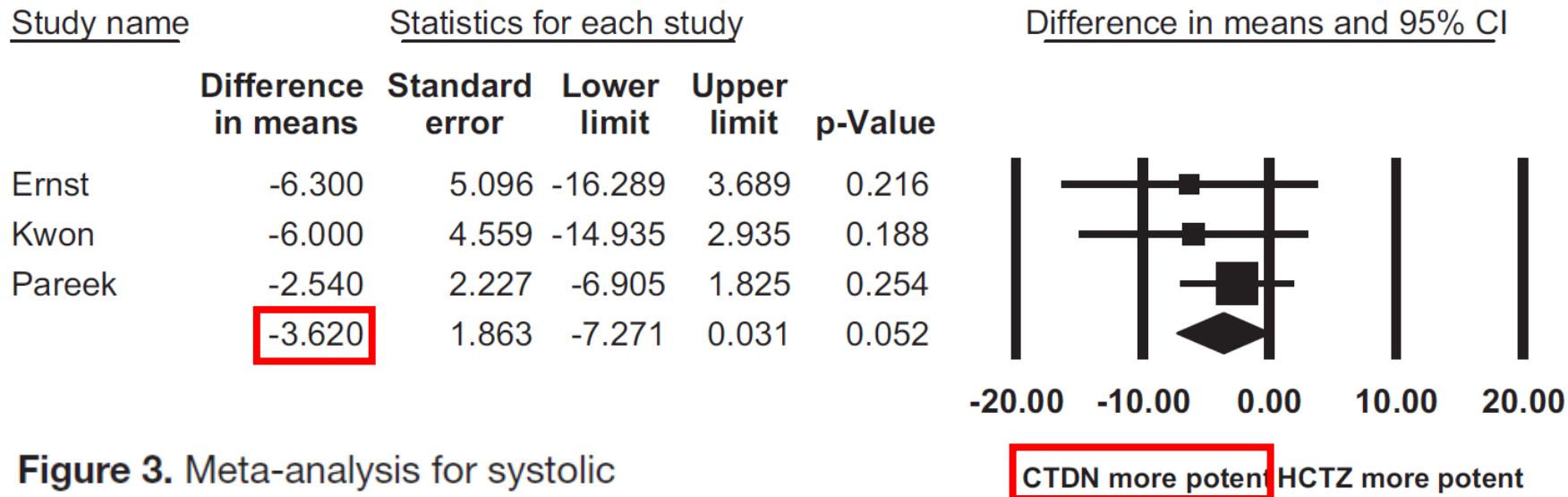
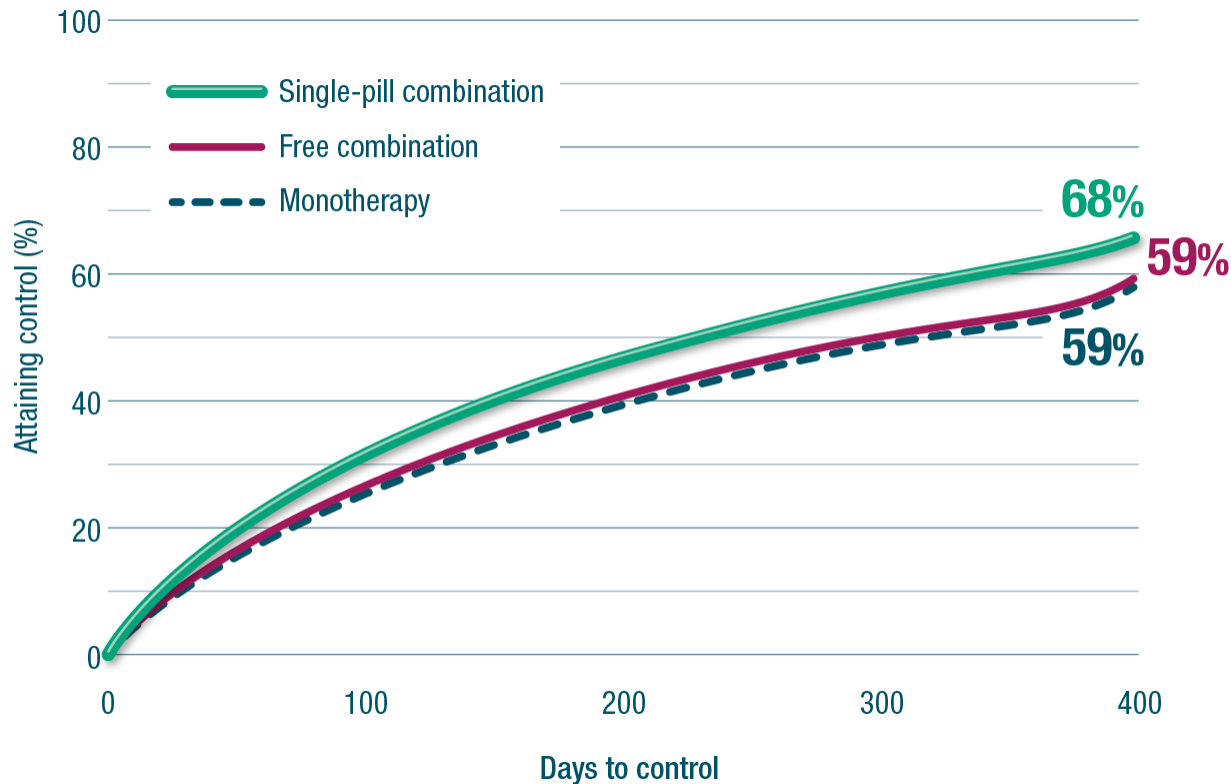


Figure 3. Meta-analysis for systolic blood pressure reduction comparing hydrochlorothiazide (HCTZ) and chlorthalidone (CTDN). $\tau=0$ and $I^2=0\%$,

Fixní kombinace vedou k lepší kontrole hypertenze



Egan BM et al. Hypertension. 2012;59:1124-1131.

Zjednodušení léčby fixními kombinacemi u rezistentní hypertenze

U 194 pacientů s rezistentní hypertenzí provedeno zjednodušení léčby s nasazením fixních kombinací

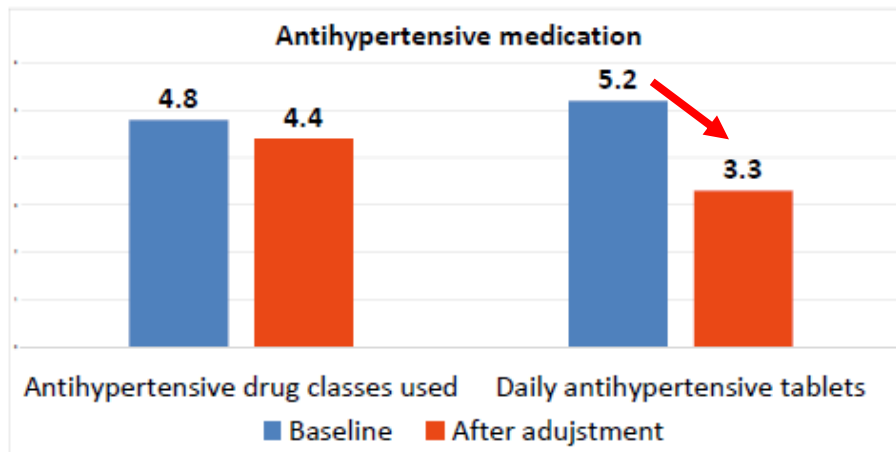


Figure 1: Change of number of antihypertensive drug classes and daily used antihypertensive tablets after simplification of medication in resistant hypertension

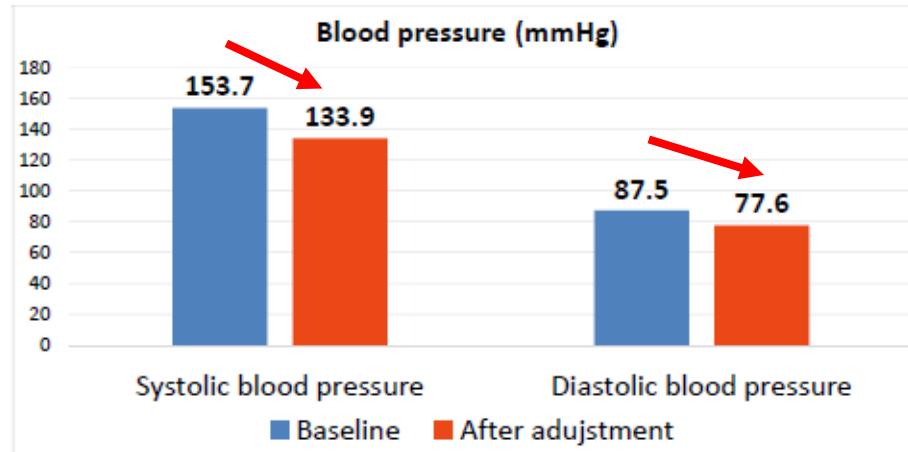
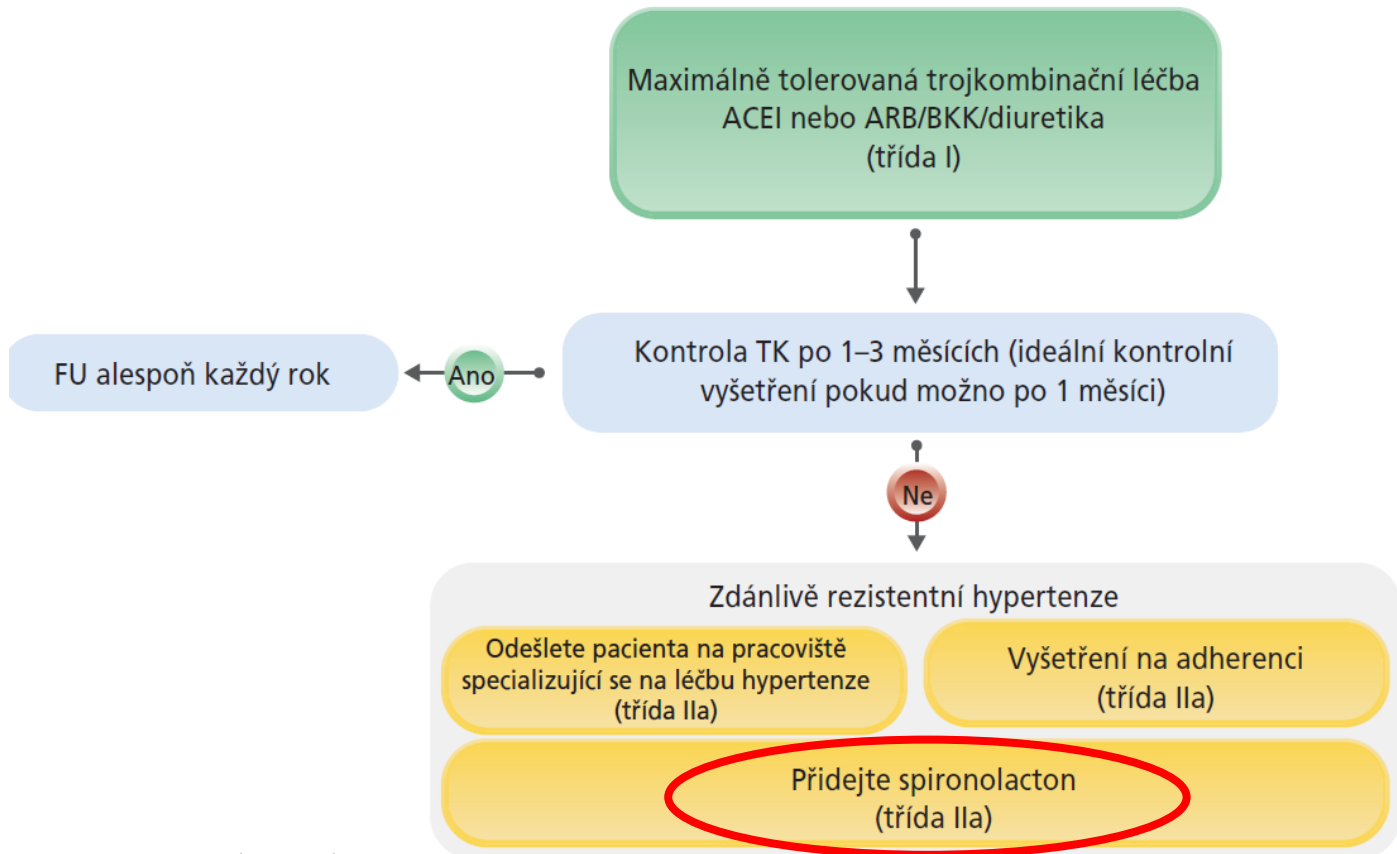
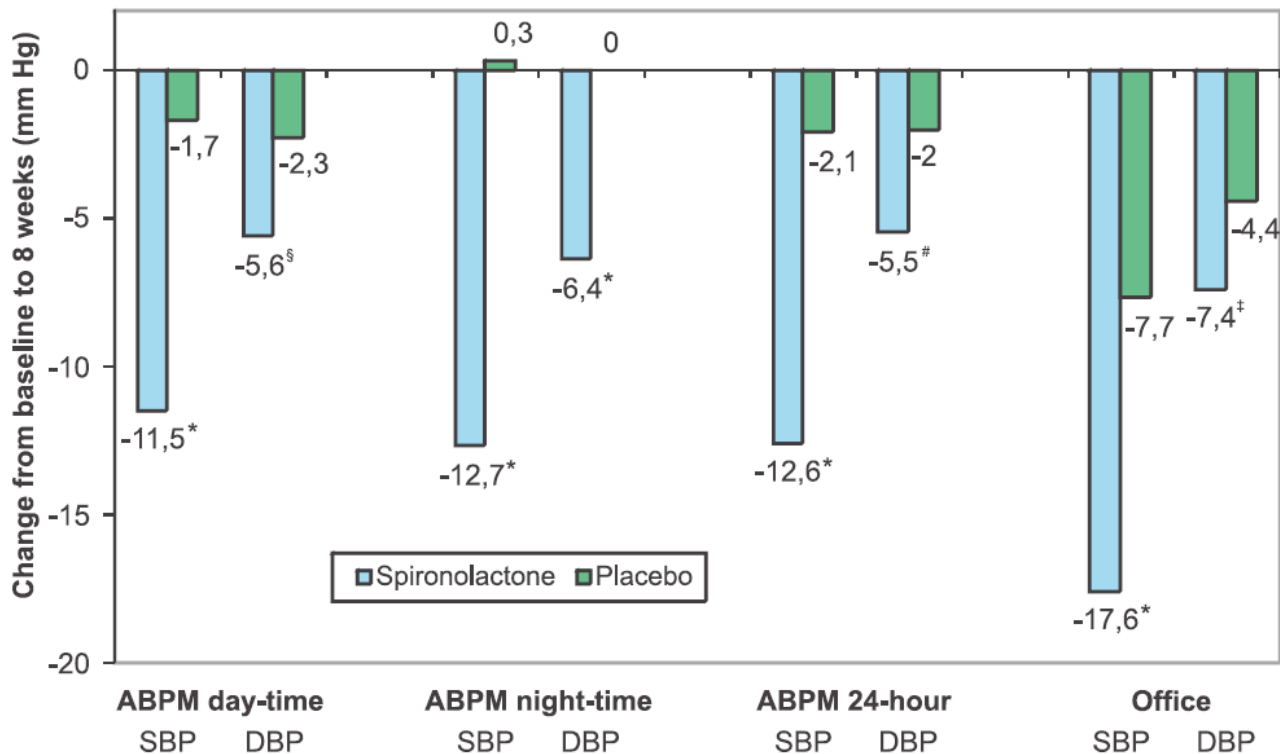


Figure 2: Change of systolic and diastolic blood pressure after simplification of medication in resistant hypertension

ESC 2024: Farmakoterapie rezistentní hypertenze

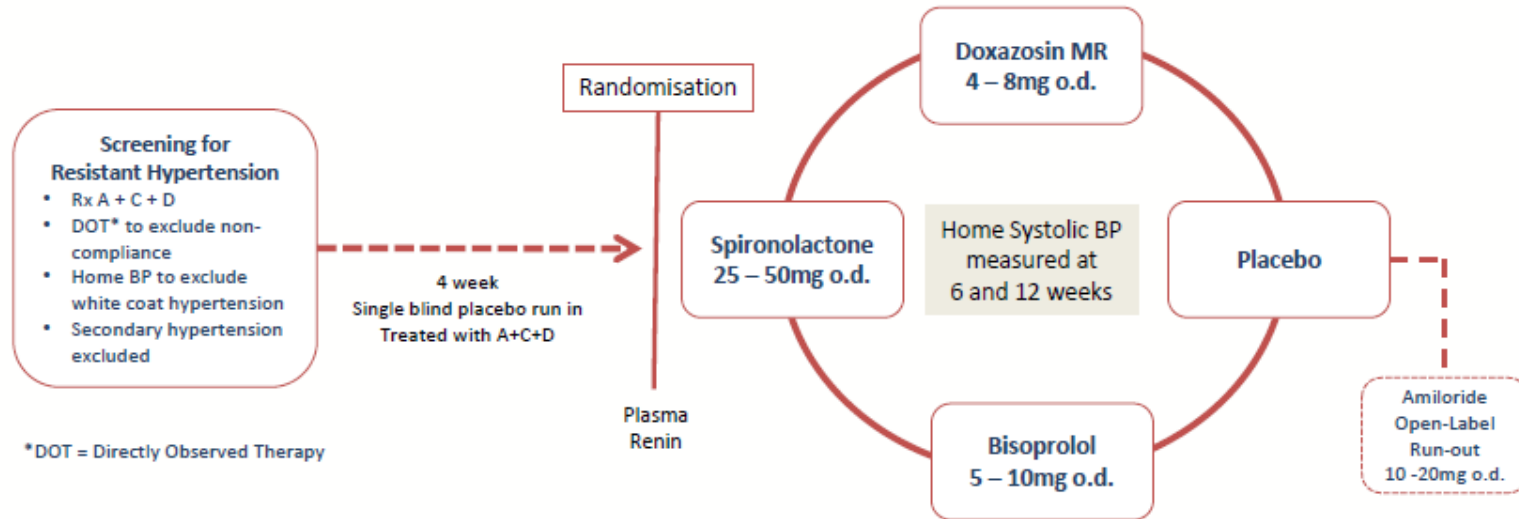


ASPIRANT: Pokles TK po 8 týdnech léčby spironolaktonem



PATHWAY-2 Study Design

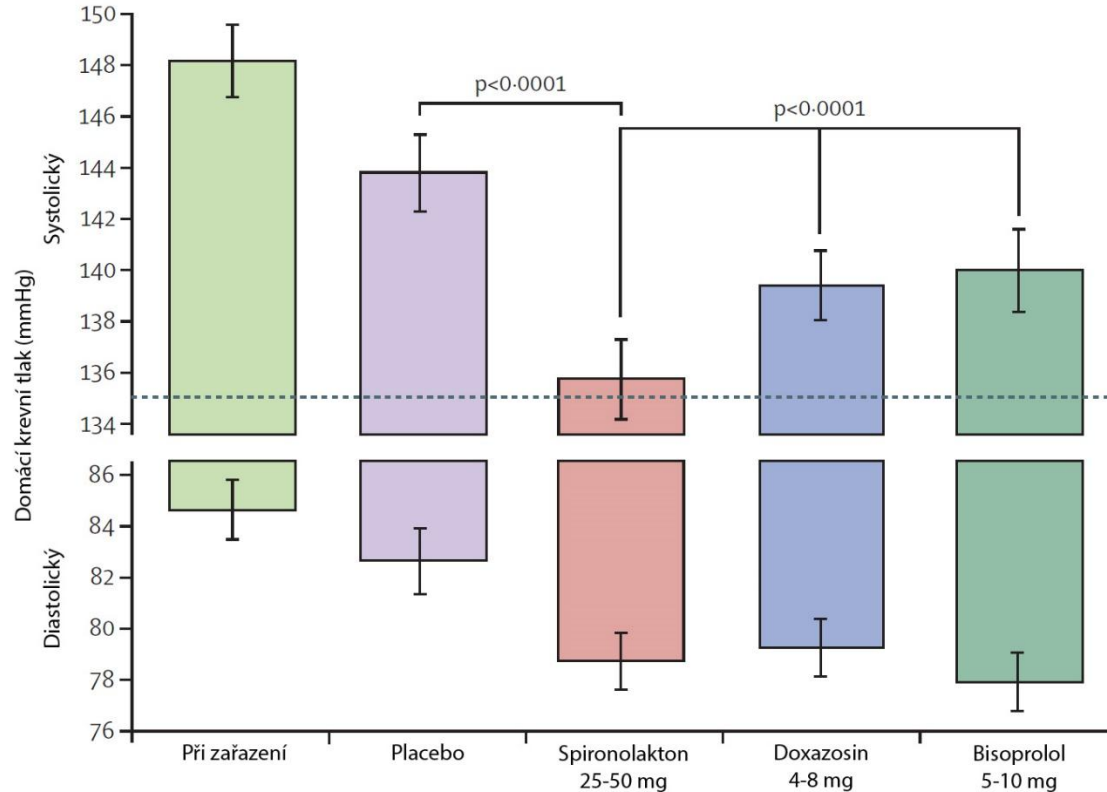
Double blind, Randomised, Placebo-Controlled, Cross-over Study



*DOT = Directly Observed Therapy

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

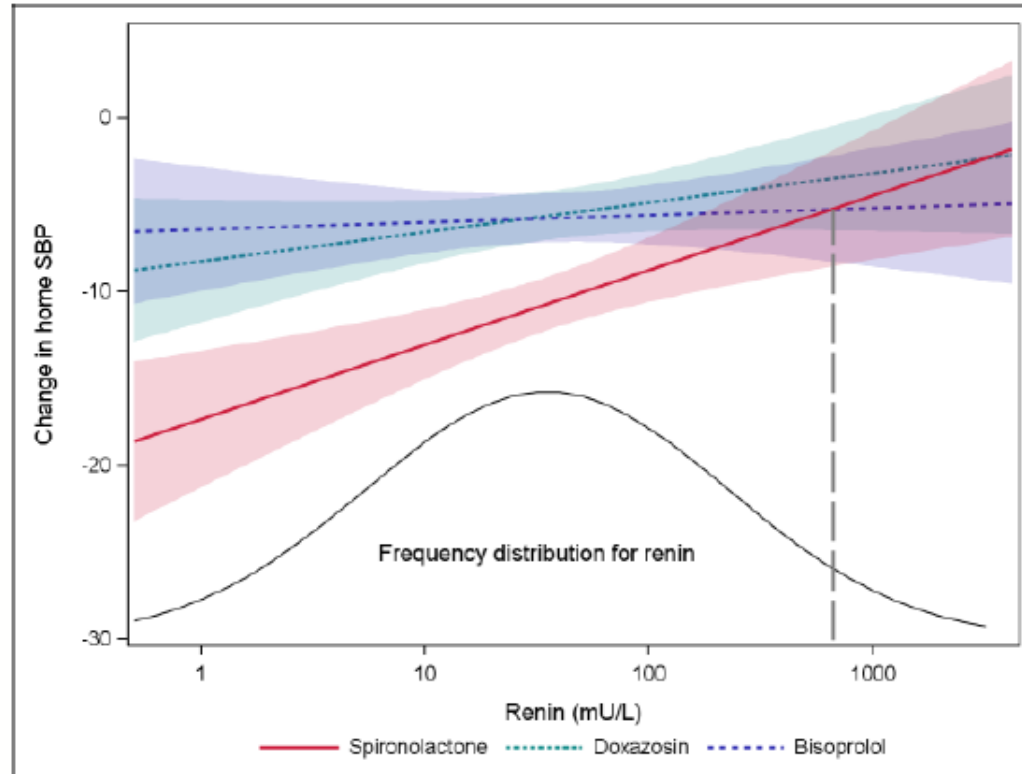
Primary Outcome



ASPIRANT: Predikce odpovědi na léčbu spironolaktonem

Baseline Parameter	Below median	Above median	p
Potassium (mmol/L)	≤ 4.10	> 4.10	
Systolic BP	-16.0 (-31.0; 12.0)	-9.0 (-31.0; 9.0)	0.024
Diastolic BP	-8.0 (-23.0; 5.0)	-3.0 (-17.0; 8.0)	0.045
Serum aldosterone (ng/L)	≤ 87	> 87	
Systolic BP	-14.0 (-36.0; 9.0)	-8.8 (-29.0; 12.0)	0.118
Diastolic BP	-5.3 (-25.0; 5.0)	-4.0 (-18.0; 7.6)	0.393
PRA (ng/mL/h)	≤ 0.44	> 0.44	
Systolic BP	-16.0 (-30.0; 9.0)	-11.9 (-36.0; 13.0)	0.113
Diastolic BP	-7.0 (-17.6; 5.9)	-5.0 (-25.0; 7.6)	0.189
ARR	≤ 17	> 17	
Systolic BP	-9.0 (-36.0; 13.0)	-17.0 (-30.0; 2.1)	0.013
Diastolic BP	-3.0 (-25.0; 8.0)	-8.0 (-18.0; 5.0)	0.037

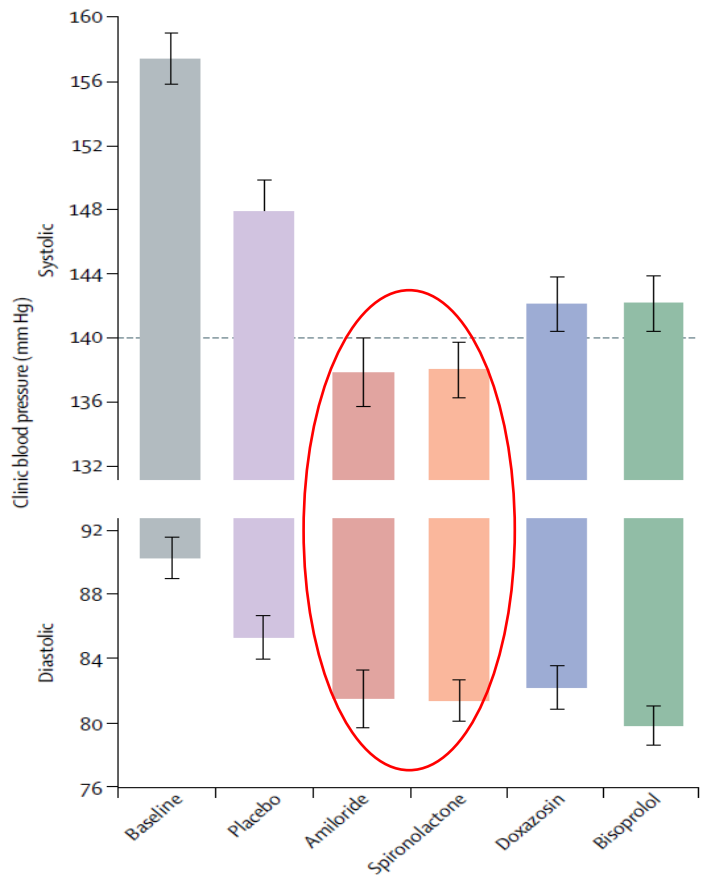
Renin Profile versus Drug Response



Rozhodování o volbě 4. antihypertenziva

Klinické a laboratorní charakteristiky svědčící pro vhodnost posílení diuretického režimu	Klinické a laboratorní charakteristiky svědčící pro vhodnost posílení inhibice sympatického nervového systému
vysoký příjem sodíku	vyšší klidová tepová frekvence
vysoká hmotnost pacienta, vyšší věk (> 60–62 let)	labilní nebo paroxysmální hypertenze
přítomnost otoků	tenzní, anxiózní pacient
chronické onemocnění ledvin	stavy provázené zvýšením tonu sympatiku (obstrukční spánková apnoe, alkoholismus...)
nízká plazmatická reninová aktivita (< 0,56–0,65 ng/ml/h), zvýšený poměr aldosteron/renin (ARR > 17 nebo > 30)	zvýšená plazmatická reninová aktivita (> 0,65–0,7 ng/ml/h)
nízká kalemie (< 4,1 mmol/l)	hyperkinetická cirkulace, zvýšený srdeční výdej

Amilorid u rezistentní hypertenze (PATHWAY-2)



Amiloride open-label
12-week run-out
(10-20 mg once per day)

Amilorid (10 mg 1x denně) snížil systolický TK v ordinaci o 20,4 mmHg (95% CI 18,3–22,5)
Spironolakton (25 mg 1x denně) o 18,3 mmHg (16,2–20,5)

Amilorid u rezistentní hypertenze

JAMA[®]

QUESTION In patients with resistant hypertension who are taking angiotensin receptor blockers, calcium channel blockers, and thiazides, is amiloride, a potassium-sparing diuretic, noninferior to spironolactone for lowering systolic blood pressure (SBP)?

CONCLUSION Amiloride was noninferior to spironolactone in lowering home-measured SBP, suggesting that it could be an effective alternative for treatment of resistant hypertension.

© AMA

POPULATION

35 Women
83 Men



Adults with a home SBP of ≥ 130 mm Hg after a 4-week run-in period with a fixed-dose triple medication combination

Median age: 55 years

LOCATION

14 Tertiary care hospitals in South Korea



INTERVENTION



118 Patients randomized
114 Patients analyzed



56

Amiloride
5 mg/d for 12 weeks
(5-10 mg)

58

Spironolactone
12.5 mg/d for 12 weeks
(12,5-25 mg)

PRIMARY OUTCOME

Between-group difference in mean home SBP change from baseline to week 12 (noninferiority margin of -4.4 mm Hg for the lower bound of the 90% CI)

FINDINGS

Mean SBP change

	Amiloride	Spironolactone
Mean change	-13.6 mm Hg	-14.7 mm Hg
Baseline	141.5 mm Hg	142.3 mm Hg
Week 12	128.0 mm Hg	127.6 mm Hg

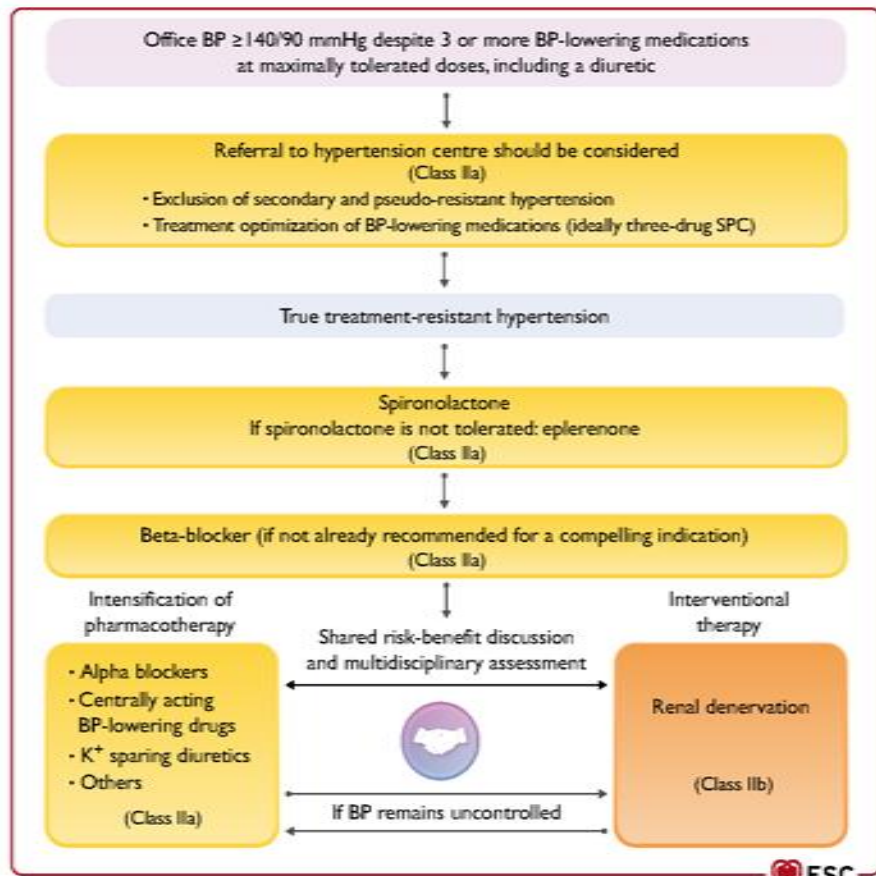
Amiloride was noninferior to spironolactone:

Between-group difference in SBP change, **-0.68 mm Hg** (90% CI, -3.50 to 2.14 mm Hg)

Lee CJ, Ihm SH, Shin DH, et al. Spironolactone vs amiloride for resistant hypertension: a randomized clinical trial. JAMA. Published online May 14, 2025. doi:10.1001/jama.2025.5129

Figure 22

Management of resistant hypertension



Přidání čtvrtého a pátého antihypertenziva

Jako čtvrté antihypertenzivum většinou bývá do kombinace rezistentnímu hypertonikovi přidán **spironolakton**, jako páté **betablokátor** (případně v opačném pořadí dle charakteristik a komorbidit daného pacienta)

Vhodnější se zdá používat betablokátory s vazodilatačními nebo α 1-lytickými účinky, např. nebivolol

Další antihypertenziva

Jako **šesté** antihypertenzivum zpravidla přidáváme **α 1-blokátor** doxazosin

Centrálně působící antihypertenziva (moxonidin, rilmenidin) mají v této indikaci malou účinnost

Velmi vzácně využíváme minoxidil – přímé vazodilatans, tbl. připravovány magistraliter v lékárně

Nežádoucí účinky spironolaktonu

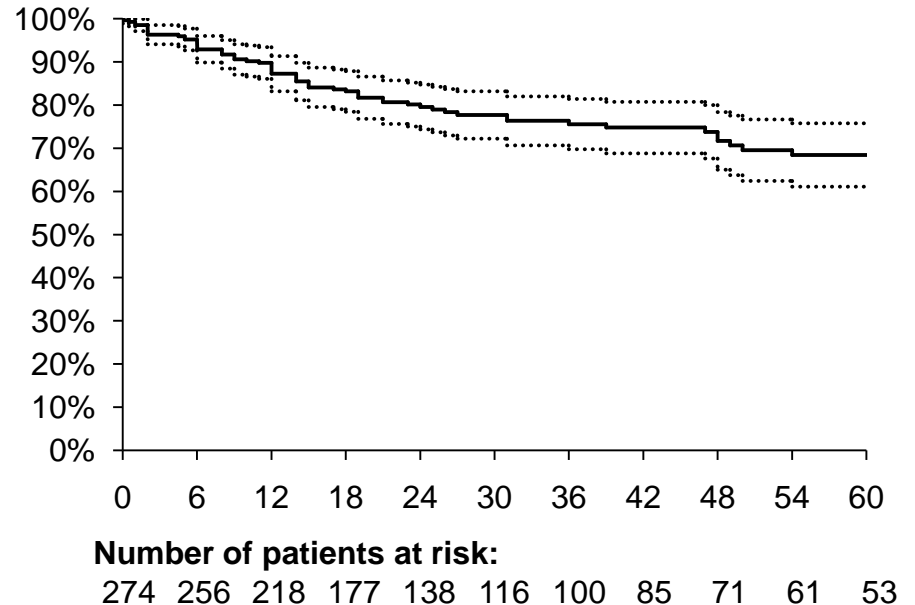
273 pacientů léčených spironolaktone
(Ø dávka 27,5 mg/den, sledování
průměrnou dobu 35 (± 29) měsíců)

Nežádoucí účinky se během sledování
vyskytly u 72 pacientů, tj. **26,3 %**

U 61 pacientů ze 72 (84,7 %) vedly
nežádoucí účinky k vysazení
spironolaktonu

Nejčastějšími nežádoucími účinky byla
gynekomastie (30,6%, pouze muži)
, hyperkalémie (30,6 %) a symptomatická
hypotenze (26,4 %)

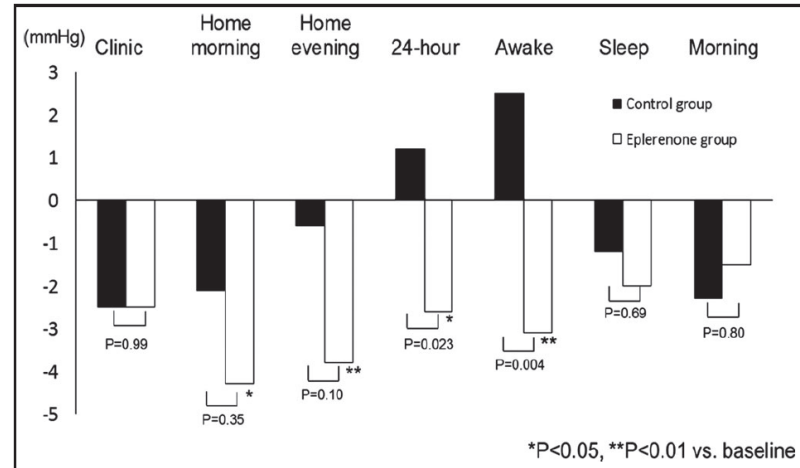
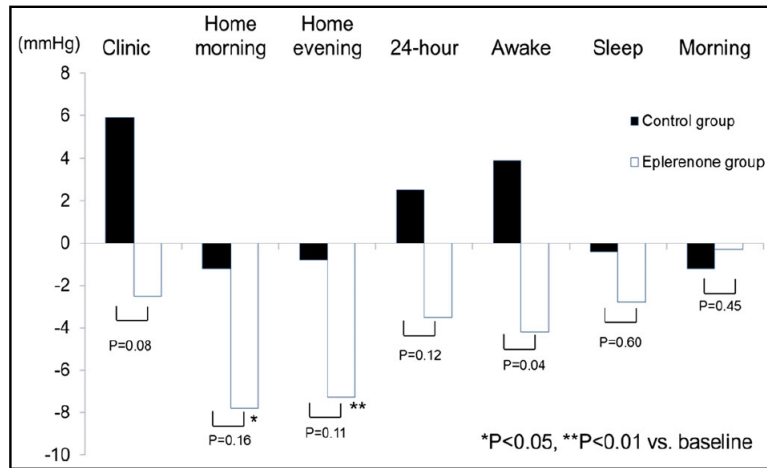
Figure 1. Kaplan-Meier estimate of adverse event-free survival
(without adverse effects of spironolactone)



Eplerenon

Při nesnášenlivosti spironolaktону nasazujeme eplerenon 50 mg 1x denně (je hrazen v terapii rezistentní hypertenze)

(v případě nedostatečného účinku navyšujeme na 100 mg/den)



Finerenon

Nepřímé srovnání finerenonu a spironolaktonu v ovlivnění sTK a kalémie u pacientů s CKD a rezistentní hypertenzí

Methods

FIDELITY-TRH
AMBER



CKD + T2D + TRH

Indirect comparison of a subgroup from the FIDELITY trial, matched to the AMBER trial eligibility criteria

Outcomes:

FIDELITY-TRH

At 4 months (~17 weeks)



Change from baseline in SBP



Serum [K⁺] ≥ 5.5 mmol/L

AMBER

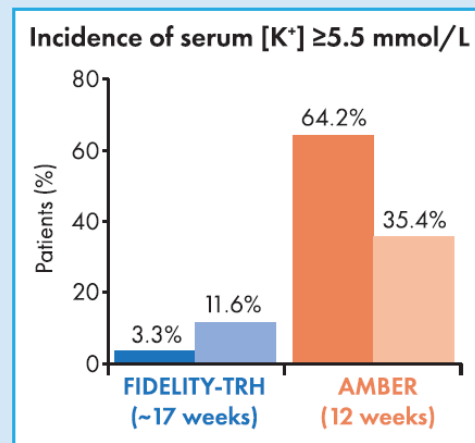
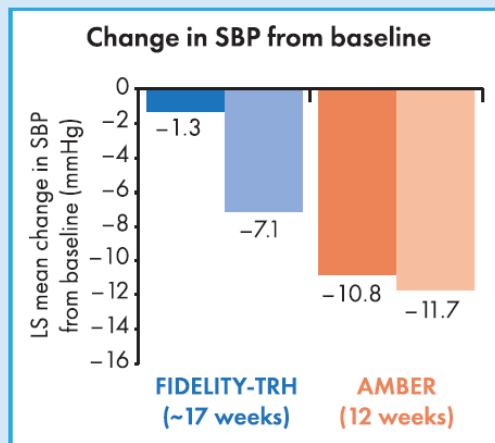
At 12 weeks



Hyperkalemia leading to treatment discontinuation

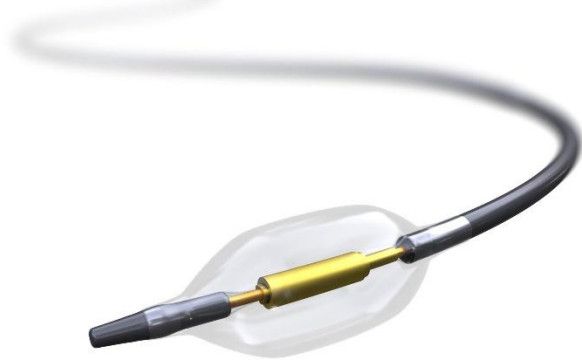
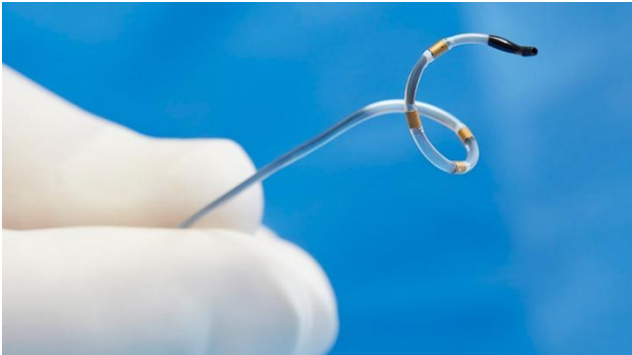
Results

Finerenone reduced SBP, although to a lesser extent than spironolactone with/without a K⁺-binding agent, and resulted in fewer instances of hyperkalemia (serum [K⁺] ≥ 5.5 mmol/L).



■ Placebo ■ Finerenone ■ Spironolactone + placebo ■ Spironolactone + patiomer

Renální denervace



Katetry 2. generace

Snižují dle metaanalýz systolický TK oproti placebo v ordinaci asi o 6-7 mmHg a při 24-hod. ABPM o 4 mmHg

Dobrá krátko- a střednědobá bezpečnost

3-leté výsledky renální denervace (Spyral)

Table 1

SPYRAL HTN-ON MED 3-Year efficacy and safety results.

Outcome	RDN (n = 184)	Sham (n = 113)	P-value
Office SBP change (mmHg)	-18.5	-11.7	0.0002
24-h ABPM SBP change (mmHg)	-14.0	-9.3	0.0028
BP control <140 mmHg (%)	47%	22%	-
Composite safety endpoint (%)	3.3%	2.7%	>0.99
Renal artery stenosis >70%	0%	0%	-

ABPM: ambulatory blood pressure monitoring; BP: blood pressure; SBP: systolic blood pressure. Data from Kandzari et al., TCT 2025.

Indikace renální denervace

ESC 2024:

Recommendations	Class ^a	Level ^b
To reduce BP, and if performed at a medium-to-high volume centre, catheter-based renal denervation may be considered for resistant hypertension patients who have BP that is uncontrolled despite a three BP-lowering drug combination (including a thiazide or thiazide-like diuretic), and who express a preference to undergo renal denervation after a shared risk-benefit discussion and multidisciplinary assessment. ^{564,566–568,586–590}	IIb	B
To reduce BP, and if performed at a medium-to-high volume centre, catheter-based renal denervation may be considered for patients with both increased CVD risk and uncontrolled hypertension on fewer than three drugs, if they express a preference to undergo renal denervation after a shared risk-benefit discussion and multidisciplinary assessment. ^{564,566–568,586–590}	IIb	A

AHA/ACC 2025:

Renal Denervation		
2b	B-R	4. In carefully selected patients with systolic and diastolic hypertension (office SBP 140-180 mm Hg and DBP \geq 90 mm Hg) and eGFR \geq 40 mL/min/1.73 m ² who have resistant hypertension despite optimal treatment, or intolerable side effects to additional antihypertensive drug therapy, renal denervation (RDN) may be reasonable as an adjunct treatment to BP medications and lifestyle modification to reduce BP. ^{12–14}

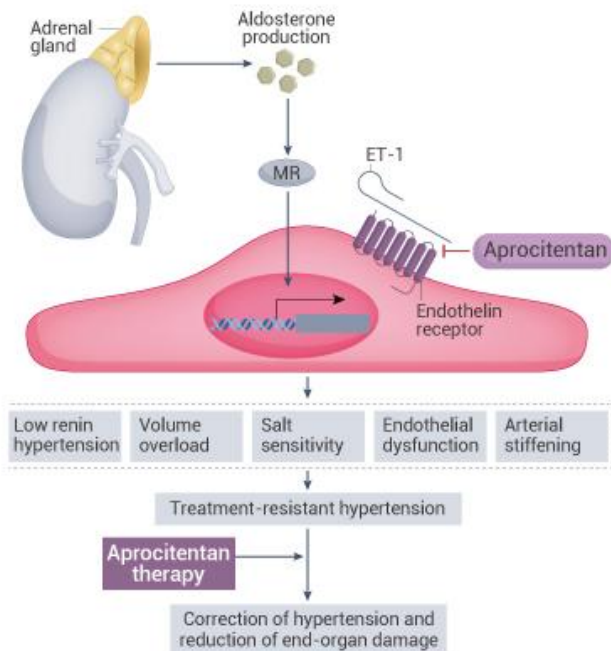
Úhrada v ČR od roku 2026:

Rezistentní hypertenze na min. 3-kombinaci ověřená ABPM, potvrzená plná adherence vyšetřením hladin léčiv, vyloučena sekundarita v některém z 8 hypertenzních center v ČR, <65 let, eGFR nad 40 ml/min/1,73m²

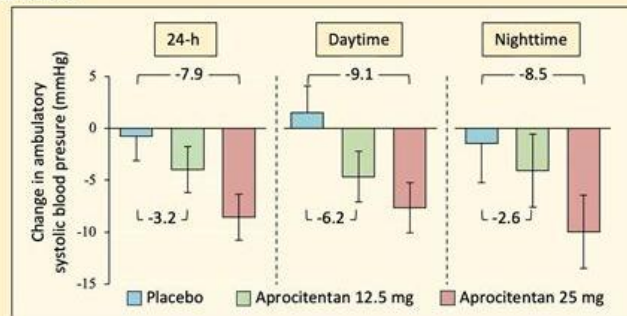
Aprocitentan

Aprocitentan

is a Dual ET-1 Antagonist for Hypertension Research



Part 1: Aprocitentan reduces daytime and nighttime ambulatory blood pressure at week 4



Part 2: The blood pressure lowering effect of aprocitentan is maintained

Part 3: Blood pressure increases with placebo and remains stable with aprocitentan

Black or African-Americans with resistant hypertension in PRECISION: n = 82

Aprocitentan – první nově schválené antihypertenzivum v EU i USA po 20 letech

Media Release
April 9, 2025

US FDA approves an updated label for TRYVIO (aprocitentan) removing the REMS requirement



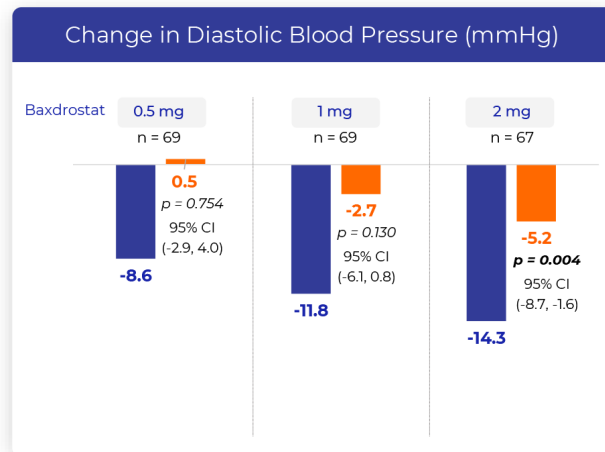
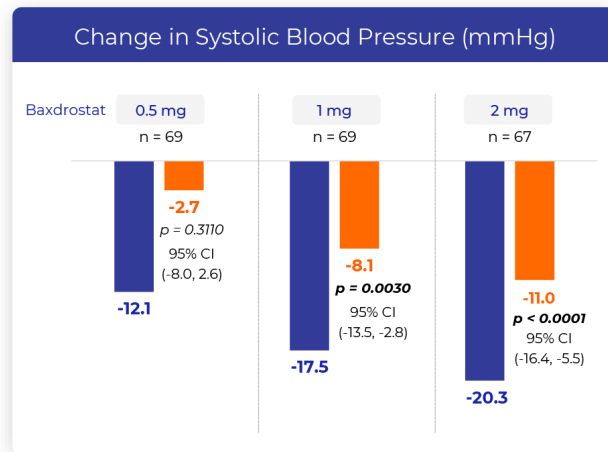
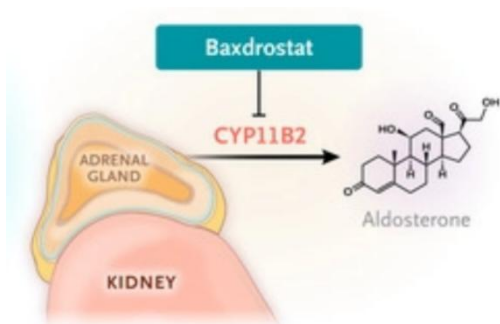
JERAYGOTM
aprocitentan

On June 27, 2024, the European Commission granted market authorization for JERAYGOTM (aprocitentan) for the treatment of resistant hypertension in adult patients in combination with at least three antihypertensive medicinal products. The recommended dose is 12.5 mg orally once daily. The dose can be increased to 25 mg once daily for patients tolerating the 12.5 mg dose and in need of tighter blood pressure (BP) control.

Inhibitory aldosteron syntázy: baxdrostat

Primary & Secondary Endpoints - Changes from Baseline SBP & DBP*

Statistically significant SBP reduction* of 11.0 mmHg at 2mg dose and 8.1 mmHg at 1mg dose



■ Absolute Change ■ Placebo Corrected Change

CINCOR

Statistically significant by one-sided p value of <0.05
* SBP primary and secondary endpoints are change in blood pressure vs placebo

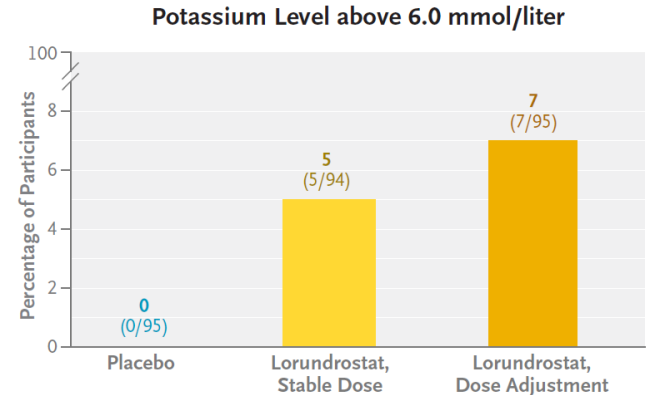
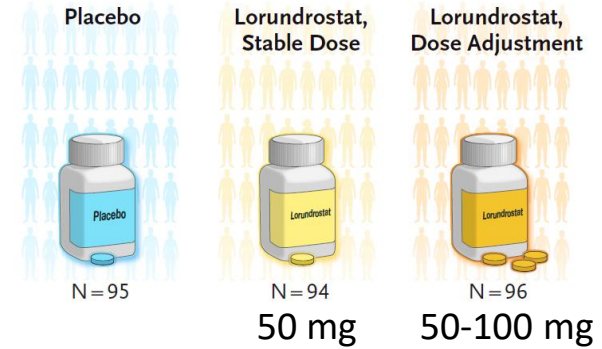
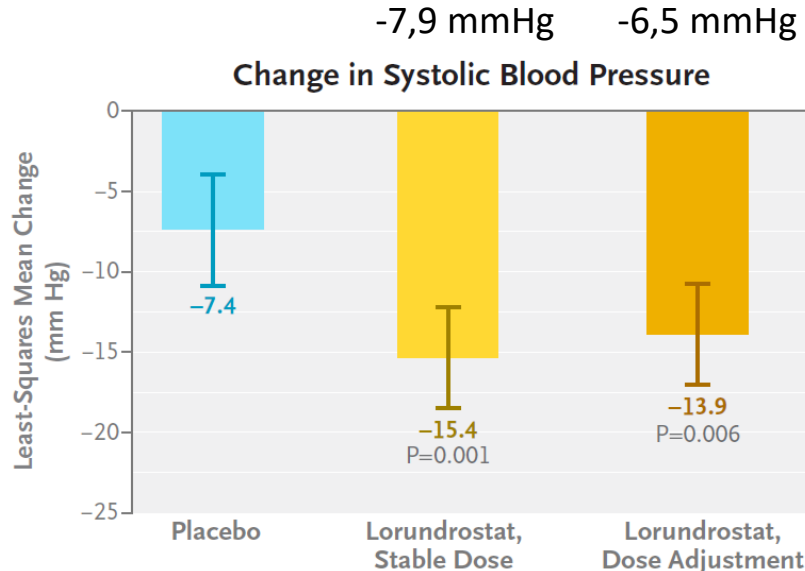
Lorundrostat

Studie Advance-HTN (2b)

285 pacientů, TK v ordinaci >140/90 mmHg při

2-5 kombinaci antihypertenziv

Hodnocen 24-hodinový ambulantní systTK po 12 týdnech



Závěry – léčba

Ve farmakoterapii rezistentní hypertenze je pro většinu pacientů vhodné použití fixní trojkombinace inhibitoru systému renin-angiotenzin (ACE-inhibitoru nebo sartanu) v kombinaci s dihydropyridinovým blokátorem kalciových kanálů a diuretikem - v maximálně tolerovaných dávkách

Je nutné podávání dostatečné dávky diuretika, vyvarovat se nízkých dávek HCHTZ

Závěry – léčba

Jako čtvrté antihypertenzivum zpravidla přidáváme spironolakton 25 mg denně

Při vzniku nežádoucích účinků spironolaktonu je alternativou eplerenon (50-100 mg denně), případně amilorid

Jako další antihypertenziva zpravidla přidáváme betablokátor a alfablokátor

Při ověřené adherenci a vyloučení sekundárních příčin lze u pacientů <65 let indikovat provedení renální denervace