



Subklinické orgánové poškození u non-compliantních nemocných

Robert Holaj, Branislav ŠTRAUCH^a, Ondřej PETRÁK^a,
Ján ROSA^a, Tomáš ZELINKA^a, Zuzana KRÁTKÁ^a, Tomáš
INDRA^a, Věra MAREŠOVÁ^b, Jiří WIDIMSKÝ Jr.^a

- a) Centrum pro výzkum, diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze,
3. interní klinika - klinika endokrinologie a metabolismu,
b) Toxikologická laboratoř, Ústav soudního lékařství a toxikologie
Komplexní kardiovaskulární centrum VFN a 1.LF UK, Praha



*XXVI. výroční sjezd České kardiologické společnosti,
Brno, 9. 5. 2018*





Rezistentní hypertenze - příčiny

- **non-compliance pacienta**
- **sekundární hypertenze**
- **neoptimální kombinace**
- **absence diuretik ve 3- a více kombinaci**
- **obezita**
- **alkoholismus**
- **fenomén bílého pláště**
- **tzv. „true rezistentní“ hypertenze**



Možné příčiny non-compliance

- nevhodná kombinační léčba hypertenze,
- dávkování vícekrát denně, polypragmázie
- intolerance některých antihypertenziv
- nižší vzdělání
- nedostatečné informace o hypertenzi
- neuvědomění si rizika komplikací i přes poučení
- účelové jednání – při trvající hypertenzi invalidní důchod, dlouhodobá pracovní neschopnost

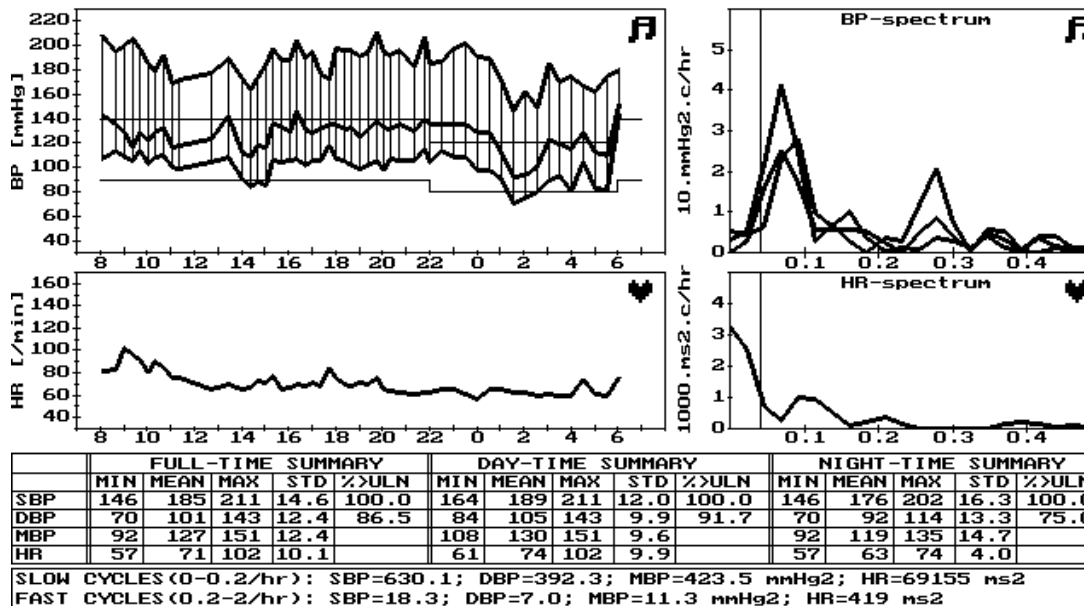


Možné příčiny non-compliance

	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 ⁻¹)	80 ± 12	76.2 ± 14.2
BMI (kg/m ²)	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%***)

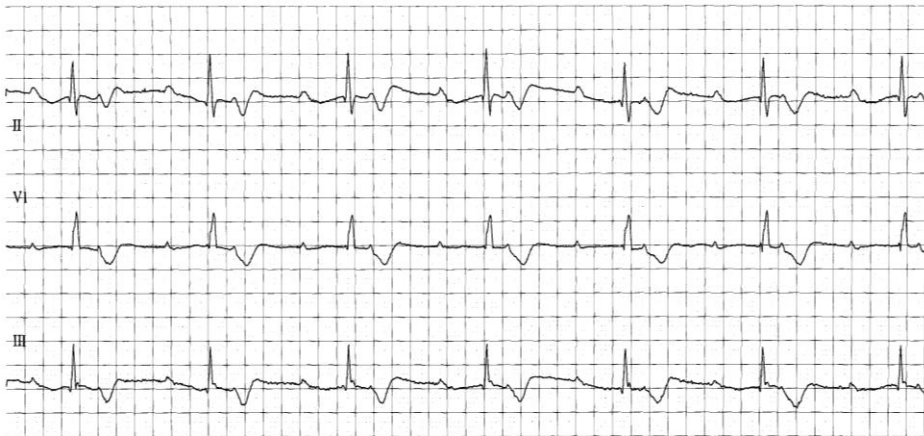
Monitorace non-compliance

- dotazníkové metody (self-reporting)
- počítání tablet
- elektronická kontrola užívání tablet (mikroprocesory v balení léků)
- 24-hodinové monitorování TK



Monitorace non-compliance

- některé chybějící „nežádoucí“ klinické efekty:
bradykardie při BB otoky při ca-blokátorech



Kociánová E at al. Blood Press 2017;26:311-318

- stanovení přítomnosti antihypertenziv nebo jejich metabolitů v moči
- kvantitativní stanovení hladin antihypertenziv v séru

Kapalinová chromatografie s tandemovou hmotnostní detekcí

vysoce senzitivní
a specifická metoda



ANTIHYPERTENZIVA A HYPOLIPIDEMIKA

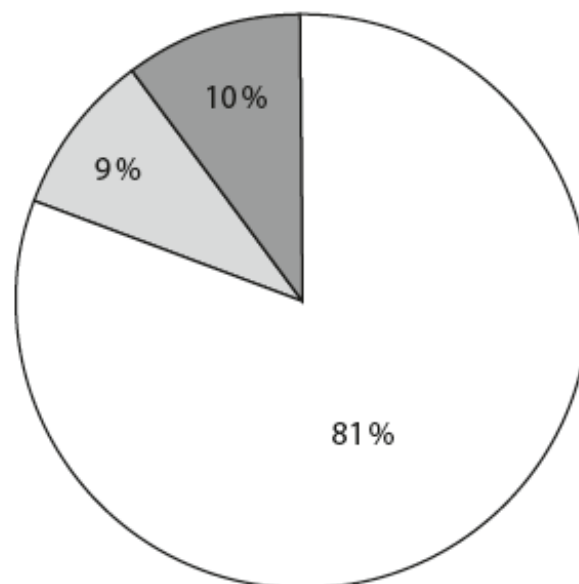
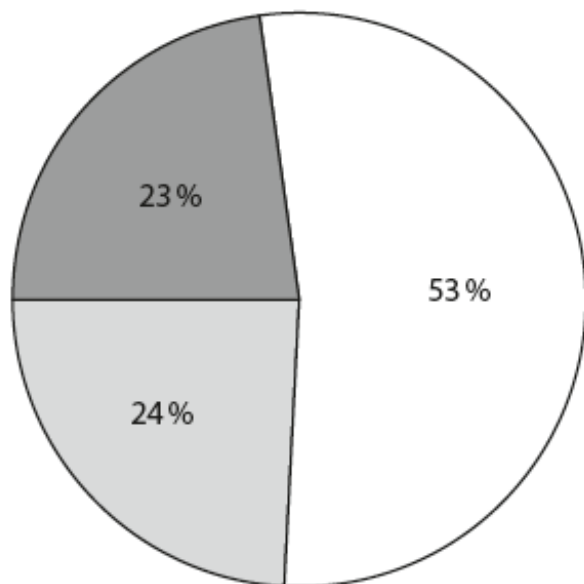
VYŠETŘENÍ HLADIN V KRVÍ

Dostupnost rutina 1x týdně, statim Po-Pá do 14 hod

LÉČIVO	Farmakoskupina	Poznámka	Minimum séra [ml]
AMILORID	diuretikum	Pouze průkaz	0,3
AMLODIPIN	Ca blokátor		1,5
ATORVASTATIN	hypolipidikum		1,5
BETAXOLOL	betablokátor		0,8
BISOPROLOL	betablokátor		0,8
candesartan	antag.angiotensinu	V plánu	
DOXAZOSIN	alfa1blokátor		0,3
EZETIMIB	hypolipidikum		1,5
felodipin	Ca blokátor	V plánu	
FUROSEMID	diuretikum	Pouze průkaz	0,3
HCHLOROTHIAZID	diuretikum		0,8
CHLORTALIDON	diuretikum	Pouze průkaz	0,3
INDAPAMID	diuretikum		0,8
lisinopril	ACE inhibitor	V plánu	
LOSARTAN	antag.angiotensinu		0,8
METOPROLOL	betablokátor		1,5
nebivolol	betablokátor	V plánu	
NITRENDIPIN	Ca blokátor		1,5
PERINDOPRILÁT	ACE inhibitor		1,5
RAMIPRILÁT	ACE inhibitor		1,5
RILMENIDIN	imidazol agonista		1,5
ROSUVASTATIN	hypolipidikum		1,5
SPIRONOLACTON + M	diuretikum		0,3
TELMISARTAN	antag.angiotensinu		1,5
trandolaprilát	ACE inhibitor	V plánu	
URAPIDIL	alfa1blok+ agonista 5-HT1		0,8
valsartan	antag.angiotensinu	V plánu	
VERAPAMIL	Ca blokátor		0,3

Výsledky stanovení hladin antihypertenziv

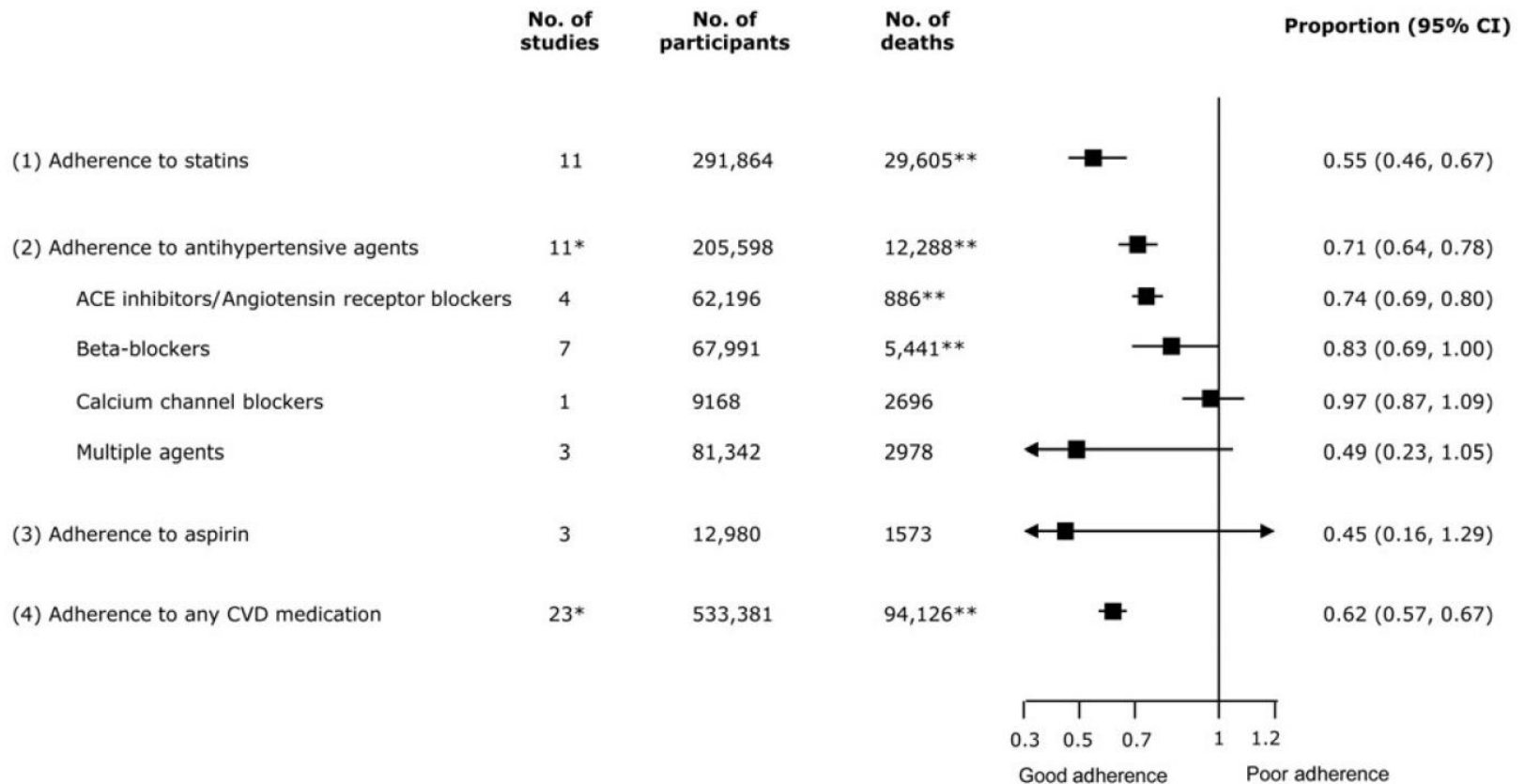
u 163 ambulantních a 176 hospitalizovaných nemocných
s rezistentní hypertenzí



- 100% compliance
- ▒ částečná noncompliance
- úplná noncompliance



Relativní riziko úmrtí při nízké adhezenci k lékům v rámci sekundární prevence ICHS





Pracovní hypotéza

**Budou mít nemocní s prokázanou non-compliance
více kardiovaskulárních komplikací
než-li nemocní s „true“ rezistentní hypertenzí?**

Manifestní kardiovaskulární a renální onemocnění

- **Cévní onemocnění mozku:** ischemická cévní mozková příhoda, mozkové krvácení, tranzitorní ischemická ataka
- **Postižení srdce:** (infarkt myokardu, angina pectoris, koronární revaskularizace, chronické srdeční selhání)
- **Renální postižení:** diabetická a nediabetická nefropatie, pokles renálních funkcí pod $1 \text{ ml/s/1,73 m}^2 = 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, proteinurie $> 300 \text{ mg/ 24 hod}$
- **Postižení tepenného systému:** hemodynamicky významná stenóza nebo uzávěr karotid, ischemická choroba dolních končetin, aneuryzma aorty
- **Pokročilá retinopatie:** hemoragie nebo exsudáty, edém papily

Poškození cílových orgánů /subklinické orgánové poškození (SOP)

- **EKG známky hypertrofie levé komory (LK) srdeční**
 $R_{aVL} \geq 8$ mm, Sokolow-Lyonův index > 35 mm
Cornellův index ($R_{aVL} + SV_3$): ♀ > 20 mm, ♂ > 28 mm
- **Echokardiografické známky změn navozených hypertenzí:** (zvýšení tloušťky stěn a hmotnosti levé komory LVMI ♂ ≥ 125 , ♀ ≥ 110 g/m², remodelace, systolická a diastolická dysfunkce LK)
- **Sonograficky prokázané ztlustění arteriální stěny** (tloušťka intimy-médie karotid (IMT) $\geq 0,9$ mm) nebo přítomnost plátu
- **Aortální (karotidofemorální) rychlost šíření pulzové vlny**
- **Poměr kotníkového/brachiálního TK pod 0,9**
- **Snížení glomerulární filtrace (GF) pod 1,5 ml/s/1,73m²**
- **Albuminurie 30 – 300 mg/24 h nebo**
poměr albumin/kreatinin ♂ ≥ 22 a ♀ ≥ 31 mg/g kreatininu

Poškození cílových orgánů /subklinické orgánové poškození (SOP)

- EKG známky hypertrofie levé komory (LK) srdeční
 $R_{aVL} \geq 8$ mm, Sokolow-Lyonův index > 35 mm
Cornellův index ($R_{aVL} + SV_3$): ♀ > 20 mm, ♂ > 28 mm
- Echokardiografické známky změn navozených hypertenzí: (zvýšení tloušťky stěn a hmotnosti levé komory LVMI ♂ ≥ 125 , ♀ ≥ 110 g/m², remodelace, systolická a diastolická dysfunkce LK)
- Sonograficky prokázané ztlustění arteriální stěny (tloušťka intimy-médie karotid (IMT) $\geq 0,9$ mm) nebo přítomnost plátu
- Aortální (karotidofemorální) rychlost šíření pulzové vlny
- Poměr kotníkového/brachiálního TK pod 0,9
- Snížení glomerulární filtrace (GF) pod 1,5 ml/s/1,73m²
- Albuminurie 30 – 300 mg/24 h nebo
poměr albumin/kreatinin ♂ ≥ 22 a ♀ ≥ 31 mg/g kreatininu



Výsledky



Soubor nemocných

Compliance	Ambulance	Hospitalizace	Celkem
0%	5	9	20
Parciální	3	3	
100%	22	32	54
Celkem	30	44	74



Charakteristika souboru

	Non-compliance n=20	„True“ rezistence n=54	P-hodnota
Věk (roky)	52 ± 9	54 ± 11	n.s.
Ženy (%)	12 (60)	19 (35)	n.s.
BMI (kg/m ²)	33 ± 5	34 ± 6	n.s.
DM (%)	4 (20)	25 (47)	p=0,05
DLP (%)	11 (55)	31 (57)	n.s.
Kouření (%)	9 (45)	22 (41)	n.s.



Tíže hypertenze

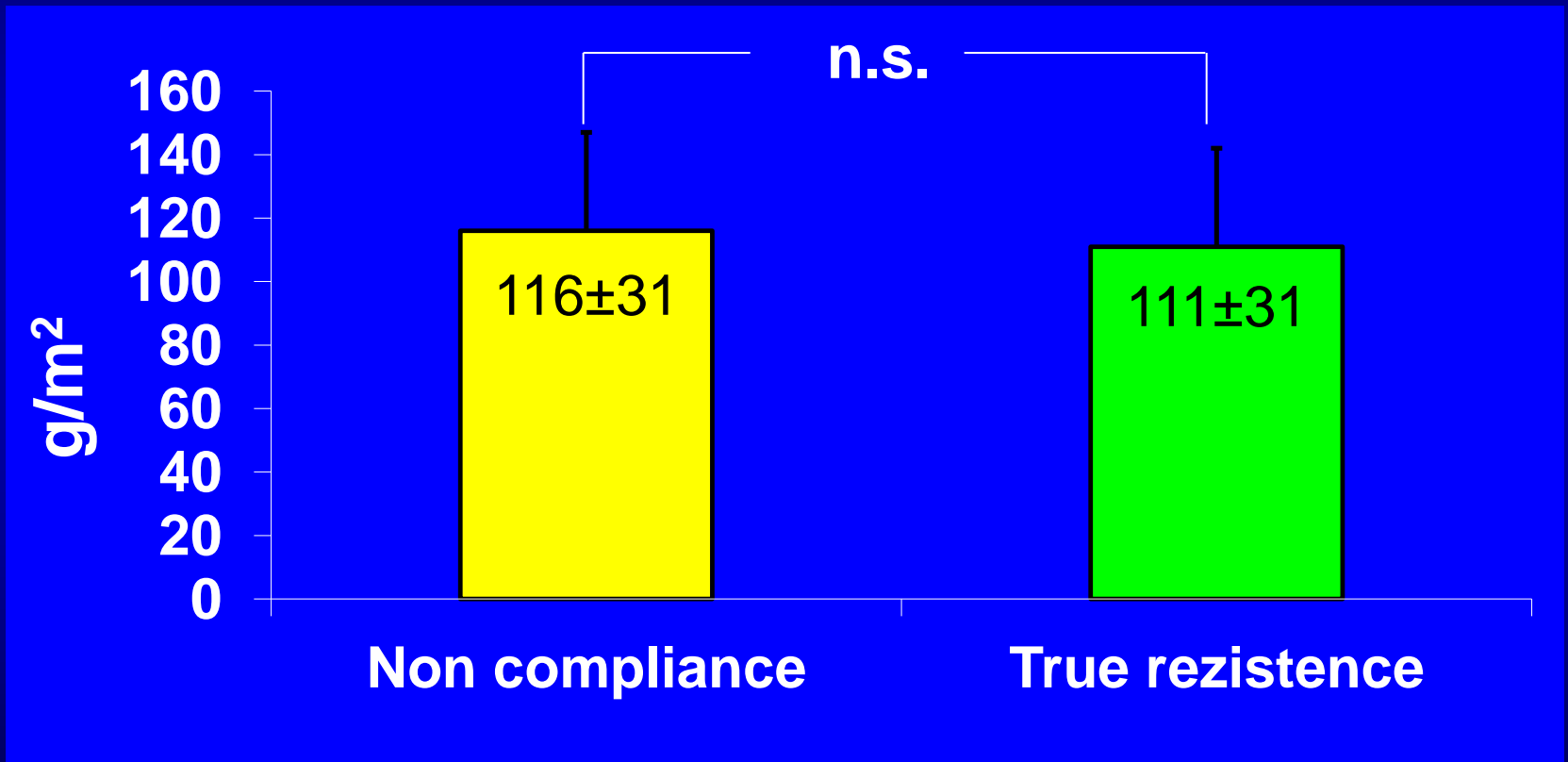
	Non-compliance n=20	„True“ rezistence n=54	P-hodnota
Doba HT (roky)	14 ± 9	11 ± 10	n.s.
Počet léků (n)	???	5 ± 2	n.s.
TK s v ordinaci (mmHg)	180 ± 24	166 ± 22	n.s.
TK d v ordinaci (mmHg)	107 ± 20	98 ± 17	n.s.
24h s AMTK (mmHg)	150 ± 21	152 ± 16	n.s.
24h d AMTK (mmHg)	88 ± 17	87 ± 12	n.s.



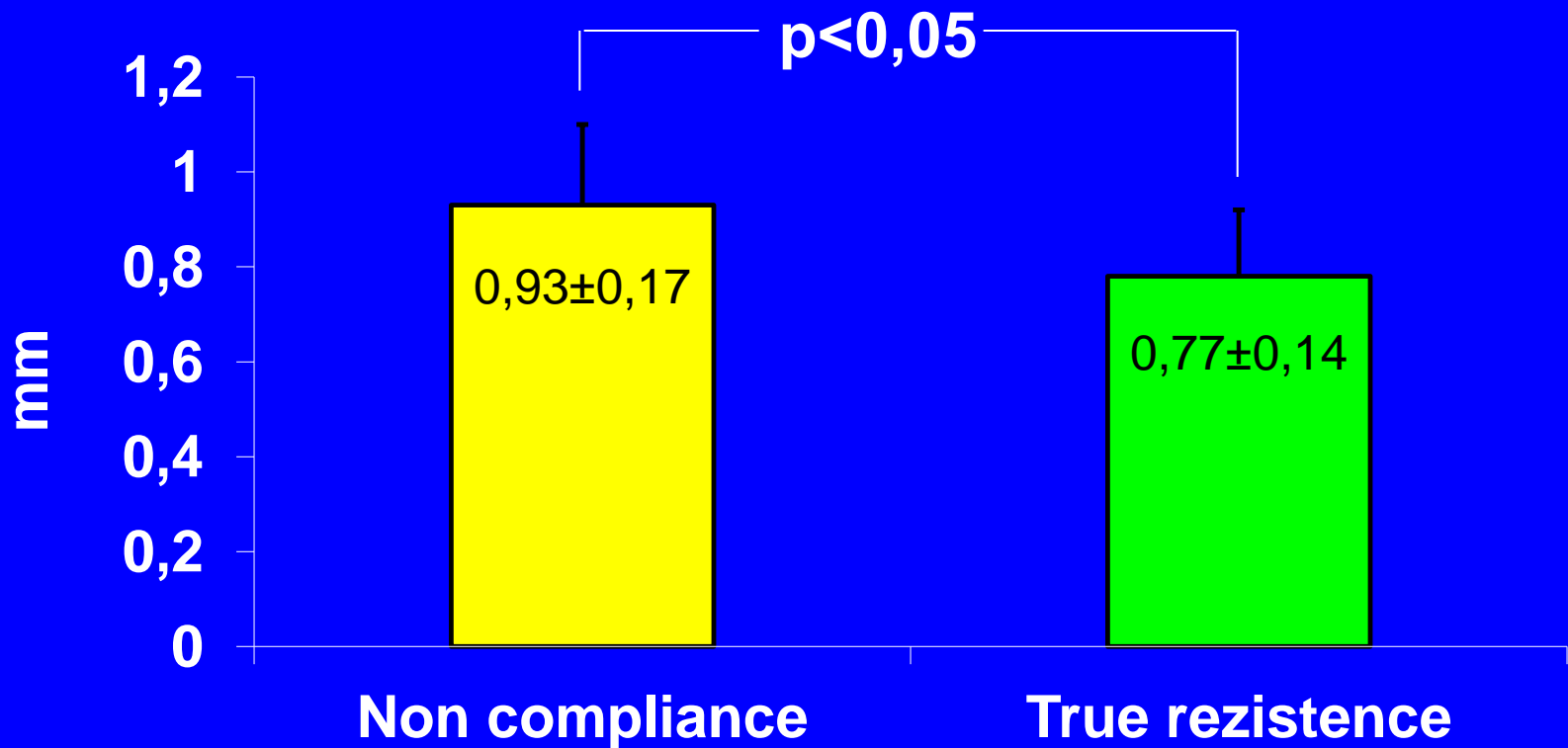
Komplikace hypertenze

	Non-compliance n=20	„True“ rezistence n=54	P-hodnota
ICHHS (%)	5 (25)	6 (11)	n.s.
Arytmie (%)	2 (10)	2 (4)	n.s.
CMP (%)	2 (10)	2 (4)	n.s.

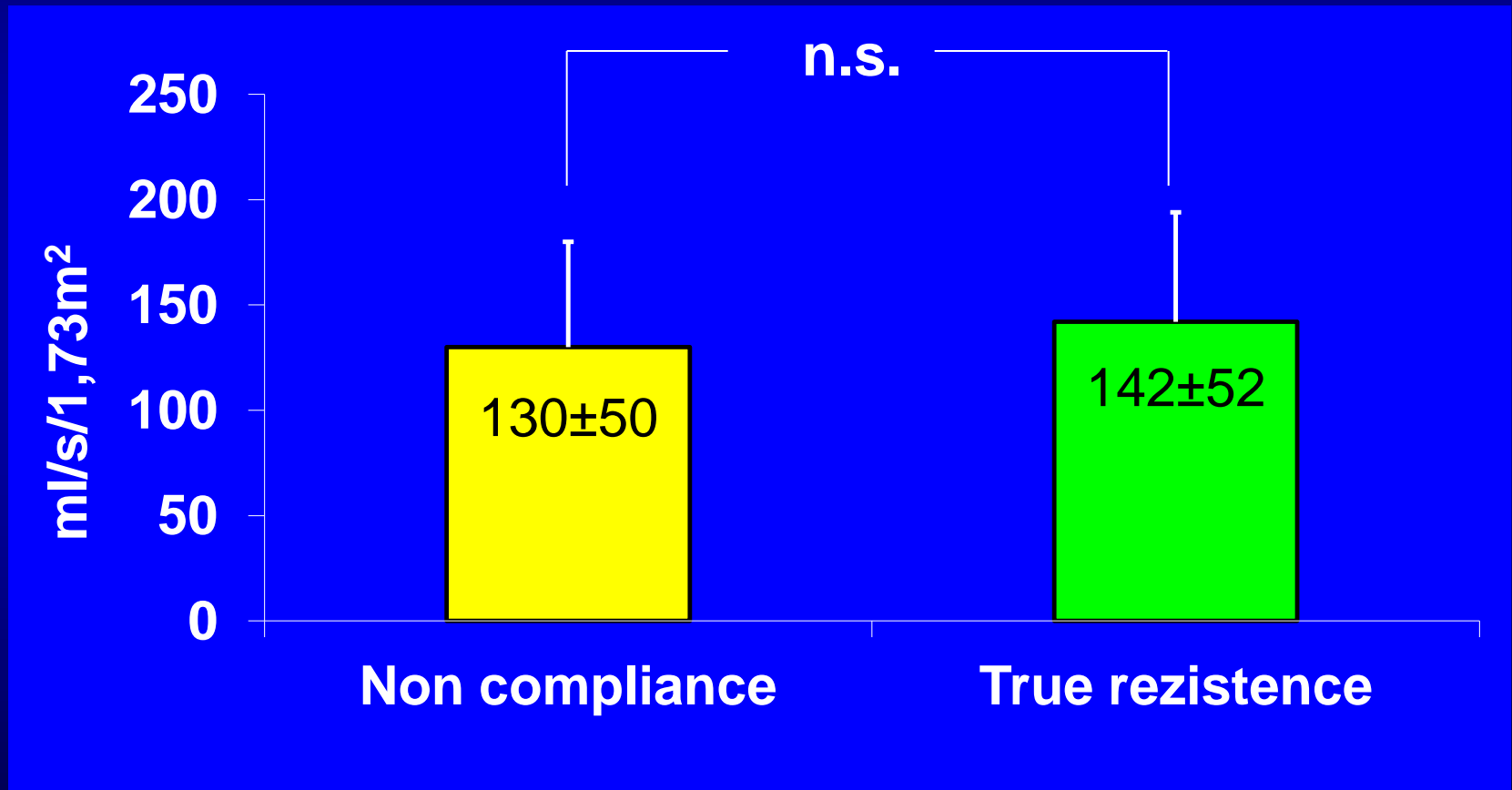
Index hmotnosti levé komory srdeční



IMT společné karotidy



Glomerulární filtrace





Limitace

- Retrospektivní analýza
- Rozdíly v obou skupinách (v kazuálním systolickém TK)
- Malý soubor nemocných s prokázanou non-compliance
- Zařazení nemocných s částečnou non-compliance
- Omezený výběr stanovení hladin antihypertenziv



Závěr I

- Nemocní s prokázanou non-compliance mají zřejmě minimálně dvojnásobné riziko kardiovaskulárních komplikací oproti nemocným s „true“ rezistentní hypertenzí.
- Prokázali jsme vyšší IMT společné karotidy u nemocných s dokumentovanou non-compliance oproti nemocným s „true“ rezistentní hypertenzí. Možné vysvětlení: Současná non-compliance také k hypolipidemické léčbě.



Závěr II

- Neprokázali jsme rozdíl v indexu hmotnosti levé komory mezi nemocnými s dokumentovanou non-compliance oproti nemocným s „true“ rezistentní hypertenzí.
Možné vysvětlení: Vyšší zastoupení žen v podskupině s non-compliance.
- Neprokázali jsme rozdíl v hodnotě glomerulární filtrace mezi nemocnými s dokumentovanou non-compliance oproti nemocným s „true“ rezistentní hypertenzí.



Děkuji za pozornost