

# Non-compliance pacientů s léčbou – častá příčina rezistentní hypertenze



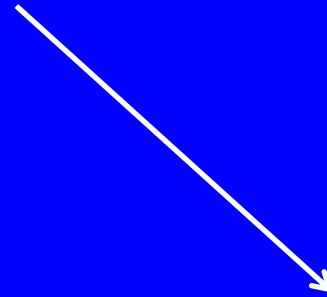
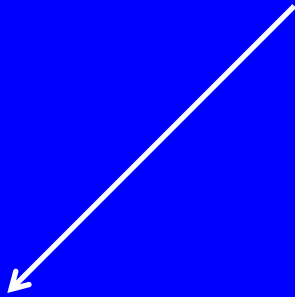
**B. Štrauch**

**III. interní klinika VFN a 1. LF UK Praha,  
Centrum pro výzkum diagnostiku a léčbu  
hypertenze VFN, KKVC**

# Příčiny rezistentní hypertenze

prevalence – 12-15%

De la Sierra et al., Hypertension 2011; 57:898-902  
Persell SD. Hypertension 2011; 57:1076–1080



**„pseudo“-rezistence**  
fenomén bílého pláště  
noncompliance pacienta

**skutečná rezistence**  
sekundární hypertenze  
(endokrinní hypertenze  
renovaskulární h.)

# Možnosti monitorace compliance

## prokazující požití léku

- stanovení přítomnosti antihypertenziv/metabolitů v moči („kvalita“)
- kvantitativní stanovení hladin antihypertenziv v séru
- kapalinovou chromatografií s tandemovou hmotnostní detekcí (LC-MS/MS)



# **Stanovení hladin antihypertenziv v séru LC-MS/MS - VFN**

## **Toxikologická laboratoř ÚSLT VFN a 1.LF UK:**

- **amlodipin, verapamil**
- **metoprolol, betaxolol, bisoprolol**
- **hydrochlorothiazid**
- **losartan, telmisartan**
- **doxazosin**
- **perindopril(át), ramipril(át)**
- **rilmenidin**
- **urapidil**
- **kvalitativně kanrenoát (metabolit spironolaktonu), furosemid**
- **v plánu nitrendipin, indapamid**
- **po zaběhu nového přístroje v plánu pak doplnění všech běžných antihypertenziv**

# Prevalence noncompliance - naše data

Original Article

Journal of Hypertension 2013, 31:2455–2461

Precise assessment of noncompliance with the antihypertensive therapy in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis

Branislav Štrauch<sup>a</sup>, Ondřej Petrák<sup>a</sup>, Tomáš Zelinka<sup>a</sup>, Ján Rosa<sup>a</sup>, Zuzana Čomlácová<sup>a</sup>, Tomáš Indra<sup>a</sup>, Lukáš Chytil<sup>b</sup>, Věra Marešová<sup>b</sup>, Ivana Kurcová<sup>b</sup>, Robert Holaj<sup>a</sup>, Dan V Jiří Widimský Jr.<sup>a</sup>

**TABLE 1. Basic characteristics and drug treatment of the studied patients – comparison between the subgroups**

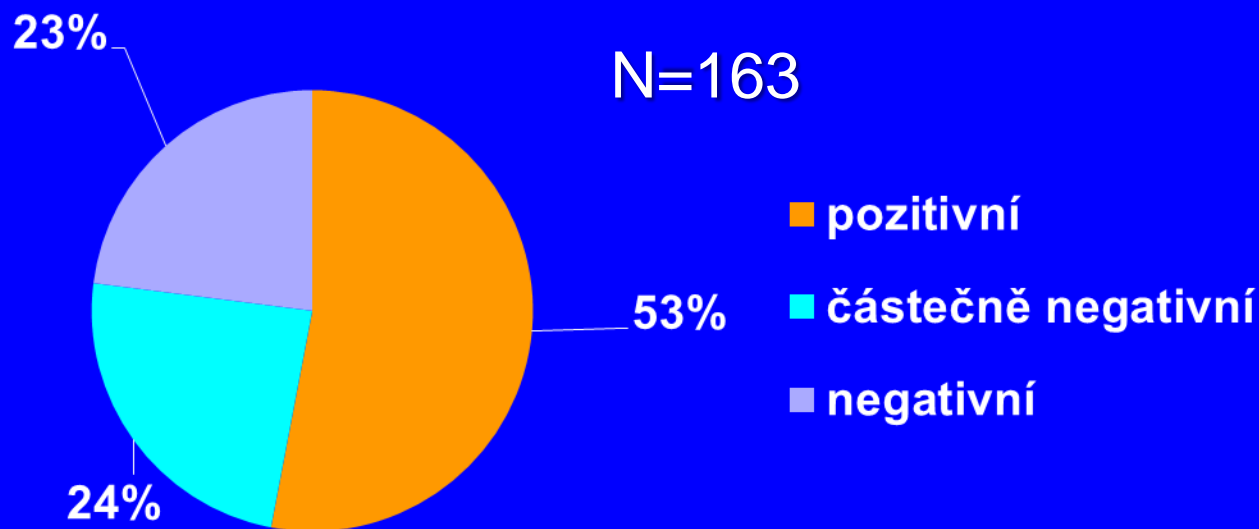
	Out-patients	In-patients
Number of patients (males)	163 (92)	176 (103)
Age (years)	54 ± 12	52 ± 11*
SBP (mmHg)	175 ± 26	168 ± 25*
DBP (mmHg)	100 ± 18	101 ± 15
Heart rate (min <sup>-1</sup> )	77 ± 14	82 ± 13***
24h SBP (mmHg)	156 ± 15	147 ± 18
24h DBP (mmHg)	91 ± 14	87 ± 12
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	32.3 ± 5.6	32 ± 7
Disability pension or long-lasting sick leave (%)	46 (28%)	56 (32%)
Higher education (%)	51 (31%)	70 (40%)
Smokers (%)	51 (31%)	47 (27%)
Number of prescribed drugs	5.2 ± 1.3	2.5 ± 1.4***
Number of analyzed drugs	3.5 ± 1.2	2.2 ± 1.0***
% analyzed drugs	69 ± 21%	93 ± 17%***

\**P* < 0.05.

\*\**P* < 0.01.

\*\*\**P* < 0.001. Values are means ± SD. Higher education = secondary school, college or university degree. BP, blood pressure.

# Výsledky stanovení antihypertenziv v séru v naší praxi u ambulantních pacientů s rezistentní hypertenzí



# Vztah pracovní anamnézy a compliance – účelové jednání?

TABLE 3. Working status and compliance to the antihypertensive treatment (outpatients)

	Not working	Working
Number of patients (men)	46 (26)	117 (66)
Higher education № (%)	8 (17.4%)	43 (36.8%)*
Smoker № (%)	17 (37.0%)	33 (28.2%)
Age (years)	51.8 ± 7.9	55.4 ± 12.9
SBP (mmHg)	183 ± 26**	171.7 ± 25.2
DBP (mmHg)	105 ± 17**	97.0 ± 17.9
Heart rate (min <sup>-1</sup> )	80 ± 12	76.2 ± 14.2
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	32 ± 6	32.3 ± 5.5
№ positive drugs	1.1 ± 1.4	2.7 ± 1.5***
Compliance	33 ± 40%	78.0 ± 36%***
Fully compliant	8 (17.4%)	78 (66.7%)***

Not working status = disability pension or long-term sick leave. Higher education = secondary school, college or university degree.

\* $P < 0.05$ .

\*\* $P < 0.01$ .

\*\*\* $P < 0.001$ ; BP, blood pressure. Values are means ± SD.

**Table 1. Demographic and Clinical Characteristics by Population**

Phenotype	United Kingdom	Czech Republic
No. of patients	676	672
Age, y	55.8 (14.6)	54.4 (11.6)
Men	328 (48.5%)	393 (58.5%)
No. of medications prescribed		
Total number	4 (3–5)	3 (2–4)
1	59 (8.7%)	20 (3%)
2	86 (12.7%)	254 (37.8%)
3	128 (18.9%)	177 (26.3%)
4	191 (28.3%)	137 (20.4%)
5	130 (19.2%)	61 (9.1%)
6+	82 (12.1%)	23 (3.4%)
No. of medications detected		
Total number	3 (1–4)	2 (2–3)
0	98 (14.5%)	81 (12.1%)
1	102 (15.1%)	72 (10.7%)
2	129 (19.1%)	246 (36.6%)
3	118 (17.5%)	144 (21.4%)
4	132 (19.5%)	91 (13.5%)
5+	97 (14.3%)	38 (5.7%)
Any nonadherence	281 (41.6%)	212 (31.5%)
Partial nonadherence	183 (27.1%)	131 (19.5%)
Total nonadherence	98 (14.5%)	81 (12.1%)
Total adherence	395 (58.4%)	460 (68.5%)

# Rizikové faktory noncompliance u léčby hypertenze

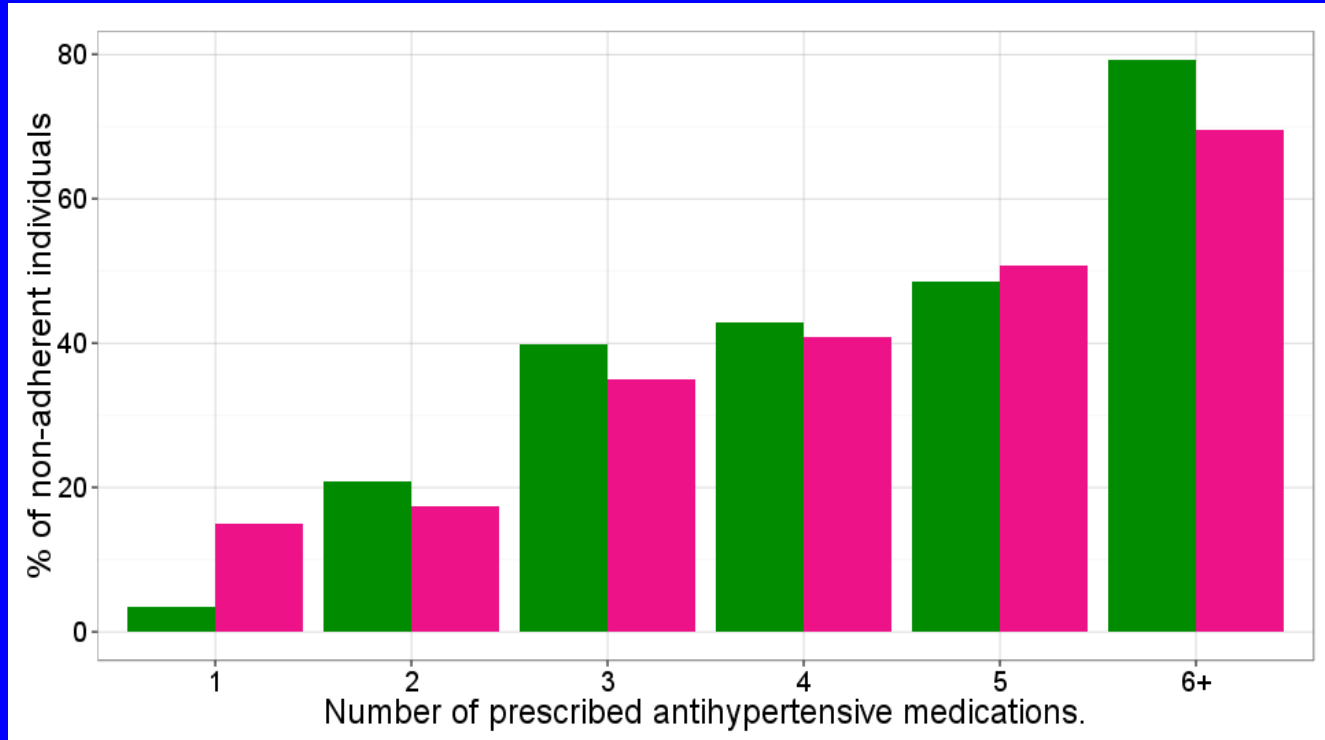
**Table 2. Clinical Predictors of Nonadherence to Antihypertensive Treatment**

Phenotype	United Kingdom		Czech Republic	
	Adjusted OR (95% CI)	<i>P</i> Value	Adjusted OR (95% CI)	<i>P</i> Value
Age	0.67 (0.59–0.77)	<0.001	0.69 (0.59–0.80)	<0.001
Women	1.65 (1.16–2.33)	0.005	1.55 (1.09–2.20)	0.014
No. of med.	1.85 (1.58–2.16)	<0.001	1.77 (1.47–2.12)	<0.001
Prescribed diuretics	1.65 (1.01–2.70)	0.047	1.18 (0.76–1.83)	0.457

Data are ORs with respective 95% CIs and levels of statistical significance (*P* value) from adjusted logistic regression models. CI indicates confidence interval; No. of med., total number of prescribed antihypertensive medications; and OR, odds ratio.



# Vztah riziko noncompliance – počet léků



- Riziko stoupá o 75% s každým dalším přidaným lékem (zelená UK, růžová CZ)

Gupta, Štrauch et al., Hypertension 2017, accepted

# Kazuistika 1

- ♀ V. M. \*1967  
odeslána do centra pro hypertenzi internistkou k  
vyloučení sekundární etiologie pro rezistentní  
hypertenzi

## Osobní anaméza:

- Hypertenze od 20 let věku
- Těžké astma bronchiale
- DM 2 typu na PAD + inzulinu , hypercholesterolémie  
na dietě

PSA: dříve učitelka, nyní v **invalidním důchodu** pro  
těžké astma

# Léčba hypertenze

- Kombinace 8 antihypertenziv:
- Candesartan/hydrochlorothiazid 32/12,5mg/d
- **spironolakton 250mg/d (!)**
- Rilmenidin 0-0-1,
- Moxonidin 0,4 1-0-0,
- Doxazosin 4mg 0-0-1,
- **Bisoprolol 5mg 0-1-0**
- **Verapamil SR 240mg 1-0-1/2**
- 
- Přes tuto medikaci byl TK v amb. pro hypertenzi **148/109mmHg**  
a klidová SF **120/min.**
- Pacientka potvrdila, že léky užívá pravidelně.....
- Byly nabrány s jejím souhlasem hladiny  
antihypertenziv.....

# Výsledky toxikologie:

## LC/MS/MS :

- **Bisoprolol negativní**
- **Doxazosin negativní**
- **Hydrochlorothiazid negativní**
- **Rilmenidin negativní**
- **Verapamil negativní**
- **Canrenon (metabolit spironolaktonu) negativní**
- **Odesílající internistka informována o výsledcích a byla nemile překvapena.....**

# Shrnutí kazuistiky 1

- Zřejmě dlouhodobá nespolupráce pacientky vedla zoufalého lékaře k opakovanému posilování terapie až do nevhodné „překombinace“
- Doporučeno edukovat pacientku a na úvod doporučit výrazně redukovanou kombinaci (Verapamil SR 240 1-0-0 Candesartan/HCHT 32/12,5 1-0-0)

# Kazuistika 2 - ♀ V. M. \*1972

- Art. hypertenze od r. 2003, v posledních měsících rezistentní, ale i výrazná variabilita hodnoty TK od 170/120mmHg, s poklesy na 80/40 se slabostí
- Odeslána internistou k vyloučení sek. hypertenze –feochromocytomu
- OA: Depresivní syndrom
- Dyslipidémie-statin
- Nikotinismus 10-15 cig/denně
- Abuzus pervitinu 1999-2001
- Obj. nález vstupně: TK 155/105mmHg na obou HK, P 78/min, BMI 36,6kg/m<sup>2</sup>

# Antihypertenzní léčba

- **Betaxolol 20mg tbl. 1/2-1/2-0,**
- **Moxonidin 0,2 1-0-0,**
- **Hydrochlorothiazid 25mg tbl. 1-0-0,**
- **Losartan 100mg tbl. 1-0-0,**
- **Verospiron 25mg tbl. 1-0-0,**
- **Tensiomin 25mg ad hoc**

# Endokrinní hypertenze?

- Aldosteron: 102,0ng/l, Renin (přímý): 0,57ng/l, ALD/REN: 17,89 – aldosteron v normě, suprese reninu při terapii BB
- TSH: 2,56 UI
- Kortizol ranní: 575nmol/l;
- Kortizol po dexamethazonu 21nmol/l,
- Kortizol volný v moči/24h: 66,4nmol/d
- 
- Plazma: Metanefrin: 0,096, Normetanefrin: 0,298 nmol/l – normální
- .....nejspíše esenciální hypertenze



# Vývoj TK během hospitalizace

- Léky podávány pod dohledem sestry
- První 2 dny – nedostatečná kontrola hypertenze- přidán lercanidipin 10mg 1xd
- 4. den epizoda slabosti až kolapsový stav s TK 70/50...

# Toxikologie antihypertenziv při přijetí

- **Betaxolol v séru: 38,8 ng/ml. Terapeutické rozmezí 5 - 50 ng/ml.**
- **Hydrochlorothiazid negativní**
- **Losartan v séru negativní**
- **Canrenon (metabolit spironolaktonu) negativní**
- **Pacientka přiznala, že kromě betaxololu ostatní medikaci v poslední době neužívala**

# Závěr

- **Obě kazuistiky byly typickým příkladem klinického obrazu non-compliantního pacienta**
- **Stanovení hladin antihypertenziv bylo rozhodujícím vyšetřením v dif. dg. rezistentní hypertenze**
- **Lze omezit nákladné vyšetřování sekundární hypertenze**
- **Noncompliantní patienti mají zvýšené riziko komplikací nejen při vysokých hodnotách TK, ale je tam i riziko těžké hypotenze po náhlém užití celé kombinace léků**
- **Kromě zvýšeného TK nás může vést k podezření na noncompliance i chybění některých typických nálezů jako například přítomnost tachykardie i přes terapii betablokátozem nebo absence otoků DK při terapii blokátorem kalciového kanálu**

**Děkuji Vám za pozornost**

