



ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΚΑΙ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ: ΜΙΑ ΜΕΛΕΤΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ 3.6 ΕΤΩΝ

Α. Κασιακόγιας, Κ. Τσιούφης, Α. Κορδαλής, Θ. Καλός, Κ. Κινητής, Σ. Γαλανάκος,
Δ. Μενδρινός, Γ. Πεσκέσης, Δ. Αραγιάννης, Ι. Καλλικάζαρος, Δ. Τούσουλης



Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική,
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Αθηνών



Ανθεκτική υπέρταση

Μία κλινική πρόκληση

- **Definition:** when a therapeutic strategy that includes appropriate lifestyle measures **plus a diuretic and two other antihypertensive drugs** belonging to different classes at **adequate doses** (but not necessarily including a mineralocorticoid receptor antagonist) fails to lower SBP and DBP values to 140 and 90 mmHg, respectively.

ESH/ESC 2013

- ✓ Ensure treatment resistance
- ✓ Exclude pseudoresistance
- ✓ Patient nonadherence
- ✓ Physician inertia
- ✓ Inappropriate drug regimen
- ✓ Concurrent medication?
- ✓ Exclude 2ndary causes



Estimated prevalence

5-30%

Egan BM. Circulation 2011.

Persell SD. Hypertension 2011

De la Sierra A. Hypertension 2011

Hanselin MR Hypertension 2011

ALLHAT CRG. JAMA 2000

Ανθεκτική υπέρταση και καρδιαγγειακός κίνδυνος

- 54 patients with RH
- 51 patients with hypertension control

	RH (n=54)	C (n=51)	P
LVMI(g/m ²)	120±27	100±23	<0.0001
IMT>0.9 (%)	58	29	<0.005
Carotid plaque (%)	65	32	<0.05
Retinopathy II (%)	73	38	<0.01
UACR (%)	22±32	11±13	<0.02

Cuspidi C. J Hypertens 2001

Retrospective study of 205,750 patients from 2 health plans with incident hypertension

1.9% developed resistant hypertension within a median of 1.5 years from initial treatment

Resistant hypertension was associated with a **HR:1.47 (1.33-1.62)** for adverse cardiovascular outcomes

Daugherty SL. Circulation 2012

Ανθεκτική υπέρταση σε υψηλού κινδύνου ασθενείς

- Reduction of Atherothrombosis for Continued Health **(REACH)** registry
- 53,530 hypertensive patients

• **RHT definition:** BP > 140/90 (> 130/80 in diabetics) with the use of ≥ 3 drugs, including a diuretic

• **RHT prevalence:** 12.7%

✓ 6.2% on 3 drugs

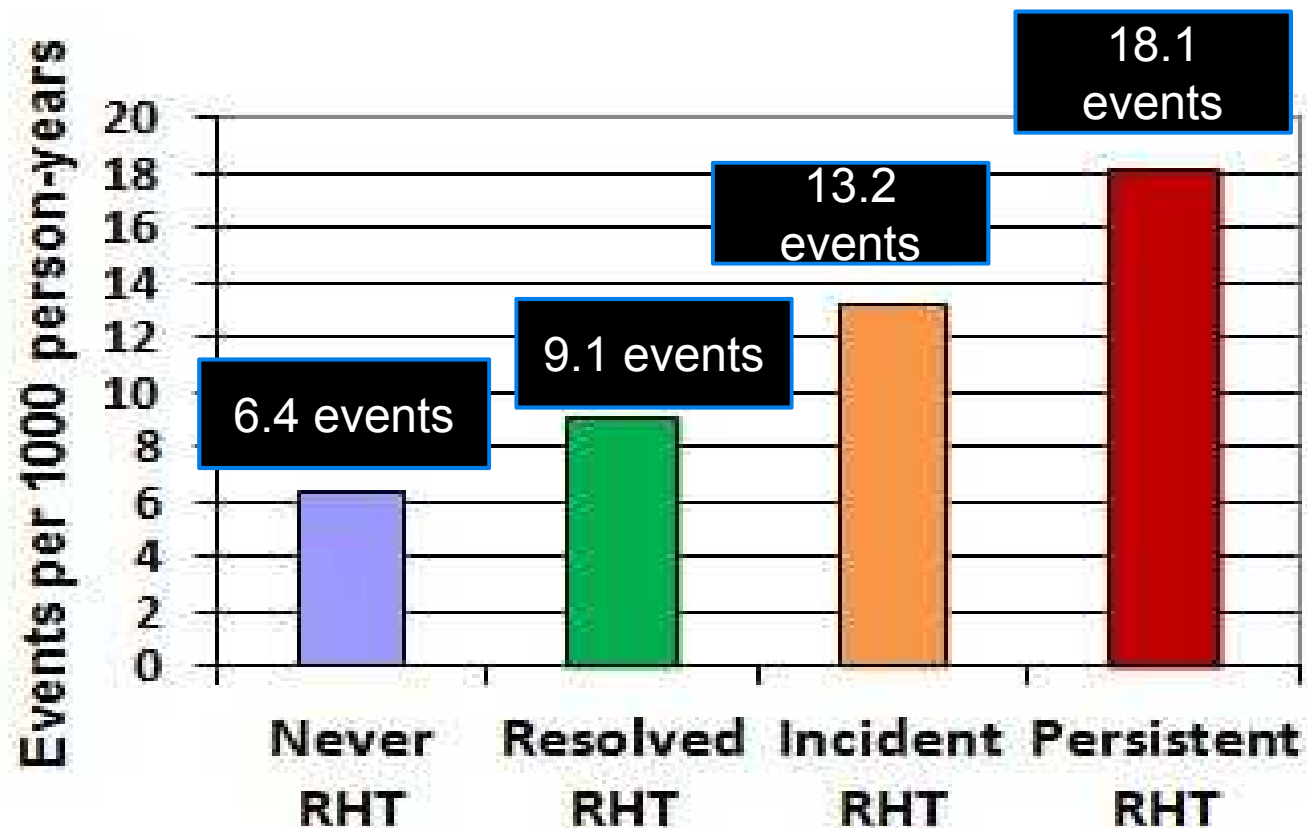
✓ 4.6% on 4 drugs

✓ 1.9% on ≥ 5 drugs

- Endpoint: CV death, MI, stroke at 4 years
- **HR 1.11 (1.02-1.20)** of primary endpoint
- **HR 1.26 (1.10-1.45)** of non-fatal stroke

Επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων μεταξύ ομάδων έκθεσης στην ανθεκτική υπέρταση

- Single-centre, prospective, observational study
- 1911 hypertensives
- Follow-up: 3.9 ± 1.7 years



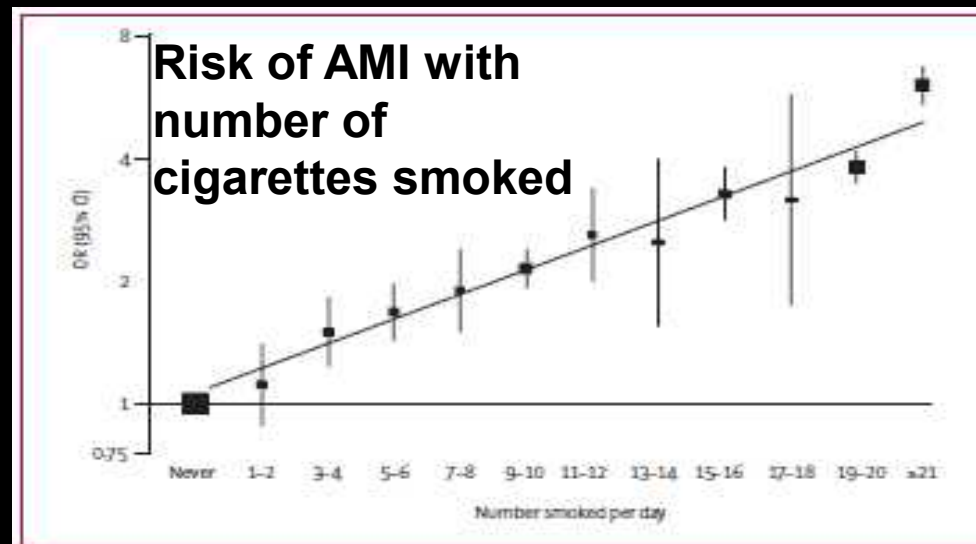
C. Tsioufis, A. Kasiakogias, A. Kordalis, K. Dimitriadis, C. Thomopoulos, D. Tsiachris, V. Papademetriou, I. Kallikazaros, G. Bakris, C. Stefanadis. *J Hypertens* 2014

Κάπνισμα: ένας ισχυρός προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακής νόσου

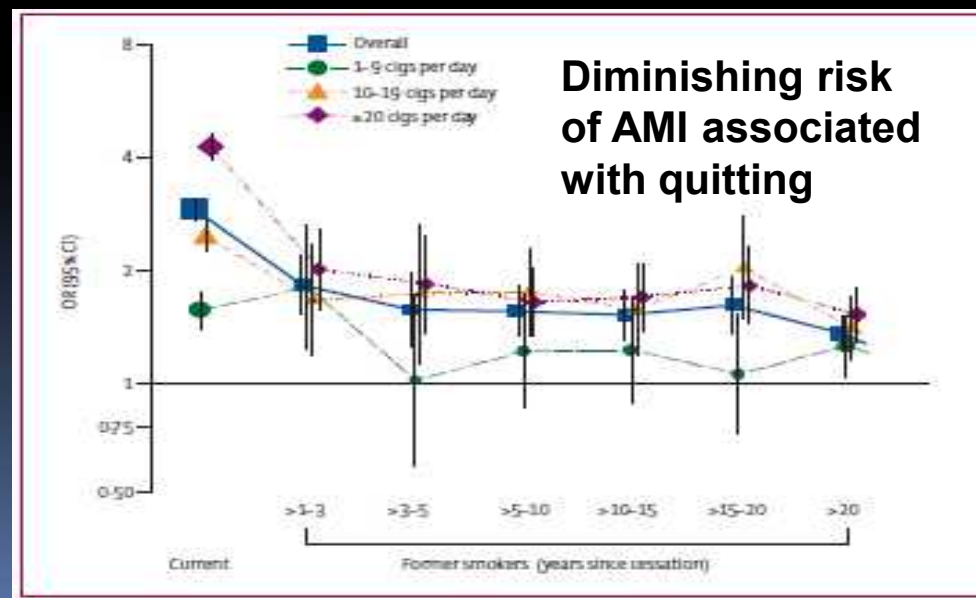
- 1.3 billion smokers worldwide
- 82% in developing countries

Thun MJ. WHO 2003

- ✓ Coronary heart disease
- ✓ Ischemic stroke
- ✓ Peripheral arterial disease
- ✓ Aortic aneurysm

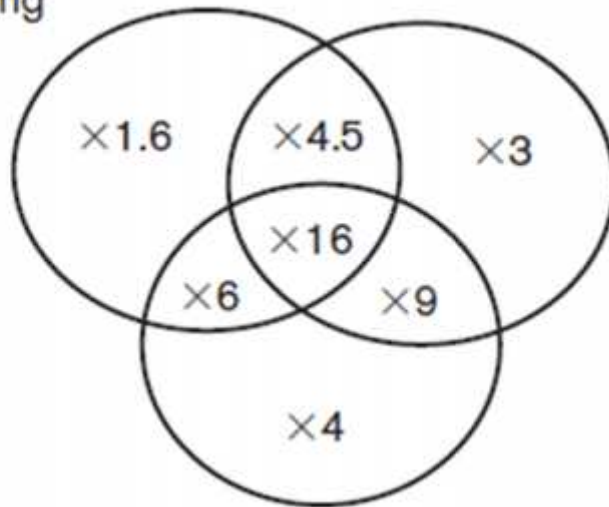


INTERHEART data. Lancet 2006



Κάπνισμα, υπέρταση και στεφανιαία νόσος

Smoking



Hypertension
(DBP \geq 95 mmHg)

Hypercholesterolemia
($>$ 330 mg/dl)

Coronary heart disease risk according to the combination of smoking, arterial hypertension and hypercholesterolemia. DBP, Diastolic blood pressure.

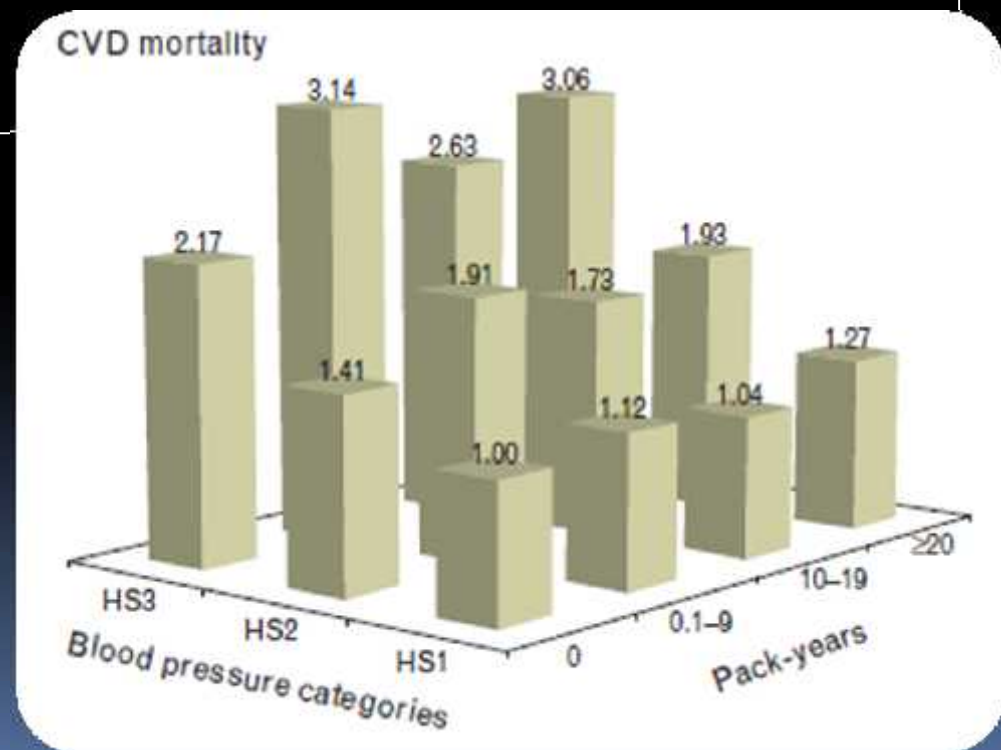
*Both risk factors increase the final CV risk when acting independently, but their interaction in the same individual contributes to a rise in risk by more than **four-fold**.*

ESH Newsletters.
J Hypertens 2006

Επίδραση του καπνίσματος στη σχέση της ΑΠ με την καρδιαγγειακή θνητότητα σε υπερτασικούς

- 36,943 chinese hypertensives without CV disease
- Smokers: >1 cigaretters/day for at least one year
- *Significant dose-response association between lifetime smoking exposure and CVD mortality*
- *Combination of pack-years smoked and high BP category associated with much higher CVD mortality risk*

-a synergistic effect on the risk of CVD and all-cause mortality existed between cigarette smoking and BP category...



Σκοπός της μελέτης

- *Να διερευνηθεί ο κίνδυνος καρδιαγγειακής νοσηρότητας σε υπερτασικούς ασθενείς βάσει των συνηθειών καπνίσματος και της ύπαρξης ανθεκτικής υπέρτασης*

Σχεδιασμός: Μονοκεντρική προοπτική μελέτη παρατήρησης

Πληθυσμός: **2009** υπερτασικοί ασθενείς οι οποίοι προσήλθαν στη Μονάδα Υπέρτασης του Νοσοκομείου μας για εκτίμηση και αντιμετώπιση της υπέρτασης

Διάστημα παρακολούθησης: 3.6 ± 1.8 έτη

Πληθυσμός μελέτης

Κριτήρια εισαγωγής

- Ηλικία >18 ετών
- Ιδιοπαθής υπέρταση υπό αγωγή

Κριτήρια αποκλεισμού

- Δευτεροπαθής υπέρταση
- Ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου
- Σημαντική βαλβιδοπάθεια
- Τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια (eGFR<15ml/Kg/min²)
- Φάρμακα που επηρεάζουν την ΑΠ
- Σημαντική συστηματική νόσος
- Αδυναμία τακτικών επισκέψεων

Ροή μελέτης

Στρατολόγηση
(2003-2011)

Follow-up
(2005-2013)

Συλλογή δεδομένων
καταληκτικού
σημείου

Αρχική επίσκεψη

- ✓ Ιατρικό ιστορικό
- ✓ Φυσική εξέταση
- ✓ **Ανθρωπομετρικά**
- ✓ ΗΚΓ
- ✓ ΕCHO
- ✓ Εργαστηριακός έλεγχος ρουτίνας

ΑΠ σε 2 επισκέψεις

Περιοδικές επισκέψεις

Εκτίμηση ΑΠ
Βελτιστοποίηση
αντιυπερτασικής
αγωγής
Αντιμετώπιση
παραγόντων κινδύνου
Υγιεινοδιαιτητικά μέτρα
Τουλάχιστον μία
επίσκεψη ανά έτος

•Καρδιαγγειακή
νοσηρότητα

Καταληκτικό σημείο μελέτης

Καρδιαγγειακή νοσηρότητα

- Έμφραγμα μυοκαρδίου
- Σημαντική στένωση στεφανιαίας αρτηρίας τεκμηριωμένη με αγγειογραφία
- Επέμβαση επαναιμάτωσης
- Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο: νέο νευρολογικό έλλειμμα για τουλάχιστον 24 ώρες τεκμηριωμένο με CT/MRI

Ορτισμοί

- **Ανθεκτική υπέρταση:** Αρρύθμιστη ΑΠ παρά τη θεραπεία με τουλάχιστον 3 αντιυπερτασικά φάρμακα συμπεριλαμβανομένου διουρητικού, εκτός και δεν ήταν ανεκτό, ή **ρυθμιζόμενη ΑΠ** με τουλάχιστον 4 φάρμακα
- ✓ Αρχική: 3 μετρήσεις/ 2 επισκέψεις/ ένας μήνας διαφορά/ σταθερή αγωγή
- ✓ Υδραργυρικό σφυγμομανόμετρο/πιστοποιημένο ηλεκτρονικό πιεσόμετρο
- **Κάπνισμα:** κάπνισμα τουλάχιστον ενός τσιγάρου ημερησίως

Ομάδες καπνίσματος/ ανθεκτικής υπέρτασης (ΑΥ)

Μη καπνιστές/
Χωρίς ΑΥ
N=1073 (53%)

Καπνιστές/
Χωρίς ΑΥ
N=404 (20%)

Κάπνισμα: ≥ 1 τσιγάρο/ημέρα
ΑΥ: ρυθμιζόμενη/αρρυθμιστή

Μη καπνιστές/
Με ΑΥ
N=425 (21%)

Καπνιστές/
Με ΑΥ
N=107 (5%)

Καπνιστές: 511 (25.4%)

Ανθεκτική υπέρταση: 532 (26.5%)

Κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά

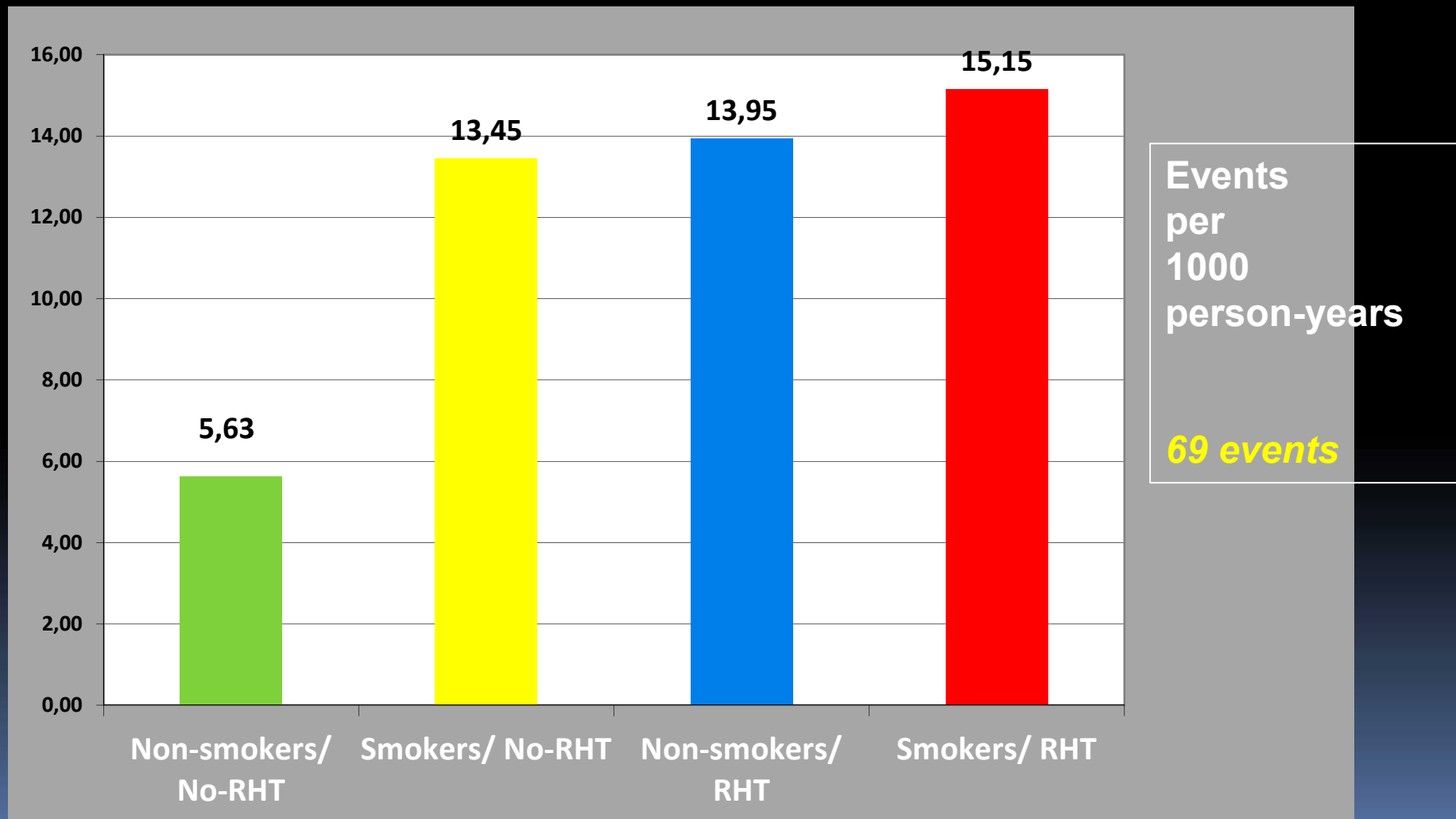
Parameters	Μη καπνιστές/ Χωρίς ΑΥ N=1073	Καπνιστές/ Χωρίς ΑΥ N=404	Μη Καπνιστές/ Με ΑΥ N=425	Καπνιστές/ Με ΑΥ N=107	P-value
Age	59.3±11.4§†	53.3±10.6*†‡	62.6±9.8*§‡	56.6±10.3§†	<0.001
Male gender	491 (45.8)	202 (50)	208 (48.9)	54 (50.5)	0.38
BMI	27.9±3.9†	27.9±4.3†	29.5±4.6*§	29.0±4.9	<0.001
Waist	95.7±10.9†‡	95.9±12.5†	100.1±11.7*§	98.9±14.4*	<0.001
Diabetes	158 (14.7)†	51 (12.6)†	99 (23.3)*§	20 (18.7)	<0.001
Office SBP	140.1±16.2†‡	140.7±17.4†‡	152.6±18.4*§	151.1±19.7*§	<0.001
Office DBP	86.9±11.2§†‡	89.5±11.5*‡	91.2±11.5*	94.4±14.6*§	<0.001
Office HR	73.8±10.6	75.2±11.2	73.7±11.3	74.1±10.3	0.12
No of drugs	1.67±0.65†‡	1.63±0.62†‡	3.45±0.62*§	3.51±0.57*§	<0.001
Dyslipidemia	582 (54.2)	231 (57.2)	218 (51.3)	56 (52.3)	0.38
LVMI (BSA)	101.1±26.1†‡	102.4±24.6†‡	112.5±29.1*§	115.5±30.8*§	<0.001
eGFR	79.1±18.3§†	83.3±18.8*†	75.1±17.2*§	79.1±16.0	<0.001
Glucose	99.8±17.4†	101.0±25.9†	106.9±28.1*§	103.3±21.4	<0.001
Total Chol.	213.4±38.1	217.5±37.4	212.3±41.2	217.9±39.2	0.14

Καταληκτικό σημείο καρδιαγγειακής θνητότητας

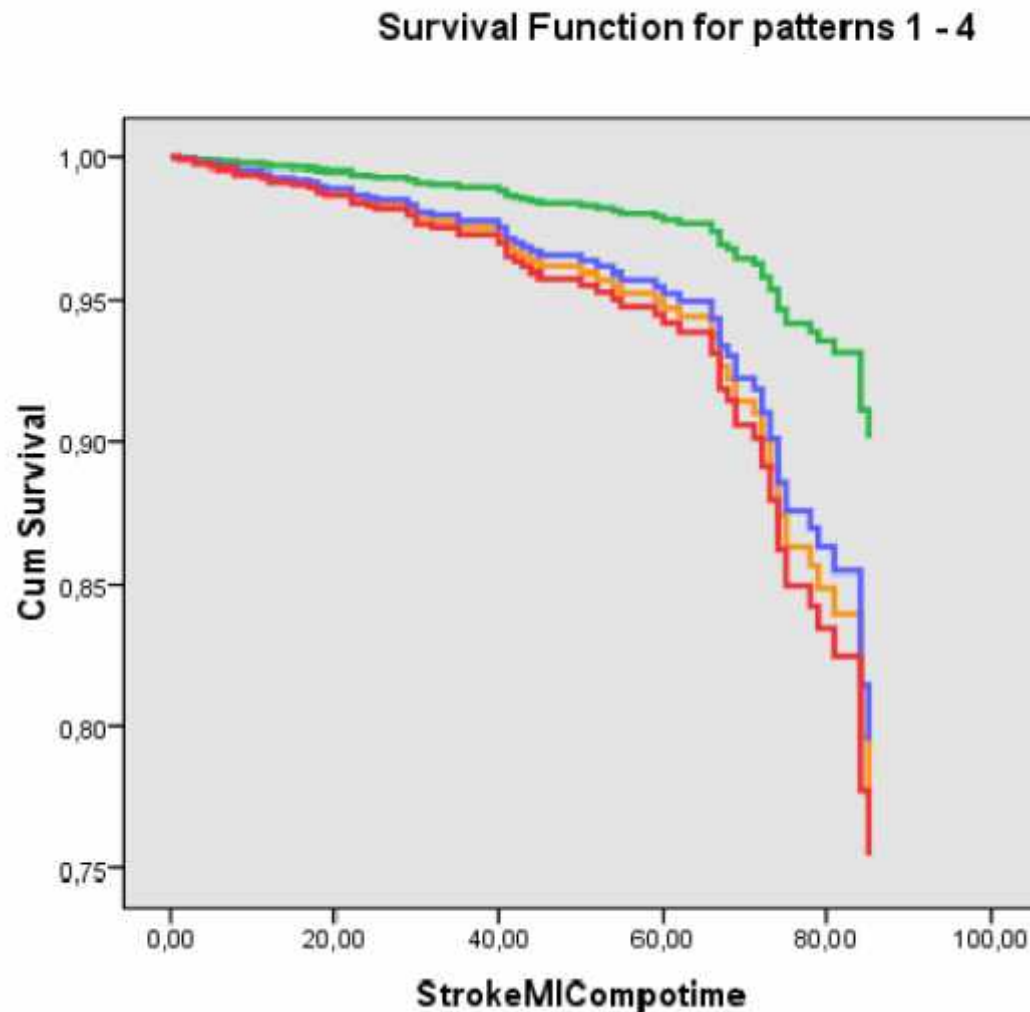
Πολλαπλή μελέτη παλινδρόμησης Cox

Baseline variables	B	P	HR (95% CI)
Ηλικία	0.06	<0.001	1.06 (1.03-1.09)
Ανδρικό φύλο	1.26	<0.001	3.52 (1.81-6.82)
BMI	-0.06	0.243	0.94 (0.85-1.04)
Περιφέρεια μέσης	0.01	0.597	1.01 (0.97-1.05)
Κάπνισμα	0.93	0.001	2.55 (1.49-4.33)
Ανθεκτική υπέρταση	0.54	0.042	1.71 (1.02-2.89)
Σακχαρώδης διαβήτης	0.45	0.136	1.57 (0.87-2.86)
Δυσλιπιδαιμία	0.57	0.036	1.76 (1.04-2.99)
LVH	0.64	0.012	1.89 (1.15-3.11)
eGFR	0.02	0.001	1.02 (1.01-1.03)

Επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων μεταξύ των ομάδων καπνίσματος/ανθεκτικής υπέρτασης



Καμπύλες επιβίωσης χωρίς ΚΑ σύμβαμα των ομάδων καπνίσματος/ανθεκτικής υπέρτασης



Non-smokers/Not having RHT
Smokers/Not having RHT
Non-smokers/Having RHT
Smokers/Having RHT

SmokingRHT

- 0,00
- 1,00
- 2,00
- 3,00

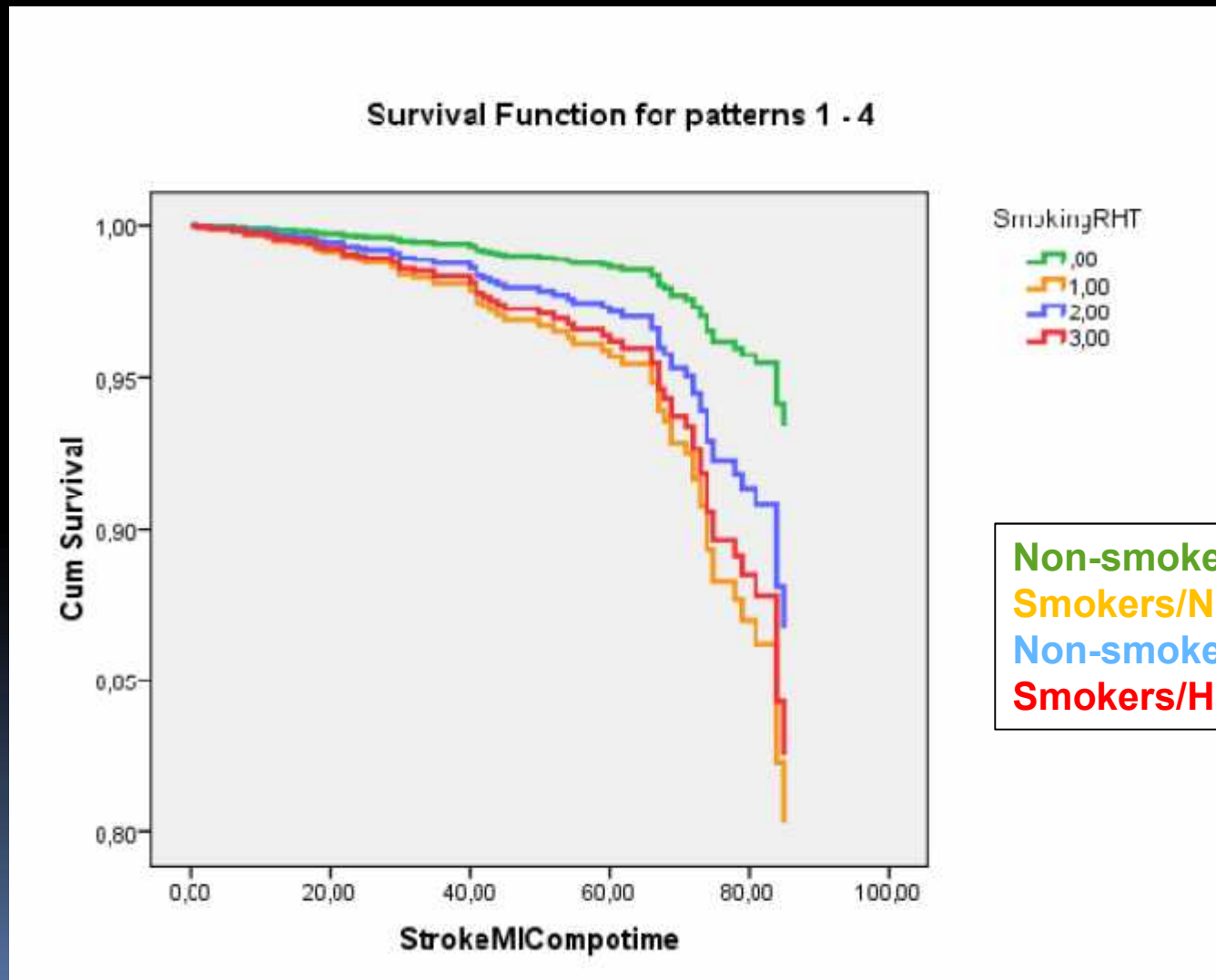
Log-rank
 $p=0.008$

Καρδιαγγειακή νοσηρότητα

Ανάλυση Cox-ομάδες καπνίσματος/ΑΥ

Κατάσταση	B	P	HR (95% CI)
Μοντέλο 1: Χωρίς ρύθμιση			
Μη καπνιστές/Χωρίς ΑΥ	REF		
Καπνιστές/Χωρίς ΑΥ	0.89	0.005	2.45 (1.32-4.57)
Μη Καπνιστές/Με ΑΥ	0.79	0.009	2.20 (1.22-3.99)
Καπνιστές/Με ΑΥ	0.99	0.031	2.71 (1.09-6.72)
Μοντέλο 2. Μετά ρύθμιση για παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου			
Μη καπνιστές/Χωρίς ΑΥ	REF		
Καπνιστές/Χωρίς ΑΥ	1.17	0.001	3.21 (1.66-6.21)
Μη Καπνιστές/Με ΑΥ	0.73	0.022	2.08 (1.11-3.90)
Καπνιστές/Με ΑΥ	1.03	0.032	2.81 (1.09-7.25)
Συμμεταβλητές στο Μοντέλο 2: ηλικία (sig), ανδρικό φύλο (sig), BMI, μέση, διαβήτης, δυσλιπιδαιμία, νεφρική λειτουργία (MDRD) (sig).			

Καμπύλες επιβίωσης χωρίς ΚΑ σύμβαμα των ομάδων καπνίσματος/ΑΥ μετά ρύθμιση



Περιορισμοί μελέτης

- Μετρήσεις ΑΠ ιατρείου μόνο
- Αρρυθμιστοι ασθενείς χωρίς ανθεκτική υπέρταση;
- Αριθμός τσιγάρων;
- Μελέτη τακτικού ιατρείου: χωρίς στοιχεία θνητότητας
- Χρονοεξαρτώμενη ανάλυση: δε διερευνήθηκαν οι μεταβολές στις συνήθειες καπνίσματος και την κατάσταση ανθεκτικής υπέρτασης κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης

Συμπεράσματα

- Μεταξύ υπερτασικών ασθενών, οι μη καπνιστές με ανθεκτική υπέρταση και οι καπνιστές με ανθεκτική υπέρταση παρουσίαζαν παρόμοιο κίνδυνο για καρδιαγγειακή θνητότητα σε σχέση με τους μη καπνιστές χωρίς ανθεκτική υπέρταση.
- Οι ασθενείς που καπνίζουν και έχουν ανθεκτική υπέρταση έχουν τη χειρότερη πρόγνωση.
- Μετά από ρύθμιση για καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου, ο συνδυασμός καπνίσματος χωρίς ανθεκτική υπέρταση αποτελεί πλέον τον ισχυρότερο προγνωστικό δείκτη για καρδιαγγειακά συμβάματα, ενώ η ύπαρξη ανθεκτικής υπέρτασης περιορίζει τον κίνδυνο των υπολοίπων ομάδων.
- Η ανθεκτική υπέρταση εμφανίζει την ισχυρότερη προγνωστική αξία στην παρουσία λοιπών καθιερωμένων παραγόντων κινδύνου.
- Μελλοντικές μελέτες δύνανται να διερευνήσουν την ύπαρξη ενός συνδρόμου ανθεκτικής υπέρτασης μελετώντας την προγνωστική αξία της ανθεκτικής υπέρτασης σε συνδυασμό με επι μέρους παράγοντες κινδύνου.



*Ευχαριστώ για την προσοχή
σας!*