



Lékařská
fakulta

Univerzita Palackého
v Olomouci

**Využití monitorování hladiny léků v detekci adherence k medikaci u
chronického srdečního selhání**

Disertační práce

MUDr. Libor Jelínek

Klinika tělovýchovného lékařství a kardiovaskulární rehabilitace

Přednostka: prof. MUDr. Eliška Sovová, Ph.D., MBA

Školitel: prof. MUDr. Jan Václavík, Ph.D., FESC, FEFIM

Olomouc 2024

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem disertační práci vypracoval samostatně a že jsem uvedl veškerou použitou literaturu.

V Olomouci dne 1. 3. 2024 MUDr. Libor Jelínek

Poděkování:

V první řadě bych chtěl poděkovat svému školiteli prof. MUDr. Janu Václavíkovi, Ph.D., FESC, FEFIM. Dále spoluautorům původních prací MUDr. Marii Lazárové Ph.D., MUDr. Luděkovi Pavlů, Ph.D., MUDr. Zdeňkovi Ramíkovi a MUDr. Lukášovi Štosovi, Mgr. Haně Janečkové, Ph.D. a RNDr. Janě Spurné, Ph.D. za detekci hladin léků v séru a spoluautorství prací, Mgr. Kláře Benešové, RNDr. Jiřímu Jarkovskému, Ph.D. a Mgr. Martinu Modrákovi, Ph.D. za statistickou analýzu.

Také bych chtěl poděkovat vedení a všem kolegům z I. interní kliniky – kardiologické FNOL, Kliniky tělovýchovného lékařství a kardiovaskulární rehabilitace FNOL, Kardio Václavík s.r.o., Oddělení urgentního příjmu FNOL a 72. mechanizovaného praporu, kteří mi pomohli radou nebo poskytnutím prostoru k práci.

A v neposlední řadě mé rodině za toleranci času investovaného do celého postgraduálního studia.

Financování:

Studie, publikace a abstrakta v této disertační práci byly podpořeny výzkumnými studentskými granty Univerzity Palackého IGA_LF_2018_040, IGA_LF_2019_033, IG UP IGA_LF_2020_034 a IG UP IGA_LF_2021_044.

Část statistické analýzy byla podpořena grantem ELIXIR CZ ministerstva mládeže, školství a tělovýchovy ČR (Grant No: LM2018131, <https://www.msmt.cz/>)

Jméno a příjmení autora: MUDr. Libor Jelínek

Název disertační práce: Využití monitorování hladiny léků v detekci adherence k medikaci u chronického srdečního selhání

Obor: Vnitřní nemoci

Školitel: prof. MUDr. Jan Václavík, Ph.D., FESC, FEFIM

Rok obhajoby disertační práce: 2024

Abstrakt:

Úvod: Srdeční selhání patří mezi nemoci nejvíce zatěžující pacienty i zdravotní systém.

Jedním z pilířů léčby je farmakoterapie, u níž je podmínkou efektivity adherence.

Metodika: Vytvořili jsme unicentrický registr pacientů se stabilním chronickým srdečním selháním o dvou kohortách s časově odděleným nábořem (roky 2018 a 2020). U všech pacientů jsme změřili sérové hladiny léků (především ACE inhibitorů, sartanů, ARNI, betablokátorů a MR antagonistů) jako metodu přímé detekce adherence. Dále jsme sledovali klinické, biochemické a u části pacientů i zátěžové parametry.

Výsledky: V obou kohortách dohromady bylo 81 % pacientů plně adherentních k farmakoterapii srdečního selhání. Kohorta z roku 2020 vykazovala ve srovnání s kohortou z roku 2018 statisticky významně ($p < 0,01$) nižší adherenci (74,2 % oproti 84,25 %).

Většina klinických parametrů mezi oběma kohortami zůstala konzistentní. Došlo však k malému, statisticky významnému zvýšení BMI a lačné glykémie. Non-adherence byla v kohortě z roku 2018 pravděpodobněji u pacientů mladších 60 let ($p = 0,018$). Mezi roky 2018 a 2020 jsme zaznamenali významný posun od používání inhibitorů ACE k ARNI.

Subjektivní a objektivní funkční kapacita pacientů se srdečním selháním se lišila, zejména na obou koncích spektra. Rozložení VO₂ max podle příslušných kategorií NYHA vedla ke ztrátě informace, vhodnější bylo používat přímo VO₂ max. Naše data neposkytla důkazy o velkých rozdílech v subjektivně-objektivních trendech ve funkční kapacitě mezi adherentními a nonadherentními pacienty.

Ke zkoumání vztahu mezi zdravotním stavem a adherencí k lékům jsme vytvořili statistický model nazvaný "Badhealth". Model naznačuje, že horší zdravotní stav je asociován se zvýšenou adherencí.

Závěr: Testování hladiny léků v séru k posouzení adherence pacientů lze použít u pacientů se srdečním selháním v běžné klinické praxi. Využití ukazatelů integrujících subjektivní funkční kapacitu a objektivní parametry závažnosti srdečního selhání by mohlo zajistit větší přesnost posuzování úrovně adherence k medikaci při klinickém sledování.

Klíčová slova: srdeční selhání, farmakoterapie, adherence, sérové hladiny léků

Name of author: MUDr. Libor Jelínek

Title of doctoral thesis: Use of drug level monitoring in the detection of medication adherence in chronic heart failure

Field of postgraduate study: Internal Medicine

Supervisor: prof. MUDr. Jan Václavík, Ph.D., FESC, FEFIM

Year of presentation: 2024

Abstract:

Introduction: Heart failure is one of the most burdensome diseases for both patients and the healthcare system. One of the pillars of treatment is pharmacotherapy, for which adherence is a prerequisite for effectiveness.

Methods: We created a unicentric registry of patients with stable chronic heart failure with two cohorts with time-separated recruitment (2018 and 2020). Serum drug levels (mainly ACE inhibitors, AT1-blockers, ARNI, beta-blockers and MR antagonists) were measured in all patients as a direct method to detect adherence. In addition, we monitored clinical, biochemical and, in some patients, exercise parameters.

Results: In both cohorts, in total 81% of patients were fully adherent to heart failure pharmacotherapy. The 2020 cohort had statistically significantly ($p < 0.01$) lower adherence rates (74.2% versus 84.25%, respectively) compared to the 2018 cohort.

Most clinical parameters remained consistent between the two cohorts. However, there was a small, statistically significant increase in BMI and fasting glycaemia. Non-adherence was more likely in the 2018 cohort among patients younger than 60 years ($p = 0.018$). Between 2018 and 2020, we saw a significant shift from the use of ACE inhibitors to ARNI.

Subjective and objective functional capacity of heart failure patients varies, especially at both ends of the spectrum. The distribution of VO₂ max according to the relevant NYHA categories leads to a loss of information, it is preferable to use VO₂ max directly. Our data do not provide evidence for large differences in subjective-objective exercise capacity trends between adherent and nonadherent patients.

To investigate the relationship between health status and medication adherence, we developed a statistical model called "Badhealth". The model suggests that poorer health status is associated with increased adherence.

Conclusion: Testing serum drug levels to assess patient adherence can be used in patients with heart failure in routine clinical practice. The use of integration of subjective functional capacity and objective parameters of heart failure severity could provide greater accuracy in assessing the level of medication adherence during clinical follow-up.

Key words: heart failure, therapy, pharmacotherapy, adherence, serum drug levels

Obsah

1 Úvod	13
2 Teoretická část	14
2.1 Srdeční selhání.....	14
2.1.1 Definice, příznaky a symptomy.....	14
2.2.2 Epidemiologie	15
2.2.3 Finanční důsledky.....	15
2.2.4 Patofyziologie.....	16
2.2.5 Klasifikace.....	16
2.2.6 Měření funkční kapacity pacientů se srdečním selháním	17
2.2.7 Diagnostika.....	18
2.2.8 Léčba srdečního selhání.....	21
2.2.8.1 Farmakologická léčba ovlivňující prognózu	22
2.2.8.2 Symptomatická farmakologické terapie	24
2.2.8.3 Nefarmakologická terapie.....	25
2.2.8.4 Terapie pokročilého srdečního selhání	26
2.2.9 Prognóza	27
2.2 Adherence k medikaci	28
2.2.1 Úvod do adherence k léčbě	28
2.2.2 Historie debaty o adherenci.....	28
2.2.3 Definování adherence	31
2.3 Adherence k medikaci srdečního selhání	33
2.3.1 Úvod do adherence k medikaci u srdečního selhání	33
2.3.2 Měření adherence.....	33
2.3.2.1 Přímou pozorované užití medikace.....	35
2.3.2.2 Testování sérové hladiny léků	36

2.3.2.3	Biomarkery	37
2.3.2.4	Metody založené na sebehodnocení adherence pacientem	38
2.3.2.5	Počítání léků	39
2.3.2.6	Záznamy o vyzvednutí léku v lékárně.....	40
2.3.2.7	Elektronické monitorování	41
2.3.3	Překážky v dodržování léčebného režimu	41
2.3.4	Intervence ke zlepšení adherence k medikaci u srdečního selhání.....	42
2.3.4.1	Intervence zaměřené na pacienta.....	44
2.3.4.2	Intervence zaměřené poskytovatele zdravotní péče	47
2.3.4.5	Intervence na úrovni systémů.....	48
3	Experimentální část	50
3.1	Úvod.....	50
3.1.1	Cíle práce.....	50
3.2	Metodika.....	51
3.2.1	Rozsah studie	51
3.2.2	Popis studijní kohorty	51
3.2.3	Obsah klinické kontroly.....	52
3.2.4	Biochemická analýza hladiny léků v séru	54
3.2.4.1	Analýza betablokátorů	54
3.2.4.2	Analýza ostatních lékových skupin.....	55
3.2.5	Spiroergometrie	58
3.2.6	Statistická analýza	58
3.2.6.1	Kohorta z roku 2018.....	58
3.2.6.2	Kohorty z roku 2018 a 2020	58
3.2.6.3	Porovnání subjektivní a objektivní funkční kapacity.....	59
3.2.6.4	„Badhealth“ adherence.....	59

3.2.7 Etické aspekty	60
3.3 Výsledky	60
3.3.1 Kohorta z roku 2018.....	60
3.3.2 Srovnání kohort 2018 a 2020.....	69
3.3.3 Srovnání adherentních a neadherentních pacientů celkově	74
3.3.4 Porovnání subjektivní a objektivní funkční kapacity a jejich závislost na adherenci	88
3.3.4.1 Vztah mezi subjektivní a objektivní funkční kapacitou	91
3.3.4.2 Asociace funkční třídy s adherencí.....	92
3.3.5 „Badhealth“ adherence.....	94
3.3.6 Léky a jejich předpokládaný metabolický efekt.....	98
3.3.6.1 Kalémie	98
3.3.6.2 Srdeční frekvence	100
3.3.6.3 Krevní tlak.....	102
3.3.7 Porovnání přímo a nepřímo měřené adherence k medikaci srdečního selhání....	103
3.3.7.1 Matematický model využívající dotazník adherence	107
3.4 Diskuze	109
3.4.1 Diskuze ke kohorta z roku 2018.....	109
3.4.2 Diskuze ke srovnání kohort z roku 2018 a 2020	111
3.4.3 Diskuze ke srovnání adherentních a neadherentních pacientů celkově	112
3.4.4 Diskuze k porovnání subjektivní a objektivní funkční kapacity a jejich závislost na adherenci	112
3.4.5 Diskuze „Badhealth“ adherence	115
3.4.6 Limitace	115
3.4.7 Silné stránky	116
3.4.8 Budoucí hlediska	117

3.5 Závěr	118
3.5.1 Kohorta z roku 2018.....	118
3.5.2 Porovnání kohort z let 2018 a 2020.....	118
3.5.3 Porovnání adherentních a neadherentních pacientů.....	118
3.5.4 Porovnání subjektivní a objektivní funkční kapacity a jejich závislost na adherenci	118
3.5.5 „Badhealth“ adherence.....	119
4 Reference	120
5 Zkratky.....	141
6 Seznam tabulek a obrázků:	144
6.1 Tabulky:.....	144
6.2 Obrázky	145
7 Seznamy publikací	149
7.1 Seznam publikací k tématu disertační práce:.....	149
7.1.1 Články s IF (první autor)	149
7.1.2 Články s IF (spoluautor).....	149
7.1.3 Články bez IF (první autor)	149
7.1.4 Články bez IF (spoluautor).....	150
7.1.5 Kongresové prezentace s abstraktem (jen první autor)	150
7.2 Publikace mimo téma disertační práce	152
7.2.1 Články s IF (spoluautor).....	152
7.2.2 Články bez IF (první autor)	153
7.2.3 Články bez IF (spoluautor).....	153
7.2.4 Kongresové prezentace s abstraktem (jen první autor)	154
7.2.5 Přednášky na celooborových seminářích	156

1 Úvod

Srdeční selhání patří mezi nemoci nejvíce zatěžující pacienty i zdravotní systém. Díky pokroku v léčbě akutních kardiovaskulárních onemocnění se více pacientů dožije fáze srdečního selhání. Jedním z pilířů léčby je farmakoterapie. Podmínkou efektivity jakékoliv léčebné strategie je adherence k medikaci.

Zlepšení adherence k medikaci je jednou z ekonomicky efektivních strategií péče o pacienty s chronickými onemocněními. Hlavní výzvou při zavádění intervencí na zlepšení adherence (zejména zaměřených na pacienta) je potřeba dlouhodobého působení a individuálního přístupu k pacientovi, aby se dosáhlo klinického efektu.[1] K dobrému zacílení těchto metod je třeba znát, kteří pacienti jsou adherentní a kteří ne. Základním problémem interpretace výsledků výzkumu je heterogenita existujících studií. Intervenční populace se liší výchozími klinickými charakteristikami, délkou sledování, a především metodikou sledování adherence.

V současné době neexistuje zlatý standard měření adherence, i když je velmi populární metoda elektronických monitorovacích zařízení (medication event monitoring systém, MEMS) a někteří autoři ji za standard považují.[2] Jiní autoři však označují stejným způsobem testování sérových hladin léků (především však v souvislosti s hypertenzí). Jedná se nicméně o zjišťování adherence ke stejným lékům jako u srdečního selhání.[3], [4]

2 Teoretická část

2.1 Srdeční selhání

2.1.1 Definice, příznaky a symptomy

Srdeční selhání je klinický syndrom, při kterém není srdce schopno zajistit dostatečné množství přečerpávané krve pro aktuální potřeby organismu při zachování normálních nitrosrdečních tlaků.[5] Charakterizováno je typickými příznaky (především dušnost a nevykonnost), které mohou být provázeny různými známkami s variabilní specificitou (otoky dolních končetin, chrůpky, zvýšená náplň krčních žil apod.), viz tabulku 1.[5]

Tabulka 1: Typické symptomy a známky srdečního selhání podle doporučených postupů léčby a diagnostiky srdečního selhání ESC z roku 2021[5]

Symptomy	Známky
<i>Typické</i>	<i>Specifické</i>
Dušnost, ortopnoe, paroxysmální noční dušnost, snížená tolerance fyzické zátěže, únava, otok kotníků	Zvýšená náplň krčních žil, hepatojugulární reflux, třetí srdeční ozva (cval), laterálně posunutý úder srdečního hrotu
<i>Méně typické</i>	<i>Méně specifické</i>
Noční kašel, sípání, pocit nadýmání, nechutenství, zmatenost, deprese, palpitace, závratě, synkopa, „bendopnea“	Přírůstek hmotnosti (>2 kg/týden), úbytek hmotnosti (u pokročilého srdečního selhání), kachexie, srdeční šelest, periferní otoky, krepitus, pleurální výpotek, tachykardie, nepravidelný puls, tachypnoe, Cheyne-Stokesovo dýchání, hepatomegalie, ascites, studená akra, oligurie, snížený pulzní tlak

2.1.2 Epidemiologie

Medicína 21. století se potýká s celosvětovým nárůstem výskytu chronických onemocnění.[6] Srdeční selhání aktuálně patří mezi jedno z nejrozšířenějších chronických onemocnění na světě.[7] Celosvětově srdeční selhání postihuje přibližně 1-2 % dospělé populace, přičemž u osob ve věku 70 let a starších se tato prevalence zvyšuje na více než 10 %.[5] Po 65. roce věku se srdeční selhání stává hlavní příčinou hospitalizací.[8] Ačkoliv incidence v EU a USA klesá díky zlepšení péče o pacienty s akutními kardiovaskulárními onemocněními, celková prevalence se v důsledku stárnutí populace a zvýšení výskytu některých rizikových faktorů zvyšuje.[9], [10], [11] Díky tomuto trendu se srdeční selhání stává jednou z hlavních výzev současné medicíny s globálními důsledky.[5]

Khera a spol. popisují snížení výskytu srdečního selhání v populaci příjemců Medicare v USA z 35,7 případů (na 1000 obyvatel) v roce 2011 na 26,5 v roce 2016, a to nezávisle na rase a pohlaví.[10] V České republice zůstává incidence a mortalita srdečního selhání v letech 2012-2018 neměnná, navýšila se však prevalence (díky stárnutí populace) a lehce se snížil absolutní počet hospitalizací pro srdeční selhání.[12]

2.1.3 Finanční důsledky

Srdeční selhání patří mezi nemoci s nejnákladnější léčbou.[13] Kromě zásadního významu tohoto onemocnění pro pacienty a jejich komunity představuje srdeční selhání významnou ekonomickou zátěž pro veřejné i soukromé zdravotnické rozpočty. Srdeční selhání je konečnou fází prakticky všech kardiovaskulárních onemocnění a jeho léčba představuje přibližně 2 % celkových nákladů.[14]

Předpokládá se, že jen ve Spojených státech vzrostou celkové reálné přímé náklady na léčbu srdečního selhání mezi lety 2012 a 2030 z 21 na 53 miliard dolarů.[15] V Evropské unii stojí léčba kardiovaskulárních onemocnění 155 miliard eur ročně, což představuje 11 % celkových nákladů na zdravotnictví.[16]

Finanční zátěž je nesena jak státem, tak i pacienty, přičemž je nepoměrně větší dopad na nízkopříjmové rodiny a tím dochází k větším sociálním dopadům onemocnění.[17] K tomuto efektu dochází nejen ve Spojených státech, ale i v Evropě a České republice. Zvýšením efektivity léčby srdečního selhání, např. centralizací péče ve specializovaných ambulancích

s důslednou kontrolou adherence k medikaci, lze dosáhnout značných úspor ve vynaložených prostředcích.[18]

2.1.4 Patofyziologie

Srdeční selhání není následkem jednoho patofyziologického mechanismu, ale k podobnému výsledku vedou různé strukturální i funkční poruchy srdce, viz tabulku 2. Základní příčinou je buď poškození nebo přetížení srdečního svalu. Snížení efektivity kontrakce vede k navýšení aktivity kompenzačních mechanismů organismu. Především se jedná o systém renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) a sympatoadrenální systém. Zvýšená aktivita RAAS vede ke zvýšení objemu krve vazokonstrikcí a snížením renálního vylučování tekutiny, výsledkem je navýšení preloadu. To přes Frank-Starlingův zákon vede k navýšení síly srdeční kontrakce. Zesílená aktivita sympatoadrenálního systému má pozitivně inotropní, chronotropní a dromotropní efekt. Oba kompenzační systémy vedou k navýšení minutového výdeje srdce. Z dlouhodobého hlediska je však efekt RAAS a excesivní aktivace sympatiku negativní, vede k zánětu, fibróze, dilataci a sférické remodelaci levé komory.[19] Změny jsou patrné také na buněčné úrovni, dochází ke zvýšené koncentraci intracelulárních vápenatých iontů a vyššímu riziku apoptózy.[20] Efektivita Frank-Starlingova zákona má také omezenou kapacitu, postupnou dilatací levé komory dojde k překročení efektivní oblasti překrytí fibril aktinu a myosinu v kardiomyocytech, další dilatace už nepovede k navýšení kontraktility, ale naopak ke snížení.[21]

Tabulka 2: Nemoci vedoucí k syndromu srdečního selhání. (volně podle[5])

Ischemická choroba srdeční, arteriální hypertenze, chlopenní vady, arytmie, kardiomyopatie, vrozené srdeční vady, infekce, iatrogenní příčiny (léky vyvolané, ozařování), střádavé nemoci, infiltrativní onemocnění, endomyokardiální onemocnění, onemocnění perikardu, metabolické příčiny, neuromuskulární onemocnění

2.1.5 Klasifikace

Základní dělení srdečního selhání je podle ejekční frakce levé komory. Podle aktuálních doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC) se dělí na srdeční selhání se sníženou (HFrEF), lehce sníženou (HFmrEF) a zachovalou ejekční frakcí levé komory (HFpEF). Také

existuje samostatný syndrom selhání pravé komory srdeční, ale vzhledem k jiné léčbě, etiologii a skladbě pacientů se jím tato práce nezabývá.

2.1.6 Měření funkční kapacity pacientů se srdečním selháním

Klasifikace New York Heart Association (NYHA) se používá téměř výhradně k hodnocení subjektivní funkční kapacity u pacientů se srdečním selháním.[22] Třída NYHA je součástí prakticky každého ambulantního vyšetření. Používá se v celé řadě rozhodnutí, která mají významný dopad na budoucí léčbu a prognózu pacienta (např. eskalace léčby srdečního selhání, indikace k srdeční resynchronizační terapii (CRT), mechanické oběhové podpoře (MCS) nebo transplantaci srdce).[5]

Její výhodou je, že třída NYHA dobře koreluje s prognózou pacienta a je jednoduchá na použití.[23] Problémem klasifikace NYHA je, že se jedná o subjektivní klasifikaci založenou na popisu symptomů pacientem, který může být zkreslený jak simulací, tak disimulací. Při srovnání mezi dvěma specializovanými kardiology se hodnocení NYHA pacienta shodovalo pouze v 54 % případů.[24]

Ke stanovení objektivní funkční kapacity pacienta se používá 6minutový test chůze a kardiopulmonální zátěžový test. Měřeným parametrem je maximální využití kyslíku tkáněmi (VO₂ max) nebo nejvyšší dosažitelné využití kyslíku během testu (VO₂ peak). Tato proměnná dobře koreluje s prognózou pacientů.[25] VO₂ max se uplatňuje při objektivní Weberově klasifikaci. Podle Webera jsou pacienti rozděleni do tříd A-D.[26] Těmto třídám odpovídá slovní hodnocení symptomů pacienta, které je podobné jednotlivým třídám NYHA (tabulka 3). Ohledně konverze mezi subjektivní a objektivní funkční kapacitou nepanuje stoprocentní shoda. V praxi se obvykle používá přepočít uvedený v tabulce 3. K porovnání tříd NYHA s objektivní VO₂ max lze použít přepočít pomocí metabolických ekvivalentů (MET), jak je uvedeno také v tabulce 3.[26], [27], [28]

Tabulka 3: Srovnání odpovídajících stupňů klasifikace NYHA a Weberovy klasifikace

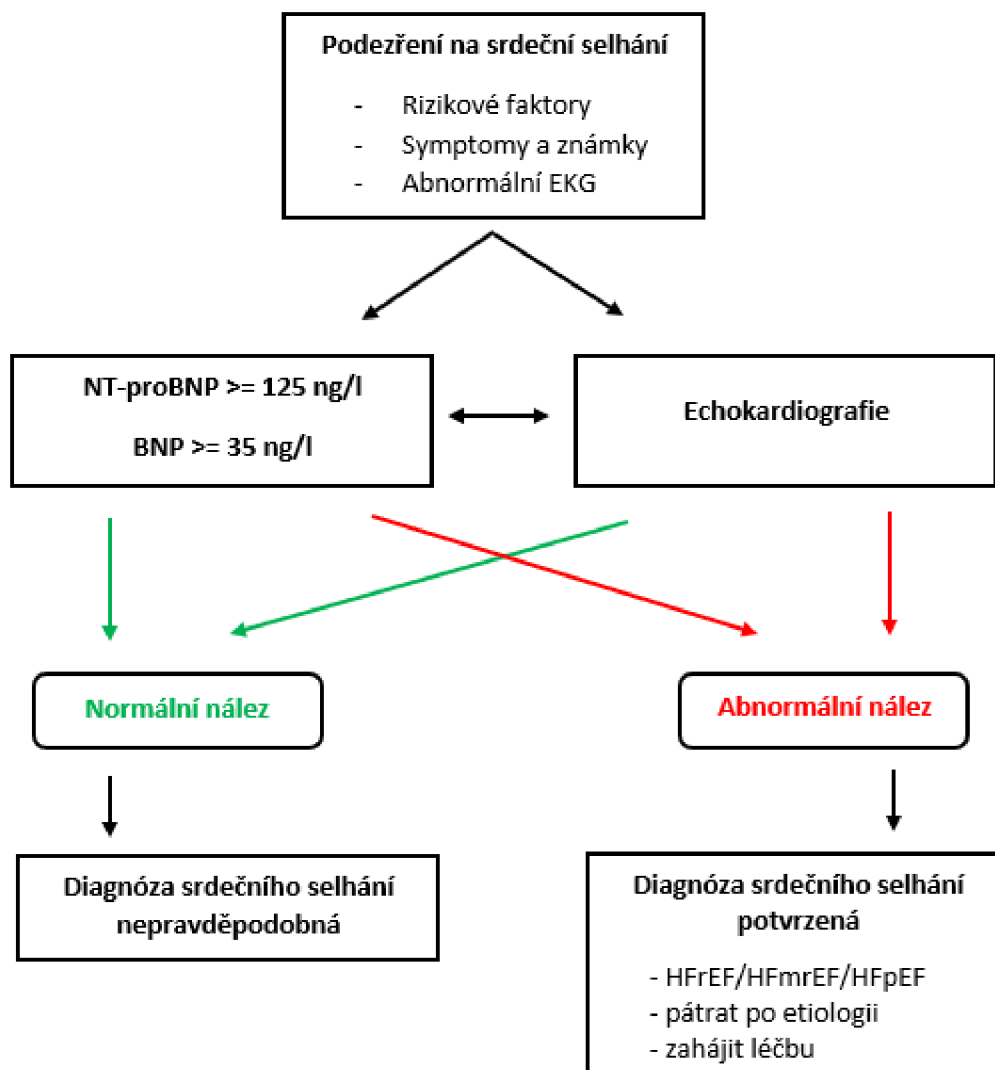
NYHA třída	Slovní vyjádření třídy NYHA	Weberova třída	Slovní vyjádření Weberovy třídy	VO ₂ max (MET, metabolický ekvivalent)
I	Žádné omezení fyzické aktivity	A	Malé nebo žádné zhoršení	>20 ml/kg/min (>6 MET)
II	Mírné omezení fyzické aktivity	B	Mírné až středně těžké postižení	16-20 ml/kg/min (4,5-6 MET)
III	Výrazné omezení fyzické aktivity	C	Středně těžké až těžké postižení	10-16 ml/kg/min (3-4,5 MET)
IV	Neschopnost vykonávat jakoukoli fyzickou aktivitu bez obtíží.	D	Závažné omezení	<10 ml/kg/min (<3 MET)

NYHA – New York Heart Association, MET – metabolický ekvivalent, VO₂ max – maximální spotřeba kyslíku

2.1.7 Diagnostika

Diagnostický proces začíná analýzou typických symptomů a známek, následuje detekce zvýšených hladin natriuretických peptidů a abnormálního nálezu na EKG a echokardiografii. Diagnostický algoritmus shrnuje obrázek 1. Další diagnostické metody a jejich využití u srdečního selhání shrnuje tabulka 4.

Obrázek 1. Diagnostický algoritmus srdečního selhání podle doporučených postupů léčby a diagnostiky srdečního selhání ESC z roku 2021[5]



Tabulka 4: Další metody používané v diagnostice etiologie srdečního selhání kromě echokardiografie a EKG (volně podle [5])

Diagnostická metoda	Využití metody	Typická onemocnění jako příčina srdečního selhání asociovaná diagnostickou metodou
Zátěžový test (EKG, echokardiografie)	Diagnostika zátěží vyvolatelné ischemie, nebo symptomů	Ischemická choroba srdeční, chlopenní vady
Magnetická rezonance srdce	Odhalení fibrózy (a typického rozmístění fibrózy v myokardu) a charakterizace struktury myokardu	Ischemická choroba srdeční, myokarditida, amyloidóza, sarkoidóza, Chagasova nemoc, Fabryho nemoc, hemochromatóza, arytmogenní kardiomyopatie
CT koronarografie	Diagnostika ischemie u pacientů s nízkou a střední pravděpodobností ischemické choroby srdeční	Ischemická choroba srdeční, vrozené vady koronárního řečiště
SPECT	Diagnostika ischemie a viability tkáně myokardu	Ischemická choroba srdeční
Radionuklidová scintigrafie	Diagnostika nejasné srdeční hypertrofie	Transthyretinová amyloidóza
Koronarografie	Diagnostika ischemie u pacientů se střední a vysokou pravděpodobností ischemické choroby srdeční	Ischemická choroba srdeční, Tako-Tsubo KMP

2.1.8 Léčba srdečního selhání

V případě srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí se léčba dělí na farmakologickou a nefarmakologickou. Farmakologická se dále dělí na léky, které ovlivňují prognózu (viz tabulku 5) a ty, které ovlivňují jen symptomy.

Tabulka 5: Léky ovlivňující prognózu HFrEF s dávkováním dle guidelines ESC[5]

	Počáteční dávka	Cílová dávka
ACEi		
Kaptopril	6.25 mg <i>t.i.d.</i>	50 mg <i>t.i.d.</i>
Enalapril	2.5 mg <i>b.i.d.</i>	10–20 mg <i>b.i.d.</i>
Lisinopril	2.5–5 mg <i>o.d.</i>	20–35 mg <i>o.d.</i>
Ramipril	2.5 mg <i>b.i.d.</i>	5 mg <i>b.i.d.</i>
Trandolapril	0.5 mg <i>o.d.</i>	4 mg <i>o.d.</i>
ARNI		
Sakubitril/valsartan	49/51 (24/26) mg <i>b.i.d.</i>	97/103 mg <i>b.i.d.</i>
Betablokátory		
Bisoprolol	1.25 mg <i>o.d.</i>	10 mg <i>o.d.</i>
Karvedilol	3.125 mg <i>b.i.d.</i>	25 mg <i>b.i.d.</i> [§]
Metoprolol succinát (CR/XL)	12.5–25 mg <i>o.d.</i>	200 mg <i>o.d.</i>
Nebivolol	1.25 mg <i>o.d.</i>	10 mg <i>o.d.</i>
MRA		
Eplerenon	25 mg <i>o.d.</i>	50 mg <i>o.d.</i>
Spirolakton	25 mg <i>o.d.</i> [‡]	50 mg <i>o.d.</i>

	Počáteční dávka	Cílová dávka
SGLT2i		
Dapagliflozin	10 mg <i>o.d.</i>	10 mg <i>o.d.</i>
Empagliflozin	10 mg <i>o.d.</i>	10 mg <i>o.d.</i>
Ostatní		
Candesartan	4 mg <i>o.d.</i>	32 mg <i>o.d.</i>
Losartan	50 mg <i>o.d.</i>	150 mg <i>o.d.</i>
Valsartan	40 mg <i>b.i.d.</i>	160 mg <i>b.i.d.</i>
Ivabradin	5 mg <i>b.i.d.</i>	7.5 mg <i>b.i.d.</i>
Vericiguat	2.5 mg <i>o.d.</i>	10 mg <i>o.d.</i>
Digoxin	62.5 µg <i>o.d.</i>	250 µg <i>o.d.</i>
Hydralazin/ Isosorbid dinitrát	37.5 mg <i>t.i.d.</i> /20 mg <i>t.i.d.</i>	75 mg <i>t.i.d.</i> /40 mg <i>t.i.d.</i>
<i>b.i.d.</i> = bis in die (dvakrát denně); CR = kontrolované uvolňování; <i>o.d.</i> = omne in die (jednou denně); <i>t.i.d.</i> = ter in die (tříkrát denně); XL = prodloužené uvolňování		

2.1.8.1 Farmakologická léčba ovlivňující prognózu

Většina léků ovlivňujících prognózu HFrEF působí na RAAS a sympatoadrenální systém, tyto systémy se podílí vystupňovanou činností na patofyziologii srdečního selhání. Dále snižují počet hospitalizací a zlepšují symptomy.

Obecně se léčba začíná bezpečnějšími nižšími dávkami s postupnou titrací do dávek použitých v randomizovaných kontrolovaných studiích, nebo do maximálních pacientem tolerovaných dávek. Titrace se provádí v postupných krocích s kontrolou výskytu nežádoucích účinků. Recentní studie STRONG-HF však ukázala na populaci 1078 pacientů, že uptitrace medikace během 2 týdnů od hospitalizace pro dekompenzaci srdečního selhání je

bezpečná a snižuje symptomy, riziko rehospitalizace i celkovou mortalitu už po 180 dnech sledování.[29]

2.1.8.1.1 Blokátory RAAS

Mezi základní léky srdečního selhání patří blokátory RAAS. Indikované lékové skupiny jsou především inhibitory angiotenzinového receptoru a neprilysinu (ARNI), dále inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEi) a sartany.

První skupinou s prokázaným mortalitním benefitem u srdečního selhání byly ACEi.[30] Od studie PARADIGM-HF dochází k jejich nahrazení ARNI, které prokázaly svoji superioritu nad enalapilem (v této studii u symptomatických pacientů s ejekční frakcí levé komory (EFLK) <35 %).[31] Dle doporučených postupů ESC je doporučeno nahradit ACEi ARNI u symptomatických pacientů, ale lze zvážit i nasazení přímo ARNI.[5]

Sartany lze zvážit jako náhradu ACEi a ARNI u pacientů, kteří tyto lékové skupiny netolerují, důkazy o efektivitě jsou ale podstatně horší.[5]

2.1.8.1.2 Betablokátory

Betablokátory dále snižují riziko hospitalizací a úmrtí navíc k efektu ACEi. Neexistují data o tom, kterou z těchto lékových skupin začít. Nasazeny by měly být u klinicky stabilních pacientů bez symptomatického městnání.[32] U podskupiny pacientů se srdečním selháním a fibrilací síní jsou omezená data o prospěchu betablokátorů. Není ale evidence o škodlivém účinku, proto jsou obvykle stejně nasazovány.[33]

2.1.8.1.3 Antagonisté mineralokortikoidních receptorů (MRA)

MRA u pacientů se srdečním selháním snižují riziko hospitalizací, mortalitu a také symptomy. Eplerenon oproti spironolaktonu má nižší riziko nežádoucích účinků, především gynekomastie u mužů.[34]

2.1.8.1.4 Inhibitory sodíkovo-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2i)

Už ve verzi ESC guidelines k srdečnímu selhání z roku 2021 byly SGLT2i doporučeny ke snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání a mortality.[5] V aktualizaci z roku 2023 je jejich význam ještě více vyzdvihnuto. Na rozdíl od ostatních zde zmíněných lékových skupin mají

SGLT2i prokázaný benefit i u srdečního selhání s lehce sníženou a zachovalou ejekční frakcí.[35]

2.1.8.1.5 Ostatní

Na základě studie SHIFT lze zvážit podání ivabradinu ke snížení rizika hospitalizací pro srdeční selhání a smrti z kardiovaskulárních příčin u pacientů s EFLK pod 35 % a frekvencí sinusového rytmu nad 70/min i přes doporučenou dávku betablokátoru. Ve zmíněné studii ale měli pacienti relativně nízké dávky betablokátorů.[36]

2.1.8.2 Symptomatická farmakologická terapie

2.1.8.2.1 Diuretika

Ke kontrole symptomů, především z důvodu kongesce, se používají diuretika. U srdečního selhání jsou nejčastěji indikována diuretika kličková.[37] Většinou (v ČR jediné) konkrétně furosemid. U pacientů s normální renální funkcí lze použít i diuretika thiazidová a thiazidům podobná. Případně sekvenční blokádu, kombinaci více diuretik působících na různé části nefronu. Diuretický efekt mají i další indikované lékové skupiny, především MRA a SGLT2i.

2.1.8.2.2 Intravenózní železo

Ke zlepšení kvality života a symptomů srdečního selhání je doporučeno u pacientů se srdečním selháním podání intravenózního (i.v.) železa v případě jeho nedostatku. Existují i důkazy o snížení počtu hospitalizací a i.v. železo lze v této indikaci k léčbě dle doporučených postupů zvážit.[5]

2.1.8.2.3 Digoxin

Ke snížení počtu hospitalizací pro srdeční selhání lze zvážit nasazení digoxinu. Doporučení platí jen pro pacienty se sinusovým rytmem (a srdečním selháním).[5]

2.1.8.2.4 Stimulátory receptoru pro solubilní guanylátcyklázu

U pacientů s chronickým symptomatickým HFrEF (ve studii EFLK pod 45 % a NYHA II-III) a recentní dekompenzací srdečního selhání lze zvážit podání vericiguatu ke snížení rizika kardiovaskulární mortality a hospitalizace pro srdeční selhání.[5]

2.1.8.2.5 Hydralazin/Isosorbid dinitrát

Na základě studie na pacientech, kteří se identifikují jako černoši, lze zvážit nasazení dvojkombinace hydralazinu a isosorbid dinitrátu při symptomatickém srdečním selhání s EFLK pod 35 % (a EFLK pod 45 % a dilatovanou levou komorou) ke snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání a mortality.[5], [38]

2.1.8.3 Nefarmakologická terapie

2.1.8.3.1 Životosprávní opatření

Nedílnou součástí léčby kardiovaskulárních onemocnění včetně srdečního selhání jsou režimová, životosprávní, opatření. Tato opatření se pohybují na škále od velmi specifických pro srdeční selhání, např. abstinence alkoholu u „toxonutritivní“ kardiomyopatie a omezení pitného režimu v rámci zabránění městnání v oběhu po nespecifické jako zdravá strava, nekouření a dostatek pohybové aktivity.

2.1.8.3.2 Kardiorehabilitace

Pohybová aktivita ať už neorganizovaná, nebo organizovaná ve formě kardiorehabilitace má pozitivní vliv na prognózu a kvalitu života pacientů se stabilním, optimálně farmakologicky léčeným, srdečním selháním.[39]

Ideálně by pacient se srdečním selháním měl být vyšetřen kardiologem včetně spiroergometrie se stanovením VO_2 max a optimálních tepových frekvencí. Také lze zjistit, zda je pacient skutečně stabilní, zda např. nemá pacient neadekvátní hyperreakci (nebo pokles) krevního tlaku v zátěži. Problémem může být i nízko nastavený terapeutický práh u pacientů s ICD, toto by před zahájením pohybové aktivity mělo být ověřeno.

2.1.8.3.3 Prevence náhlé srdeční smrti (NSS)

Pacienti se srdečním selháním často umírají náhlou smrtí. Léky, které zlepšují prognózu, sice snižují mortalitu a incidenci NSS, ale nemají vliv na už aktuálně vzniklou arytmiu. Řešením jsou implantabilní kardiovertery-defibrilátory (ICD). V sekundární prevenci NSS jsou indikovány prakticky vždy (kromě arytmií do 48 hodin po IM a jiných dočasných příčin a v případě odhadu prognózy pacienta horší než 1 rok). V primární prevenci je indikace obtížnější. ICD je indikováno u pacientů se stále symptomatickým srdečním selháním (NYHA

II-III) ischemické etiologie, kteří jsou alespoň 3 měsíce na optimalizované terapii a mají EFLK rovnu nebo pod 35 %. Implantace také není indikována do 40 dnů od infarktu myokardu. U neischemické etiologie srdečního selhání jsou kritéria stejná, ale indikace by měla být jen zvážena.[5] Studie DANISH však neprokázala mortalitní benefit u pacientů se srdečním selháním (EFLK <35 %) bez ischemické choroby srdeční.[40] Možnými příčinami jsou pravděpodobně lepší farmakoterapie pacientů než ve dřívějších studiích a také 58 % prevalence biventrikulární stimulace.

U dočasných příčin vysokého rizika NSS lze zvážit dočasné nositelné ICD. Amiodaron ani jiná antiarytmika preventivně doporučována nejsou, nesnižují celkovou mortalitu.[41]

2.1.8.3.4 Srdeční resynchronizační léčba (CRT)

U pacientů s bloádou Tawarových ramének dochází k rozšíření QRS komplexu na EKG a s tím spojenou asynchronní kontrakcí komor. Jedině synchronizovaná kontrakce, díky sdílení myokardu komorového septa pravou i levou komorou, vede k fyziologickému srdečnímu stahu. Řešením asynchronie je fyziologičtější biventrikulární kardiostimulace za využití elektrod jak v pravé komoře, tak v koronárním sinu, který obkružuje komoru levou. CRT je na základě mortalitních studií indikováno u pacientů se symptomatickým srdečním selháním, rozšířeným QRS komplexem a EFLK <35 %. Také by měla být biventrikulární stimulace preferována při jakékoliv implantaci pro AV blok vyššího stupně.[5] Ideální kandidát má na EKG LBBB a šířku QRS komplexu nad 150 ms, při RBBB a nespecifické blokádě a při šířce QRS komplexu 130-149 ms jsou důkazy efektu méně silné a indikace by měla být jen zvážena.

2.1.8.4 Terapie pokročilého srdečního selhání

2.1.8.4.1 Transplantace

Jednou z možností řešení pokročilého srdečního selhání je transplantace srdce. Od svého prvního použití v roce 1967 se metoda stala součástí standardní péče o pacienty se srdečním selháním. Roční přežití po transplantaci je až 90 %.[42] Hlavními limitacemi jsou omezený počet dárcovských srdcí a nutnost imunosuprese k prevenci rejekce štěpu hostitelem.[43] Problémem je i riziko dysfunkce štěpu s nutností případného nového kola léčby srdečního selhání.[44]

2.1.8.4.2 Mechanické podpory oběhu (MCS)

Možným řešením nedostatku dárcovských srdcí jsou mechanické podpory oběhu, v kontextu destinační terapie pokročilého srdečního selhání především dlouhodobé levokomorové srdeční podpory (LVAD). Jejich indikace je kromě destinační terapie i překlenutí období vyčkávání na transplantaci a řešení dočasného srdečního selhání u předpokládaného zotavení (nebo výrazného zlepšení) funkce srdce.[45]

Aktuální centrifugální přístroje s magnetickou levitací rotoru umožňují dvouleté přežití 74,5 % s relativně nízkým (ale nezanedbatelným) množstvím nežádoucích příhod jako krvácení, cévní mozkové příhody a trombózy přístroje.[46]

Přes stálé zlepšování přístrojů a péči o ně je současná hlavní role implantace LVAD destinační terapie u pacientů, kteří jsou z různých důvodů kontraindikováni k transplantaci.

2.1.8.4.3 Paliativní péče

V případě nemožnosti jiného řešení je u pokročilého srdečního selhání na místě zajištění paliativní péče. Za ideálních okolností se jedná o multidisciplinární péči s přihlédnutím k přáním pacienta a jeho rodiny. Základními komponenty jsou léčba symptomů srdečního selhání, bolesti, úzkosti a deprese.[47] Efektem je především zlepšení kvality života a snížení množství hospitalizací pro dekompenzaci srdečního selhání.[48]

2.1.9 Prognóza

Ačkoliv se prognóza pacientů s chronickým srdečním selháním v průběhu posledních desetiletí ruku v ruce se zlepšováním léčby zvyšovala, zůstává mortalita stále poměrně vysoká. Pětiletá mortalita pacientů s chronickým srdečním selháním je až 67 %.[49] Ve Spojeném království se roční přežití zvýšilo ze 74,2 % v roce 2000 na 80,8 % v roce 2016 a desetileté přežití z 19,8 % v roce 2000 na 26,2 % v roce 2007.[50] V kontextu České republiky se mortalita snížila z 20,55 % v roce 2012 na 15,89 % v roce 2018.[12] Zároveň je srdeční selhání spojeno i s významnou morbiditou. Mortalita i morbidita je významně horší zejména, pokud pacienti nedodržují předepsaný léčebný režim včetně medikace.[51]

2.2 Adherence k medikaci

2.2.1 Úvod do adherence k léčbě

Aby jakákoliv léčba byla účinná zamýšleným způsobem, je nutné, aby pacient dodržoval léčebný režim. Už od počátku medicíny je tato myšlenka součástí uvažování zdravotníků nad možnostmi, jak pomoci pacientům.

„Dejte si pozor... na chyby pacientů, které je často nutí lhát o užívání předepsaných věcí. Kvůli neužívání nepříjemných nápojů, očistných prostředků nebo jiných, někdy umírají.“

Hippokratés, *On Decorum*, z anglického překladu, převzato z [52])

Pokud je cílem zlepšení pacientova zdraví, definovaného Světovou zdravotnickou organizací (WHO) jako “stav kompletní fyzické, mentální a sociální pohody”, je třeba dávat nejen konkrétní léčebné instrukce, ale i přemýšlet nad tím, jak docílit toho, aby se jimi pacient řídil. Základní vlastností pacientova individuálního léčebného procesu je míra jeho adherence k léčebným opatřením, obvykle úžeji chápána jako adherence k medikaci.

Světová zdravotnická organizace definuje adherenci k medikaci jako “míra, do jaké chování osoby - užívání léků, dodržování diety a/nebo změny životního stylu - odpovídá dohodnutým doporučením poskytovatele zdravotní péče“.[53]

2.2.2 Historie debaty o adherenci

Už v 5. století před Kristem Hippokrates z Kósu varoval před spoléháním se na vlastní sdělení pacienta o dodržování léčebného režimu. Domníval se, že pacienti často nemluví pravdu. Jako důvody uvádí, že se pacienti snaží vyhnout obviněním, rozpakům nebo odmítnutí ze strany lékaře tím, že odpovídají společensky žádoucím způsobem.[54]

Ačkoliv se adherencí zabývala medicína už od dob Hippokrata, většího zájmu se dočkala až od 70. let 20. století. Do té doby byla v lékařských diskuzích maximálně zmiňována jako určitá překážka efektu terapie, ale nebyla zkoumána jako samostatná veličina, jejíž míru lze zkoumat a následně cílit na její zlepšení.[55] V tehdejší medicíně byl často přítomen obecný konsensus ve stylu, že pacient je strůjcem svého štěstí a neúspěch terapie je do značné míry pacientova vina, obzvláště pokud nebylo uposlechnuto rad lékaře.[56] Změna vnímání adherence jako celospolečenského problému přišla s objevem kurativních antituberkulotik. V první polovině 20. století představovala tuberkulóza zásadní problém veřejného

zdravotnictví a zároveň díky experimentům R. Kocha z roku 1882 bylo zřejmé, že se jedná o infekční onemocnění přenositelné z člověka na člověka. Dobrá adherence k režimovým opatřením a účinné léčbě se tedy stala nejen zájmem pacienta, ale i celé společnosti.[57] To vedlo k velkému navýšení zájmu o adherenci k medikaci, ale zároveň ke zhoršení vnímání neadherentních pacientů (nejen tuberkulózních), jako těch, kteří jsou nějakým způsobem nespolehliví nebo dokonce schválně sabotující dobře míněné rady lékaře. Nicméně ani dokonalá adherence nemusí vždy vést k úspěchu terapie a pacient může mít snadno pocit, že léčba je neúčinná, a to může vést k nižší ochotě dodržovat léčebný režim. Také lze diskutovat o tom, jestli by vyšší adherence k některým historickým léčebným metodám zahrnujícím např. nspecifickou venepunkci, nebo heroin jako léčbu kašle vůbec prognózu pacienta zlepšila, nebo by bylo dosaženo opaku. Otázka, do jaké míry se vysoká adherence asociuje s pozorovatelným zlepšením zdravotního stavu je pacienty obzvláště vnímána u chronických onemocnění s nízkou nadějí na kompletní uzdravení, jako je např. hypertenze, diabetes, nebo srdeční selhání. Představa, že non-adherence je především vlastností pacienta vedla ke snaze o detekci faktorů určujících míru adherence na základě věku, víry, pohlaví, nebo vzdělání. Toto hledání se podle autorů kapitoly o adherenci v tehdejší populární učebnici z roku 1979 (Dunbar & Stunkard) ukazuje jako velmi nesnadné.[58] Podobně je závěrem publikace o adherenci autorů Meichenbaum & Turk z roku 1987 tvrzení, že „Nebyly doposud zjištěny žádné osobnostní předpoklady, které by přesně předpovídaly nedostatek motivace a následně noncompliantní chování.“[59]

První obsáhlejší publikace, která měla adherenci k medikaci jako hlavní téma, *Compliance with Therapeutic Regimens*, vyšla roce 1976.[60] Tato kniha zpopularizovala slovo „compliance“ spojené s představou neposlušného pacienta odpovídající dobovému paternalistickému pojetí medicíny. Postupně se na základě neúspěšné snahy o nalezení asociace mezi patientskými vlastnostmi a adherencí debata více posunula ke hledání faktorů asociovaných s non-adherencí ve druzích onemocnění, formách terapie, nebo typech poskytovatele zdravotní péče.[55]

Zásadním mezníkem v diskuzi a přístupu k adherenci k medikaci u chronických onemocnění je publikace WHO „Adherence to Long-term Therapies: Evidence for Action“. Publikace shrnuje dosavadní poznatky o adherenci k medikaci u devíti chronických onemocnění (např. diabetu, hypertenze, deprese, ale i HIV/AIDS, nebo závislosti na tabáku) a navrhuje směr,

kterým by se měl zaměřit další výzkum a jakým by měli poskytovatelé zdravotní péče uvažovat o adherenci, aby došlo k jejímu zlepšování.[53] Jednou z hlavních myšlenek je význam adherence v pokračování ve zlepšování zdravotního stavu populace. Autoři předkládají myšlenku, že u mnoha onemocnění by k většímu zdravotnímu benefitu vedlo zaměření na zlepšení adherence ke stávající terapii než investice do vývoje dalších specifických léčebných metod. Dále je zdůrazňována změna ve spektru onemocnění, kterými se zdravotnické systémy (v roce 2003 především ve “vyspělých” zemích) zabývají. Se zlepšením v péči o akutní onemocnění dochází v populaci k nárůstu pacientů s chronickými nemocemi a tím ke zvýšení významu dlouhodobé, často celoživotní, terapie a adherence k takto dlouhodobým léčebným režimům. Zároveň se stírá rozdíl v přístupu k péči o pacienty s některými infekčními onemocněními (např. HIV/AIDS) a neinfekčními chronickými onemocněními, jako je např. diabetes. U obojího je chronická terapie ve výsledku podobná – pravidelná farmakoterapie, která je, při vysoké adherenci, účinná takovým způsobem, že v kombinaci s režimovými opatřeními často umožňuje udržet dlouhodobou remisi onemocnění.[53]

Tento nárůst prevalence chronických onemocnění s chronickou medikací vede k velkému zájmu o adherenci k léčebným opatřením jako vlastnost léčby, kterou lze zkoumat v klinických studiích. S tím souvisí rozvoj metod zjišťování míry adherence jak v prostředí výzkumu, tak přímé péče o pacienta. Jak také zjistit do jaké míry je neúspěch léčby způsoben její neúčinností, nebo nedodržením předepsaného režimu? Tato otázka vede k další rovině významu adherence k medikaci. S narůstajícími globálními výdaji na zdravotnictví existuje výrazná pobídka k optimalizaci nákladů. V roce 2020 dle WHO došlo (částečně díky pandemii covidu-19) k novému rekordu ve výdajích za zdravotní péči, celosvětově se jednalo o devět bilionů dolarů, cca 11 % globálního hrubého domácího produktu.[61] V tomto kontextu je zvýšení adherence k medikaci jednou z nejvíce nákladově efektivních metod vedoucích k lepšímu využití dostupných prostředků.[62] Aby šlo dobře metody zlepšení adherence cílit, je třeba detekovat, kterých pacientů (a kdy a do jaké míry) se problematika týká.

Kromě nyní obsolentního výrazu „compliance“ a majoritně užívaného výrazu adherence, který je používán dominantně i v této práci se lze setkat se slovem „konkordance“.

Konkordance je spíše výraz vztahu mezi lékařem a pacientem, zda pacient souhlasí se způsobem léčby obecně, než striktně o dodržování léčebného režimu pacientem.[63]

2.2.3 Definování adherence

Adherence k medikaci konkrétního pacienta není jednorázový snadno uchopitelný a jednoznačně popsatelný fenomén. Například pacient může nedodržovat léčebný režim vědomě, nebo omylem, nebo třeba jen v určitém období. Adherence je často také výrazně vyšší v počátečních fázích užívání léků a postupem času se snižuje.

Pro účely zkoumání adherence jako vzorce chování lze pojem rozdělit na jednotlivé komponenty. Obvykle používané je zahájení, provedení (implementace) a eventuálně přerušování. Zatímco zahájení a přerušování jsou jednorázové události, implementace léčebného režimu je nepřetržitá komponenta.[64] Trvalá adherence v průběhu času se nazývá perzistence, tu lze sledovat a kvantifikovat pomocí metod, které měří adherenci po delší dobu, jako jsou záznamy o vyzvednutí léků v lékárně nebo MEMS. Non-adherence se dělí na primární a sekundární.[65] Při primární non-adherence nedošlo ani k zahájení léčby, typicky neuplatnění ani prvního receptu, lze dobře odhalit z elektronických dat o vyzvednutí léků. Sekundární non-adherence je v podstatě synonymum nedostatečné perzistence v léčbě, pacient lék užívat začal, ale po určitém čase přestal.

Dále lze adherenci dělit na úmyslnou a neúmyslnou. Význam je především v tom, že na každou tuto možnost cílí jiné intervence.[66] Neúmyslná může být třeba kvůli zapomínání, tudíž jsou efektivní připomínací zařízení. Úmyslná se dá řešit dobrou edukací ohledně benefitu léčby, aby pacient důkladně pochopil přímou souvislost mezi léčbou a zlepšením kvality/délky života.

Adherence k léčbě se liší v závislosti na studované populaci, časovém rámci a různých onemocněních.[67] V klinických studiích je adherence obvykle vysoká, ale v běžné praxi u pacientů s chronickými onemocněními může být velmi nízká.[67]

Ve studiích, které sledují adherenci pouze v jednom časovém bodě, lze použít kvalitativní binární přístup – například sérové hladiny léků lze uvádět jako detekovatelné a nedetekovatelné. Přesnější kvantitativní metodou je zohlednění různých farmakokinetik a úprava mezních hodnot v závislosti na dávce léku, přičemž pacienti s koncentracemi léku pod známým terapeutickým rozmezím jsou považováni za nonadherentní.[68]

Při použití metod, které sledují adherenci v průběhu času, je obtížnější určit mezní hodnotu, při které lze pacienta klasifikovat jako adherentního. Ve studii za použití MEMS Wu et al.

definovali adherentní pacienty jako ty, kteří užívali 88 % tablet, a to na základě jejich lepší prognózy.[69] Ačkoli poměr držení léků (MPR) a poměr počtu dnů pokrytých léky (PDC) nepopisují přesně stejnou skutečnost (viz níže), obě se obvykle interpretují pomocí mezní hodnoty 80 %.[70]

Typicky je non-adherence k medikaci vnímána jako zapomínání/neužívání léků. Vzácněji ale může nastat i situace, kdy pacient užívá léků více (nebo vyšší dávku), také nedodrží léčebný režim, ale vymyká se běžné představě. Co se týče detekce, může být obtížné toto chování odhalit, jednorázové, kvalitativní metody jako detekce hladin léků v organismu mohou selhat, protože hladina detekovatelná bude. Pokud však pacient nemá jiný zdroj léků než výdej léku v lékárně na recept, neměl by se k většímu množství dostat. Problémem se pak stane nepravidelnost, pokud má omezený počet tablet a užije jich více, v jiné dny mu budou chybět. Tento typ chování může být odhalen pomocí MEMS, nebo pokud jej pacient zmíní sám pomocí sebehodnotících metod.

2.3 Adherence k medikaci srdečního selhání

2.3.1 Úvod do adherence k medikaci u srdečního selhání

Farmakoterapie je jedním z pilířů léčby SS. Účinnost jakékoli farmakologické léčby závisí na jejím správném předepsání lékařem a také na tom, jak pacient léčbu dodržuje.

U pacientů se srdečním selháním se uváděná úroveň dodržování medikace značně liší v závislosti na použité metodě měření a cílové populaci. Publikované míry adherence se pohybují v rozmezí 10-98 %; tyto údaje však nejsou bez jasné standardizace srovnatelné.[71] V případě jedné studie byl hodnocen poměr držení léků (MPR) u velké skupiny 178 102 pacientů, míra dobré adherence (MPR > 0,8) se pohybovala mezi 36-71 %.[72] S velkou mírou zobecnění lze odhadnout, že přibližně čtvrtina pacientů se srdečním selháním je non-adherentní.[73] Je třeba vzít v úvahu také perzistenci; i když je adherence na začátku užívání léků vysoká, často se v průběhu času výrazně snižuje.[74] Důležité je nejen dodržování medikace, ale také dodržování opatření týkajících se životního stylu, zejména omezení příjmu soli a tekutin.[5]

Léky, které nejsou užívány, nemohou být účinné, a proto jejich nedodržování vede ke zhoršení individuálních příznaků a celkové prognózy a k odpovídajícímu zvýšení finanční zátěže rodin a systému zdravotní péče.[75] Non-adherence k užívání hlavních lékových skupin v léčbě srdečního selhání (ACEi, sartany, MRA a betablokátory (BB)) je spojena s nárůstem celkové mortality a hospitalizací pro srdeční selhání.[2], [51], [76], [77], [78], [79]

V klinické praxi a v situacích, kdy se léčba jeví jako neúčinná, je užitečné zjistit příčinu, zda lék není funkční, nebo zda pacient léky neužívá. Kromě negativního dopadu na pacienty má nedodržování léčebného režimu také negativní dopad na zdravotnické systémy. Esposito a kol. ve studii na příjemcích Medicare ve 4 státech USA zjistili, že adherentní pacienti stáli zdravotní systém o 23 % méně (o 5 910 dolarů).[80]

2.3.2 Měření adherence

Adherenci k léčbě lze hodnotit pomocí různých metod. Obvyklé základní dělení je na metody přímé a nepřímé.[81] Přímé metody umožňují zjistit, zda pacient užil své léky, zatímco nepřímé metody pouze odhalí, zda měl pacient léky k dispozici.[82] Nepřímé metody lze dále rozdělit na objektivní a subjektivní podle toho zda informaci podává pacient sám. Jejich

obecnou nevýhodou je závislost na vlastních odpovědích pacientů, především na pravdivosti odpovědí. Z tohoto důvodu mohou být poskytované informace omezeny mírou spolupráce a porozumění pacientem. Přímé metody jsou obecně drahé, náročné na zdroje a používané méně často, ale jejich výsledky popisují skutečnou adherenci v určitém časovém okamžiku.[3], [83] V současné době je většina dostupných údajů o dodržování medikace u pacientů s chronickým srdečním selháním založena na nepřímých metodách.[84]

Každá metoda má své výhody a nevýhody a je důležité zvolit takovou, která je nejvhodnější v závislosti na našich konkrétních cílech. Tabulka 6 uvádí seznam těchto metod. Hlubší pochopení praktických problémů měření adherence může pomoci při zavádění takových opatření, která budou pro jejich pacienty větším přínosem, a také při snižování ekonomické zátěže spojené se srdečním selháním.

Tabulka 6: Metody zjišťování adherence (upraveno dle [81])

Přímé	Nepřímé
Přímo pozorované užití medikace	<i>Subjektivní</i>
Měření hladin léků	Rozhovor pacient-lékař
Měření biomarkerů	Pacientské dotazníky
	Pacientské deníky
	<i>Objektivní</i>
	Počítání léků
	Elektronické monitorovací zařízení (MEMS)
	Záznamy o vyzvednutí léku v lékárně

Zlepšení adherence k léčbě vyžaduje spolupráci pacienta, lékaře a lékárníka, kteří mají odlišné, ale vzájemně propojené role při zajišťování optimální léčby pacienta. Různé metody se zaměřují na různé kroky ve vztahu pacient-lékař-farmaceut, viz obrázek 2.

Obrázek 2: Různé metody detekce adherence ve vztahu pacient-lékař-farmaceut-laboratoř. Dále je znázorněna relativní finanční nákladnost a zaměření metody výzkum/klinické prostředí.

Legenda:

Přímé metody

Nepřímé metody

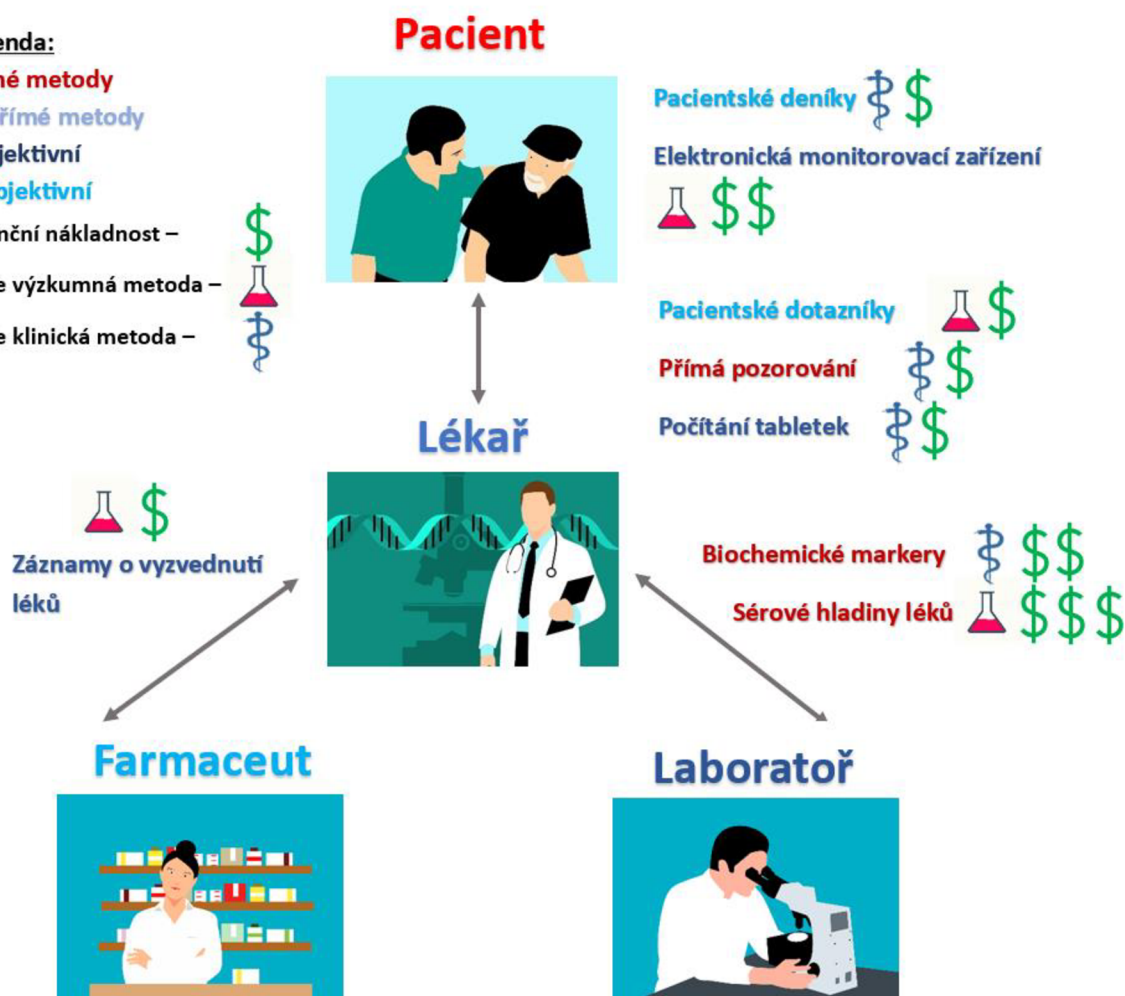
- objektivní

- subjektivní

Finanční nákladnost –

Spíše výzkumná metoda –

Spíše klinická metoda –



2.3.2.1 Přímá pozorované užití medikace

Při přímo sledované léčbě jsou léky podávány pod přímým dohledem zdravotnického pracovníka. Tato metoda je náročná na prostředky a vyžaduje hospitalizaci pacienta nebo četné ambulantní kontroly. Pozorování užívání léků se používá spíše ke stanovení adherence u pacientů s arteriální hypertenzí, než u pacientů s chronickým srdečním selháním.[85] U těchto pacientů by kontrolované užití léků mohlo být užitečnější v prevenci chyb při podávání léků během hospitalizace než pro stanovení adherence.[86]

2.3.2.2 Testování sérové hladiny léků

Další přímou metodou zjišťování adherence je sledování sérových hladin léků. Tuto laboratorní metodu umožnil rozvoj vysoce přesné kapalinové chromatografie a tandemové hmotnostní spektrometrie a používá se také ve forezních případech a při odhalování dopingů ve sportu.[87] Léky lze detekovat ve více tělesných tekutinách, přičemž nejčastěji se pro klinickou analýzu používá moč a krev (nebo sérum). Výhodou sběru moči je, že je neinvazivní.

Výhodou testování hladiny léků je, že výsledek není ovlivněn hodnocením adherence samotným pacientem. Navíc na rozdíl od jiných objektivních metod, jako je elektronické monitorování léků, neexistuje možnost, že pacient zaznamená otevření krabičky s léky, ale z různých důvodů si ho ve skutečnosti nevezme.[88]

Hlavní nevýhodou stanovení hladiny léků jsou vysoké požadavky na prostředky – jak finanční náklady, tak potřeba laboratorního testování vzorků. Další nevýhodou je jednorázový charakter testování adherence. Studie sledování sérových hladin jsou nejčastěji koncipovány jako jednorázové měření. To omezuje reálnou výtěžnost získaných informací, protože pacienti nejsou vždy stoprocentně adherentní a prakticky každý čas od času z různých důvodů vynechá dávku. Ke zvýšení spolehlivosti diagnózy by bylo vhodné provádět opakované testy, což by výrazně zvýšilo náklady.

Další nevýhodou je, že hodnocení adherence pomocí měření hladiny léku je většinou kvalitativní. Ve studiích nebo v klinické praxi je pacient obvykle považován za non-adherentního pouze tehdy, pokud u něj není detekovatelný žádný lék. Pokud pacient užívá léky nepravidelně nebo v nižších dávkách, než mu byly předepsány, může být hladina léku stále zjištělná. Neexistuje konsenzus ohledně jasných hraničních hodnot (nad nulou), při kterých by měl být pacient považován za adherentního nebo non-adherentního. Je třeba poznamenat, že nepravidelnost užívání léků může být zvýrazněna tzv. fenoménem adherence bílého pláště, kdy blízkost návštěvy lékaře může pacientovi připomenout, aby lék užil, a vést tak k pozitivní detekci léku navzdory delšímu období non-adherence.[89] Podobně se v souvislosti se srdečním selháním může vyskytnout efekt "non-adherence bílého pláště" ve specifickém případě diuretik. Aby se vyhnuli zvýšené mikci, pacienti často

neužívají diuretika před návštěvou lékaře, testování adherence tak může poskytnout nezjistitelné hladiny diuretik.

Ve studii 81 pacientů se srdečním selháním bylo zjištěno, že 79 % bylo adherentních, tj. že všechny vzorky byly pozitivní na léky, které užívali.[90] Zajímavé je, že polovina pacientů podstoupila druhý a třetí odběr během ambulantních kontrol a míra adherence se postupně snížila na 71 %, resp. 66 %. Tento nálezn je častý u studií zkoumajících perzistenci k terapii v čase a naznačuje, že hodnocení hladin léků pouze jednou nemusí korelovat s dlouhodobou adherencí pacientů.

2.3.2.3 Biomarkery

Další přímou metodou hodnocení adherence je měření biomarkerů. Například u dyslipidemie lze jednoduše změřit pokles hladiny cholesterolu po zahájení léčby statiny, zatímco u non-adherentních pacientů k žádnému poklesu hladiny cholesterolu nedojde. Bohužel podobný biomarker pro pacienty se srdečním selháním neexistuje.

Některé studie dávají nižší hladiny natriuretických peptidů do souvislosti s lepším dodržováním léčebného režimu.[91], [92] Natriuretické peptidy jsou však užitečnější jako marker závažnosti nebo progresu onemocnění a jako metoda stratifikace rizika než jako spolehlivý ukazatel dodržování medikace.

Většina lékových skupin užívaných k léčbě srdečního selhání ovlivňuje hladinu draslíku v séru. Změny koncentrace draslíku proto mohou teoreticky poskytnout orientační ukazatel dodržování medikace. Pacienti užívající blokátory RAAS a MRA by měli mít zvýšenou hladinu draslíku ve srovnání s výchozí hodnotou a pacienti užívající kličková nebo thiazidová diuretika by měli mít sníženou hladinu draslíku. U adherentních pacientů se tedy očekává změna hladiny draslíku. Sledování hladiny draslíku je užitečné nejen jako teoretický prostředek k ověření adherence, ale hyperkalémie i hypokalémie jsou spojeny se zvýšenou celkovou mortalitou.[93]

Ačkoli neexistuje jediný společný biomarker pro celkovou adherenci k medikaci u srdečního selhání, určité skupiny léků mají měřitelné biologické účinky, které by teoreticky mohly být použity k odhadu adherence. Například u pacientů s rezistentní arteriální hypertenzí lze jako indikátor adherence u pacientů užívajících beta-blokátory použít hraniční hodnotu srdeční frekvence 75,5 tepů za minutu se senzitivitou 62,5 % a specificitou 86,8 %.[94] Výzkum

využití této metody u srdečního selhání však zatím chybí. Je otázkou, zda by bylo možné stanovit podobně senzitivní a specifickou mezní hodnotu tepové frekvence u srdečního selhání, vzhledem k patofyziologii srdečního selhání s aktivací sympatoadrenální osy.

2.3.2.4 Metody založené na sebehodnocení adherence pacientem

Základní metodou hodnocení adherence pacienta k medikaci je rozhovor pacienta s lékařem během vyšetření. Většina pravidelných kontrol zahrnuje dotaz lékaře, zda pacient užívá léky tak, jak má. Nicméně z dostupných důkazů vyplývá, že lékaři nemohou předpovědět, zda je pacient adherentní.[95] Dokonce i u praktických lékařů a jejich dlouhodobých pacientů existuje malá shoda mezi adherencí, uváděnou pacientem, a odhadnutou jeho lékařem.[96]

Metody sebehodnocení mají dvě hlavní nevýhody. Za první, závisí na schopnosti pacienta přesně si vybavit požadované informace, tzv. recall bias. Za druhé, pacient nemusí být ochoten poskytnout zcela přesné informace a může nadhodnocovat svou adherenci, aby se vyhnul složitému rozhovoru s lékařem, tzv. social desirability bias. Kvůli těmto nevýhodám metody sebehodnocení nadhodnocují adherenci.[97] Na druhou stranu tyto metody nepřinášejí prakticky žádné náklady navíc.

Navíc podle některých dostupných dat lze na základě jediné otázky předpovědět jak celkovou úmrtnost, tak hospitalizaci ze všech příčin. Wu a spol. zaznamenali odpovědi 592 pacientů na otázku "Kolikrát jste za posledních 7 dní vynechal/a dávku některého ze svých léků na srdce?". Pacienti, kteří odpověděli, že nezapomněli ani jednou, byli označeni jako adherentní skupina, zatímco ti, kteří vynechali alespoň jednou, byli označeni jako kontrolní skupina. U adherentních pacientů byl primární ukazatel 0,71 příhod za rok, zatímco u neadherentních pacientů 0,86 příhod za rok.[98] Stejný autor však provedl dřívější studii na vzorku 134 pacientů a zjistil, že klinická otázka "Jak často jste v posledních čtyřech týdnech užíval/a léky podle předpisu (včas, bez vynechání dávek)?" nepředpovídala prognózu.[99] To naznačuje, že užitečnost tohoto typu otázek se liší v závislosti na délce doby, na kterou je pacient dotazován, a na přesné formulaci otázky.[97]

Dalším typem sebehodnotící metody měření adherence jsou patientské deníky. Vedení deníku, do kterého si pacient zapisuje symptomy, hmotnost a léky, podporuje větší zapojení pacienta do procesu rozhodování o jeho nemoci, a tím i lepší adherenci nejen k medikaci, ale i k léčebným opatřením obecně. Park a kol. sledovali 393 pacientů po dobu 24 měsíců a

zjistili, že pacienti, kteří častěji vyplňovali standardizované deníky o své nemoci, měli o 68 % nižší celkovou mortalitu.[100] Podobně Jones et al. ve studii na 216 pacientech ukázali, že větší adherence k psaní deníku (a z toho plynoucí větší adherence k medikaci a životnímu stylu) byla spojena s 63 % snížením počtu hospitalizací pro dekompenzaci srdečního selhání během jednoho roku sledování.[101] Jednou z výhod této metody je, že poskytuje značné množství údajů, které mohou být s pacientem diskutovány při následné kontrole. Nevýhody jsou podobné jako u jiných sebehodnotících metod. Recall-bias je však omezen tím, že pacient si užívání léků přímo zapisuje.[102]

Vzhledem k variabilitě metod sebehodnocení je důležité vybrat takovou, která odpovídá našemu cíli. Různé sebehodnotící metody ověřování adherence se používají při kontrolách pacientů v klinických studiích. Je důležité pravidelně ověřovat, zda neprokázání statisticky významného klinického účinku léku není způsobeno pouze nedostatečnou adherencí. V klinických studiích je vhodné použít metodu, která byla pro zkoumanou nemoc již dříve validována.[97] Příkladem rozšířených a validovaných dotazníků jsou Morisky Medication Adherence Scale (MMAS) a Medication Adherence Reasons Scale (MAR-Scale).[103], [104] V klinické praxi je také vhodnější používat validované nástroje.

Rickles a spol. provedli systematickou metaanalýzu 17 studií, které prezentovaly různé nástroje pro zjišťování adherence v primární péči sebehodnocením, a popsali značné rozdíly v metodologii, studovaných populacích a metodách validace. Metody detekce zahrnovaly dotazníky (papírové i elektronické), telefonické průzkumy a sady otázek, prováděné zdravotnickými pracovníky. Přesnost a užitečnost metod byla ovlivněna rozdíly v délce období, které si pacienti museli vybavit, metodami aplikace léků a korelací s objektivními ukazateli. Například délka období, po které si pacienti museli vzpomenout na užití léku, se pohybovala v rozmezí 1-12 měsíců; nástroje byly administrovány lékaři, vyškolenými výzkumníky nebo samotnými pacienty a žádný ze zkoumaných nástrojů nebyl navržen k využití moderních technologií, např. mobilní aplikace nebo portály elektronických zdravotních záznamů.[105]

2.3.2.5 Počítání léků

Jednou z nejjednodušších metod zjišťování adherence je počítání tablet. Při této přímočaré metodě lékař ve spolupráci s pacientem spočítá množství zbývajících léků. Ačkoli se může

zdát, že počítání tablet je v době digitálních zdravotnických technologií rudimentární, nabízí přímý a nákladově efektivní způsob, jak sledovat adherenci k medikaci. Mezi hlavní výhody patří to, že počítání tablet může být součástí běžných lékařských prohlídek a nevyžaduje žádné náklady na další vybavení.

Zásadní nevýhodou této metody je její pracnost. Dalším negativem je, že pacient nemusí léky spolknout, ale může si je hromadit jinde. Na druhou stranu spočítané nezkonsumované léky jsou určitě nespotřebované, takže počet tablet může stanovit horní hranici adherence.

2.3.2.6 Záznamy o vyzvednutí léku v lékárně

V některých zdravotnických systémech může být množství léků, které pacient dostává, stanoveno na základě údajů zdravotního pojištění. Například v České republice může ošetřující lékař všechny načtené elektronické recepty dohledat pomocí rodného čísla pacienta v elektronických zdravotnických systémech. To umožňuje vypočítat, zda měl pacient v období mezi lékařskými kontrolami k dispozici dostatečné množství léků, a zda tedy mohl být potenciálně adherentní.

Záznamy o vyzvednutí léků lze kvantifikovat pomocí různých výpočtů. Poměr drženého množství léků (medication possession ratio – MPR) se počítá jako poměr množství léků, které měli pacienti k dispozici, a počtu dnů, kdy je měli užívat. Poměr počtu dnů pokrytých léky (proportion of days covered – PDC) je poměr počtu dnů s léky k dispozici k počtu dnů během sledovaného období. Jeden z rozdílů mezi těmito dvěma způsoby výpočtu spočívá v tom, že pacient může mít k dispozici více léků, než je potřeba pro studované období, a tudíž MPR může být vyšší než 100 % (aby se tomuto problému předešlo, může být MPR ve studiích omezeno na 100 %), zatímco PDC má maximální hodnotu 100 %.[106] PDC se proto považuje za přesnější metodu.[107] Tento rozdíl znesnadňuje srovnávání studií, které se zabývají adherencí měřenou pomocí těchto metod.

Záznamy o vyzvednutí léků umožňují současný sběr velkého množství údajů, a jsou tak užitečnou metodou pro zkoumání adherence populace, zejména v klinických studiích.[108] Další výhodou je možnost sledovat adherenci i v případě změny konkrétního léku v rámci lékové skupiny pomocí anatomicko-terapeutické-chemické třídy (ATC), pokud daný lékárenský systém tento typ dat uchovává a sdílí.[109]

Hlavní nevýhodou používání záznamů o vyzvednutí léků v lékárně k hodnocení adherence k léčbě je, že se předpokládá, že pokud měl pacient lék k dispozici, tak ho užil, což nemusí být pravda. Záznamy o doplnění léků v lékárně jsou proto nepřímou metodou a mohou pouze indikovat maximální horní limit adherence pacienta.

2.3.2.7 Elektronické monitorování

Jednou z moderních objektivních metod měření adherence je systém monitorování lékových událostí (medication event monitoring systém – MEMS). MEMS je některými autory považován za zlatý standard pro měření adherence.[2] MEMS je buď elektronická lahvička na léky, nebo speciálně upravený uzávěr, který zaznamenává otevření nádoby a eviduje čas a datum. Tento systém může dokonce odesílat data přímo lékaři v rámci telemetrického monitorování. MEMS je vhodným nástrojem pro hodnocení chování pacienta při užívání léků, protože nabízí opakované záznamy a možnost dlouhodobého sledování. Toto chování pak lze s pacientem prodiskutovat během následné lékařské kontroly a individuálně řešit možné důvody non-adherence k medikaci. Edukace pacientů je účinnou intervencí ke zlepšení adherence.[84] MEMS je také užitečný nástroj pro sledování adherence v klinických studiích, dokáže s dostatečnou spolehlivostí poskytnout informace o množství užívaných léků. Další výhodou je eliminace obvyklých problémů metod, které jsou závislé na paměti pacienta, tzv. recall bias. V metaanalýze studií porovnávajících metody detekce adherence byla v 81 % zjištěna absence korelace mezi údaji z MEMS a neelektronickými metodami, přičemž údaje z MEMS trvale vykazovaly nižší míru adherence ve srovnání s údaji ze sebehodnocení pacienta, hodnocení adherence někým jiným nebo z počítání tablet.[110]

Nevýhodou MEMS, stejně jako u jiných nepřímých metod, je, že důkaz, že pacient měl přístup k léku, neprokazuje, že jej skutečně užil.[111] Je možné, že pacient otevře lahvičku s lékem, aniž by si ji vzal, ať už úmyslně, nebo neúmyslně - např. při doplňování nového léku nebo při takzvaném "otevření ze zvědavosti" (jev popsáný při hodnocení adherence k antiretrovirálním lékům).[112] Tato metoda je navíc nákladnější než mnohé jiné metody.[113]

2.3.3 Překážky v dodržování léčebného režimu

Zlepšení adherence k léčbě je složitý, vícestupňový proces. Úroveň adherence u konkrétního pacienta si lze představit jako součet jednotlivých překážek adherence. Intervence zaměřené

na zlepšení adherence lze interpretovat jako řešení individuálních bariér. WHO rozděluje překážky do pěti skupin. Jsou to faktory socioekonomické, systémové, související se zdravotním stavem, související s terapií a související s pacientem.[114]

Různé překážky lze řešit různými způsoby. Pokud je například hlavním důvodem non-adherence finanční nákladnost léčby, lze se pokusit nahradit léky levnějšími variantami nebo pacienta poučit o významu léčby a jejím vlivu na zlepšení zdravotního stavu, a tím zvýšit ochotu platit za léky.

Stejně jako lze na jednu překážku působit různými metodami, lze jedním zásahem řešit více překážek. Zjednodušení lékového režimu může například snížit náklady na léky, usnadnit pacientovi užívání léčby a také snížit riziko záměny nebo opomenutí předepsání medikace při předepsání zdravotnickým pracovníkem.

Unicentrická studie na 423 pacientech v Etiopii využila dotazníky k zjištění důvodů nonadherence mezi pacienty s chronickým srdečním selháním. Samotná nonadherence byla zjišťována pomocí Morisky Green Levin Medication Adherence Scale (MGL) byla 26,2 %. Z konkrétních důvodů 43,5 % udávalo zapomětlivost, 40 % složitost léčebného režimu, 22,3 % nedostupnost medikace, 19,6 % zhoršení symptomů na medikaci a 14,9 % vysokou cenu medikace.[115]

2.3.4 Intervence ke zlepšení adherence k medikaci u srdečního selhání

O problematice jednoznačného uplatnění intervencí zaměřených na zlepšení dodržování medikace v péči o pacienty se srdečním selháním se vedou diskuse. Existuje celá řada důkazů o účinnosti metod pro zlepšení adherence. Intervence ke zlepšení adherence k medikaci u pacientů se srdečním selháním snižují nejen počet hospitalizací, ale i mortalitu.[76] V metaanalýze 55 studií zahrnujících 15 016 pacientů s chronickým srdečním selháním Unverzagt a kol. zjistili, že intervence zaměřené na zlepšení adherence byly účinné u 10 % pacientů a vedly k 2% zlepšení dlouhodobé celkové mortality a 10% snížení počtu hospitalizací pro srdeční selhání.[1]

Ke zlepšení adherence k medikaci lze použít různé metody. Jedná se například o individualizaci terapie, čímž je míněno především přizpůsobení pacientově sociálním, ekonomickým a kognitivním schopnostem. Intervence často zahrnují rozvoj "měkkých" dovedností (např. komunikační poradenství) zdravotnických pracovníků nebo vzdělávání

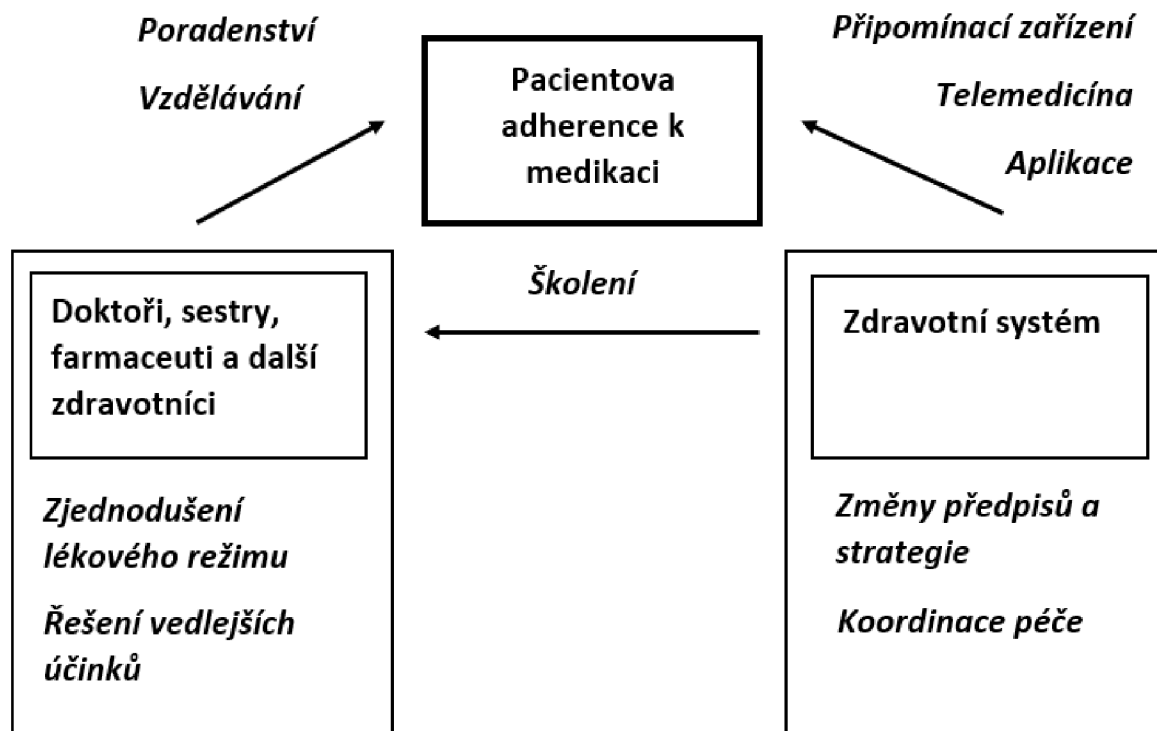
pacientů. V obou případech se jedná o obsáhlá témata, která je obtížné realizovat mimo klinické studie, specifická centra péče o srdeční selhání, a především jsou velmi závislá na konkrétním národním systému poskytování péče (a úhradovém systému). Existují také metody jako zjednodušení lékové režimy (např. kombinační léčba v jedné tabletě), zintenzivnění monitorování pacientů (např. telemonitoring nebo domácí návštěvy u pacientů se syndromem geriatrické křehkosti), nebo zlepšení koordinace péče.[1] Tyto intervence mají různou účinnost a náklady. Zejména kombinace několika metod může vést k větším přínosům, ale za cenu vyšších nákladů.[116] Je důležité zvolit správný postup na základě dostupných zdrojů a zkušeností. Správné zacílení intervencí navíc vyžaduje identifikaci non-adherentních pacientů.

Pro orientaci a účel této kapitoly jsme zjednodušili seznam překážek adherence definovaných WHO a rozdělili jsme intervence obecně na orientované na pacienta, na poskytovatele zdravotní péče a na zdravotnický systém, viz tabulku 7. Tyto skupiny intervencí a intervence samotné jsou pak dále vzájemně propojeny. Intervence zaměřené na systém a poskytovatele zdravotní péče vedou ke zvýšení adherence pacientů k medikaci nepřímo, viz obrázek 3.

Tabulka 7: Rozdělení intervencí ke zlepšení adherence k medikaci

Intervence zaměřené na pacienta	Intervence zaměřené poskytovatele zdravotní péče	Intervence na úrovni systémů
Vzdělávání	Školení	Změny předpisů a strategie
Poradenství	Zjednodušení medikace	Koordinace péče
Připomínací zařízení	Řešení vedlejších účinků	
Aplikace a telemedicína		

Obrázek 3: Komplexní struktura intervencí pro zlepšení dodržování medikace u pacientů se srdečním selháním



2.3.4.1 Intervence zaměřené na pacienta

2.3.4.1.1 Vzdělávání

Velkou část léčby srdečního selhání mohou provádět a provádějí sami pacienti.[5] Pacienti musí dodržovat specifickou životosprávu a režimová opatření. Předpokladem úspěchu je pochopení léčby, čehož lze dosáhnout dobrou edukací pacienta. Díky vzdělávání je pacient kompetentní činit informovaná rozhodnutí o svém zdraví. To také vede k větší rovnoprávnosti a lepším klinickým výsledkům.[117]

Obecně platí, že čím více času je pacientovi věnováno a čím více je do léčby zapojen multidisciplinární tým (lékař, zdravotní sestra, lékárník), tím lepší je výsledek. Metaanalýza Jonkmana a spol. zahrnující studie intervencí a edukace zaměřené na self-management u 5624 pacientů se srdečním selháním ukázala, že čím delší je kontakt zdravotníků s pacientem, tím lepší je účinek na mortalitu a riziko hospitalizace pro srdeční selhání. I přesto je ale kumulativní účinek malý (zhruba 1 % pokles za každý měsíc intervence) se značnou heterogenitou mezi studiemi.[118]

Vzdělávací intervence mohou mít několik částí. Studie Yu a spol. zkoumala účinek vícestupňové vzdělávací strategie u 160 hospitalizovaných pacientů se srdečním selháním. Na začátku dostali pacienti edukační brožuru týkající se jejich onemocnění, vytvořenou ve spolupráci se zdravotními sestrami a ostatními pacienty, čímž došlo k částečnému odstranění bariéry týkající se zdravotní gramotnosti. Následně, před propuštěním z nemocnice, byly jejich otázky zodpovězeny investigátorem a dále byli pacienti po dobu jednoho měsíce každý týden telefonicky kontaktováni; v případě zhoršení stavu nebyla provedena telefonická intervence, ale byla doporučena návštěva lékaře. Intervenční skupina měla výrazně lepší adherenci k medikaci měřenou validovaným dotazníkem při tříměsíčním sledování.[119]

2.3.4.1.2 Poradenství

Kromě pouhé edukace o různých aspektech nemoci by intervence zaměřené na pacienta měly zahrnovat další poradenství se zaměřením na intervenci kognitivních a psychologických bariér. Ta může zahrnovat principy kognitivně-behaviorální terapie (KBT).

Kognitivní funkce jsou prediktorem výsledků u různých chronických onemocnění včetně srdečního selhání.[120] Alosco a spol. na souboru 149 pacientů shledali, že kognitivní funkce, rozdělené na pozornost, exekutivní a jazykové funkce, jsou nezávislým prediktorem dodržování medikace u pacientů se srdečním selháním.[121] Podobně Casida a spol. ve studii 87 pacientů s mechanickou levostrannou srdeční podporou (LVAD) pomocí dotazníků prokázali, že vyšší úroveň kognitivních funkcí pozitivně souvisí s dodržováním režimových opatření. Tato vyšší adherence vedla k lepším ukazatelům kvality života.[122]

Deprese a další negativní psychosociální faktory zhoršují adherenci k medikaci u srdečního selhání.[123] Jednou z účinných intervencí ke zlepšení těchto překážek adherence je kognitivně-behaviorální terapie. V metaanalýze studií vlivu KBT na srdeční selhání Jeyanatham a spol. uvádějí, že se jedná o účinnou intervenci, která zlepšuje kvalitu života pacientů. Efekt přetrvává hlavně během období poradenství a 3 měsíce po něm, poté síla intervence slábne. Vliv na přímé ukazatele, úmrtnost a hospitalizace však nebyl ve zkoumaných studiích statisticky významný.[124]

V jiné studii Wu a spol. intervenovali pacienty se srdečním selháním pomocí poradenství podle teorie plánovaného chování (TPB). Jedná se o teoretický model, který umožňuje

předvídat, jak se budou jedinci chovat, a pomáhá nalézt a následně zasáhnout do bariér žádoucího chování.[125] Během něj bylo 82 pacientů rozděleno do kontrolní a 2 intervenčních skupin, které byly buď čistá edukace o nemoci, životním stylu a léčebných opatřeních, nebo TPB a měření zpětné vazby o adherenci. Adherence byla měřena pomocí MEMS. Obě intervenční skupiny se zlepšily v adherenci k medikaci a ve kvalitě života. Výsledek se projevil také v delším přežití bez příhod při analýze pomocí Coxovy regrese. Za zmínku také stojí, že intervenci prováděly vyškolené zdravotní sestry, nikoli lékaři.[126]

2.3.4.1.3 Připomínací zařízení

Významnou překážkou v adherenci k lékům je nutnost si každý den vzpomenout, že je potřeba vzít si léky. Existují rozmanité metody, které usnadňují dodržování léčebného režimu. Například různé krabičky na pilulky, alarmy nebo systémy automatického zasílání SMS zpráv. U chronických onemocnění obecně tato opatření přispívají ke zlepšení adherence k medikaci.[127]

V menší studii na 61 pacientech provedené Travisem a spol. byla použita elektronická krabička na pilulky s informačním systémem, který upozorňoval pacienty, aby si vzali léky. Po měsíci používání autoři uvádějí vysokou míru adherence a spokojenost pacientů se zařízením.[128]

2.3.4.1.4 Aplikace a telemedicína

Jako součást telemedicíny se v současné době rychle rozvíjí m-health, které WHO definuje jako lékařskou praxi podporovanou mobilními zařízeními.[129] Malá studie Goldsteina a spol. srovnávala aplikaci m-health sloužící buď jako pasivní záznamník, nebo jako aktivní připomínáč s elektronickou krabičkou na pilulky opět buď s aktivním alarmem, nebo v tichém režimu. Adherence byla měřena buď otevřením krabičky na tablety, nebo elektronickým sebehodnocením pacientem. Po jednom měsíci sledování nebyly zjištěny žádné rozdíly v adherenci, která byla vysoká, přibližně 80 %. Sami pacienti však upřednostňovali m-health přístup.[130]

2.3.4.2 Intervence zaměřené na poskytovatele zdravotní péče

Nejen pacient může být ovlivněn ve snaze zlepšit adherenci k léčbě srdečního selhání. Intervence zaměřené na poskytovatele zdravotní péče vedou také k lepším výsledkům u pacientů. Pro dosažení klinických výsledků je vhodné kombinovat více přístupů.[131]

2.3.4.2.1 Školení

Specifická školení o tom, jak lépe vzdělávat a motivovat pacienty k dodržování léčebného režimu, vedou v konečném důsledku ke zlepšení adherence. I když je tento přístup také účinný, hlavní důraz by měl být stále kladen na vzdělávání pacientů. Obecně ale platí, že vzdělávací intervence zaměřené přímo na pacienta jsou účinnější.[131] V souvislosti se srdečním selháním dospěli Ruppert a spol. v rozsáhlé metaanalýze intervencí zaměřených na zlepšení srdečního selhání k závěru, že školení zdravotníků má obecně menší vliv na úmrtnost pacientů než jiné studované intervence.[76]

Jednou z cest je postupná změna přístupu poskytovatelů zdravotní péče od pouhé edukace o nemoci k motivačnímu přístupu.[132] Je užitečné věnovat čas zkoumání pohybových, psychologických a socioekonomických překážek konkrétního pacienta a hledání jejich řešení.[133] Studie Sana a spol. na 240 pacientech s hypertenzí naznačuje, že programy na zlepšení komunikačních dovedností zdravotníků zlepšují adherenci pacientů k medikaci, zjišťovanou nepřímo, subjektivně, pacienty samotnými. Randomizované kontrolované studie zaměřené na srdeční selhání nebyly dosud podle našich informací provedeny.[134]

2.3.4.3.2 Zjednodušení medikace

S rostoucím počtem možností léčby chronických onemocnění roste i počet léků, které musí pacienti užívat. Tím se zvyšuje složitost lékových režimů. S rostoucí složitostí medikace se zvyšuje riziko lékařské chyby a riziko hospitalizace.[135] S rostoucí složitostí lékového režimu klesá také adherence k léčbě.[136] Řešením je zjednodušení medikace. Toho lze dosáhnout buď snížením počtu jednotlivých tablet pomocí kombinační léčby, snížením počtu denních dávek, nebo kombinací těchto dvou opatření. Metaanalýza 17 studií zkoumajících výše uvedená opatření u pacientů s chronickými onemocněními prokázala jejich účinnost při zvyšování adherence. Zvýšená adherence se však v těchto studiích neprojevila ve zlepšení klinických výsledků.[137]

2.3.4.3.3 Řešení vedlejších účinků

Vyšší počet léků vede také k vyššímu potenciálu lékových interakcí a s tím souvisejícímu vyššímu počtu nežádoucích účinků. Jejich dopad lze snížit pomocí informovanosti pacientů; pacienti, kteří očekávají nežádoucí účinky, na ně mohou být lépe připraveni a lépe dodržovat léčbu.[89] Ve studii, kterou provedli Jarab a kol. na 427 pacientech se srdečním selháním, bylo zjištěno, že pacienti, kteří netrpěli nežádoucími účinky léků, měli významně vyšší pravděpodobnost, že budou mít lepší úroveň adherence (měřenou dotazníky).[73] Jednou z možností, jak zvládnout typické nežádoucí účinky při srdečním selhání, je použití modernějších látek, např. nahrazení spironolaktonu eplerenonem.[138]

2.3.4.5 Intervence na úrovni systémů

2.3.4.5.1 Změny předpisů a strategie

Třetí typ intervence je zaměřen na zdravotnický systém jako celek. Velkou překážkou zlepšení adherence k léčbě kardiovaskulárních onemocnění v naprosté většině systémů jsou náklady na léky (a zdravotní péči obecně) pro jednotlivé pacienty.[139] Ačkoli panuje shoda ohledně nepřímého vztahu mezi náklady na léky a adherencí, existuje jen málo údajů o tom, jak silný tento vztah je. Vzhledem k různorodosti zdravotnických systémů a variabilitě cen a zdrojů financování je obtížné srovnávat studie mezi jednotlivými systémy. Etika rozhodování o tom, komu snížit náklady, pokud by se využila randomizace, a jak takový design zaslepit, je rovněž podstatnou překážkou návrhu studie. V roce 2010 publikovali Maciejewsky a spol. rozsáhlou retrospektivní studii zabývající se návrhem pojistných programů založených na oceňování nákladů u pacientů s chronickými onemocněními, včetně městnavého srdečního selhání. Do studie bylo zařazeno více než 1 200 000 pacientů ve dvou skupinách, kteří byli sledováni po dobu 2 let. Adherence byla měřena podle poměru záznamů o vyzvednutí léků. Intervence spočívala ve snížení doplatků pacientů za léky. V kontrolní skupině se adherence na konci sledovaného období snížila významně více, a to o 1,5-3,8 % v závislosti na onemocnění a léku.[140]

2.3.4.5.2 Koordinace péče

Jedním z nejdůležitějších předpokladů pro dobrou péči o pacienty a metodou vedoucí ke zlepšení adherence k medikaci je koordinace péče v rámci týmu zdravotnických pracovníků.[1] Péče a léčba je dnes stále více doménou nejen lékařů, ale také zdravotních

sester, lékárníků a dalších podpůrných profesí. To se odráží v různých studiích a zdůrazňuje to metanalýza intervencí, kterou provedli Unverzagt a spol.[1]

3 Experimentální část

3.1 Úvod

Abychom mohli cílit intervence ke zlepšení adherence na konkrétní pacienty, musíme vědět, kdo je non-adherentní nebo kdo je ohrožen non-adherencí.

Léčba srdečního selhání zahrnuje stejné lékové skupiny a podobné léky jako léčba hypertenze. V terapii hypertenze (především při vyloučení pseudorezistentní hypertenze) se rutinně používá detekce sérových hladin léků. Rozhodli jsme se proto tuto metodu použít na populaci pacientů se srdečním selháním k objasnění úrovně jejich adherence a případně k detekci skupiny pacientů více non-adherencí ohrožených.

Detekce adherence nepřímou metodou – rozhovorem pacienta s lékařem – je běžnou součástí ambulantních kontrol pacientů nejen se srdečním selháním. Pacienti obvykle sdělují vyšší úroveň adherence, než je úroveň reálná. Rozhodli jsme se tedy ověřit hypotézu, že pacienti, kteří jsou nonadherentní se liší od adherentních větší mírou zkreslení podání symptomů srdečního selhání při rozhovoru lékaře s pacientem a tím větší odlišností subjektivně odhadnuté a objektivně změřené funkční kapacity.

3.1.1 Cíle práce

1. Posoudit úroveň adherence k medikaci u pacientů s chronickým srdečním selháním sledovaných na specializovaném pracovišti fakultní nemocnice přímou metodou – vyšetřením hladiny léků v séru.
2. Porovnat klinické a biochemické parametry adherentních a neadherentních pacientů.
3. Porovnat kohorty pacientů zařazených v letech 2018 a 2020 z hlediska klinických parametrů a adherence, porovnat celkově adherentní a neadherentní pacienty a zjistit, zda existují nějaké trendy a korelace v klinických parametrech, které by souvisely s adherencí k léčbě.
4. Prozkoumat vztah mezi subjektivní a objektivní funkční kapacitou populace pacientů se srdečním selháním a zjistit, zda se tento vztah liší u pacientů, kteří jsou adherentní a neadherentní k farmakoterapii srdečního selhání.
5. Porovnat adherenci k medikaci měřenou přímou metodou (sérové hladiny léků) a nepřímou metodou (patientský dotazník)

6. Zjistit, zda z metabolického efektu léků lze určit, zda je pacient adherentní, nebo non-adherentní

3.2 Metodika

3.2.1 Rozsah studie

Realizovali jsme prospektivní registr pacientů s chronickým srdečním selháním z jednoho specializovaného centra pojmenovaný LEVEL-CHF. Registr zahrnuje dvě kohorty pacientů. První byla nabrána v roce 2018 a druhá v roce 2020.

3.2.2 Popis studijní kohorty

Účast v registru LEVEL-CHF byla nabídnuta všem pacientům, kteří se dostavili na plánovanou ambulantní kontrolu do ambulance srdečního selhání FN Olomouc v období od 11. ledna 2018 do 8. června 2018.

V průběhu sledování bylo vyšetřeno celkem 296 pacientů, z nichž 280 mělo srdeční selhání definované podle aktuálních doporučení.[141] Všem způsobilým pacientům byla nabídnuta účast ve studii, 6 pacientů ji odmítlo a 16 nemělo diagnózu srdečního selhání. Ve výsledku bylo do studie zařazeno 274 pacientů.

Všichni pacienti již alespoň jednou navštívili ambulantní centrum a byli už léčeni analyzovanými léky. Všichni pacienti měli chronické srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí (alespoň jednou během pravidelného sledování pacienta s ejekční frakcí levé komory nižší nebo rovnou 40 %), byli klinicky stabilní (nebyli hospitalizováni pro dekompenzaci srdečního selhání vůbec nebo alespoň 1 měsíc po poslední hospitalizaci) a nejméně 1 měsíc před testováním užívali nezměněnou testovanou medikaci. V okamžiku zařazení mělo 239 pacientů ejekční frakci 40 % a méně, u 24 pacientů byla zlepšená na 40-49 % a 11 pacientů mělo ejekční frakci 50 % a více.

Data druhé kohorty byla odebrána mezi lednem a koncem února 2020 (128 osob). Do druhé kohorty bylo opětovně zařazeno 36 pacientů, kteří se před dvěma lety rovněž účastnili první fáze.

Celkem bylo prověřeno 427 ambulantních kontrol, 16 pacientů nemělo správně diagnostikované srdeční selhání podle aktuálních doporučených postupů a 9 pacientů

odmítlo dát informovaný souhlas se zařazením do studie. Do studie bylo zařazeno 402 záznamů 366 individuálních pacientů.

Původním cílem bylo nabrat do druhé kohorty podobný počet pacientů jako do první, ale nábor byl ukončen pandemií covid-19, která přerušila významnou část ambulantního sledování.

3.2.3 Obsah klinické kontroly

Během návštěvy lékaře pacientem jsou pravidelně monitorovány klinické charakteristiky pacientů. U každého zařazeného pacienta byly z elektronického nemocničního záznamu o vyšetření získány demografické údaje – věk, pohlaví, hmotnost, výška a body mass index (BMI), a klinické parametry – klasifikace NYHA, srdeční frekvence, systolický a diastolický krevní tlak. Ejekční frakce byla stanovena při rutinní echokardiografii.

U všech zařazených pacientů jsme provedli standardní krevní testy, jako při standardní plánované ambulantní kontrole (tabulka 8).

Tabulka 8: Standardní kontrolní krevní testy

Biochemie	Sodík, draslík, chloridy, hořčík, urea, kreatinin, kyselina močová, bilirubin, AST, ALT, ALP, GGT, NT-proBNP, CRP, celkový cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglyceridy, železo, feritin, TSH, glykémie, HbA1c
Krevní obraz	leukocyty, erytrocyty, hemoglobin, hematokrit, MCV, MCH, MCHC, RDW, trombocyty, MPV, diferenciál krevních buněk
Koagulace	PT, INR, aPTT

Dále byly odebrány vzorky krve pro analýzu sérových hladin předepsaných léků. Pacienti byli klinicky vyšetřeni ve stejný den jako byly provedené laboratorní testy. Účast v registru byla pacientům nabídnuta těsně před odběrem krevních vzorků. Tímto způsobem se nemohli připravit úpravou svého běžného způsobu užívání léků. Nebylo však možné vyloučit možnost tzv. adherence bílého pláště, tedy užití pilulky těsně před plánovanou návštěvou lékaře.

V kohortě z roku 2018 jsme analyzovali sérové hladiny léků předepsaných k léčbě srdečního selhání, viz tabulku 9.

Tabulka 9: Lékové skupiny a jednotlivé účinné látky, které jsme analyzovali v roce 2018

Lékové skupiny	Účinné látky
ACE inhibitory	Perindopril, Ramipril
Sartany	Telmisartan
Beta-blokátory	Bisoprolol, Metoprolol, Nebivolol, Carvedilol
MR antagonisté	Spironolakton

Úplný seznam detekovatelných lékových skupin a jednotlivých léků v kohortě 2020 viz **tabulku 10**.

Tabulka 10: Úplný seznam detekovatelných lékových skupin a jednotlivých látek v roce 2020

	Léková skupina	Individuální látky			
RAAS blokátory	ACEi	Perindopril	Ramipril	Trandolapril	
	Sartany	Telmisartan	Kandesartan	Losartan	Valsartan
	ARNI	Sakubitril/valsartan			
Diuretika	MRA a draslík šetřící diuretika	Spironolakton	Eplerenon	Amilorid	
	Kličková diuretika	Furosemid			
	Thiazidová a thiazidům podobná diuretika	Indapamid	Chlorthalidon	Hydrochlorothiazid	
Ostatní	Betablokátory	Bisoprolol	Metoprolol	Karvedilol	Nebivolol
	Blokátory kalciového kanálu	Nitrendipin	Amlodipin	Lerkanidipin	
	Alfablokátor	Doxazosin			

	Srdeční glykosid	Digoxin			
	Statiny	Atorvastatin	Rosuvastatin		

Mezi roky 2018 a 2020 došlo k výraznému rozvoji metody detekce a tím k rozšíření seznamu detekovatelných látek. V porovnání adherence mezi kohortami z let 2018 a 2020 a v posouzení celkové úrovně adherence v souboru jsme analyzovali jen RAAS blokátory (ACEi, sartany a ARNI), betablokátory a MRA. Ostatní lékové skupiny jsme nezařadili vzhledem k variabilitě lékových režimů, různým indikacím léků a nejasnému vlivu na prognózu pacientů se srdečním selháním. Také byly detekovatelné jen v kohortě z roku 2020.

Za adherentního pacienta byl označen ten, u něhož byla zjištěna přítomnost všech předepsaných léků základních skupin doporučené léčby srdečního selhání – blokátorů RAAS, betablokátorů a MRA. Pacienta jsme označili jako non-adherentního, pokud alespoň jedna sérová hladina předepsaného léku nebyla měřitelná (pod mezí detekce).

3.2.4 Biochemická analýza hladiny léků v séru

3.2.4.1 Analýza betablokátorů

K analýze byl využit RSLC systém UHPLC UltiMate 3000 (Dionex, Sunnyvale, CA, USA) vybavený UHR-TOF Maxis Impact HD (Bruker Daltonics, Billerica, MA, USA). K separaci betablokátorů byla použita kolona s reverzní fází Acclaim RS 120 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) při teplotě 40 °C. Byla aplikována gradientní eluce s průtokem 0,5 ml/min. Pomocí hmotnostního spektrometru UHR-TOF byla použita pozitivní ionizace elektrosprejem v režimu pozitivní ionizace.

Sérové vzorky pro stanovení vybraných beta-blokátorů byly připraveny takto: vzorky krve byly centrifugovány při 3000 otáčkách za minutu po dobu 5 minut a oddělené vzorky séra byly zpracovány:

(i) v případě stanovení bisoprololu, karvedilolu a metoprololu bylo 50 µl séra obohaceno o 5 µl D7-metoprololu jako vnitřního standardu (koncentrace 2 µg/ml). Směs séra s vnitřním standardem byla vysrážena 150 µl methanolu a 1 minutu vířena. Vzorek séra byl odstředován při 3000 ot/min po dobu 5 minut a supernatant byl přenesen do zkumavky s vložkou a aplikován do systému LC-MS. Injekční objem byl 5 µl;

(ii) v případě stanovení nebivololu bylo 50 μ l séra obohaceno o 3 μ l D7-metoprololu jako vnitřního standardu (koncentrace 2 μ g/ml). Směs séra s vnitřním standardem byla vysrážena 150 μ l methanolu a 1 minutu vířena. Vzorek séra byl odstředován při 3000 otáčkách za minutu po dobu 5 minut a supernatant byl převeden do lahvičky s vložkou a aplikován do systému LC-MS. Injekční objem byl 10 μ l.

3.2.4.2 Analýza ostatních lékových skupin

Připravené vzorky byly analyzovány pomocí vysokoúčinné kapalinové chromatografie ve spojení s tandemovou hmotnostní spektrometrií (LC-MS/MS). LC-MS/MS analýza byla provedena na přístroji HPLC UltiMate 3000 RS (Dionex, Sunnyvale, CA, USA) s použitím kolony Acquity BEH C18 (1,7 μ m, 2,1 \times 50 mm, Waters, Milford, MA) a trojitého kvadrupólového hmotnostního spektrometru Triple Quad 6500 (Sciex, Framingham, MA, USA). Oba čtyřpóly byly nastaveny na jednotkové rozlišení.

Detekce byla provedena pomocí techniky pozitivní/negativní elektrosprejové ionizace a režimu monitorování více reakcí (tabulka 11). Parametry iontového zdroje a plynů byly nastaveny takto: napětí iontového spreje: 5500/-4500 V; kolizní plyn: 6 arb; plynová clona: 35 arb; oba plyny iontového zdroje: 40 arb a teplota zdroje: 400 °C. Deklastrovací potenciály (DP), vstupní potenciály (EP), kolizní energie (CE) a výstupní potenciály kolizních buněk (CXP) byly pro každou sloučeninu optimalizovány předchozí infuzí standardů.

Tabulka 11: Podmínky MRM analýzy

Sloučenina	Vnitřní standard	Polarita	Q1 (Da)	Q3 (Da)	Čas (ms)	DP (V)	EP (V)	CE (V)	CXP (V)
Amilorid	Amlodipin-d4	Pozitivní	229,9	171,0	30	96	10	25	16
Amlodipin	Amlodipin-d4	Pozitivní	409,1	237,9	10	46	10	15	16
Atorvastatin	Amlodipin-d4	Pozitivní	559,1	440,2	10	81	10	31	16
Kandesartan	Telmisartan-d3	Pozitivní	441,0	263,1	20	76	10	17	8
Doxazosin	Amlodipin-d4	Pozitivní	452,0	344,1	10	81	10	41	12
Eplerenon	Amlodipin-d4	Pozitivní	415,0	162,9	10	136	10	23	15

Furosemid	Telmisartan-D3	Negativní	329,0	204,8	30	-30	10	-32	-13
Hydrochlorothiazid	Telmisartan-d3	Negativní	295,9	268,9	50	130	10	-28	-13
Chlorthalidon	Amlodipin-d4	Pozitivní	338,8	242,9	30	86	10	35	14
Indapamid	Indapamid-d3	Pozitivní	366,1	131,9	10	61	10	21	8
Lerkanidipin	Amlodipin-d4	Pozitivní	612,2	280,2	10	66	10	33	8
Losartan	Telmisartan-d3	Negativní	421,1	126,9	30	-95	10	-38	-11
Metabolit losartan	Telmisartan-d3	Negativní	435,1	157,0	30	-35	10	-32	-13
Nitrendipin	Nitrendipin-d5	Pozitivní	361,2	315,0	10	66	10	13	20
Perindopril	Perindopril-d4	Pozitivní	369,2	172,1	10	61	10	29	12
Perindoprilát	Perindoprilát-d4	Pozitivní	341,3	170,0	10	71	10	25	12
Ramipril	Ramipril-d5	Pozitivní	417,2	234,1	10	66	10	29	16
Ramiprilát	Ramiprilát-d5	Pozitivní	389,3	206,1	10	51	10	29	14
Rosuvastatin	Amlodipin-d4	Pozitivní	482,0	258,0	30	76	10	45	8
Sakubitril	Perindopril-d4	Pozitivní	412,1	266,0	10	86	10	40	8
Sakubitrilát	Perindoprilát-d4	Pozitivní	384,0	266,1	10	111	10	40	10
Spironolakton	Spironolakton-d6	Pozitivní	341,2	107,1	10	91	10	43	8
Telmisartan	Telmisartan-d3	Pozitivní	515,2	497,3	5	70	10	47	6
Trandolapril	Perindopril-d4	Pozitivní	431,1	234,1	10	91	10	29	8
Trandolaprilát	Perindoprilát-d4	Pozitivní	403,1	170,1	20	50	10	27	18

Valsartan	Telmisartan-d3	Pozitivní	436,1	291,1	5	86	10	25	10
Amlodipin-d4		Pozitivní	413,1	237,8	20	46	10	15	16
Indapamid-d3		Pozitivní	368,8	135,0	20	61	10	23	2
Nitrendipin-d5		Pozitivní	366,1	315,0	10	61	10	13	22
Perindoprilát-d4		Pozitivní	345,1	170,0	20	61	10	25	12
Perindopril-d4		Pozitivní	373,2	176,1	20	56	10	29	12
Ramiprilát-d5		Pozitivní	394,2	211,1	20	61	10	29	14
Ramipril-d5		Pozitivní	422,2	239,0	20	66	10	31	16
Spirolakton-d6		Pozitivní	347,1	107,0	30	91	10	43	8
Telmisartan-d3		Pozitivní	518,2	500,4	5	70	10	47	6
Telmisartan-d3		Negativní	516,2	288,9	30	-	-	-46	-23

Q1: prekurzorový iont (m/z); Q3: fragmentační iont (m/z); deklastrovací potenciály (DP), vstupní potenciály (EP), kolizní energie (CE) a výstupní potenciály kolizních buněk (CXP)

Plná krev byla odebrána do zkumavek obsahujících antikoagulační trojdraselnou sůl kyseliny ethylendiaminotetraoctové (K3EDTA) a odstředěná (15 min, 1500 x g) plasma byla odebrána a zmrazena v -20 °C. Před analýzou byly všechny vzorky rozmrazeny při teplotě 4 °C. Plasma (100 µL) byla smíchána se směsí deuterovaných vnitřních standardů (10 µL, 1000 ng/ml – perindopril- d4, perindoprilát- d4, ramipril-d5, ramiprilát-d5, spironolakton-d6 a telmisartan-d3 a vysrážena 0,3 mol/L ZnSO₄ v 70 % methanolu (200 µL). Po vířivém míchání a odstředování (5 min, 14 500 x g) byl supernatant vysušen pod proudem dusíku při teplotě 40° C. Zbytek byl poté rekonstituován s mobilní fází (100 µL, A/B, 9:1 (v/v)) a vířivě míchán.

Mobilní fáze A obsahovala 28 mm pufru formiátu amonného (pH 2,8) a mobilní fáze B 100 % methanol. Gradientová eluce při průtoku 0,4 ml/min probíhala následovně. Začínalo se na 5 % mobilní fáze B. Po 0,1 min při počátečních podmínkách se během 1,5 min zvýšila na 90 %, 1,5 min se držela na 90 % a poté se během 0,1 min vrátila na 5 % B s dobou analýzy 3,7 min. Kolona byla temperována na 50 °C, injekční objem byl 1 µl a teplota autosampleru byla 10

°C. Pro práci s MS byl použit software Analyst® 1.6.2, zatímco zpracování dat bylo provedeno programem SciexOS 2.0 (Sciex, Framingham, MA, USA).

3.2.5 Spiroergometrie

Celkem 170 pacientů zařazených do studie v obou kohortách mělo provedenou spiroergometrii k posouzení funkční kapacity. Toto vyšetření neprobíhalo z provozních důvodů ve stejný den jako klinická kontrola v centru srdečního selhání. V případě, že pacient měl spiroergometrie opakovaně, použili jsme v analýze vyšetření nejbližší kontrole, v jejímž rámci byl pacient zařazen do studie.

Funkční kapacita byla objektivně měřena pomocí hodnoty VO₂ max při spiroergometrii na elektromagneticky brzděném stacionárním bicyklovém ergometru ERGOLINE E 900.

Kontinuální EKG bylo zaznamenáváno pomocí EKG rekordéru Cardiovit AT-104. Vdechované a vydechované plyny byly dále analyzovány pomocí analyzátoru PowerCube Ergo. Zátěžové testy byly provedeny podle modifikovaného Bruceova protokolu (protokol STEEP).[142]

Maximální úsilí bylo definováno jako respirační koeficient (RER) vyšší než 1,05. VO₂ max byla definována jako nejvyšší 30 sekundová průměrná spotřeba kyslíku v poslední minutě testu.

3.2.6 Statistická analýza

3.2.6.1 Kohorta z roku 2018

Statistická analýza spočívala v popisném hodnocení klinických parametrů zkoumané populace a v analýze statistických rozdílů mezi vzorky pacientů označených jako adherentní a non-adherentní. Kategorické proměnné jsou popsány absolutní a relativní četností. Spojité proměnné jsou uváděny jako průměry a směrodatné odchylky nebo mediány (s interkvartilovým rozpětím). Pro kategorické proměnné byl použit Fisherův exaktní test a pro spojité proměnné v případě nenormálního rozdělení Mannův-Whitneyho test. Hraniční hodnota pro zamítnutí nulové hypotézy ve všech testech byla 0,05 (hodnota p).

3.2.6.2 Kohorty z roku 2018 a 2020

Příprava dat byla provedena pomocí programovacího jazyka R.[143] Vizualizace byla provedena pomocí balíčku ggplot2.[144] Srovnání mezi páry skupin bylo provedeno Wilcoxonovým rank-sum testem pro spojité proměnné a chí-kvadrátovým testem pro binární proměnné.

Pokud by falešně pozitivní výsledky testu zpochybnily naše tvrzení, byly p-hodnoty upraveny pro vícenásobné testování podle metody Benjamini-Hochberg.[145] V tabulkách 20 a 21 neprovádíme žádnou korekci na vícenásobné testování, protože jakýkoliv rozdíl mezi kohortami je potenciálním problémem pro naše závěry, a proto větší riziko spočívá ve falešně negativních výsledcích a korekce na vícenásobné testování by tyto potenciální problémy ukryla.

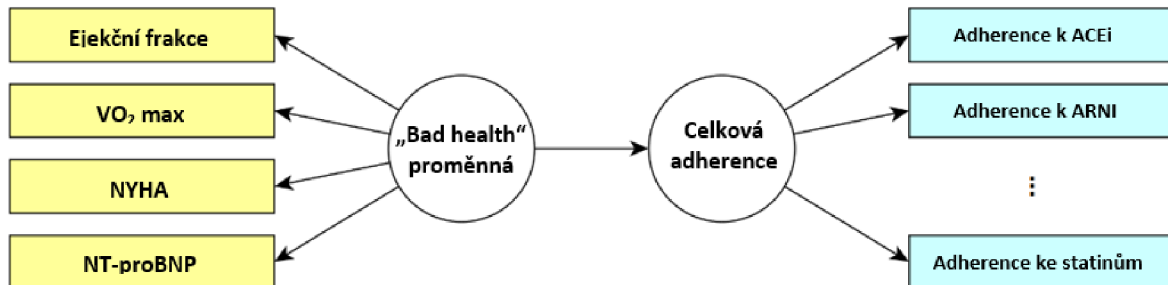
3.2.6.3 Porovnání subjektivní a objektivní funkční kapacity

Příprava dat byla provedena pomocí programovacího jazyka R. Vizualizace byla provedena pomocí balíčku ggplot2.[144] Asociace mezi vrcholovou hodnotou VO₂ a subjektivní třídou NYHA byla hodnocena pomocí bayesovského kumulativního ordinálního modelu s logaritmem vrcholové hodnoty VO₂ jako prediktorem, na který byl použit balík brms.[146] Abychom vyhodnotili rozdíly mezi adherentními a neadherentními pacienty, zahrnuli jsme jak hlavní vliv adherence, tak interakci s vrcholem VO₂. Vzhledem k tomu, že lékaři poměrně často zařazují pacienty do přechodných tříd NYHA (NYHA 1-2, NYHA 2-3, NYHA 3-4), jsou tyto třídy zahrnuty do modelu s předpokladem, že pacienti zařazení do přechodné třídy budou mít v průměru vrchol VO₂ někde mezi třídami sousedních standardních tříd NYHA.

3.2.6.4 „Badhealth“ adherence

Pro zjištění souvislosti mezi adherencí a celkovým zdravotním stavem jsme použili jednoduchý plně Bayesiánský model strukturální rovnice (SEM), jak je znázorněno na obrázku 4. Ejekční frakce a třída NYHA jsou modelovány jako řadové proměnné podle kumulativního modelu s logitovou vazbou (tzv. model proporcionálních šancí), logaritmus vrcholu VO₂ a logaritmus NT-proBNP je modelován jako lineárně související se zhoršeným zdravotním stavem. Adherence k jednotlivým lékům je pak modelována pomocí logistické regrese s náhodným průnikem pro každou skupinu léků. Model byl sestaven v programu Stan.[147]. Úplný kód pro reprodukci analýzy s dalšími podrobnostmi je k dispozici u autorů.

Obrázek 4: Schéma modelu strukturálních rovnic (structural equation modeling – SEM) „Badhealth“. Kruhy představují nepozorované proměnné, zatímco obdélníky představují pozorované proměnné. Šipky naznačují lineární vztah ve vhodném měřítku.



3.2.7 Etické aspekty

Naše studie byla navržena v souladu s nejnovější Helsinskou deklarácí a schválena Etickou komisí Fakultní nemocnice Olomouc pod referenčním číslem 175/17. Všechny osoby byly starší 18 let a před zařazením do registru podepsaly písemný informovaný souhlas.

3.3 Výsledky

3.3.1 Kohorta z roku 2018

Základní charakteristiky a biochemické parametry pacientů ve studii jsou uvedeny v tabulce 12. V době zařazení do studie mělo 57 % pacientů ze souboru ejekční frakci levé komory (LVEF) rovnou nebo menší než 40 %. U 85,8 % pacientů byla alespoň jednou během předchozího sledování EFLK rovna nebo menší než 40 %. U 239 pacientů se jednalo o srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí (<40 %), u 24 pacientů o srdeční selhání se střední ejekční frakcí (40-50 %) a u 11 pacientů o srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí (>50 %). Průměrný věk pacientů byl 62 let.

Tabulka 12: Základní klinické a laboratorní charakteristiky pacientů v kohortě z roku 2018 (N = 274)

Parametr		Deskriptivní statistika (průměr, ± směrodatná odchylka)
Pohlaví	Žena	66 (24,1 %)
	Muž	208 (75,9 %)
Věk [roky]		62,4 (± 13,1)
Hmotnost [kg]		88,3 (± 18,1)
Výška [cm]		174,0 (± 8,5)
BMI [kg/m ²]		29,1 (± 5,4)
Srdeční frekvence [N/min]		70,4 (± 12,3)
Systolický tlak [mm Hg]		128,3 (± 18,2)
Diastolický tlak [mm Hg]		78,6 (± 11,3)
Funkční třída [NYHA]	I	51 (18,6 %)
	II	160 (58,4 %)
	III	60 (21,9 %)
	IV	3 (1,1 %)
Ejekční frakce levé komory [%]		34,6 (± 11,0)
Nejnižší ejekční frakce během předchozích sledování [%]		30,3 (± 9,9)
Přítomnost diabetu	Ne	193 (70,4 %)
	Ano	80 (29,2 %)
Laboratorní parametry	Na [mmol/L]	139,6 (± 2,5)

	K [mmol/l]	4,5 (± 0,4)
	Cl [mmol/l]	101,9 (± 3,4)
	Urea [mmol/l]	7,3 (± 3,7)
	Kreatinin [umol/l]	111,0 (± 78,4)
	Glykémie [mmol/l]	6,7 (± 2,1)
	NT-proBNP [ng/l]	1 634 (± 3 369)
	Glomerulární filtrace [ml/s/1,73 m ²]	1,10 (± 0,35)
ARNI	Ne	256 (93,4 %)
	Ano	18 (6,6 %)
Furosemid	Ne	61 (28,6 %)
	Ano	213 (71,4 %)
Dilatační kardiomyopatie		151 (55,1 %)
Ischemická kardiomyopatie		97 (35,4 %)
Hypertrofická kardiomyopatie		4 (1,5 %)
Srdeční sarkoidóza		2 (0,7 %)
Nonkompaktní kardiomyopatie		2 (0,7 %)
Peripartální kardiomyopatie		2 (0,7 %)
Ostatní		16 (5,8 %)

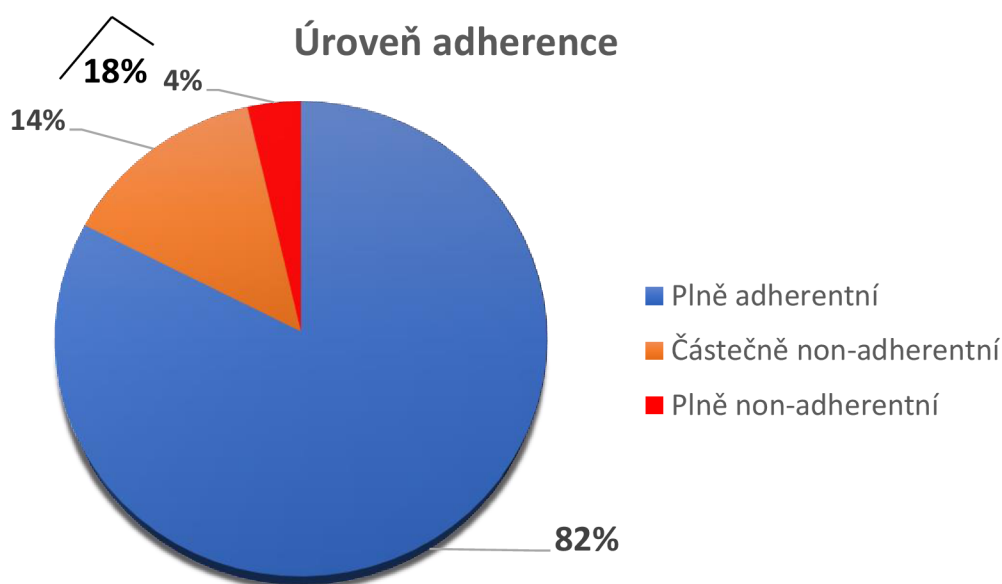
Při vyšetření adherence k léčbě v celém registru bylo 82,5 % pacientů hodnoceno jako adherentní k léčbě, protože měli detekovatelné sérové hladiny všech léčiv (tabulka 13, obrázek 5). Zbývajících 17,5 % bylo klasifikováno jako non-adherentní. Částečně non-adherentních bylo 13,9 % pacientů, kteří měli alespoň jednu nedetekovatelnou, měřitelnou

skupinu léčiv. Zcela non-adherentních bylo 3,6 % pacientů, v jejich séru nebyla nalezena žádná z měřitelných léčiv.

Tabulka 13: Adherence k léčbě v kohortě z roku 2018 (N = 274)

	n (% N)
Adherentní pacienti	226 (82.5 %)
Non-adherentní pacienti	48 (17.5 %)
Částečně non-adherentní pacienti	38 (13.9 %)
Kompletně non-adherentní pacienti	10 (3.6 %)

Obrázek 5: Graf adherence k medikaci v kohortě z roku 2018



Adherence k různým skupinám léčiv je uvedena v tabulce 14. Míra adherence byla vypočtena pro pacienty s měřitelnými typy léků. Tabulka 15 ukazuje vysokou míru užívání doporučených léků srdečního selhání u pacientů ve studii. Ve všech lékových skupinách jsme zjistili podobnou míru non-adherence. Test proporcionality homogenity pro čtyři lékové skupiny neprokázal významnou souvislost žádného z těchto lékových skupin s non-adherencí ($p = 0,933$).

Tabulka 14: Adherence k jednotlivým lékovým skupinám v roce 2018

Léková skupina		n (% N)
Adherence k ACE inhibitorům (n = 182):	<i>Adherentní</i>	163 (87,5 %)
	<i>Non-adherentní</i>	19 (12,5 %)
Adherence k sartanům (n = 15):	<i>Adherentní</i>	14 (93 %)
	<i>Non-adherentní</i>	1 (7 %)
Adherence k MR antagonistům (n = 193)	<i>Adherentní</i>	176 (85,5 %)
	<i>Non-adherentní</i>	17 (14,5 %)
Adherence k beta-blokátorům (n = 242):	<i>Adherentní</i>	219 (87,4 %)
	<i>Non-adherentní</i>	23 (12,6 %)

Tabulka 15: Podíl pacientů v kohortě z roku 2018, kterým byly před měřením adherence předepsány doporučené skupiny léků na chronické srdeční selhání (N = 274).

Léková skupina	% N
ACE inhibitory	70,1 %
Sartany	13,5 %
MR antagonisté	81,8 %
Beta-blokátory	95,6 %

Mezi adherentními a neadherentními pacienty nebyly zjištěny žádné významné rozdíly v klinických parametrech. V případě laboratorních parametrů se obě skupiny lišily pouze v sérových hladinách sodíku, chloridů a močoviny (viz tabulka 16).

Tabulka 16: Srovnání klinických a laboratorních parametrů adherentních a neadherentních pacientů

Klinická charakteristika		Adherentní pacienti (N = 226)	Non-adherentní pacienti (N = 48)	P-hodnota
Pohlaví	Ženy	53 (23.5 %)	13 (27.1 %)	0.581
	Muži	173 (76.5 %)	35 (72.9 %)	
Věk [roky]		62.9 (± 13.0)	59.9 (± 13.5)	0.157
Hmotnost [kg]		88.9 (± 18.1)	85.8 (± 18.2)	0.249
Výška [cm]		174.1 (± 8.0)	173.6 (± 10.6)	0.591
BMI [kg/m ²]		29.3 (± 5.4)	28.5 (± 5.5)	0.378
Tepová frekvence [N/min.]		72.5 (± 13.2)	70.8 (± 12.0)	0.411
Systolický krevní tlak [mm Hg]		127.5 (± 17.5)	131.9 (± 20.8)	0.331
Diastolický krevní tlak [mm Hg]		78.1 (± 11.1)	81.0 (± 12.5)	0.116
Funkční třída (NYHA)		1.9 (± 0.6)	2.0 (± 0.7)	0.937
Ejekční frakce levé komory [%]		34.9 (± 11.0)	33.2 (± 10.7)	0.409
Přítomnost diabetu	Ne	157 (69.5 %)	36 (75.0 %)	0.601
	Ano	68 (30.1 %)	12 (25.0 %)	
Počet léků		8.6 (± 3.3)	8.2 (± 3.1)	0.397
Laboratorní parametry	Na [mmol/l]	139.5 (± 2.5)	140.0 (± 2.4)	0.038

	K [mmol/l]	4.5 (± 0.4)	4.4 (± 0.3)	0.058
	Cl [mmol/l]	101.7 (± 3.5)	103.1 (± 2.8)	0.002
	Urea [mmol/l]	7.5 (± 3.9)	6.4 (± 2.9)	0.037
	Kreatinin [mmol/l]	111.1 (± 79.6)	110.3 (± 73.1)	0.990
	Glykémie [mmol/l]	6.7 (± 2.0)	6.9 (± 2.4)	0.524
	NT-proBNP [mmol/l]	1 661 (± 3 415) 653 (208; 1 668)	1 509 (± 3 178) 620 (266; 1 472)	0.973
	GFR [ml/s/1,73 m ²]	1.10 (± 0.36)	1.12 (± 0.33)	0.967

Provedli jsme jednorozměrnou logistickou regresi, abychom otestovali různé klinické a laboratorní parametry jako prediktory non-adherence. Pouze jeden parametr – věk – se ukázal jako statisticky významný.

U pacientů mladších 60 let byla vyšší pravděpodobnost, že nebudou dodržovat léčbu, s poměrem šancí (OR, Odds Ratio) 2,15 (tabulka 17). Optimální hraniční hodnota pro věk byla vybrána podle křivky ROC (Receiver Operating Characteristic, operační charakteristika přijímače).

Tabulka 17: Model jednorozměrné logistické regrese pro věk pacientů

Prediktor		Poměr šancí; OR (95 % intervalu spolehlivosti; CI)	P-hodnota
Věk	≥60 let	Referenční kategorie	
	<60 let	2,15 (1,14, 4,03)	0,018

Zbývající testované parametry (počet léků, užívání kličkových diuretik, funkční třída NYHA, EFLK, diabetes a ischemická etiologie kardiomyopatie) nebyly v jednorozměrné logistické regresi shledány jako významné prediktory non-adherence. Z tohoto důvodu nebyla provedena vícerozměrná logistická regresní analýza.

Nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly v základních biochemických parametrech adherentních a neadherentních pacientů v různých lékových skupinách, s výjimkou významně vyššího sérového draslíku u pacientů adherentních k MRA (4,5 mmol/l vs. 4,3 mmol/l u neadherentních, P=0,029) (tabulka 18).

Tabulka 18: Hodnoty biochemických parametrů podle adherence u jednotlivých lékových skupin (průměr, ± směrodatná odchylka)

	n	Adherentní	n	Non-adherentní	P-hodnota
ACEi:					
Na [mmol/l]	163	139,4 (± 2,3)	19	140,2 (± 2,9)	0,055
K [mmol/l]	163	4,5 (± 0,4)	19	4,4 (± 0,3)	0,320
Cl [mmol/l]	163	101,7 (± 3,3)	19	102,5 (± 2,9)	0,092
Urea [mmol/l]	163	6,9 (± 3,2)	19	6,6 (± 3,4)	0,582
Kreatinin [mmol/l]	163	102,7 (± 67,6)	19	107,3 (± 52,9)	0,351
Glykémie [mmol/l]	163	6,8 (± 2,3)	19	6,6 (± 2,2)	0,573
NT-proBNP [mmol/l]	162	1 381 (± 3 137)	19	2 215 (± 4 880)	0,792

GFR [ml/s/1,73 m ²]	163	1,16 (± 0,34)	19	1,10 (± 0,34)	0,425
Sartany:					
Na [mmol/l]	14	140,3 (± 1,9)	1	137,0	0,124
K [mmol/l]	14	4,5 (± 0,5)	1	4,4	0,643
Cl [mmol/l]	14	102,8 (± 3,3)	1	99,0	0,162
Urea [mmol/l]	14	7,5 (± 3,2)	1	6,9	0,816
Kreatinin [mmol/l]	14	148,4 (± 189,7)	1	91,0	0,817
Glykémie [mmol/l]	14	6,2 (± 1,2)	1	15,6	0,105
NT-proBNP [mmol/l]	14	2 373 (± 6 487)	1	3 425	0,165
GFR [ml/s/1,73 m ²]	14	1,01 (± 0,39)	1	1,17	0,999
MRA:					
Na [mmol/l]	176	139,2 (± 2,5)	17	140,2 (± 2,1)	0,080
K [mmol/l]	176	4,5 (± 0,4)	17	4,3 (± 0,2)	0,029
Cl [mmol/l]	176	101,5 (± 3,6)	17	103,1 (± 3,1)	0,082
Urea [mmol/l]	176	7,5 (± 3,9)	17	6,6 (± 3,9)	0,133
Kreatinin [mmol/l]	176	106,0 (± 44,5)	17	134,5 (± 118,4)	0,859
Glykémie [mmol/l]	175	6,8 (± 2,2)	17	7,4 (± 3,7)	0,538
NT-proBNP [mmol/l]	174	1 486 (± 2 159)	17	2 283 (± 4 752)	0,469
GFR [ml/s/1,73 m ²]	176	1,09 (± 0,34)	17	1,05 (± 0,40)	0,796
Betablokátory:					
Na [mmol/l]	219	139,6 (± 2,4)	23	139,4 (± 2,8)	0,706
K [mmol/l]	219	4,5 (± 0,4)	23	4,4 (± 0,3)	0,204

Cl [mmol/l]	219	101,8 (± 3,3)	23	102,5 (± 3,2)	0,166
Urea [mmol/l]	219	7,2 (± 3,5)	23	6,2 (± 2,6)	0,123
Kreatinin [mmol/l]	219	113,0 (± 85,2)	23	94,7 (± 22,1)	0,382
Glykémie [mmol/l]	218	6,8 (± 2,2)	23	6,9 (± 2,1)	0,350
NT-proBNP [ng/l]	216	1 627 (± 3 525)	23	1 259 (± 2 041)	0,894
GFR [ml/s/1,73 m ²]	219	1,10 (± 0,35)	23	1,18 (± 0,29)	0,441

Míra adherence byla podobná i u různých tříd NYHA (**tabulka 19**).

Tabulka 19: Úroveň adherence v různých funkčních třídách NYHA (p-hodnota 0,21)

	N	I	II	III	IV
<i>Adherentní</i>	226 (100 %)	42 (18,6 %)	132 (58,4 %)	51 (22,6 %)	1 (0,4 %)
<i>Non-adherentní</i>	48 (100 %)	9 (18,8 %)	28 (58,3 %)	9 (19,1 %)	2 (4,2 %)
<i>% non-adherence</i>	17,5 %	17,6 %	17,5 %	15 %	NA

3.3.2 Srovnání kohort 2018 a 2020

Kromě popisu charakteristik celého souboru jsme porovnávali klinické a laboratorní parametry kohort pacientů z obou let. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 20.

Většina klinických parametrů se mezi kohortami nelišila. Došlo k malému, ale statisticky významnému zvýšení BMI a lačné glykémie. Pacienti v obou skupinách měli podobně závažné srdeční selhání, nelišili se třídou NYHA. Protože lékaři často používají přechodné třídy NYHA (např. NYHA 2-3), ponechali jsme tyto přechodné třídy v analýze, abychom zabránili ztrátě informace.

Tabulka 20: Srovnání klinických a laboratorních parametrů kohort 2018 a 2020 a obou kohort dohromady. Pro srovnání kohort 2018 a 2020 jsou zobrazeny P-hodnoty.

Klinické a biochemické charakteristiky	(Obě kohorty) N = 402 ¹	2018, N = 274¹	2020, N = 128¹	p-hodnota²
Pohlaví				0,6
Ženy	101 (25 %)	66 (24 %)	35 (27 %)	
Muži	301 (75 %)	208 (76 %)	93 (73 %)	
Věk [roky]	63 (±13)	62 (±13)	64 (±13)	0,14
Hmotnost [kg]	90 (±19)	88 (±18)	92 (±21)	0,14
Výška [cm]	174 (±9)	174 (±8)	174 (±10)	0,7
BMI [kg/m ²]	29,5 (±5,5)	29,1 (±5,4)	30,4 (±5,5)	0,047
Tepová frekvence [N/min]	71 (±13)	71 (±13)	72 (±14)	0,7
Systolický krevní tlak [mm Hg]	128 (±19)	128 (±19)	128 (±21)	0,9
Diastolický krevní tlak [mm Hg]	78 (±11)	79 (±11)	78 (±12)	0,6
Přítomnost diabetu	128 (32 %)	80 (29 %)	48 (38 %)	0,13
NYHA třída				0,2
1	72 (18 %)	51 (19 %)	21 (16 %)	
1-2	57 (14 %)	35 (13 %)	22 (17 %)	
2	168 (42 %)	125 (46 %)	43 (34 %)	
2-3	44 (11 %)	25 (9,1 %)	19 (15 %)	
3	56 (14 %)	35 (13 %)	21 (16 %)	
3-4	4 (1,0 %)	2 (0,7 %)	2 (1,6 %)	

Klinické a biochemické charakteristiky	(Obě kohorty) N = 402 ¹	2018, N = 274 ¹	2020, N = 128 ¹	p-hodnota ²
4	1 (0,2 %)	1 (0,4 %)	0 (0 %)	
Ejekční frakce levé komory	35 (±11)	35 (±11)	36 (±10)	0,2
Na [mmol/l]	139,69 (±2,52)	139,61 (±2,46)	139,88 (±2,64)	0,2
K [mmol/l]	4,49 (±0,40)	4,48 (±0,41)	4,51 (±0,39)	0,12
Cl [mmol/l]	101,8 (±3,4)	101,9 (±3,4)	101,6 (±3,3)	0,5
Urea [mmol/l]	7,4 (±4,2)	7,3 (±3,7)	7,8 (±5,0)	0,6
Kreatinin [mmol/l]	109 (±69)	111 (±78)	105 (±42)	0,6
Glykémie [ml/min]	6,86 (±2,29)	6,69 (±2,11)	7,23 (±2,60)	0,009
NT-proBNP [ng/l]	1,537 (±3,051)	1,638 (±3,406)	1,324 (±2,105)	0,6
GFR [ml/s/1,73m ²]	1,12 (±0,38)	1,13 (±0,38)	1,12 (±0,39)	0,9
HbA1c u diabetiků [mmol/mol]	47 (±12)	NA (±NA)	47 (±12)	

¹n (%); Průměr (±SD)

²Pearsonův chí-kvadrát; Wilcoxonův párový test

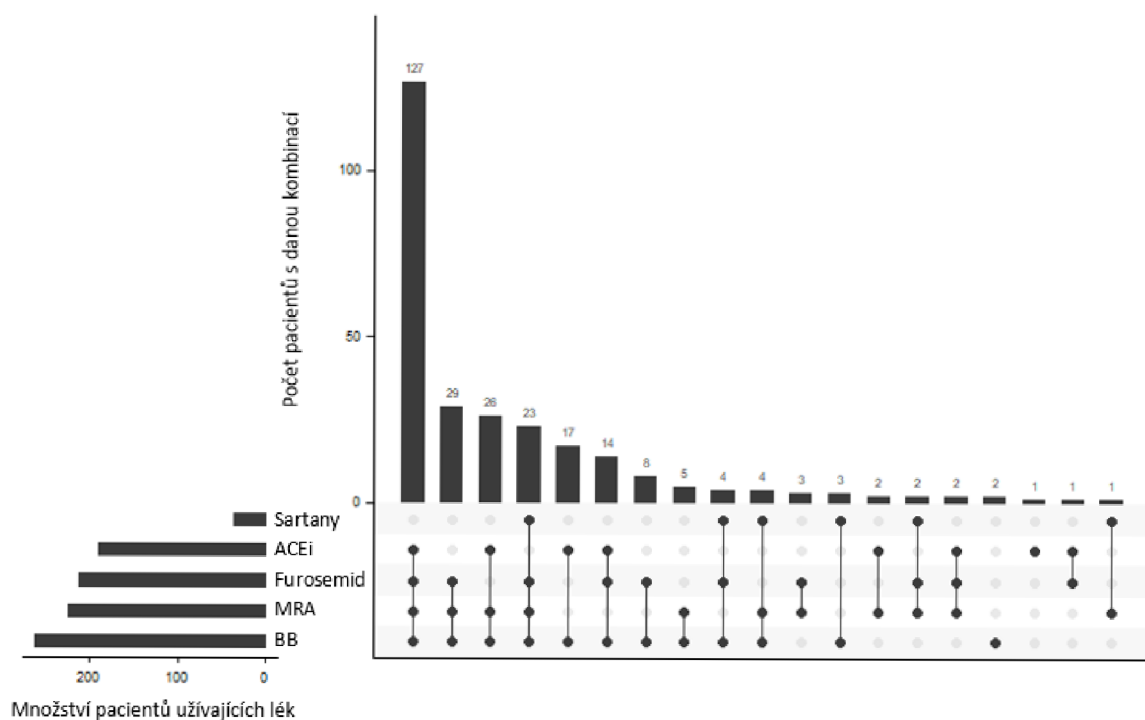
Srovnání procentuálního zastoupení jednotlivých lékových skupin viz tabulka 21. Došlo k významnému nahrazení ACEi ARNI. Ostatní skupiny léčiv zůstaly relativně stabilní. Do analýzy nebyly zahrnuty skupiny léčiv, které nejsou detekovatelné našimi současnými metodami. Údaje byly shromážděny před masivním rozšířením SGLT2i a jejich zařazením mezi léky první volby při léčbě srdečního selhání. Navíc nebyly našimi metodami zjistitelné, a proto nejsou v analýze zahrnuty. Vzhledem k tomu, že jsme analyzovali soubor pacientů z běžné klinické praxe, jednotlivé kombinace léků se u jednotlivých pacientů značně lišily. Vizualizaci kombinací různých skupin léčiv viz obrázky 6 a 7. Je patrné, že naprostá většina pacientů

užívala doporučené kombinace léků pozitivně ovlivňující prognózu, případně s přidáním furosemidu.

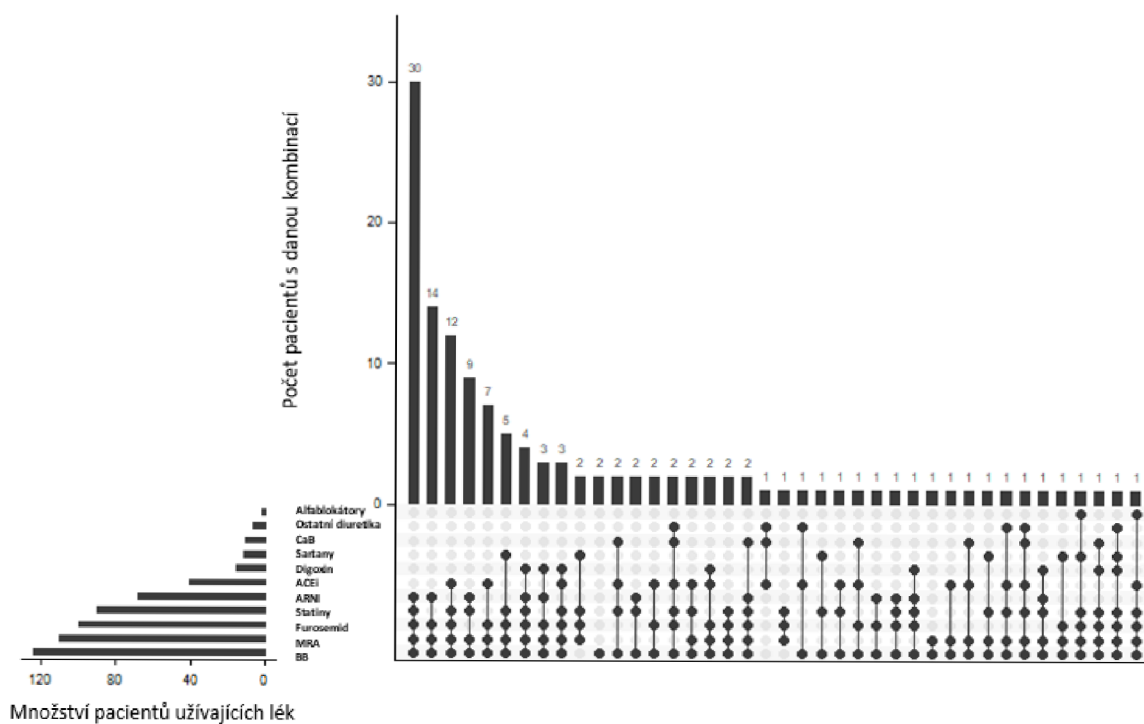
Tabulka 21: Srovnání procentuálního zastoupení jednotlivých lékových skupin

Lékové skupiny	2018, N = 274 ¹	2020, N = 128 ¹	p-hodnota ²
ACEi	190 (70 %)	41 (32 %)	<0,001
Sartany	37 (14 %)	12 (9,4 %)	0,3
Furosemid	213 (78 %)	100 (78 %)	>0,9
MRA	224 (82 %)	110 (86 %)	0,4
Betablokátory	262 (96 %)	124 (97 %)	0,7
Ostatní diuretika	0 (NA %)	7 (5,5 %)	
ARNI	0 (NA %)	68 (53 %)	
Blokátory kalciového kanálu	0 (NA %)	11 (8,6 %)	
Statiny	0 (NA %)	90 (70 %)	
Alfablokátory	0 (NA %)	2 (1,6 %)	
Digoxin	0 (NA %)	16 (13 %)	
¹ n (%); Průměr (±SD)			
² Pearsonův chí-kvadrát; Wilcoxonův párový test			

Obrázek 6: Různé kombinace lékových skupin v kohortě z roku 2018



Obrázek 7: Různé kombinace lékových skupin v kohortě z roku 2020



Díky dlouhodobému sledování v centru se studie v obou kohortách zúčastnilo 36 pacientů. Jejich perzistence (adherence v čase) se nezměnila. Došlo k posunům od adherentních k neadherentním a naopak, viz tabulka 22.

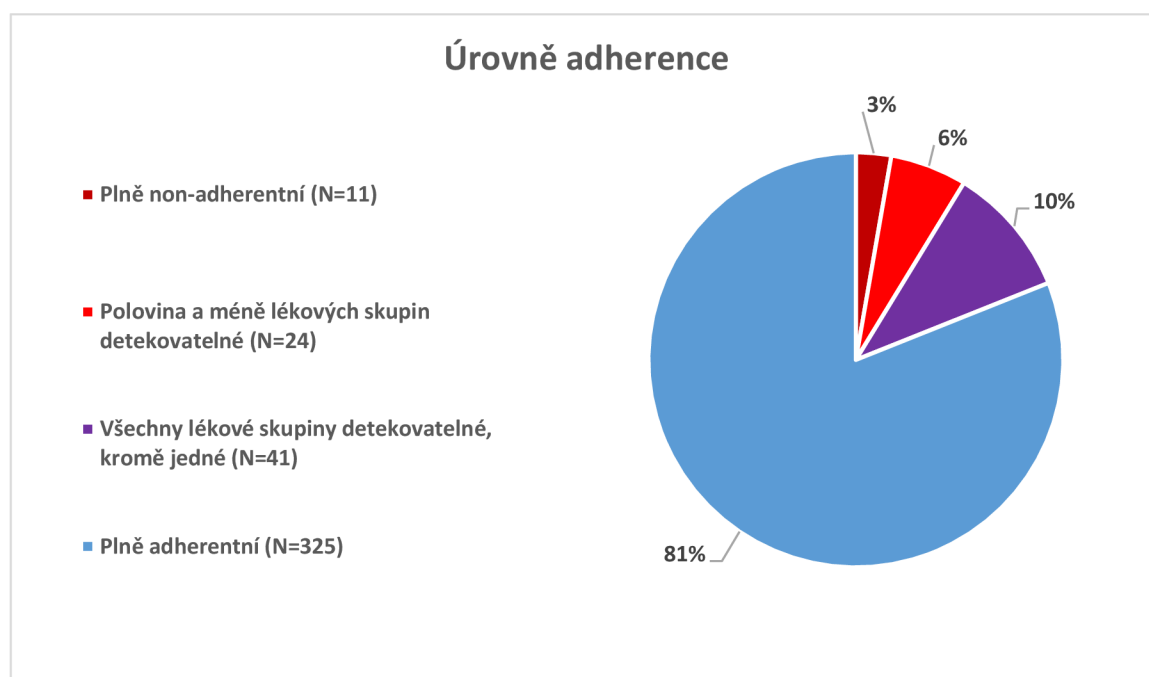
Tabulka 22: Změny v adherenci u stejných pacientů zařazených v letech 2018 a 2020

Léková skupina	Změna v adherenci	N
ACEi	Stali se adherentními	0
	Beze změny	6
	Stali se non-adherentními	2
Betablokátory	Stali se adherentními	1
	Beze změny	29
	Stali se non-adherentními	1
MRA	Stali se adherentními	3
	Beze změny	18
	Stali se non-adherentními	4

3.3.3 Srovnání adherentních a neadherentních pacientů celkově

Při analýze adherentních a non-adherentních pacientů v obou kohortách jsme se zabývali pouze adherencí k blokátorům RAAS (ACEi, sartany a ARNI), beta-blokátorům a MRA, protože ostatní lékové skupiny nebyly v roce 2018 detekovatelné. Ostatní měřené skupiny léčiv byly vyloučeny. Dále jsme z analýzy vyloučili jednoho pacienta, který kromě furosemidu neměl žádnou další měřitelnou medikaci. Z celkového počtu bylo 81 % pacientů plně adherentních, 19 % bylo non-adherentních v různé míře. V naší studii byla většina pacientů plně adherentních ke všem lékům a jen velmi málo z nich bylo non-adherentních k více lékům. Rozdělení populace pacientů podle úrovně adherence viz obrázek 8.

Obrázek 8: Úrovně adherence k lékům v obou kohortách dohromady



Zaznamenali jsme výrazné rozdíly mezi kohortami. Pacienti z kohorty 2020 byli méně adherentní než pacienti z kohorty 2018. Rozdíly jsou statisticky významné s $p < 0,01$ (chi-kvadrát). Podrobné údaje porovnávající úroveň adherence viz tabulka 23.

Tabulka 23: Srovnání úrovní adherence k lékům mezi kohortami z let 2018 a 2020

Adherence Levels	2018	2020
Plně non-adherentní	3,30 % (N=9)	1,6 % (N=2)
Polovina a méně lékových skupin detekovatelné	5,86 % (N=16)	6,2 % (N=16)
Všechny lékové skupiny detekovatelné, kromě jedné	6,59 % (N=18)	18,0 % (N=23)
Plně adherentní	84,25 % (N=230)	74,2 % (N=95)

Dále jsme porovnávali adherentní a neadherentní pacienty mezi sebou. Po korekci jsme mezi skupinami nezjistili žádné statisticky významné rozdíly. Největší trendy k rozdílu se týkaly krevního tlaku (systolického i diastolického) a hladiny draslíku. Podrobné srovnání viz tabulka 24.

Tabulka 24: Srovnání klinických a laboratorních parametrů adherentních a neadherentních pacientů.

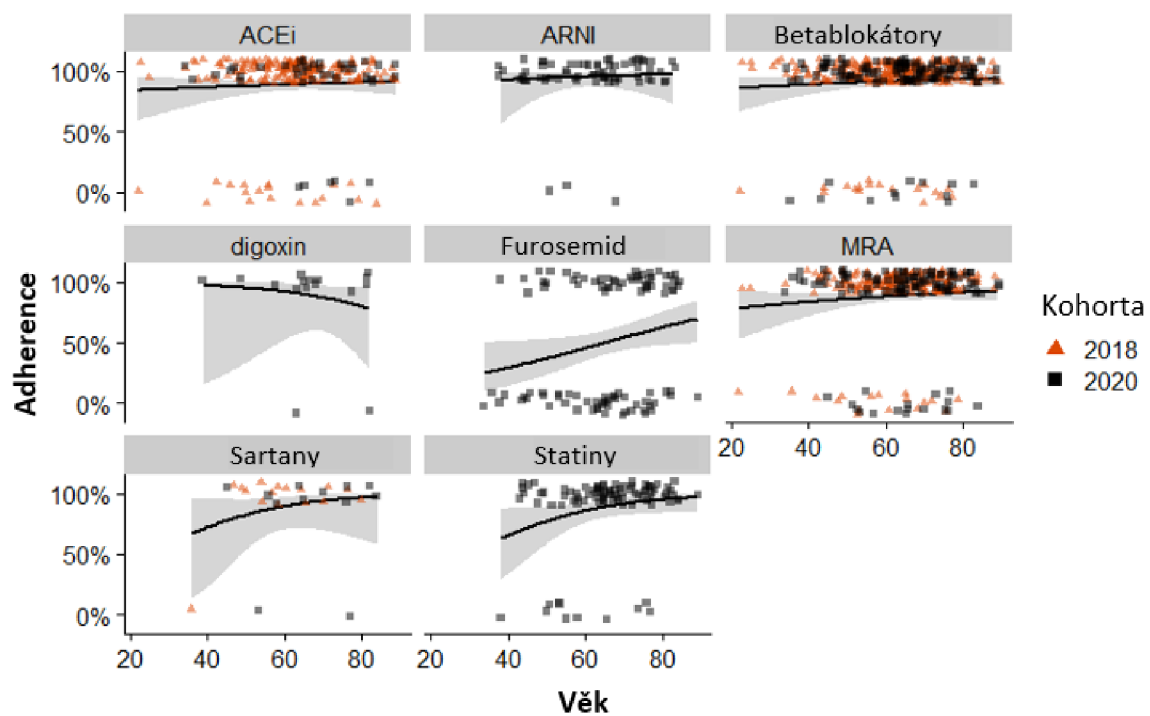
Klinické a biochemické charakteristiky	Plně adherentní, N = 325 ¹	Non-adherentní, N = 76 ¹	P-hodnota ²	P-hodnota po korekci ³
Pohlaví			0,9	>0,9
Ženy	83 (26 %)	18 (24 %)		
Muži	242 (74 %)	58 (76 %)		
Věk [roky]	63 (±13)	62 (±13)	0,4	0,7
Hmotnost [kg]	89 (±19)	90 (±20)	>0,9	>0,9
Výška [cm]	174 (±9)	174 (±10)	>0,9	>0,9
BMI [kg/m²]	29,5 (±5,4)	29,8 (±5,9)	0,8	>0,9
Tepová frekvence [N/min]	71 (±13)	72 (±14)	0,9	>0,9
Přítomnost diabetu	101 (31 %)	27 (36 %)	0,6	0,9
Systolický krevní tlak [mm Hg]	127 (±19)	134 (±22)	0,005	0,1
Diastolický krevní tlak [mm Hg]	78 (±11)	81 (±12)	0,006	0,1
NYHA			0,2	0,5
1	60 (18 %)	12 (16 %)		

Klinické a biochemické charakteristiky	Plně adherentní, N = 325¹	Non-adherentní, N = 76¹	P-hodnota²	P-hodnota po korekci³
1-2	45 (14 %)	12 (16 %)		
2	135 (42 %)	32 (42 %)		
2-3	36 (11 %)	8 (11 %)		
3	47 (14 %)	9 (12 %)		
3-4	1 (0,3 %)	3 (3,9 %)		
4	1 (0,3 %)	0 (0 %)		
EFLK [%]	35 (±11)	34 (±11)	0,3	0,6
Na [mmol/l]	139,61 (±2,52)	140,08 (±2,50)	0,052	0,3
K [mmol/l]	4,51 (±0,42)	4,41 (±0,34)	0,030	0,3
Cl [mmol/l]	101,7 (±3,4)	102,3 (±3,1)	0,10	0,4
Urea [mmol/l]	7,6 (±4,4)	6,8 (±3,1)	0,14	0,4
Kreatinin [mmol/l]	110 (±70)	104 (±62)	0,2	0,5
Glykémie [mmol/l]	6,72 (±1,99)	7,49 (±3,23)	0,12	0,4
NT-proBNP [ng/l]	1,559 (±3,124)	1,410 (±2,737)	0,8	>0,9
GFR [ml/s/1,73m²]	1,12 (±0,38)	1,17 (±0,36)	0,3	0,6

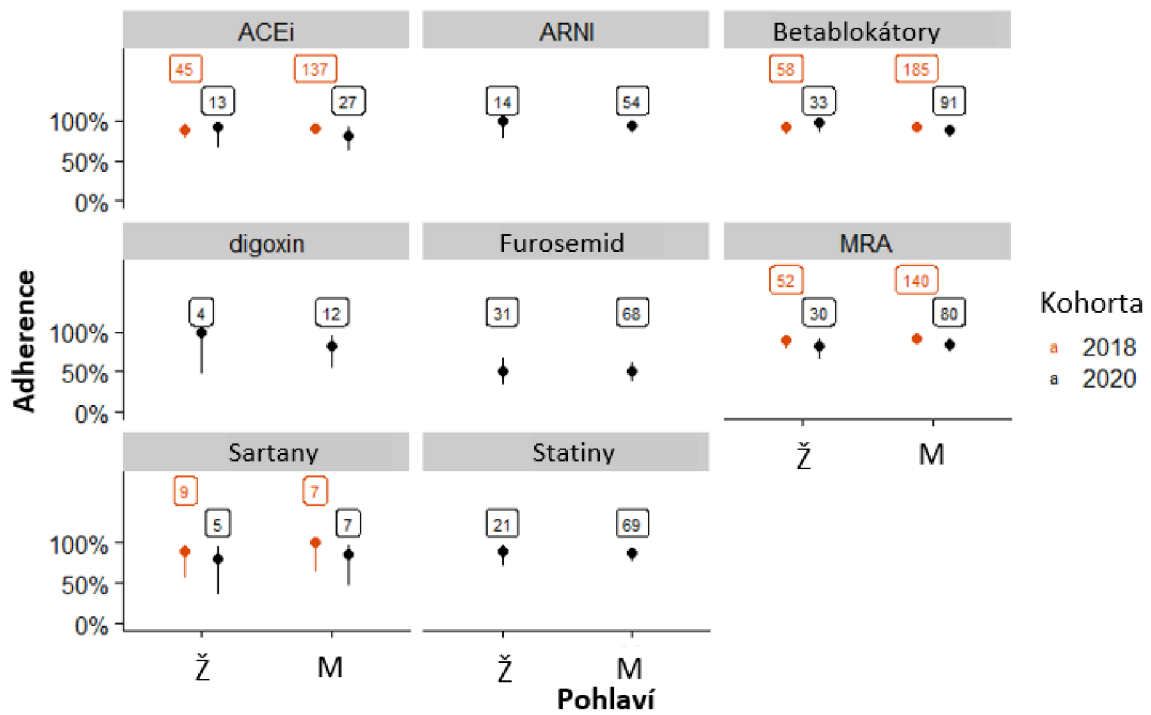
Klinické a biochemické charakteristiky	Plně adherentní, N = 325 ¹	Non-adherentní, N = 76 ¹	P-hodnota ²	P-hodnota po korekci ³
HbA1c u diabetiků [mmol/mol]	48 (±12)	43 (±16)	0,6	0,9
ACEi	190 (59 %)	41 (54 %)	0,5	0,9
Sartany	36 (11 %)	13 (17 %)	0,2	0,5
Furosemid	251 (77 %)	61 (80 %)	0,7	>0,9
MRA	267 (82 %)	66 (87 %)	0,4	0,7
Betablokátory	312 (96 %)	74 (97 %)	0,8	>0,9
Ostatní diuretika	6 (6,3 %)	1 (3,0 %)	0,8	>0,9
ARNI	53 (56 %)	15 (45 %)	0,4	0,7
Blokátory kalciového kanálu	9 (9,5 %)	2 (6,1 %)	0,8	>0,9
Statiny	62 (65 %)	28 (85 %)	0,057	0,3
Alfablokátory	0 (0 %)	2 (6,1 %)	0,11	0,4
Digoxin	12 (13 %)	4 (12 %)	>0,9	>0,9
¹ Průměr (±SD); n (%)				
² Wilcoxonův párový; Pearsonův chí-kvadrát				
³ P-hodnota po korekci Benjamini-Hochbergovou metodou ke kontrole míry falešných nálezů na úrovni 5 %.				

Vizualizaci asociace různých klinických a biochemických faktorů a adherence u jednotlivých lékových skupin formou grafů viz **obrázky 9-26**. U spojitéch veličin je zobrazena příslušná veličina na vodorovné ose. Každá tečka pak představuje jednoho pacienta užívajícího lék (buď adherentního, nebo neadherentního). Tlustá čára představuje umístění logistické regrese a s ní spojený interval spolehlivosti (šedý pás). U diskrétních proměnných uvádíme pro každou kategorii průměrnou adherenci (bod) a související 95 % interval spolehlivosti (CI, přímka). Celkový počet pacientů užívajících lék spadajících do každé kategorie je uveden v číselném označení.

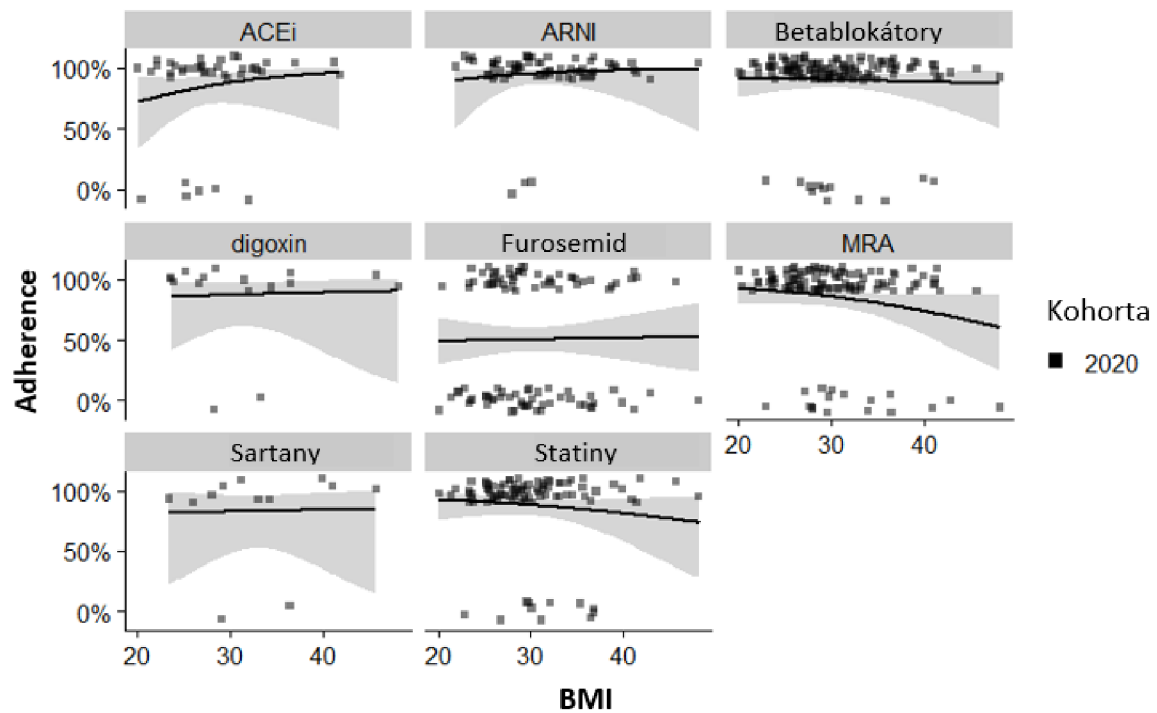
Obrázek 9: Asociace věku a míry adherence k různým lékovým skupinám



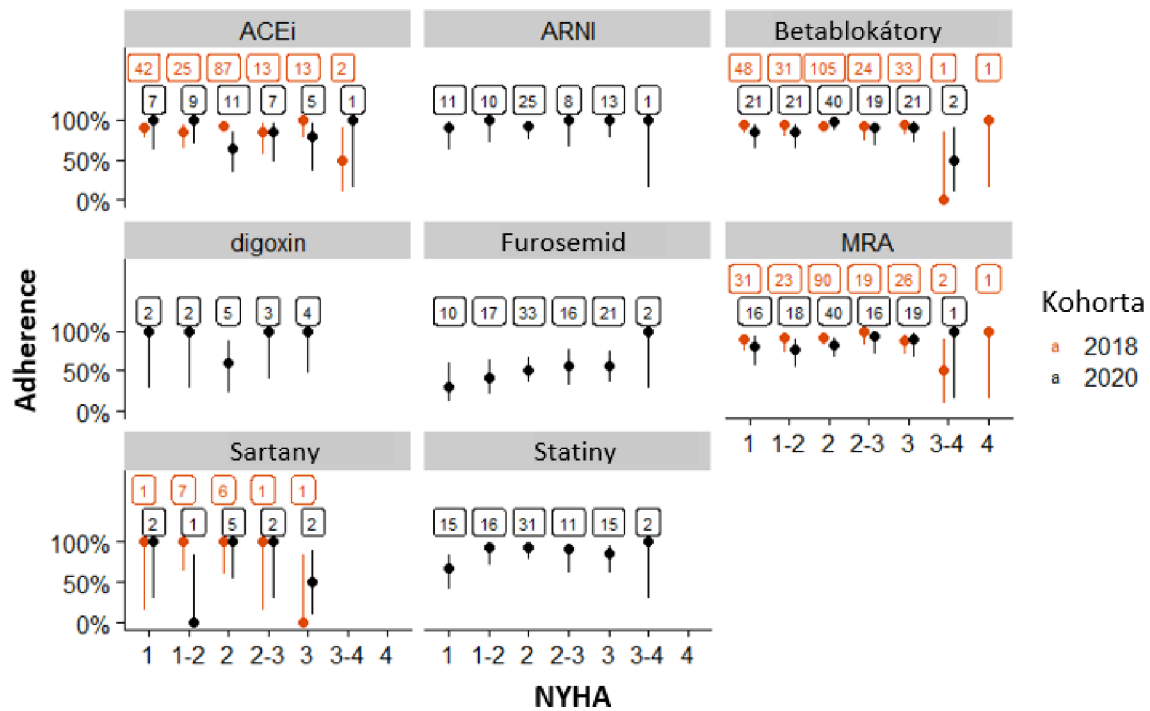
Obrázek 10: Asociace pohlaví a míry adherence k různým lékovým skupinám



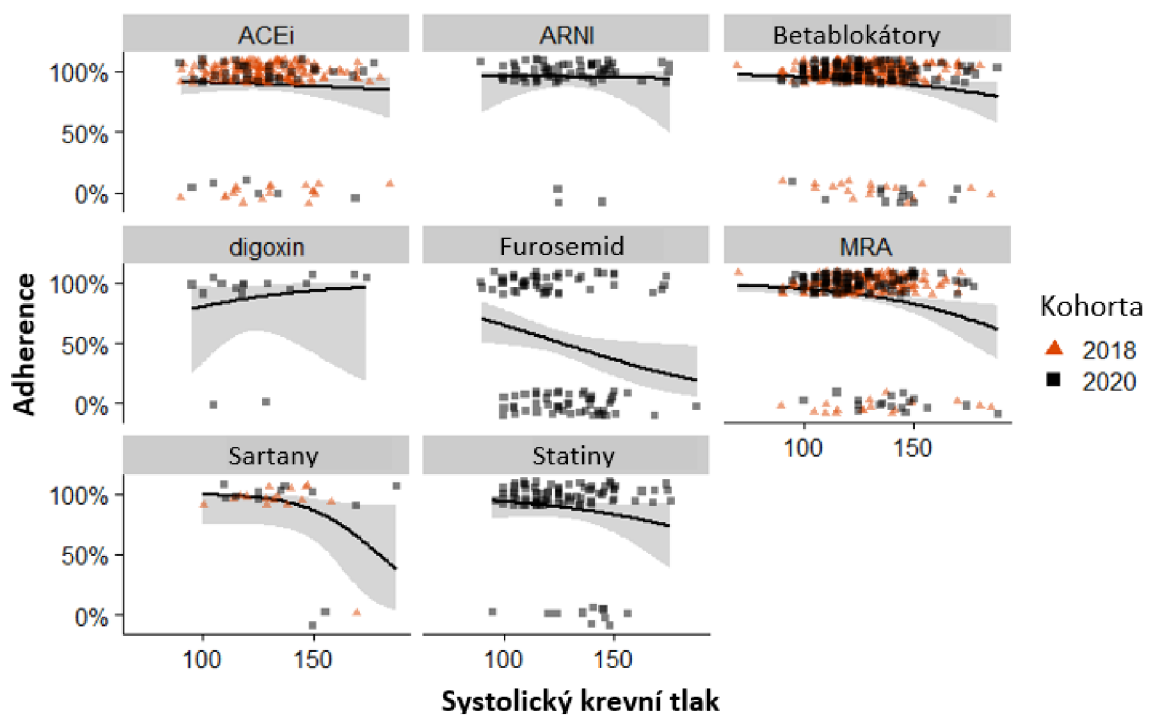
Obrázek 11: Asociace BMI a míry adherence k různým lékovým skupinám



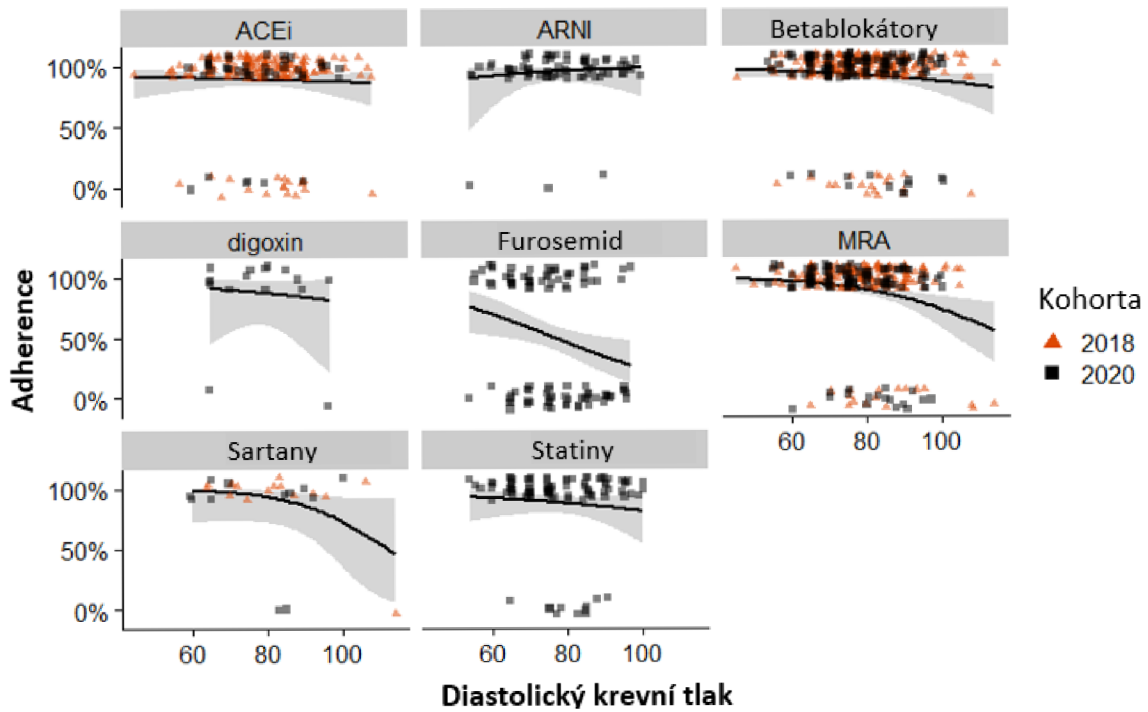
Obrázek 12: Asociace NYHA tříd (včetně přechodných) a míry adherence k různým lékovým skupinám



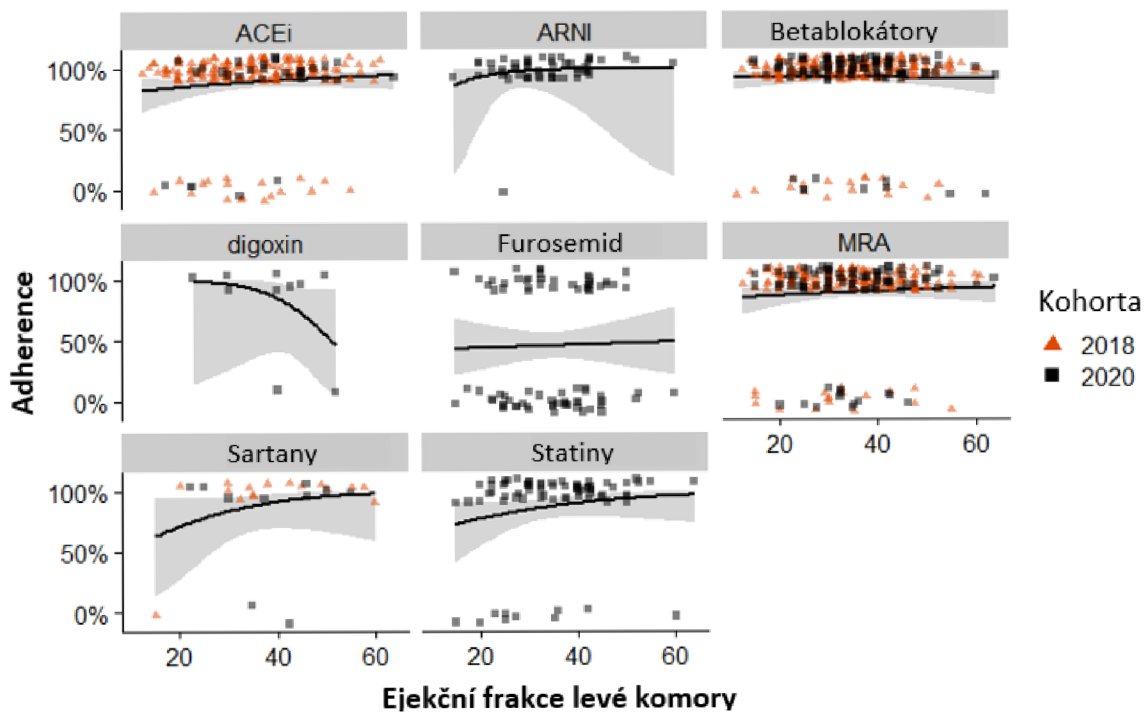
Obrázek 13: Asociace systolického krevního tlaku a míry adherence k různým lékovým skupinám



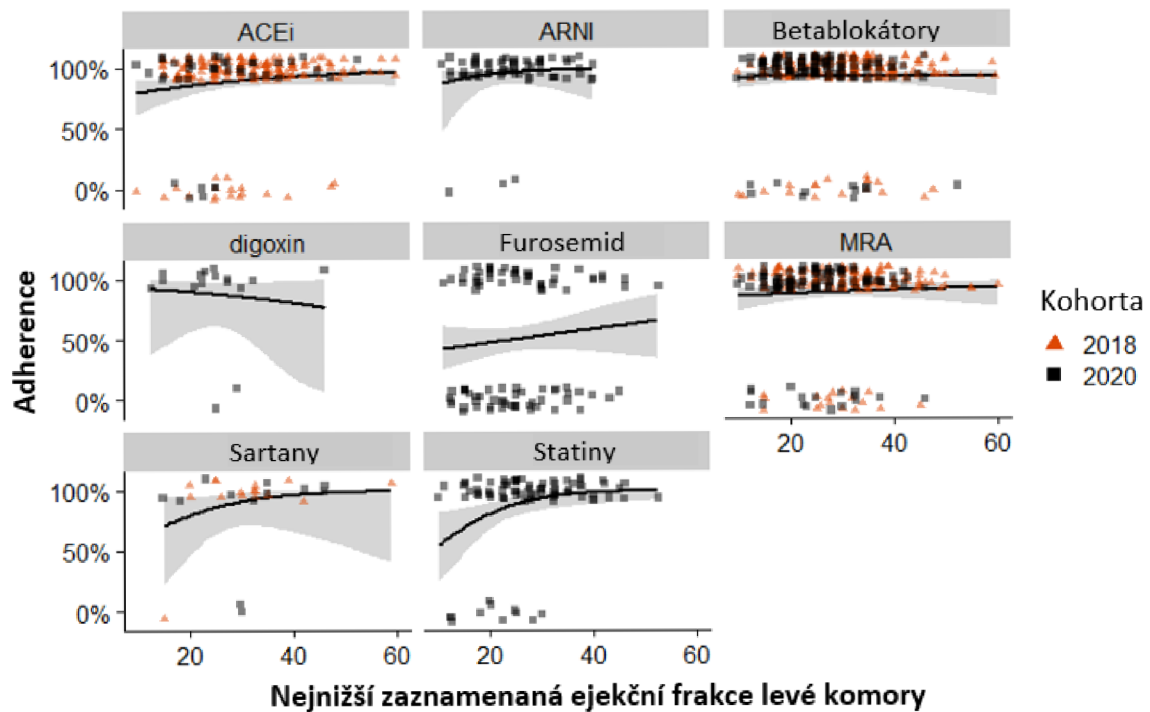
Obrázek 14: Asociace diastolického krevního tlaku a míry adherence k různým lékovým skupinám



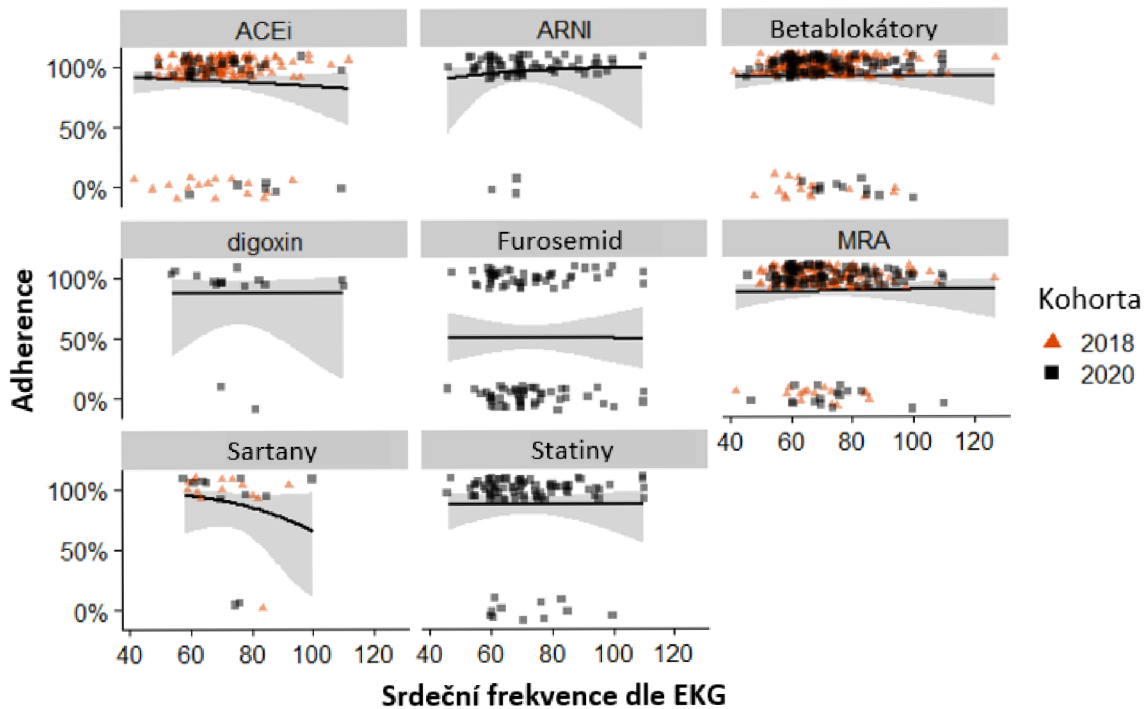
Obrázek 15: Asociace aktuální ejekční frakce levé komory a míry adherence k různým lékovým skupinám



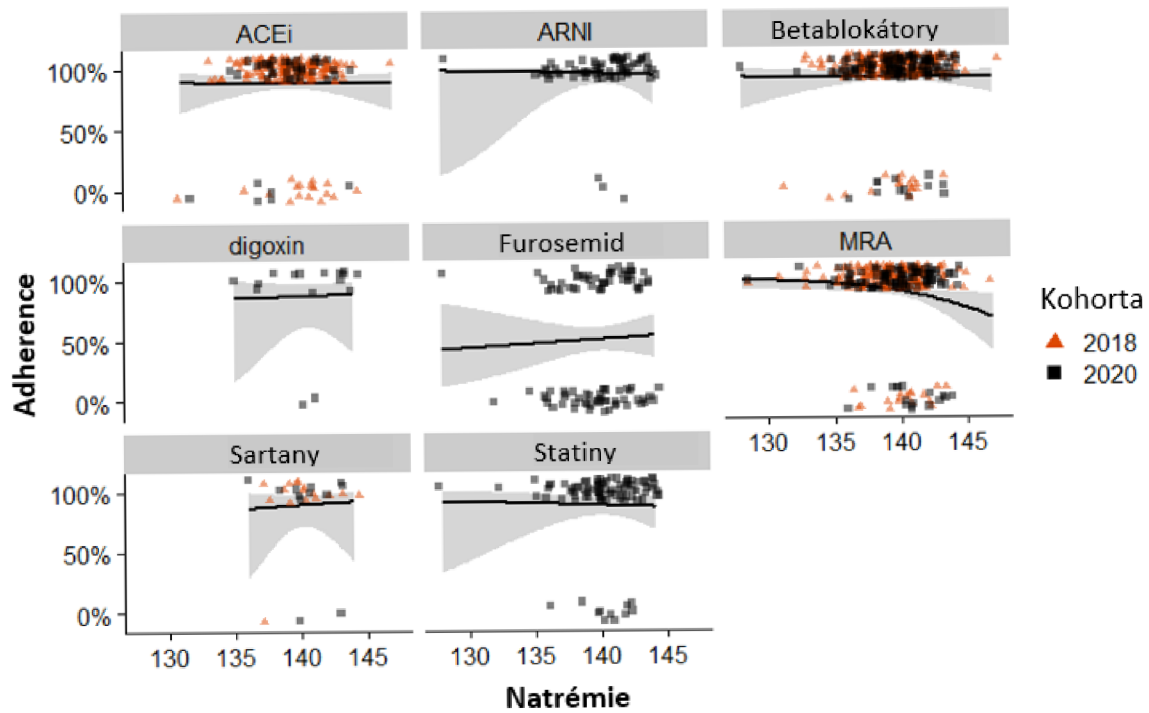
Obrázek 16: Asociace nejnižší u pacienta zaznamenané ejekční frakce levé komory a míry adherence k různým lékovým skupinám



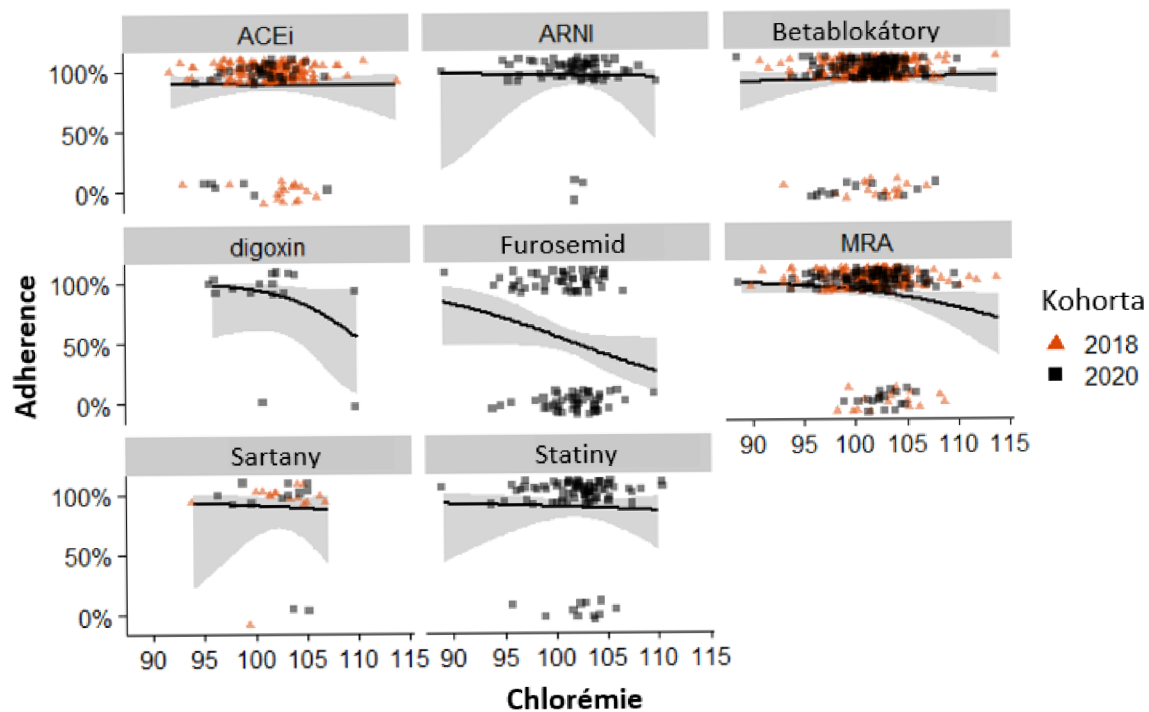
Obrázek 17: Asociace srdeční frekvence dle EKG a míry adherence k různým lékovým skupinám



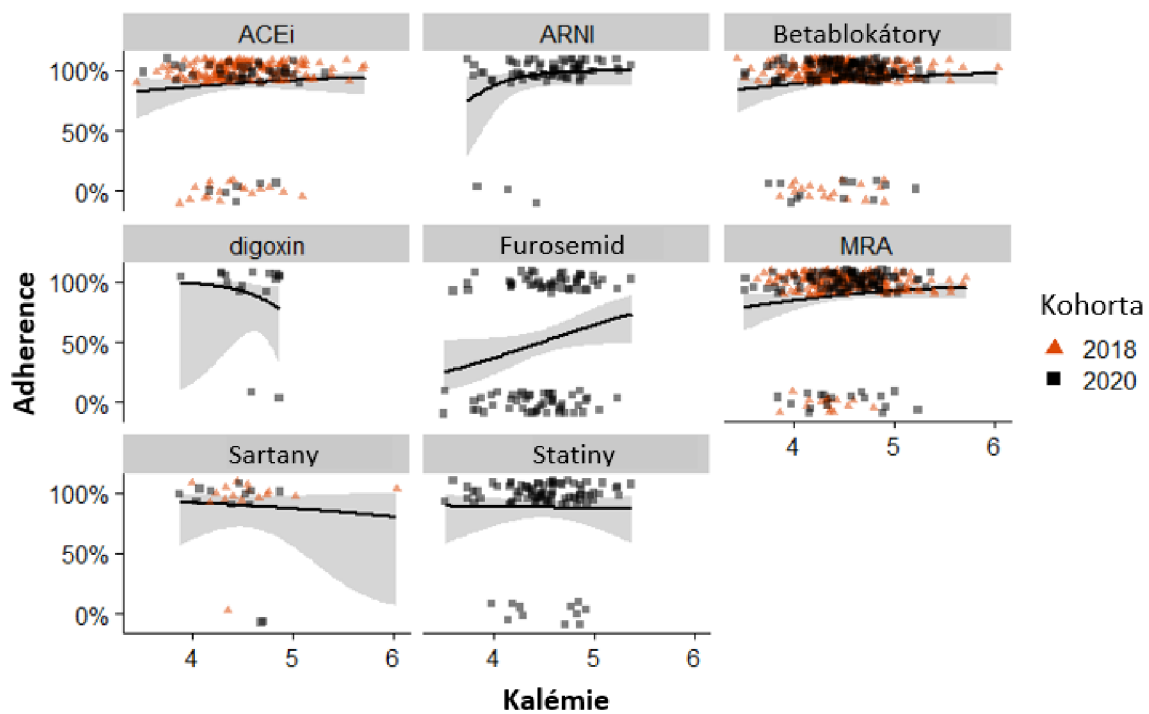
Obrázek 18: Asociace natrémie a míry adherence k různým lékovým skupinám



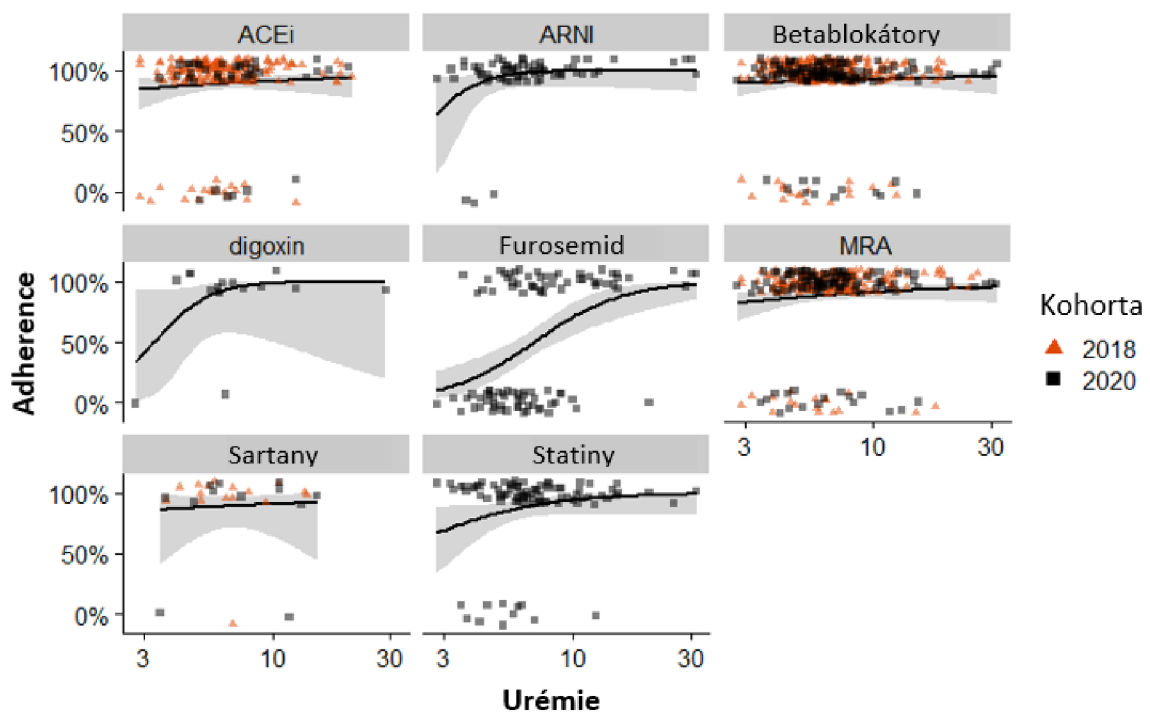
Obrázek 19: Asociace chlorémie a míry adherence k různým lékovým skupinám



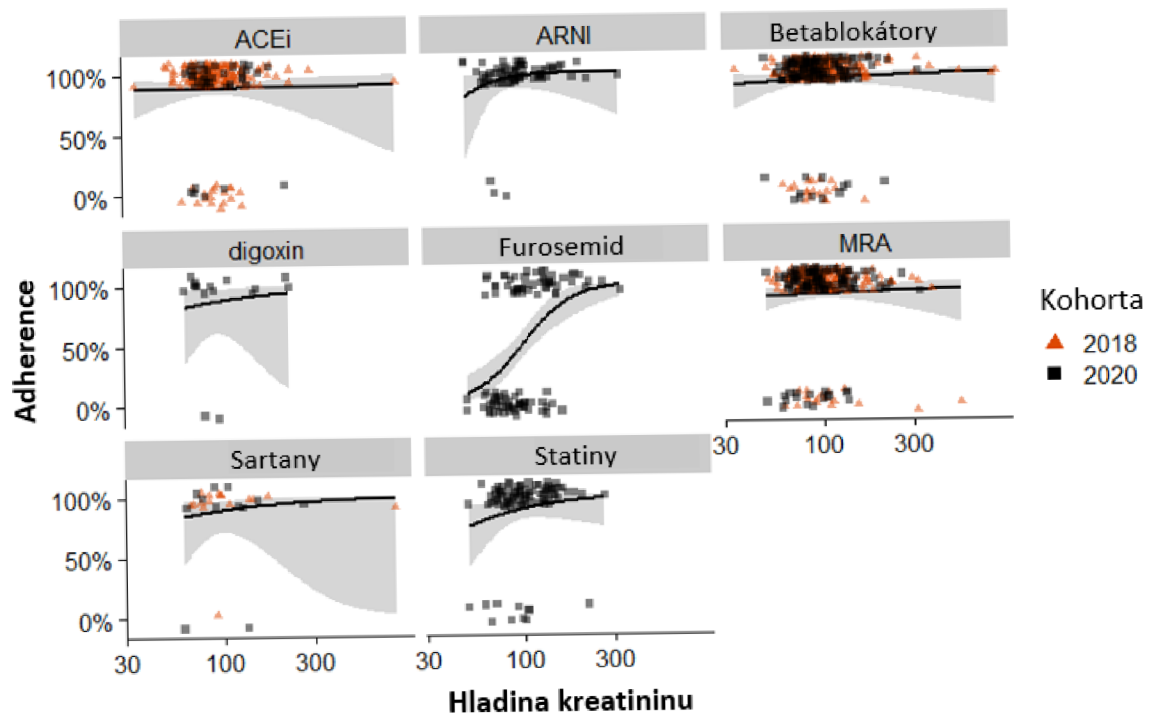
Obrázek 20: Asociace hladiny draslíku a míry adherence k různým lékovým skupinám



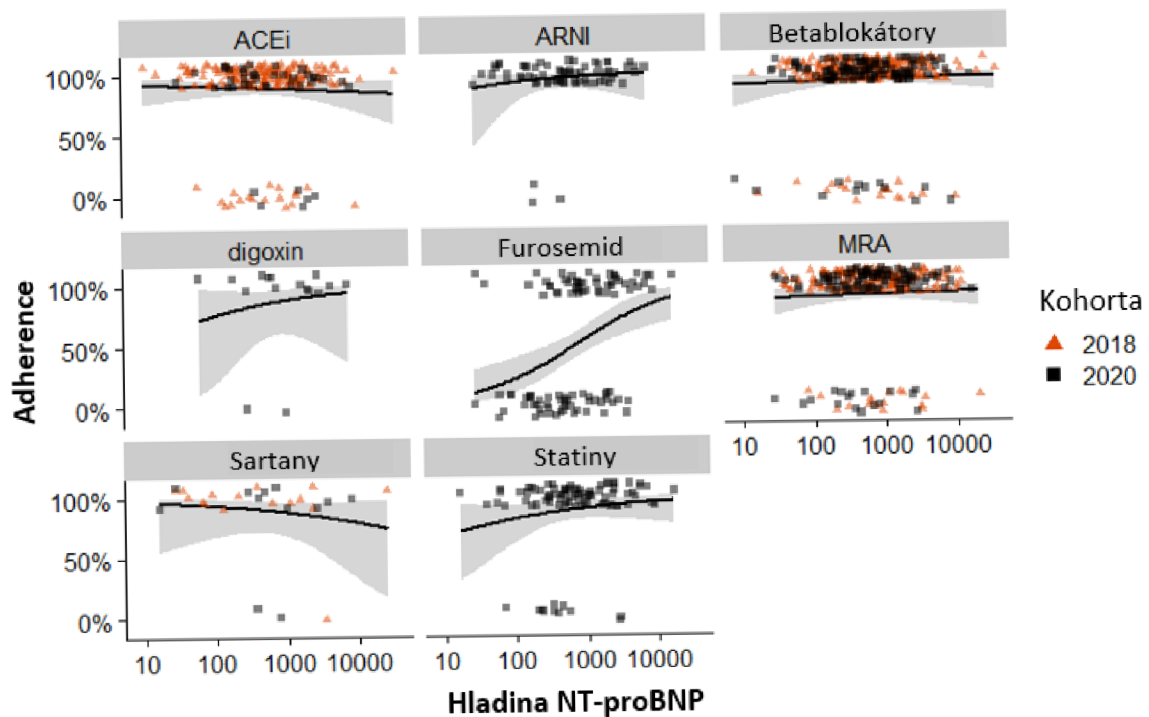
Obrázek 21: Asociace hladiny močoviny a míry adherence k různým lékovým skupinám



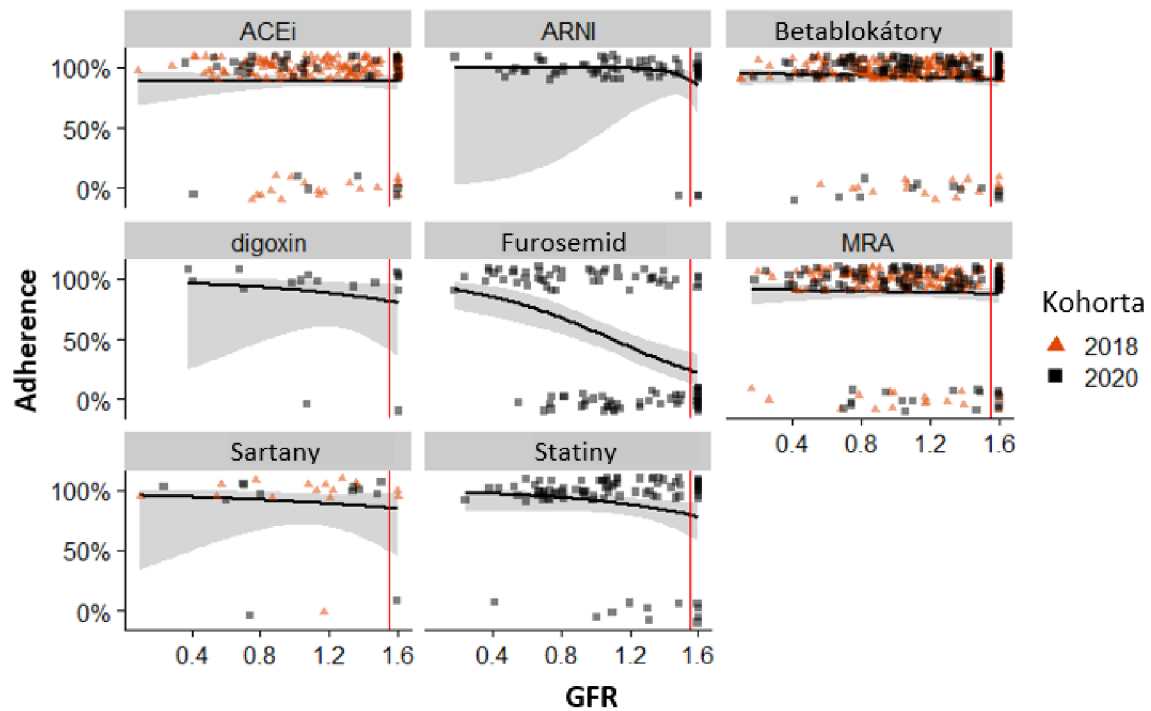
Obrázek 22: Asociace hladiny kreatininu a míry adherence k různým lékovým skupinám



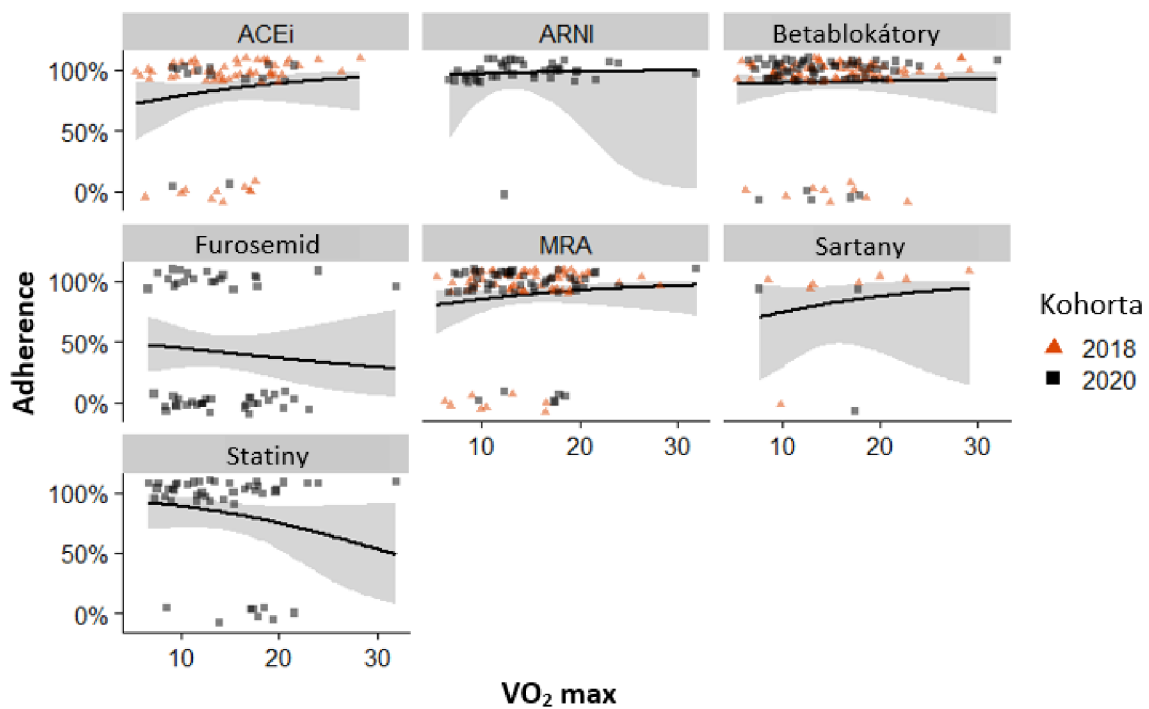
Obrázek 23: Asociace hladiny NT-proBNP a míry adherence k různým lékovým skupinám



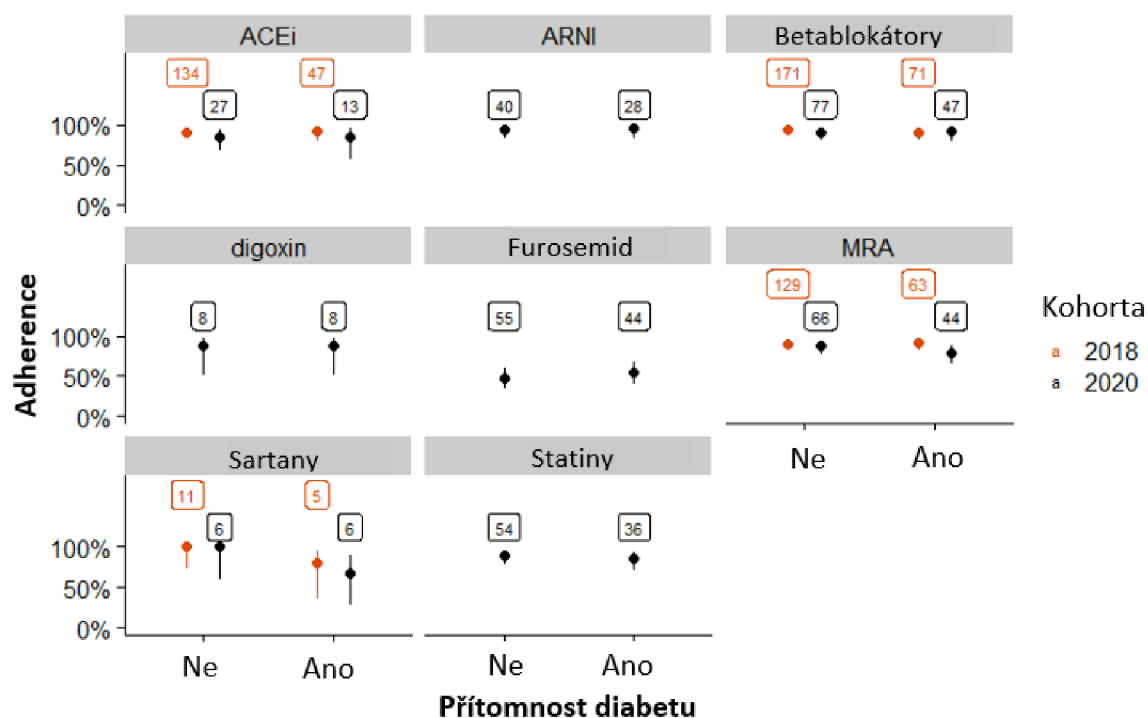
Obrázek 24: Asociace úrovně glomerulární filtrace (GFR) a míry adherence k různým lékovým skupinám



Obrázek 25: Asociace VO₂ max a míry adherence k různým lékovým skupinám



Obrázek 26: Asociace hladiny diabetu a míry adherence k různým lékovým skupinám



3.3.4 Porovnání subjektivní a objektivní funkční kapacity a jejich závislost na adherenci

Do studie bylo zařazeno 170 pacientů, jejichž klinické charakteristiky jsou uvedeny v tabulce 25. Průměrný věk pacientů byl 59 let a 137 (80 %) tvořili muži. Průměrná ejekční frakce levé komory (LVEF) byla 35 %. Celkem 136 (80 %) pacientů bylo plně adherentních k farmakoterapii. Adherentních ke všem lékům kromě jednoho bylo 24 (14 %) pacientů a 10 (6 %) pacientů bylo zcela neadherentních. Procentuální zastoupení jednotlivých lékových skupin je uvedeno v tabulce 26.

Tabulka 25. Klinické charakteristiky pacientů. Údaje jsou N (%) nebo průměr (\pm směrodatná odchylka nebo interkvartilové rozpětí, kde je to vhodnější).

Klinické charakteristiky	N = 170
Věk (průměr, IQR)	59 (50 - 67)
Pohlaví	Ženy 19,4 %, Muži 80,6 %
Plně adherentní	136 (80 %)
Částečně non-adherentní	24 (14 %)
Plně non-adherentní	10 (6 %)
Ejekční frakce levé komory (průměr, IQR)	35 % (25 % - 42 %)
Krevní tlak systolický/diastolický [mm Hg]	127.5 (17.5) / 78.1 (11.1)
Klidová tepová frekvence [N/min]	71 (14)
NT-proBNP [ng/l] (průměr, IQR)	1209 (185 - 1222)
Přítomnost diabetu	47 (28 %)
Ischemická kardiomyopatie	59 (35 %)
Dilatační kardiomyopatie	88 (52 %)
Jak ischemická, tak dilatační kardiomyopatie	10 (6 %)
Ostatní diagnózy	13 (8 %)
Weberova třída	
Weber A	25 (15 %)
Weber B	42 (25 %)
Weber C	68 (40 %)
Weber D	35 (21 %)
NYHA třída	
NYHA 1	28 (16 %)
NYHA 1-2	26 (15 %)
NYHA 2	57 (34 %)
NYHA 2-3	20 (12 %)
NYHA 3	36 (21 %)
NYHA 3-4	2 (1 %)
NYHA 4	1 (1 %)

Charakteristiky spiroergometrie	
Maximální tepová frekvence [N/min]	130 (28,4)
Maximální krevní tlak systolický/diastolický [mm Hg]	151,6 (29,7) /82(17)
VO ₂ max [ml/kg/min]	14,8 (5,2)
Respirační kvocient (RER)	1,1 (0,1)
VE/VCO ₂	31,6 (6,2)
Metabolický ekvivalent (MET)	4,7 (1,5)
Výkon [W]	118,2 (88 - 146,25)
Relativní výkon [W/kg]	1,4 (0,96 - 1,525)

IQR – interkvartilové rozmezí, NYHA – New York Heart Association, VO₂ max – maximální spotřeba kyslíku

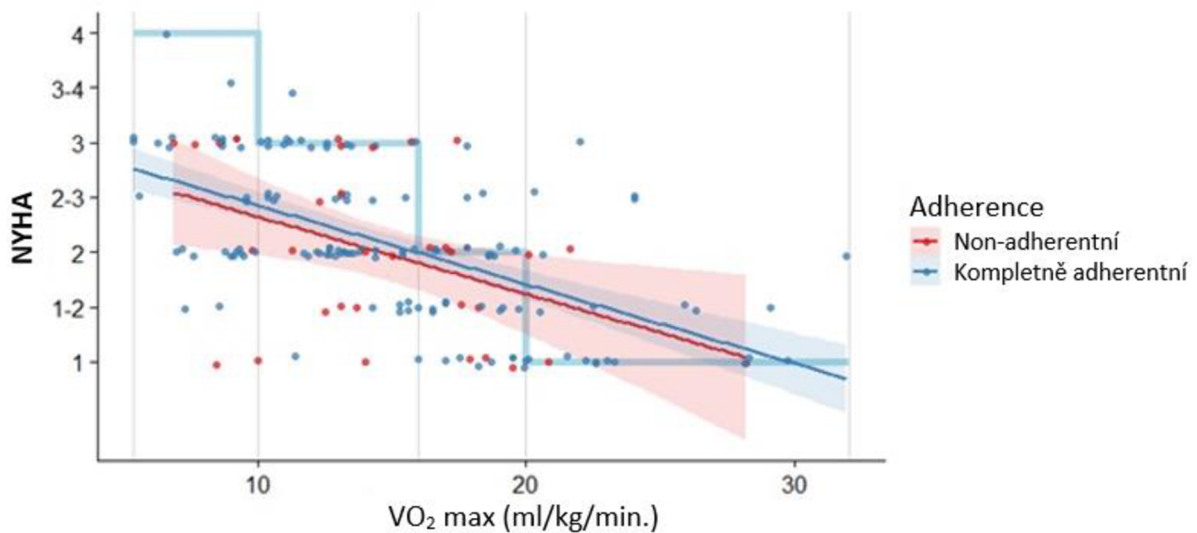
Tabulka 26. Procentuální zastoupení jednotlivých lékových skupin a odpovídající adherence

	Procentuální nasazení	Adherentní
ACEi	54 %	84 %
ARB	10 %	86 %
ARNI	21 %	100 %
RAAS blokátory dohromady	85 %	88 %
BB	95 %	88 %
MRA	79 %	91 %

3.3.4.1 Vztah mezi subjektivní a objektivní funkční kapacitou

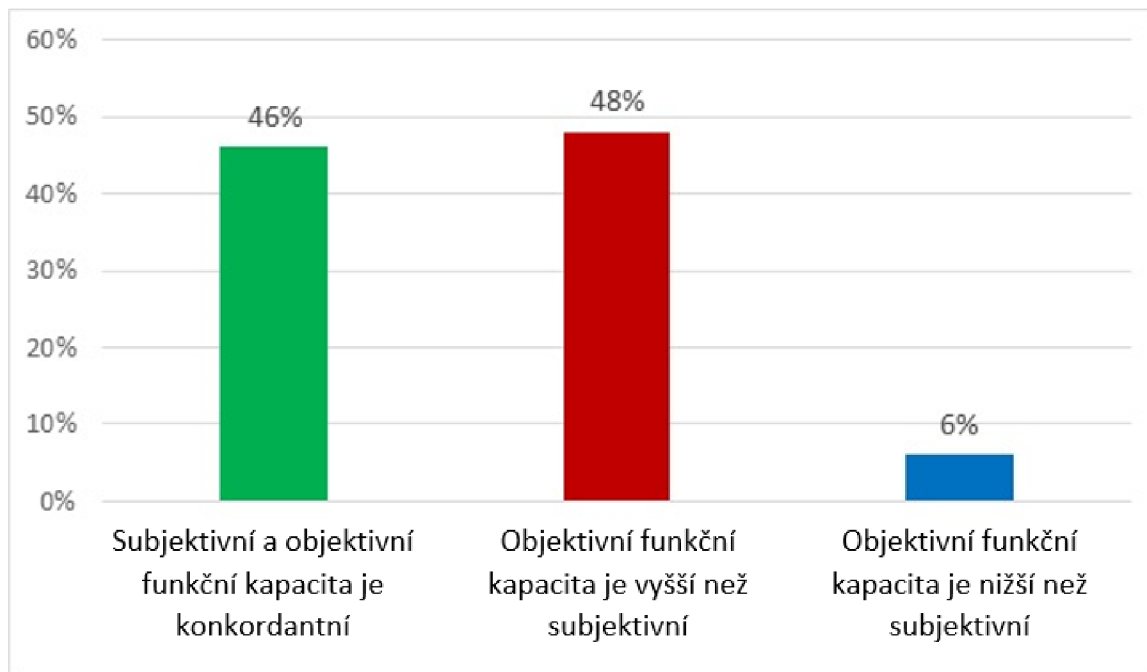
Vztah mezi subjektivní třídou NYHA a objektivní VO₂ max je znázorněn na obrázku 27.

Obrázek 27. Subjektivní třída NYHA v porovnání s objektivním vrcholem VO₂. Každá tečka představuje pacienta. Svislé šedé čáry představují hranice mezi jednotlivými Weberovými třídami. Tlustá světle modrá čára představuje očekávaný výkon, pokud by NYHA na základě vrcholu VO₂ přesně odpovídala subjektivní třídě NYHA. Tenké červené a modré čáry ukazují lineární trendy přizpůsobené každé kategorii adherence a související 95% interval spolehlivosti.



Subjektivní NYHA třída a objektivní funkční třída podle Webera založená na vrcholové hodnotě VO₂ byly konkordantní pouze u 78 pacientů ze 170 (46 %), přestože přechodné třídy NYHA byly považovány za shodující se s oběmi sousedními Weberovými třídami (např. NYHA 2-3 byla považována za shodující se s Weberovou třídou B i C). Častěji byla objektivní funkční třída založená na vrcholové hodnotě VO₂ vyšší než subjektivně uváděná třída NYHA (82 pacientů, 48 %), méně často nižší (10 pacientů, 6 %). (viz obrázek 28)

Obrázek 28: Podíly pacientů se shodující a neshodující se subjektivní NYHA a objektivní Weberovou funkční třídou na základě vrcholu VO₂. Hodnoty byly označeny jako konkordantní, pokud je hodnota objektivní funkční třídy shodná nebo spadá do rozmezí odpovídající subjektivní NYHA.



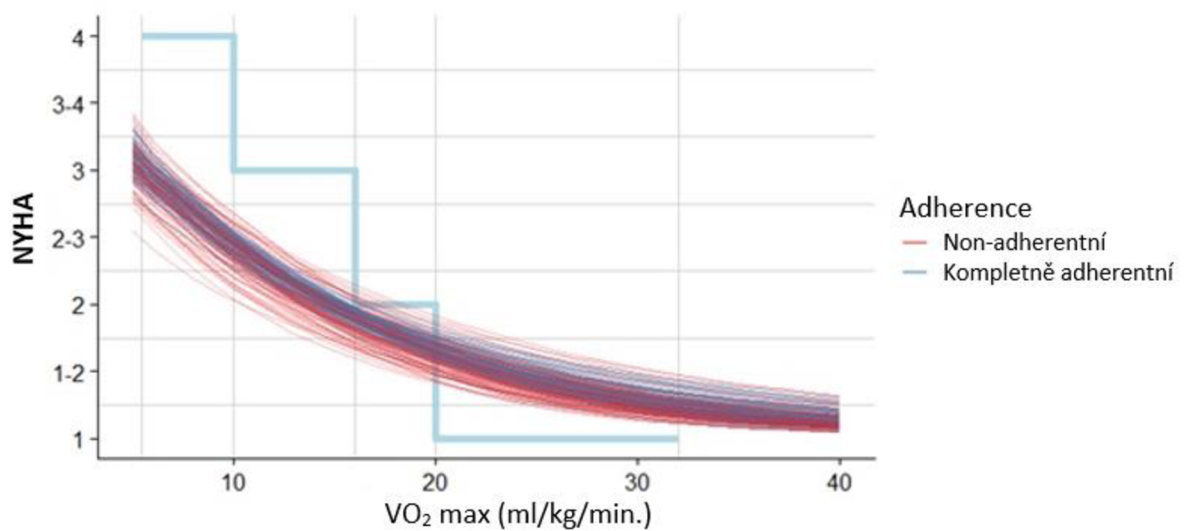
Shoda mezi kardiopulmonálním zátěžovým testem a subjektivní třídou NYHA byla u našich pacientů největší pro vysoké hodnoty maxima VO₂, ale i mezi osmi pacienty s maximem VO₂ > 25 ml/kg byli pouze čtyři zařazeni do čisté třídy NYHA 1, zatímco tři do třídy NYHA 1-2 a jeden do subjektivní třídy NYHA 2. Variabilita subjektivních tříd NYHA byla ještě větší u nízkých maximálních hodnot VO₂. Zajímavé je, že navzdory tomu, že se vyskytlo poměrně hodně pacientů s vrcholovou hodnotou VO₂ < 10 ml/kg/min, pouze dva z těchto pacientů uváděli obtíže odpovídající subjektivní třídě NYHA 3-4 nebo 4. U těchto pacientů tedy existuje velký rozpor mezi subjektivním a objektivním hodnocením funkční třídy. Kromě toho byly celkové rozsahy zjištěných hodnot maxima VO₂ pro subjektivní třídy NYHA 1, 1-2 a 2 téměř totožné (obr. 1).

3.3.4.2 Asociace funkční třídy s adherencí

Výsledky modelování subjektivní třídy NYHA jako funkce jak VO₂ max, tak adherence jsou uvedeny na obrázku 29. Tato data jsou v souladu s tím, že neadherentní pacienti mají jak mírně vyšší, tak nižší průměrné subjektivní třídy NYHA při stejném maximálním VO₂.

Můžeme však vyloučit podstatné rozdíly mezi adherentními a neadherentními pacienty, což potvrzují průměrné rozdíly a 95 % CI uvedené v tabulce 27.

Obrázek 29: Průměrná subjektivní hodnota NYHA v závislosti na maximální VO2 a adherenci. Každá linie je posteriorní vzorek ukazující asociaci mezi vrcholovou hodnotou VO2 a průměrnou subjektivní hodnotou NYHA podle predikce kumulativního ordinálního modelu zahrnujícího plnou interakci logaritmu vrcholové hodnoty VO2 a adherence jako prediktorů. Tlustá světle modrá čára ukazuje očekávaný výstup, pokud by objektivní funkční třída založená na vrcholu VO2 přesně odpovídala subjektivnímu NYHA.



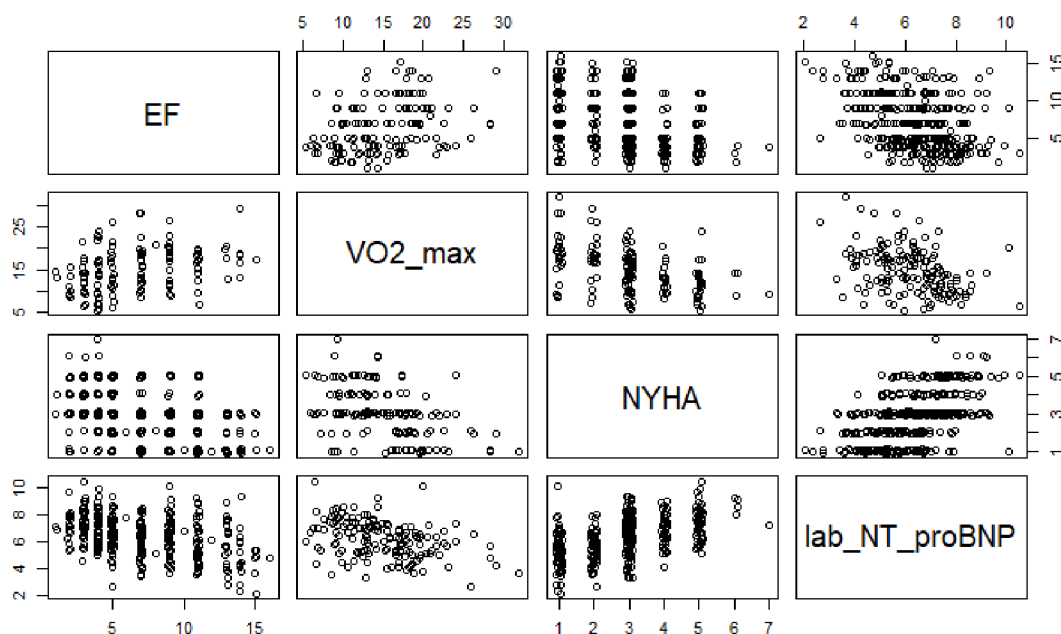
Tabulka 27: Modelové rozdíly v průměrném subjektivním NYHA mezi adherentními a neadherentními pacienty se stejnou maximální VO2. Rozdíl 1 by znamenal průměrné zvýšení o jednu přechodnou třídu (např. z "1-2" na "2" nebo z "2-3" na "3"). CI – interval spolehlivosti (credible interval).

VO ₂ max	Průměrný rozdíl adherentními a neadherentními	95 % CI
10	0,04	[-0,64; 0,75]
20	0,14	[-0,5; 0,73]
30	0,09	[-0,73; 0,7]

3.3.5 „Badhealth“ adherence

V naší studijní populaci jsme nezjistili žádné významné rozdíly v klinických parametrech mezi adherentními a neadherentními pacienty, viz předchozí odstavec. Existují však určité trendy a klinické rozdíly. Různé klinické parametry reprezentují zhoršující se funkční kapacitu a závažnost srdečního selhání. Funkční kapacita je reprezentována subjektivní třídou NYHA a objektivní VO₂ max. Závažnost a kompenzace srdečního selhání je reprezentována ejekční frakcí levé komory a sérovou hladinou NT-proBNP. Tyto proměnné jsme použili k vytvoření statistického modelu, který jsme nazvali "Badhealth". U modelu "Badhealth" jsme předpokládali, že jak adherence, tak některé klinické hodnoty (VO₂ max, NYHA, EF, NT-proBNP) jsou ovlivněny stejným konstruktem "Badhealth" - což je jednorozměrná veličina vztažená na daný subjekt. Neočekáváme tedy přímý vliv např. VO₂ max na adherenci, ale spíše to, že VO₂ max, NYHA, EF, NT-proBNP a adherence sdílejí stejný nepozorovaný kauzální faktor. Jak spolu korelují klinické proměnné použité v modelu "Badhealth", viz **obrázek 30**, **obrázek 31** a **tabulku 28**.

Obrázek 30: Vizualizace korelace klinických parametrů v modelu "Badhealth".



Tabulka 28: Shrnutí nejdůležitějšího aspektu shod jednotlivých parametrů modelu „Badhealth“

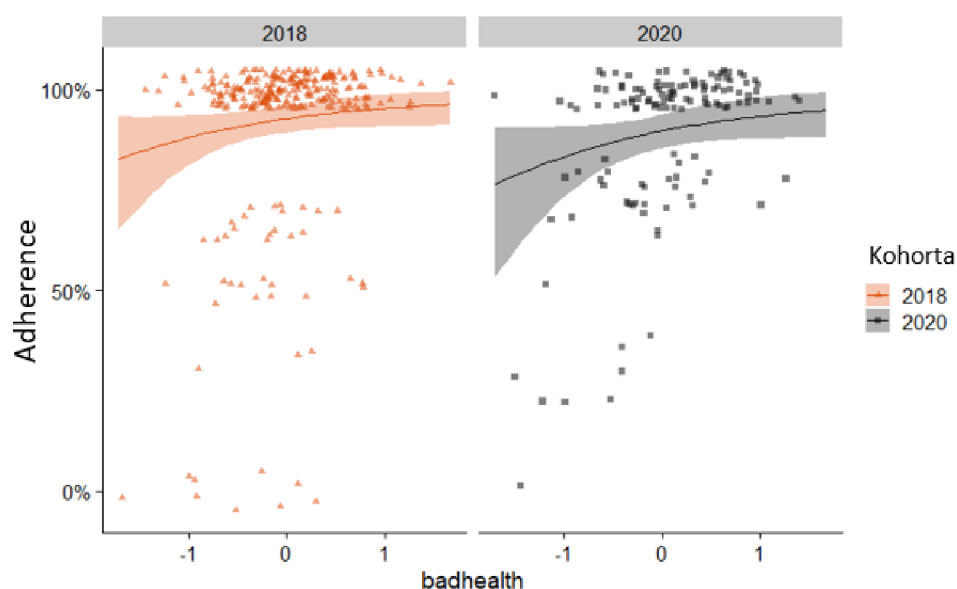
Proměnná	průměr	media	SD	mad	q5	q95	rhat	ess_bu	ess_tai
badhealth_slope	0.9699 212	0.9691 460	0.3187 869	0.3331 209	0.4628 336	1.5106 270	1.0215 050	265.81 58	801.88 31
nyha_thres[1]	- 1.7583 898	- 1.7586 400	0.1447 949	0.1429 968	- 1.9970 330	- 1.5181 595	1.0035 865	2617.5 740	2472.9 615
nyha_thres[2]	- 0.8731 699	- 0.8726 725	0.1233 238	0.1230 669	- 1.0775 390	- 0.6715 115	1.0026 802	3467.9 821	3152.2 663
nyha_thres[3]	1.1630 418	1.1620 900	0.1269 017	0.1270 292	0.9592 255	1.3718 565	1.0005 560	4117.0 154	3215.4 805
nyha_thres[4]	1.9105 529	1.9081 900	0.1504 996	0.1515 588	1.6642 930	2.1609 230	1.0010 728	4545.2 027	3279.1 801
nyha_thres[5]	4.3800 210	4.3603 700	0.3742 803	0.3692 934	3.7933 415	5.0063 525	1.0008 414	5872.0 331	3081.2 631
nyha_thres[6]	5.6453 762	5.6052 600	0.6460 533	0.6310 168	4.6846 395	6.7743 075	1.0006 903	5170.6 856	3056.0 814
VO2_max_slope	- 0.1884 899	- 0.1899 675	0.0742 575	0.0778 862	- 0.3063 899	- 0.0673 379	1.0265 639	199.44 98	471.87 50
NT_proBNP_slope	0.6666 627	0.6731 885	0.1773 981	0.1756 896	0.3675 954	0.9500 892	1.0200 713	311.21 22	690.45 04
EF_thres[1]	- 5.0886 158	- 5.0539 600	0.5669 245	0.5443 440	- 6.0569 635	- 4.2300 470	1.0013 936	2383.2 797	2123.0 901
EF_thres[2]	- 3.0788 577	- 3.0694 500	0.2461 263	0.2434 874	- 3.4963 410	- 2.6809 390	1.0013 555	3530.5 284	2159.6 907

Proměnná	průměr	media	SD	mad	q5	q95	rhat	ess_bu	ess_tai
EF_thres[3]	- 1.8017 643	- 1.7992 250	0.1623 040	0.1599 725	- 2.0746 125	- 1.5387 400	1.0014 399	3754.5 425	3062.9 546
EF_thres[4]	- 0.9781 677	- 0.9740 060	0.1334 123	0.1324 095	- 1.2035 160	- 0.7599 914	1.0008 455	3693.9 345	2637.3 205
EF_thres[5]	- 0.2049 805	- 0.2066 730	0.1235 620	0.1202 544	- 0.4086 538	- 0.0035 722	0.9998 906	3596.3 962	2940.2 849
EF_thres[6]	- 0.1830 206	- 0.1839 315	0.1236 046	0.1212 448	- 0.3872 058	0.0195 952	1.0003 438	3600.2 418	3301.7 646
EF_thres[7]	0.4807 450	0.4814 420	0.1254 590	0.1292 568	0.2779 161	0.6893 861	0.9997 452	3674.6 276	3165.8 404
EF_thres[8]	0.5040 380	0.5056 295	0.1258 216	0.1274 443	0.3018 781	0.7125 498	0.9996 074	3750.3 581	3129.0 920
EF_thres[9]	1.2203 598	1.2203 300	0.1388 981	0.1369 107	0.9903 769	1.4466 155	1.0007 386	3865.1 753	3448.2 768
EF_thres[10]	1.2505 764	1.2506 750	0.1399 507	0.1386 231	1.0205 345	1.4778 195	1.0006 262	3891.9 025	3418.5 782
EF_thres[11]	2.0961 181	2.0931 550	0.1750 577	0.1754 954	1.8117 785	2.3943 640	1.0016 471	4500.5 981	2842.4 299
EF_thres[12]	2.1469 364	2.1444 500	0.1775 496	0.1792 908	1.8602 915	2.4447 735	1.0021 774	4447.8 797	2975.1 632
EF_thres[13]	2.9244 772	2.9152 550	0.2252 128	0.2276 903	2.5717 010	3.3070 070	1.0004 027	4712.9 343	2812.5 660
EF_thres[14]	3.9108 882	3.8978 250	0.3474 733	0.3544 229	3.3735 510	4.5117 190	1.0009 439	5400.1 578	3233.2 463
EF_thres[15]	5.4570 706	5.4047 050	0.6737 729	0.6539 081	4.4658 105	6.6312 690	1.0009 308	5644.9 659	2867.8 527

Proměnná	průměr	media	SD	mad	q5	q95	rhat	ess_bu	ess_tail
cohort_diff	-	-	0.2656	0.2558	-	-	1.0012	2873.9	2404.5
	0.5690	0.5632	378	471	1.0123	0.1384	636	859	767
	481	135			380	094			

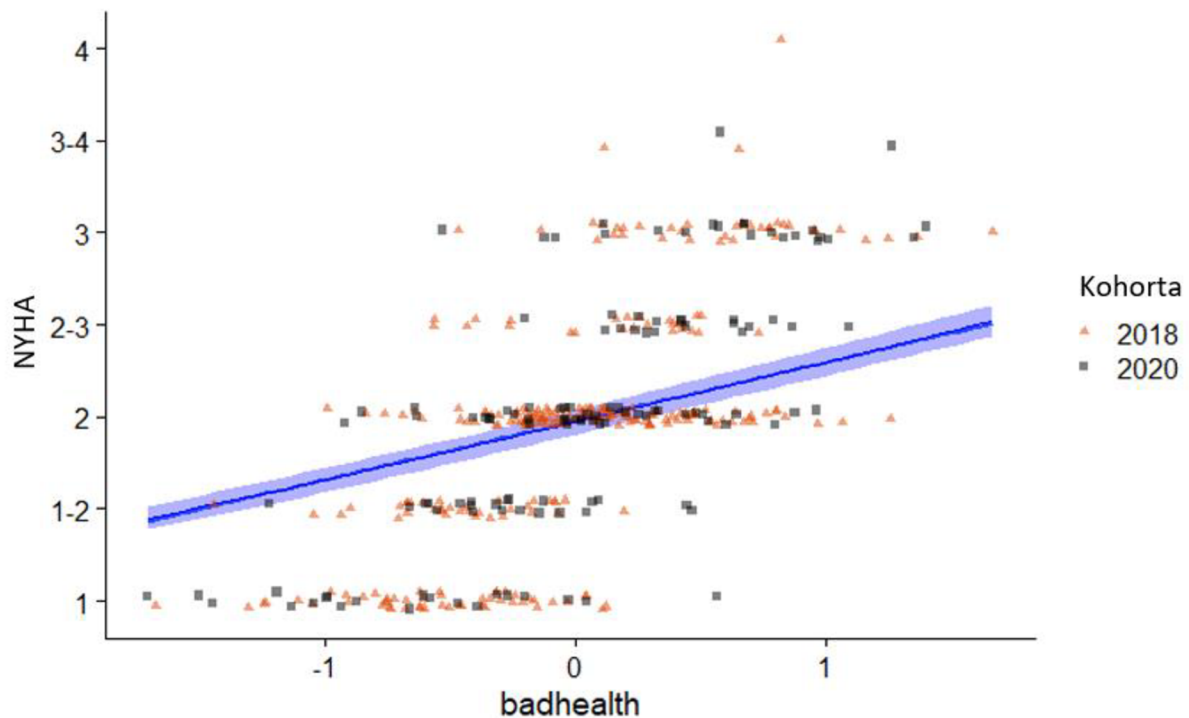
Primárním zájmem je proměnná "badhealth_slope", což je souvislost mezi špatným zdravotním stavem a adherencí. Vidíme, že 90 % věrohodnostní interval (CI) je jednoznačně pozitivní, tj. horší zdravotní stav je spojen s vyšší adherencí. Ostatní parametry ukazují souvislost mezi špatným zdravotním stavem a ostatními proměnnými.

Obrázek 31: Trend mezi latentní proměnnou „Badhealth“ a adherencí (přímka) a související 95 % posteriorní věrohodnostní interval (stínovaná oblast). Každý bod je pozorovaná adherence jednoho pacienta vynesena proti jeho přiřazené hodnotě proměnné „Badhealth“



Hodnotu skryté proměnné badhealth lze interpretovat např. podle jejího vztahu k úrovním NYHA – proměnné "nyha_thres" jsou prahové hodnoty pro úrovně NYHA (sledujeme 6 úrovní NYHA: 1, 1-2, 2, 2-3, 3, 3-4, 4). Takže „Badhealth“ < -1,75 by byl nejčastěji (ale ne vždy) spojen s NYHA 1, zatímco špatný zdravotní stav mezi 1,9 a 4,4 by byl spojen s NYHA 3. Obrázek 32 ukazuje, že subjektivně hodnocená vyšší funkční kapacita je spojena s lepší adherencí.

Obrázek 32: Asociace mezi proměnnou „Badhealth“ a třídami NYHA (včetně přechodných)



3.3.6 Léky a jejich předpokládaný metabolický efekt

Jeden ze způsobů, jak zjistit a případně longitudinálně ověřovat adherenci k medikaci, je sledovat metabolický efekt léků. Metabolický efekt může být součástí žádoucích i nežádoucích účinků léků. Různé léky mají vliv na různé biologické systémy, jejichž parametry lze sledovat.

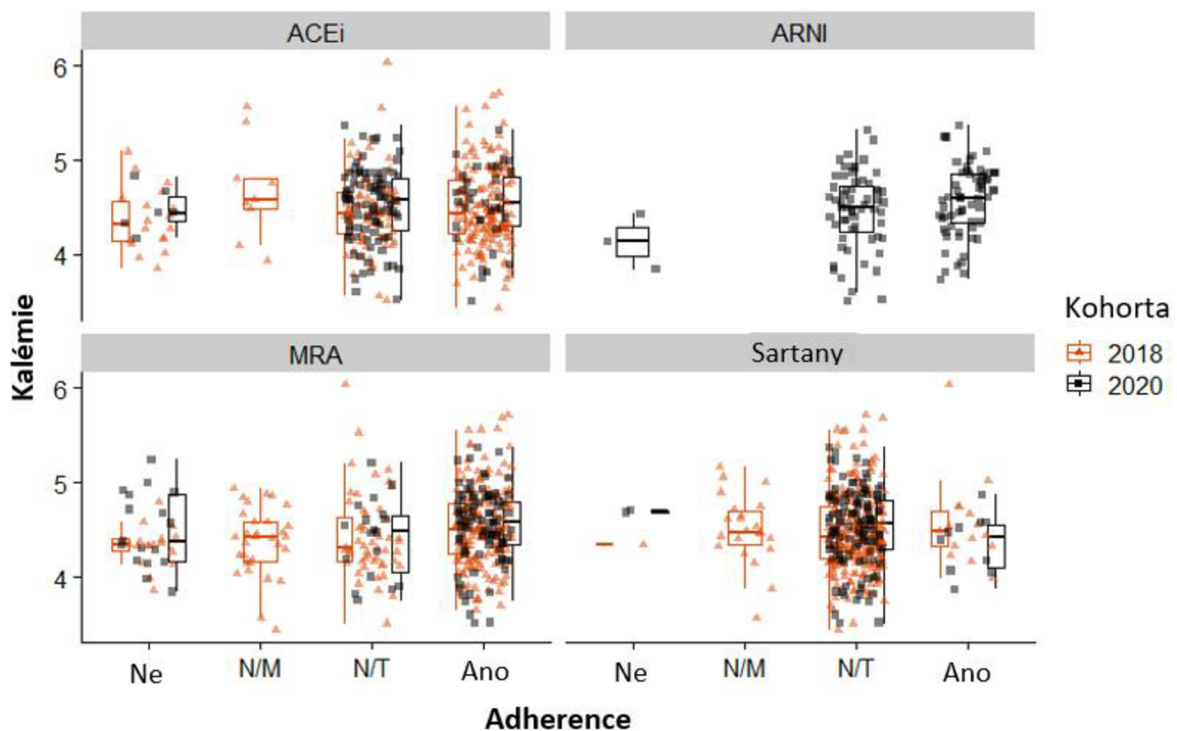
Ve všech grafech v této kapitole máme značeno "ano" a "ne" pro adherenci a "N/M" (neměřeno), když pacient lék užívá, ale nemohli jsme měřit adherenci a "N/T", když pacient lék vůbec neužívá. U většiny grafů je dobře patrné, že v kohortě 2018 jsme měli méně měřitelných léků než v kohortě z roku 2020.

3.3.6.1 Kalémie

Léky užívané u srdečního selhání mají většinou, díky působení na RAAS systém, efekt na hladinu draslíku v séru. Kličková a thiazidová diuretika hladinu snižují, zatímco ACEi, sartany, ARNI a MRA ji zvyšují. Efekt se navzájem kompenzuje, což je využíváno v klinické praxi, kdy se většinou tyto lékové skupiny (minimálně u srdečního selhání) kombinují.

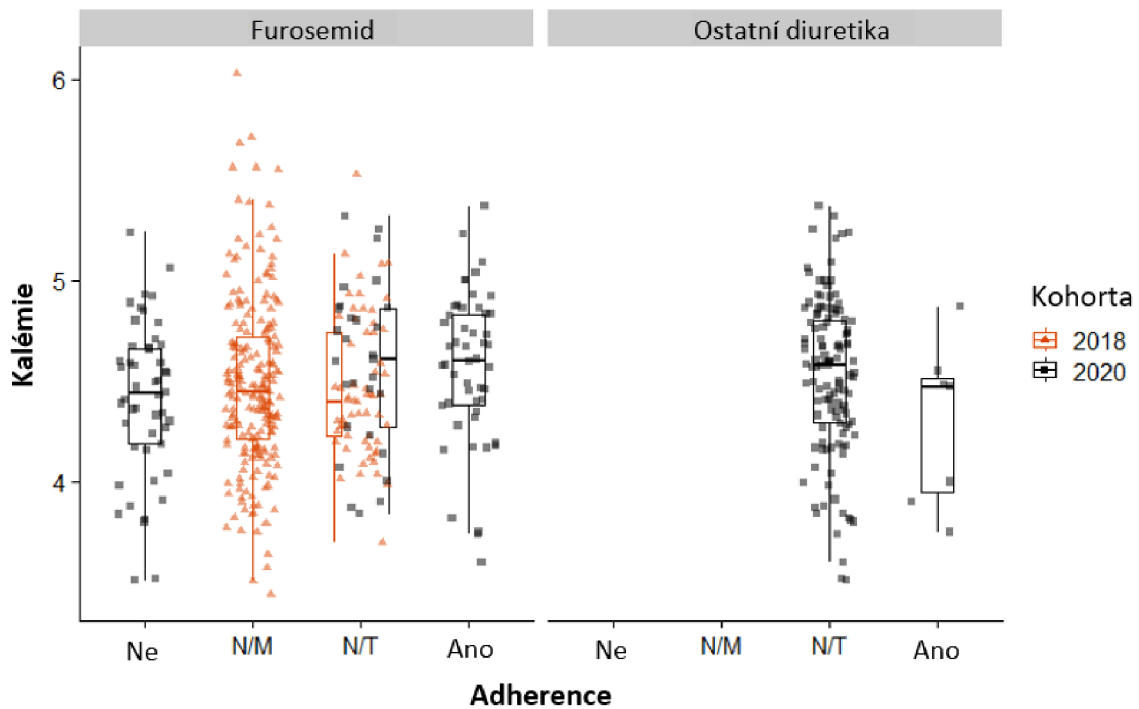
V našem souboru (viz obrázek 33) lze poměrně dobře vidět nárůst kalémie u pacientů adherentních k ARNI, menší efekt je patrný u ACEi a MRA. U sartanů jsme navýšení kalémie nepozorovali (možným vysvětlením je jen malé procento pacientů užívajících sartany v našem souboru).

Obrázek 33: Vliv adherence k RAAS blokátorům a MRA na kalémii.



Furosemid by měl vést ke snížení hladiny draslíku, ale tento efekt v našem souboru nepozorujeme. Ostatní diuretika, v našem souboru hydrochlorothiazid, chlorthalidon a indapamid, by měly také vést k poklesu kalémie, ale díky minimálnímu počtu pacientů s těmito léky a jen v kohortě 2020 je jejich efekt nehodnotitelný, navíc nemáme žádného neadherentního pacienta k porovnání, viz obrázek 34. Amilorid, který by mohl vést ke zvýšení kalémie, také v souboru u žádného pacienta nemáme.

Obrázek 34: Vliv adherence k furosemidu a dalším diuretikům na kalémii

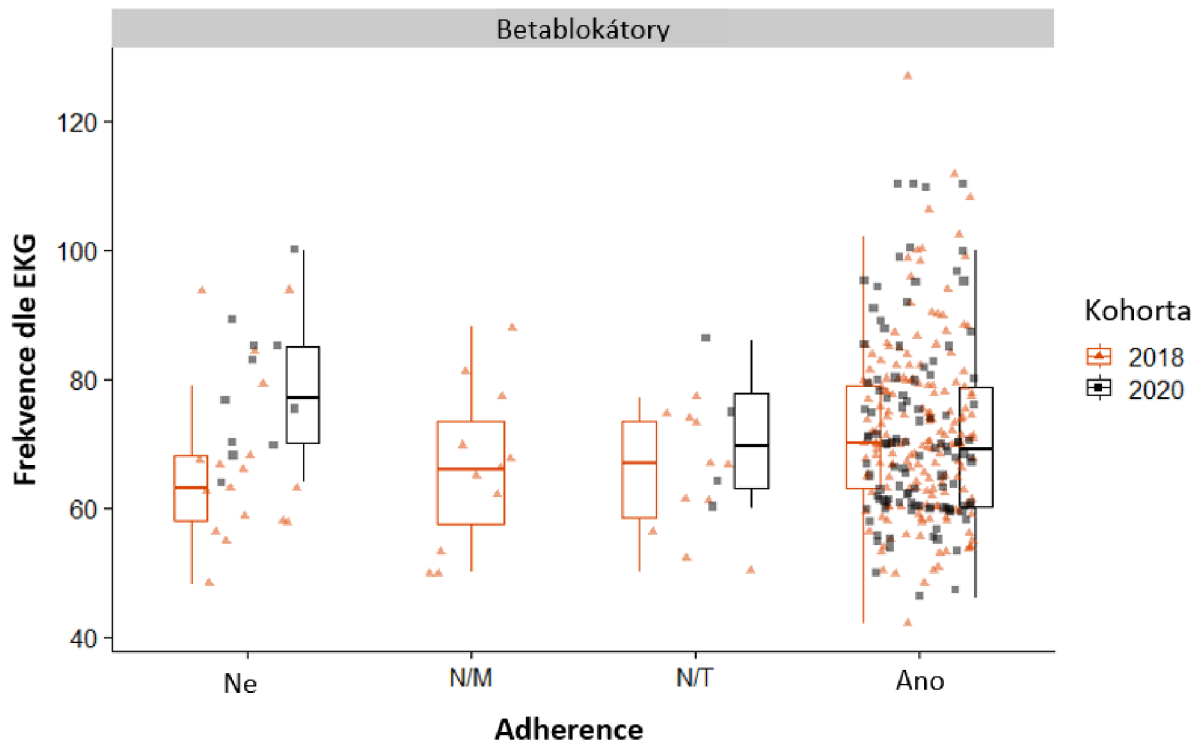


3.3.6.2 Srdeční frekvence

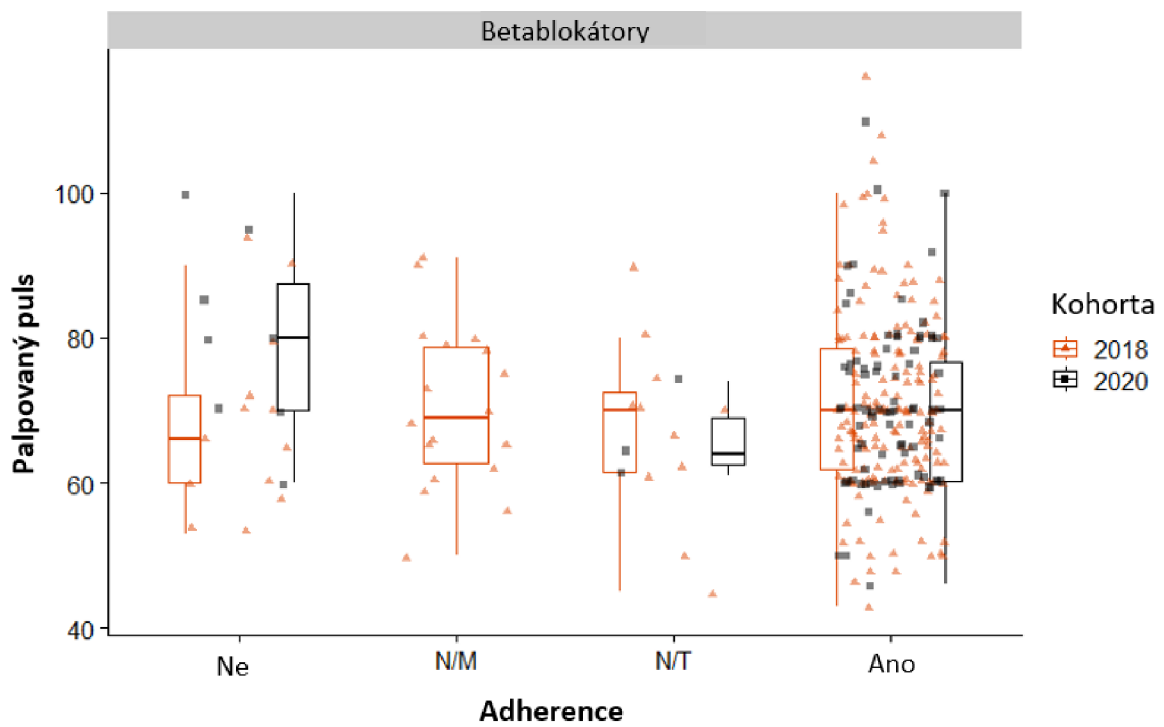
Další typický měřitelný efekt léků užívaných u srdečního selhání je snížení tepové frekvence u betablokátorů. V terapii hypertenze lze tohoto efektu využít k ověřování i měření adherence. Klidová tepová frekvence nad 75,5 tepů za minutu u pacientů užívajících betablokatory predikuje nonadherenci k léčbě se sensitivitou 62.5 % a specificitou 86.8 %.[94]

V našem souboru jsme separátně sbírali data pro tepovou frekvenci z EKG a puls změřený lékařem při klinické kontrole (ne vždy byly obě hodnoty u pacientů k dispozici). Obě tyto proměnné by měly s adherencí k betablokátorům klesat. Mírné snížení je skutečně patrné, ale pouze u kohorty z roku 2020, viz obrázky 35 a 36.

Obrázek 35: Vliv adherence k betablokátorům na srdeční frekvenci podle EKG



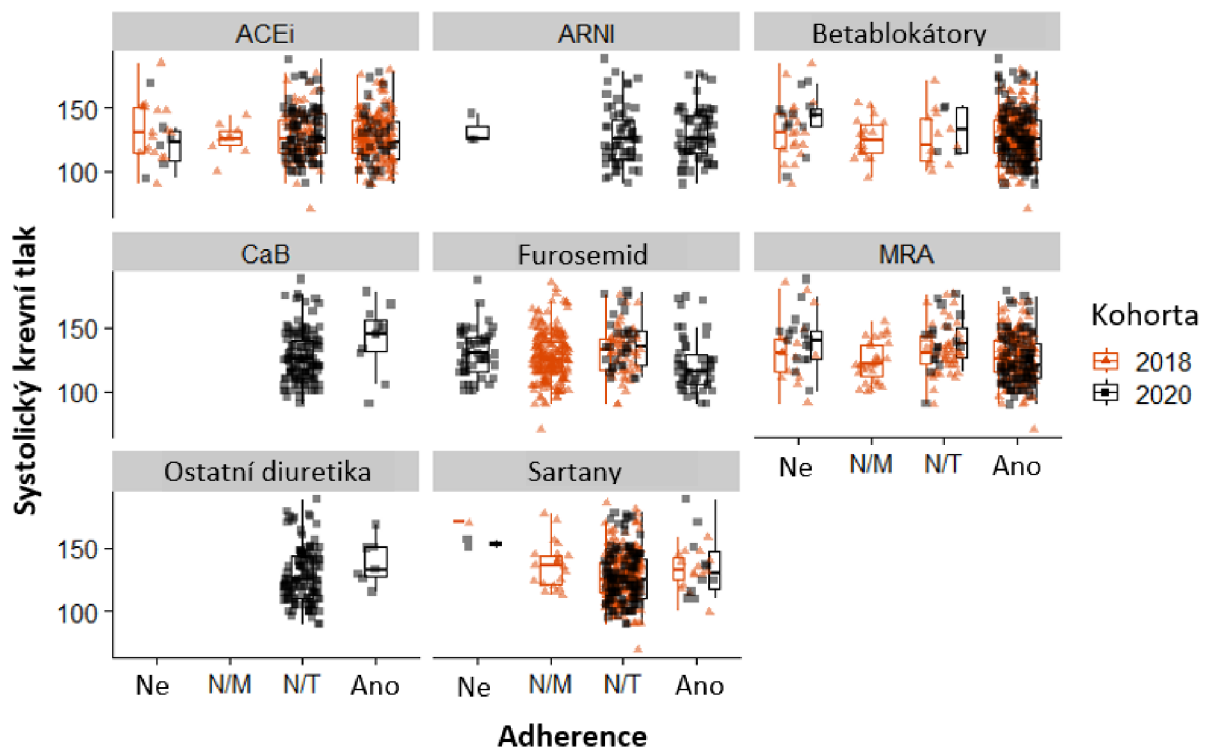
Obrázek 36: Vliv adherence k betablokátorům na srdeční frekvenci podle palpovaného pulsu



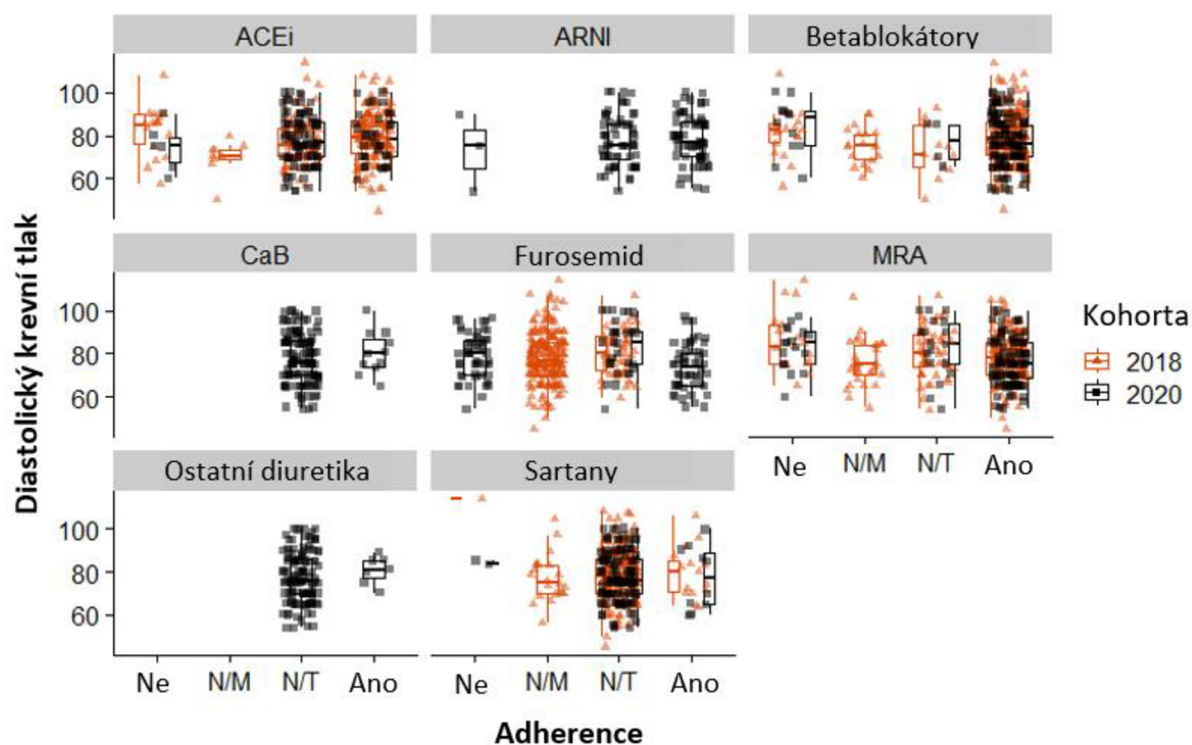
3.3.6.3 Krevní tlak

Dále většina léků u srdečního selhání funguje jako antihypertenziva a měla by tedy (minimálně akutně) vést k poklesu krevního tlaku. V našem souboru lze tento efekt předpokládat u všech léků kromě digoxinu a statinů. Tento efekt na krevní tlak ale nemusí být u srdečního selhání tak jednoznačný jako u arteriální hypertenze. Adherence k lékům srdečního selhání vede často ke zlepšení systolické funkce srdce, a tudíž naopak k nárůstu krevního tlaku.[148] Efekt adherence k léčbě na snížení krevního tlaku je v našem souboru u většiny lékových skupin patrný, viz obrázky 37 a 38.

Obrázek 37: Vliv adherence k jednotlivým lékovým skupinám na systolický krevní tlak.



Obrázek 38: Vliv adherence k jednotlivým lékovým skupinám na diastolický krevní tlak



3.3.7 Porovnání přímo a nepřímo měřené adherence k medikaci srdečního selhání

Před klinickou kontrolou při zařazení do studie (po odběrech krve, který byl pacienty očekáván a je součástí rutinního vyšetření) dostali pacienti v kohortě z roku 2020 s informovaným souhlasem i dotazník ohledně jimi vnímané adherence k medikaci jako nepřímou metodu měření adherence k medikaci.

Specifický validovaný dotazník k adhezenci u pacientů se srdečním selháním není v češtině k dispozici. Inspirovali jsme se různými dotazníky používanými v anglickém jazyce.[103], [104] Tak jak ve zdrojích otázky nebyly jednoznačné, ale více ambivalentní, aby nebylo hned jasné jak odpovídat, ale pacient se musel nad významem zamyslet. Také více dotazů lze shrnout jako potvrzení adherence, podobně jako u psychologických testů, kdy se na jednu informaci ptá více dotazy. V budoucnu by se dalo dotazník spojit s dalšími otázkami např. na kvalitu života, tím by došlo ještě k většímu zamaskování dotazů na adhezenci a získali bychom další informace. Tento princip více dotazů na jedno téma se nazývá „intra-item validity“ (nebo také „intra-rater reliability“). Předložení podobných otázek na různých místech dotazníku

pomůže odhalit respondenty, kteří pouze vyplňují kolonky s odpověďmi, aniž by se zajímali o otázku. Může také měřit sílu přesvědčení v odpovědích.[149]

Následně jsme vyhodnotili, zda byly dotazníky užitečné a korelovali s přímo zjištěnou adherencí.

Otázky zněly takto:

Q1: “Zapomněl jste si někdy vzít léky na srdeční selhání?”

Q2: “Jste pečlivý v užívání léků na srdeční selhání?”

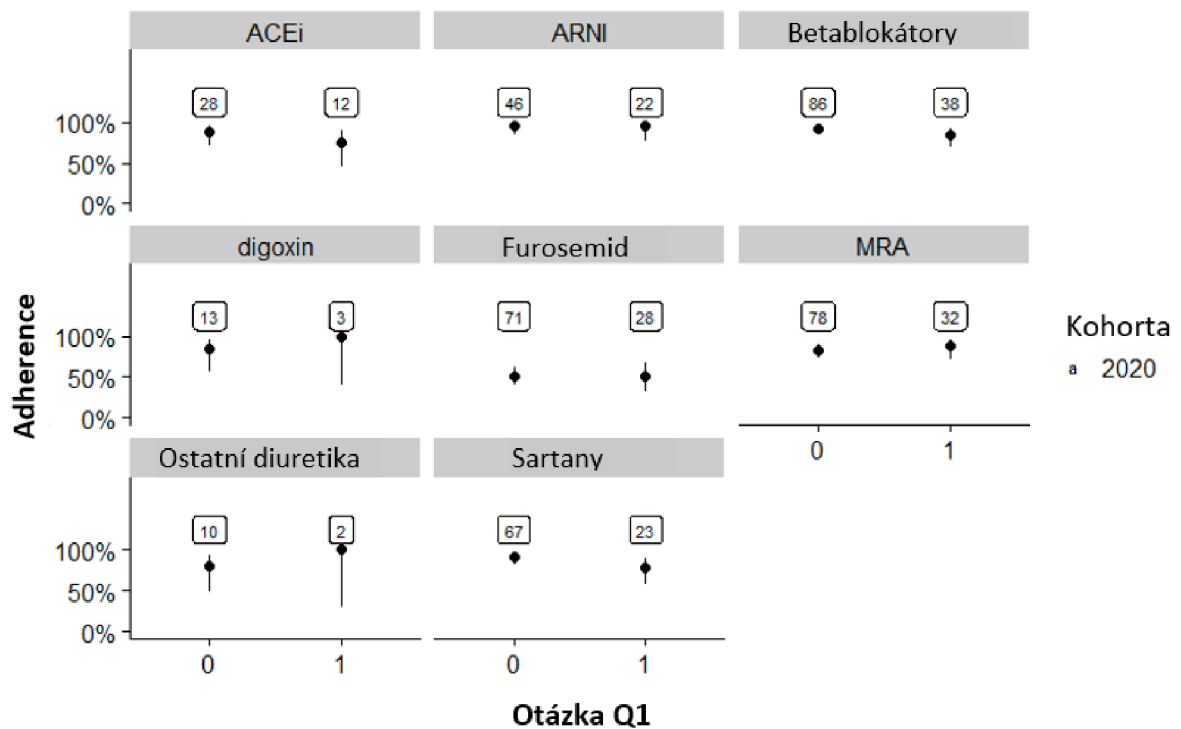
Q3: “Když se cítíte dobře, vysadíte si někdy léky na srdeční selhání?”

Q4: “Někdy, když se cítíte špatně, vysadíte si léky na srdeční selhání?”

Dohromady by tedy kladná odpověď na otázky Q1, Q3 a Q4 měla znamenat menší adherenci, zatímco kladná odpověď na otázku Q2 by měla znamenat větší adherenci.

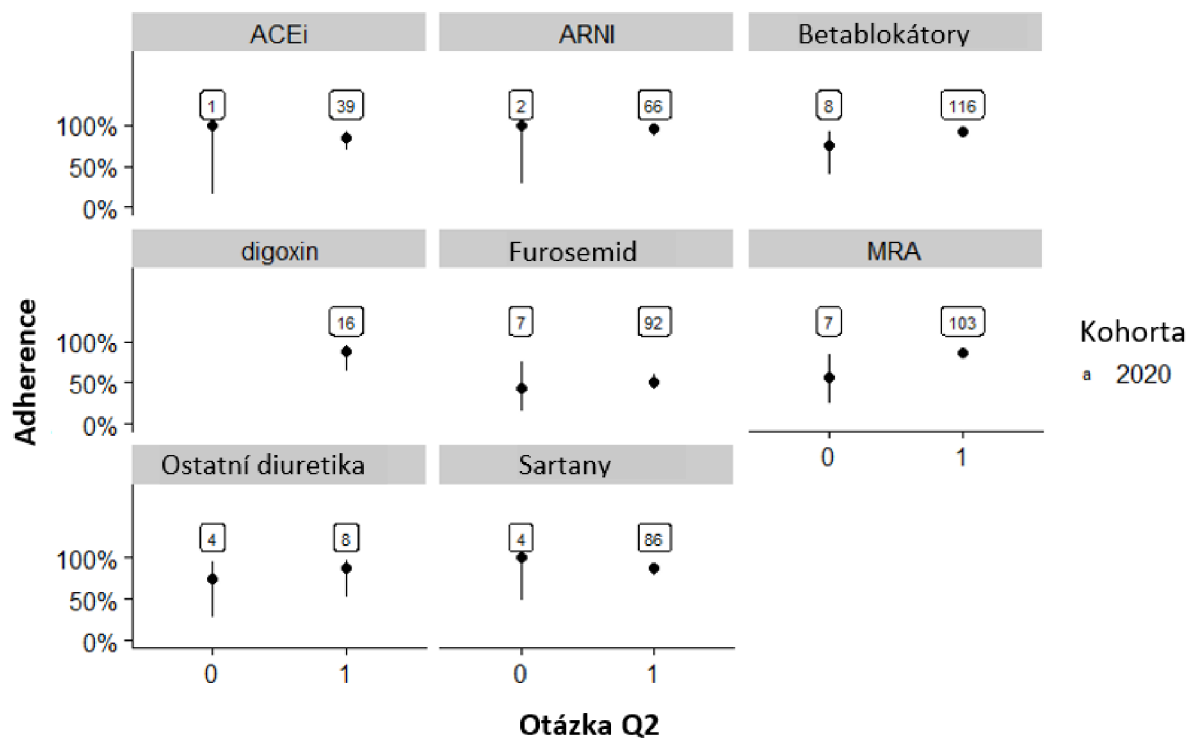
V případě Q1 vidíme poměrně velký podíl kladných odpovědí, které se však nezdají být spojeny s výrazným poklesem adherence, viz obrázek 39.

Obrázek 39: Souvislost přímo a nepřímě měřené adherence v rámci jednotlivých lékových skupin podle otázky Q1



Otázka Q2 se zdá být velmi málo užitečná, protože téměř všichni pacienti odpovídají kladně. U lékových skupin, kde máme o něco více negativních odpovědí (MRA, BB), vidíme určitý trend k větší adhezenci u kladných odpovědí, ale není příliš přesvědčivý, viz obrázek 40.

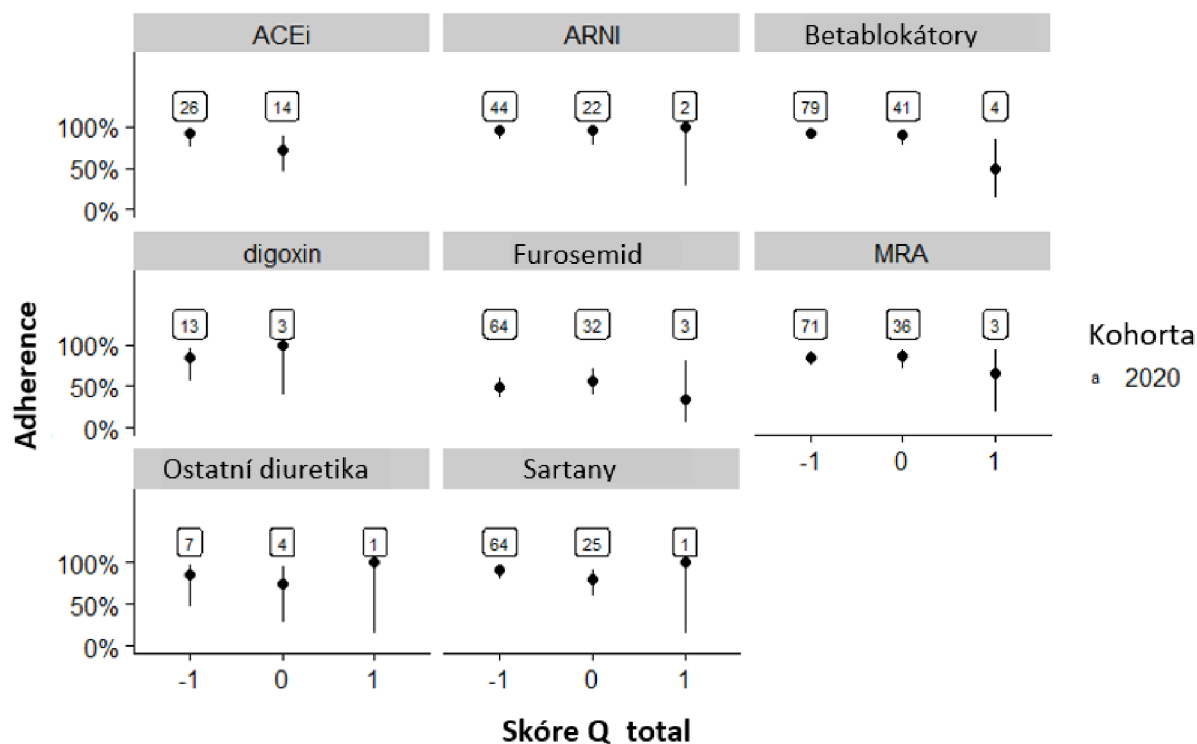
Obrázek 40: Souvislost přímo a nepřímě měřené adherence v rámci jednotlivých lékových skupin podle otázky Q2



Q3 a Q4 jsou ještě méně užitečné, protože na Q3 odpověděl kladně pouze jeden pacient a na Q4 pouze dva pacienti.

Dále jsme se pokusili spojit všechny otázky do složeného skóre Q_total (Q2 označíme jako negativní, ostatní jako pozitivní), takže vyšší skóre by mělo znamenat nižší adhirenci. Opět se nezdá, že by kompozitní skóre bylo v nějak užitečné v predikci adhirenci, viz obrázek 41.

Obrázek 41: Souvislost přímo a nepřímě měřené adherence v rámci jednotlivých lékových skupin podle kompozitního skóre.



3.3.7.1 Matematický model využívající dotazník adherence

Za využití dat z dotazníku a přímo měřené adherence byl vytvořen matematický model.

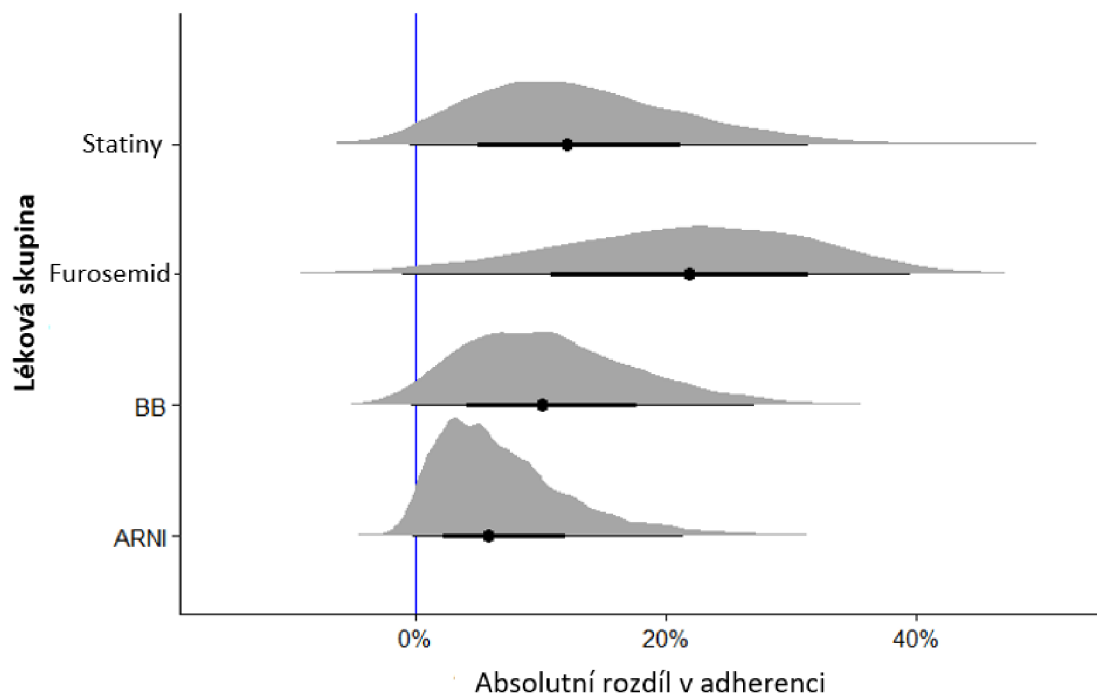
Model je vytvořen bez otázek Q3 a Q4, jejichž nízká užitečnost byla popsána výše.

Existuje značná nejistota jak velikosti asociace Q1, Q2 a adherence, tak dokonce i positivity, či negativity vztahu. Naše posteriorní pravděpodobnost, že asociace je pozitivní pro Q1, je 87 % (jak bychom očekávali, kdyby odpovědi alespoň trochu odrážely adherenci). Pro Q2 lze očekávat, že pokud odpovědi odráží skutečnou adherenci, tak asociace bude negativní. Naše posteriorní pravděpodobnost, že je skutečně negativní, je 93 %. Pravděpodobnost, že obě asociace jdou očekávaným směrem, je 82 %, ale považujeme za nepravděpodobné, že by ani jedna z nich nešla očekávaným směrem (posteriorní pravděpodobnost je 0 %).

Jiný způsob, jak nahlížet na stejný výsledek, je předpovědět očekávaný absolutní rozdíl v adherenci pro skupinu pacientů, kteří na obě otázky odpověděli uvedením vysoké adherence, a skupinu pacientů, kteří na obě otázky odpověděli uvedením nízké adherence. Zatímco náš model předpokládá stejný relativní efekt na škále logaritmických

pravděpodobností pro všechny léky, absolutní efekt se může u jednotlivých léků lišit v důsledku jejich rozdílné výchozí adherence. Na obrázku 42 je grafické shrnutí zobrazující posteriorní rozdělení a centrální 50 % a 95 % věrohodné intervaly (CI) (stejný výsledek numericky viz tabulka 29).

Obrázek 42: Předpokládaný rozdíl adherence u jednotlivých lékových skupin.



Tabulka 29: Numericky, stejné výsledky jako výše v obrázku 42:

Léková skupina	Předpokládaný rozdíl adherence	95 % CI
ARNI	7 %	(0 %; 21 %)
BB	11 %	(0 %; 27 %)
Furosemid	21 %	(-1 %; 39 %)
Statin	13 %	(0 %; 31 %)

3.4 Diskuze

3.4.1 Diskuze ke kohortě z roku 2018

Tato studie ukázala, že testování sérových hladin léků lze úspěšně zavést při ambulantní léčbě srdečního selhání. Pozorovali jsme vysokou míru adherence, 82,5 %, u ambulantních pacientů s chronickým srdečním selháním.

Míra adherence zjištěná v naší studii je nižší než v předchozích studiích, které analyzovaly adherenci k léčbě srdečního selhání pomocí pacienty vyplňovaných dotazníků (91-98 %), což zjevně odráží nadhodnocené povědomí pacientů o své adherenci.[150]

Naše výsledky jsou velmi podobné 84 % adherenci, která byla zaznamenána ve studii se systémem monitorování lékových událostí (MEMS), což je jedna z objektivnějších metod hodnocení adherence.[151]

Malá studie na 81 subjektech s využitím hodnocení sérových hladin léků prokázala non-adherenci u 25 % pacientů se stabilním srdečním selháním, ale s rostoucím počtem návštěv a měření adherence se míra non-adherence zvýšila na 34 %.[90]

Non-persistence u RAAS blokátorů a betablokátorů po 5 letech léčby hodnocené podle nároků na předpis byla v dánské studii zjištěna u 21 % pacientů užívajících RAAS blokátory a 35 % pacientů užívajících betablokátory a byla spojena se zvýšenou mortalitou s poměrem rizik pro úmrtí 1,37 a 1,25.[152]

Věk pod 60 let byl jediným klinickým parametrem, který byl identifikován jako statisticky významný prediktor non-adherence s $OR=2,15$. U pacientů s arteriální hypertenzí byl mladší věk rovněž identifikován jako jeden z nejsilnějších prediktorů non-adherence. V nizozemské studii měli pacienti ve věku 20-39 let $OR=2,25$ pro přerušení léčby ve srovnání s referenční skupinou ve věku 40-60 let. Navíc pacienti ve věku ≥ 60 let měli $OR 0,65$. [153] V registru NHANES III měli ve srovnání s pacienty ve věku ≥ 50 let pacienti ve věku 40-49 let a 30-39 let poměr šancí (OR) pro non-perzistenci při antihypertenzní léčbě 2,30 a 2,61 a pacienti ve věku < 30 let měli $OR=12,12$. [154]

Ve velké analýze programu Medicare byla adherence měřena pomocí poměru držení léků (MPR), který je definován jako poměr celkového počtu tablet, které pacient užil, k celkovému počtu tablet, které měl pacient užít během sledovaného období. Pouze 52 % pacientů mělo

dobrou adherenci, definovanou jako $MPR \geq 0,8$, ale podíl pacientů s dobrou adherencí se lišil podle oblastí, od nejnižšího 36 % po nejvyšší 71 %.[72]

Jiná podobná studie z USA uvádí, že průměrný poměr držení léků (MPR) pro všechny léky na srdeční selhání je 63 %. Na každých 10 % zvýšení podílu pokrytých dnů (PDC) se počet hospitalizací snížil o 6 % a úmrtnost ze všech příčin o 9 %.[155]

Vysazení léků na srdeční selhání je jedním z důležitých precipitujících faktorů akutního srdečního selhání. U pacientů, kteří se hlásili na odděleních urgentního příjmu s akutně dekompenzovaným srdečním selháním, bylo zjištěno, že pouze 56 % pacientů dodržuje léčbu.[156]

Testování hladiny léků v séru již bylo použito jako finančně efektivní nástroj v diagnostice a léčbě rezistentní arteriální hypertenze, kde se procento částečné non-adherence v 9 studiích pohybovalo od 13 do 46 % a úplné non-adherence od 2 do 35 %.[3], [157]

Podobně koncipované studie u pacientů s rezistentní arteriální hypertenzí testujících SDL tedy zjistily nižší míru adherence k medikaci (54-87 %) než studie u pacientů s chronickým srdečním selháním (75-82,5 %), což může být důsledkem mírnějších symptomů a nižšího vnímání závažnosti onemocnění u pacientů s hypertenzí.

Předpokládali jsme, že adherence pacientů se bude zvyšovat se zhoršující se srdeční funkcí, protože pacienti budou symptomatičtější. To se však v naší studii neprokázalo a míra adherence se nelišila podle tříd NYHA (viz tabulku 19). Podobně ve výše citované dánské studii nebyla léčba více léky a vyšší závažnost srdečního selhání spojena s lepší nebo horší perzistencí k léčbě.[152]

Mezi adherentními a neadherentními pacienty jsme nezjistili žádné významné rozdíly, pokud jde o klinické parametry, ale zjistili jsme rozdíly ve vybraných laboratorních parametrech – hladinách natrémie, chlorémie a urémie. Předpokládáme, že nižší hodnoty natrémie a chlorémie, i když v normálním rozmezí, mohly být způsobeny lepší adherencí pacientů k diuretikům. V této studii byl 71,4 % pacientů předepsán furosemid, který naše laboratoř v době studie neanalyzovala. U adherentních pacientů jsme také zjistili vyšší hladinu urey v séru, což by mohlo odrážet vyšší míru adherence ke kličkovým diuretikům.[158] Zjistili jsme, že pacienti, kteří skutečně užívali předepsaná MRA, měli vyšší hladinu draslíku v séru, což je dobře známo a popisováno.[159] Na základě našich údajů nebylo možné z dalších klinických

nebo biochemických parametrů určit, zda byl pacient adherentní, nebo neadherentní. To je v souladu se závěry několika metaanalýz a zdůrazňuje to význam přímého měření adherence.[160]

3.4.2 Diskuze ke srovnání kohort z roku 2018 a 2020

V porovnání s kohortou z roku 2018 jsme v roce 2020 zkoumali více léků díky pokroku v detekčních metodách. Mezi lety 2018 a 2020 jsme nezaznamenali žádné skutečně významné rozdíly ve skladbě pacientů. Nebyl zjištěn ani statisticky významný posun ve funkční kapacitě mezi kohortami hodnocenými podle třídy NYHA. Kohorty měly také podobnou míru předepisování jednotlivých lékových skupin. Díky lepšímu financování a zařazení ARNI mezi léky první volby podle guidelines došlo k výraznému nárůstu předepisování ARNI namísto inhibitorů ACE (a sartanů).[141] Obecně lze říci, že v naší studii bylo vysoké procento léčby srdečního selhání doporučené v guidelines, což svědčí o adherenci ke guidelines ze strany lékařů. Dobrá adherence ke guidelines lékaři je spojena s lepšími výsledky u chronického srdečního selhání.[161] Celkem 89 % pacientů mělo předepsáno blokátory RAAS, beta-blokátory a MRA. To je pravděpodobně důsledek zařazení pacientů do specializovaného centra pro srdeční selhání ve fakultní nemocnici.

Jedním z pozorovatelných rozdílů mezi kohortami je nárůst BMI o 1,3 kg/m². Trend nárůstu BMI je v souladu s nárůstem v celkové populaci, ale je ještě vyšší.[162] V populaci pacientů se srdečním selháním to nemusí být striktně negativní zpráva, protože křivka přežití má tvar písmene U v důsledku paradoxu obezity. Ve studii 47 531 pacientů se srdečním selháním Jones a spol. prokázali, že pacienti s nadváhou (rozdíl rizika -4,1 %) nebo obezitou 1. a 2. stupně (v obou případech rozdíl rizika -4,5 %) měli lepší přežití než pacienti s normální hmotností, pacienti s nedostatečnou hmotností měli zvýšené riziko úmrtí ze všech příčin (rozdíl rizika 11,2 %).[163] Naše zjištění vyšší glykémie nalačno v kohortě 2020 lze vysvětlit přírůstkem hmotnosti. Paradoxně však mezi kohortami není žádný rozdíl v diagnostikovaném manifestním diabetu. Toto lze potenciálně vysvětlit nedostatečnou diagnostikou diabetu a informace by měla vést ke zlepšení screeningu v populaci pacientů se srdečním selháním. Zejména díky synergii při léčbě obou onemocnění pomocí inhibitorů SGLT2.[35]

Celková adherence našich pacientů byla velmi vysoká. Úroveň adherence ve studiích je velmi variabilní v závislosti na metodě zjišťování a výběru populace. Adherence pomocí měření

sérových hladin léků byla použita ve studii autorů Pelouch a spol. u 81 pacientů s chronickým srdečním selháním, adherence byla 75 %. Polovina pacientů podstoupila opakovaný odběr při ambulantních kontrolách a míra adherence se postupně snížila na 71 %, resp. 66 %.[90] V naší studii měli pacienti v roce 2020 výrazně nižší úroveň adherence ve srovnání s kohortou z roku 2018. To bylo způsobeno především pacienty, kteří byli adherentní ke všem lékům s výjimkou jednoho. Rozdíl není vysvětlitelný rozdílem v klinických parametrech. Na druhou stranu byla perzistence našich pacientů vysoká u malého vzorku pacientů s adherencí měřenou v letech 2018 i 2020. Snížení populační adherence, na rozdíl od snížení perzistence v průběhu času u konkrétních pacientů, není v příslušné literatuře obvykle popisováno. Rozsáhlá studie Ødegaard a spol. na populaci 54 899 pacientů sledovaných v letech 2014 až 2020 nezjistila žádný pokles adherence ve stejných kategoriích léků pomocí metody PDC.[74] Některá z vysvětlení snížení adherence mohou být nižší počet pacientů v kohortě 2020 a její kratší doba nábory z důvodu covidové pandemie a nebo změny v týmu ošetřujících lékařů.

3.4.3 Diskuze ke srovnání adherentních a neadherentních pacientů celkově

Údaje pocházejí z reálné populace pacientů, a proto existuje řada kombinací léků v důsledku kombinace nežádoucích účinků a komorbidit. Tato značná variabilita léků ztěžuje interpretaci výsledků a hledání rozdílů mezi pacienty. Například kličková diuretika draslík snižují a blokátory RAAS a MRA jej zvyšují, různí pacienti užívající různé kombinace těchto léků budou mít velmi variabilní hladiny draslíku a je obtížné rozlišit vliv adherence k medikaci. U pacientů se srdečním selháním je sledování hladiny draslíku důležitým klinickým úkolem, protože hypokalémie i hyperkalémie jsou spojeny s horší prognózou.[164] Navzdory trendu k rozdílu měli jak pacienti s adherencí, tak pacienti bez adherence normální průměrnou hladinu draslíku v séru.

3.4.4 Diskuze k porovnání subjektivní a objektivní funkční kapacity a jejich závislost na adherenci

Naše studie ukázala, že vrcholová hodnota VO₂ získaná kardiopulmonálním zátěžovým testem je nedokonalým prediktorem subjektivního skóre NYHA (a také obráceně) a liší se v podobné míře jak u adherentních, tak u neadherentních pacientů. Nepotvrdili jsme tedy naši hypotézu, že nesoulad mezi subjektivně a objektivně naměřenými funkčními třídami bude vyšší u pacientů neadherentních k farmakologické léčbě chronického srdečního selhání.

K neadherenci k farmakoterapii dochází z různých důvodů a jedná se o rozšířený problém v medicíně, který zvyšuje náklady a vede ke zvýšené mortalitě a morbiditě pacientů.[76], [79], [165] Pacienti se srdečním selháním mají lepší adherenci k léčbě než pacienti s arteriální hypertenzí užívající stejné typy léků.[166] Tyto léky zlepšují prognózu pacientů a jsou základními léky při srdečním selhání.[5]

Chemické testování adherence pomocí měření sérových hladin léků je přímou metodou hodnocení adherence, která není závislá na ochotě pacienta říci pravdu ani na schopnosti lékaře posoudit úroveň adherence.

V současnosti je některými autory testování sérových hladin léků považováno za zlatý standard hodnocení adherence k medikaci.[3], [4] Využití kapalinové chromatografie - tandemové hmotnostní spektroskopie ke zjišťování hladin léčiv v séru je vysoce citlivé a spolehlivé pro zjišťování nonadherence.[87], [167] U pacientů s hypertenzí zlepšuje testování hladiny léků v séru adherenci k medikaci a napomáhá léčbě.[157], [168]

Podle našich dosavadních informací se jedná o první studii, která použila testování chemické adherence ke zkoumání vztahu mezi objektivními a subjektivními funkčními schopnostmi u pacientů se srdečním selháním.

Shoda mezi kardiopulmonálním zátěžovým testem a subjektivní třídou NYHA u adherentních i neadherentních pacientů byla nejvyšší pro vysoké vrcholové hodnoty VO₂ a nejnižší pro nízké vrcholové hodnoty VO₂. Je poměrně snadné rozhodnout, zda pacient patří do třídy NYHA I nebo IV, ale rozlišení sousedních tříd, zejména NYHA II a III, je obtížnější, přičemž existuje velký potenciál pro vznik odlišností v klasifikaci v závislosti na symptomech, které pacient při dané návštěvě uvedl. Například každý člověk má trochu jinou představu o tom, co znamená chůze do mírného kopce nebo po schodech (někteří lidé nechodí do schodů vůbec), a samotný pojem dušnosti je subjektivní.[169]

Jen málo studií se pokoušelo zjistit, zda subjektivní a objektivní funkční kapacita založená na spiroergometrii koreluje u pacientů se srdečním selháním. Většina studií navíc využívala 6minutový test chůze a neměřila VO₂ max.[170] Obecně studie uvádějí podobná zjištění jako my, že NYHA II a III se významně překrývají v závislosti na VO₂ max. Dunselman a spol. zjistili, že 35 % pacientů s NYHA II mělo vrcholovou VO₂ v rozsahu třídy Weber A a 29 % pacientů s NYHA III mělo vrcholovou VO₂ v rozsahu třídy Weber D. Celkem 34 % pacientů s NYHA II

nebo III bylo objektivně zařazeno do jiných funkčních kategorií. Na rozdíl od našeho protokolu nebyli do této studie zařazeni pacienti ve třídách NYHA I a IV.[171]

Genth et al. zjistili, že u pacientů se srdečním selháním neexistuje korelace mezi vrcholem VO₂ a třídou NYHA; existovala však korelace mezi anaerobním prahem a třídou NYHA. Rozsahy vrcholové hodnoty VO₂ u pacientů třídy NYHA II a III se významně nelišily, ale u pacientů třídy NYHA II byl významně vyšší anaerobní práh.[172] U pacientů s vrozenou srdeční vadou a následným srdečním selháním Das a spol. zjistili překrývání vrcholu VO₂ v každé třídě NYHA. Průměrná maximální hodnota VO₂ u pacientů NYHA III byla $16,8 \pm 4,5$ ml/kg/min, většina těchto pacientů by měla být ve Weberově třídě B. Podobně i průměrná maximální hodnota VO₂ u NYHA II byla vyšší než u Weberovy třídy B, a to $21,1 \pm 5,5$ ml/kg/min. Mezi pacienty s třídou NYHA II a III nebyl v naměřeném vrcholu VO₂ žádný významný rozdíl. Avšak mezi třídami NYHA I a II, stejně jako NYHA I a III, byl rozdíl významný. Pacienti s třídou NYHA IV byli vyloučeni.[173]

Bredy a spol. navrhli, že třída NYHA a vrchol VO₂ jsou u dospělých pacientů s vrozenými srdečními vadami výrazně nepřímo úměrné a že samotná třída NYHA je silným prediktorem prognózy pacientů. Průměr NYHA I byl ve velmi vysokém rozmezí vrcholové VO₂ $29 \pm 9,1$ ml/kg/min; podobně vysoký byl i průměr NYHA II ($21 \pm 7,9$ ml/kg/min, což je vyšší než odpovídající rozmezí Weber B. Na druhou stranu průměrná hodnota NYHA III byla $14,6 \pm 5,9$, což je v odpovídajícím rozmezí Weber C.[174]

Největší metaanalýza, provedená Limem a spol., zahrnující 38 studií na 2645 pacientech, zjistila obecně inverzní vztah mezi vrcholovou hodnotou VO₂ a třídou NYHA, ale v rámci jednotlivých tříd NYHA byla zjištěna významná heterogenita, která byla podle autorů způsobena rozdílnou interpretací klasifikace NYHA v rámci různých studií.[170]

Na základě stávajících dat nemůžeme vyvodit přesvědčivé závěry ohledně možných změn v asociaci mezi subjektivní NYHA třídou a vrcholovou VO₂ mezi podskupinami adherentních a neadherentních pacientů. Nicméně můžeme vyloučit velké rozdíly (v průměru o půl kategorie NYHA nebo více v obou směrech). Dosažená přesnost byla omezena nízkým počtem neadherentních pacientů v souboru.

Dalším omezením této studie je malý počet pacientů se subjektivní třídou NYHA IV, protože pacienti v této kategorii obvykle nepodstupují zátěžové testy.

Adherence k léčbě byla měřena pouze jednou. Je možné, že existuje určitá intraindividuální variabilita v užívání léků a opakovaná měření mohou přinést odlišné výsledky.

3.4.5 Diskuze „Badhealth“ adherence

Srdeční selhání je závažné onemocnění se špatnou prognózou a zhoršujícími se symptomy. Při zhoršení subjektivního stavu se očekává, že se pacient bude snažit léky užívat ochotněji. Zároveň by se vzhledem k pozitivnímu vlivu doporučené medikace na prognózu a symptomy dalo očekávat, že pacienti, kteří léky užívají častěji (a lépe dodržují léčebný režim), budou mít lepší výsledky a méně symptomů. V našem souboru se adherentní a neadherentní pacienti nelišili v základních klinických ani biochemických parametrech. Při použití kombinace několika klinických parametrů a hladiny NT-proBNP se však ukázalo, že pacienti s větší závažností srdečního selhání jsou adherentnější.

Na rozdíl od našich výsledků Mohammed a spol. ve studii 4780 pacientů se srdečním selháním s použitím dotazníku KCCQ-OS pro hodnocení funkční kapacity a MMAS-4 pro hodnocení adherence zjistili, že pacienti s horším zdravotním stavem měli naopak nižší adherenci. Při jednoročném sledování se u pacientů, kteří méně dodržovali pravidla, očekávaně zhoršila i kvalita života.[175]

3.4.6 Limitace

Potenciální limitací práce je způsob zjišťování adherence k medikaci v průřezovém a unicentrickém modelu. Údaje o adherenci jsme získali pouze z jedné kontrolní návštěvy pacienta. Opakované měření by mohlo vést k odlišným výsledkům, ale výrazně by vzrostly náklady. U části pacientů sice došlo k opakovanému odběru, ale jedná se o příliš malý vzorek k vyvozování jednoznačných závěrů o perzistenci v léčbě.

V současné době neexistuje shoda na tom, jaká detekovatelná hladina signalizuje účinnou hladinu léku a jaká hladina svědčí o dobré adherenci.[176] Dále je do značné míry neznámý vztah mezi dobou příjmu léku a detekovatelnou dávkou u pacientů užívajících různé léky. Pro zjednodušení jsme předpokládali, že jakákoli zjistitelná hladina léku znamená adherenci. Vzhledem k dlouhému poločasu některých léků byly tyto léky detekovatelné v den vyšetření, i když je pacient užil 24 hodin před odběrem krve.

Dalším limitujícím faktorem je nízký počet neadherentních pacientů. Při navrhování studie jsme předpokládali, že neadherentních pacientů bude více (vzhledem ke zkušenostem s přímo měřenou adharencí u pacientů s arteriální hypertenzí), a tudíž budou signifikantní rozdíly mezi adherentními a neadherentními pacienty (pokud nějaké budou) lépe zjistitelné.

Dalším omezením je použití vzorku pacientů s nestejným režimem léčby. Ačkoli jsme nezjistili významné rozdíly mezi pacienty adherentními a non-adherentními v procentuálním zastoupení léků, variabilita v lékových režimech byla mezi pacienty značná a ztěžovala následnou analýzu dat.

Naše skupina pacientů také nepředstavuje obecnou populaci pacientů se srdečním selháním. Jednalo se o pacienty sledované ve specializovaném centru fakultní nemocnice. Také zde bylo vyšší zastoupení mužů než v obecné populaci pacientů, což mohlo být způsobeno vyšším zastoupením ischemické etiologie srdečního selhání, která je častější u mužů, a nezařazením jiné formy syndromu srdečního selhání – srdečního selhání se zachovanou ejekční frakcí, které je častější u žen.

3.4.7 Silné stránky

Tato studie je založena na reálné kohortě a ukazuje vysokou míru dodržování doporučené farmakoterapie lékaři s podobným používáním léků snižujících mortalitu a morbiditu jako ve velkých mezinárodních kontrolovaných klinických studiích. Větší počet našich pacientů dostával léky doporučené současnými doporučeními, než uvádějí údaje z jiných studií, průzkumů nebo běžné klinické praxe.[31], [177], [178]

Metoda hodnocení adherence pomocí měření SDL v naší studii pravděpodobně poskytuje přesnější výsledky než předchozí studie. Přítomnost metabolitu v séru nemůže být nijak zkreslena. Vyšetřování sérových hladin léků je běžnou metodou u arteriální hypertenze, ale u srdečního selhání se zdaleka nepoužívá v takové míře, přestože je možné použít stejnou technologii vzhledem k překryvu účinné medikace u obou onemocnění.

Většina studií adherence u chronického srdečního selhání používala pouze nepřímé metody, které jsou závislé na pravdivé odpovědi pacienta a jeho motivaci a mají tendenci poskytovat lepší než pravdivé výsledky.[83], [84], [90]

Další výhodou bylo opakované měření populace stejným způsobem náborem pacientů. Jediným rozdílem byl větší rozsah detekovatelných látek díky pokroku v použité metodě. Výsledky mezi kohortami 2018 a 2020 byly bez větších významných rozdílů, což svědčí o vysoké míře opakovatelnosti výsledků ve stejné populaci.

3.4.8 Budoucí hlediska

Vzhledem k všeobecnému nárůstu počtu klinických studií, velké variabilitě metod stanovování adherence k lékovým režimům a četným definicím srdečního selhání bude v budoucnu pravděpodobně stále obtížnější srovnávat studie a vyvozovat závěry.

Bylo by užitečné stanovit obecnou definici adherence k medikaci a více využívat metody přímého zjišťování, které nejsou tolik zkreslené. Dobrá definice adherence a identifikace populací, které jsou méně adherentní, může umožnit lepší zacílení intervencí ke zlepšení adherence, a tím ušetřit čas a zdroje.

U pacientů s potvrzenou non-adherencí mohou lékaři využít cílené strategie ke zlepšení adherence, a tím i funkční kapacity a prognózy. Mezi tyto strategie patří především programy vzdělávání pacientů, využití opatření orientovaných na sebepěči pacienta nebo systémy telemonitoringu.[1], [76]

Jak bylo uvedeno výše, nesoustavné užívání léků na srdeční selhání identifikuje vysoce rizikovou populaci, která vyžaduje zvláštní pozornost a je spojena se zvýšenou úmrtností.[152] Další studie by se měly zaměřit na nonadherentní pacienty a navrhnout metody, jak tento problém překonat.

Měření sérových hladin léků by mohlo být užitečné také pro diagnostiku spouštěčů akutních dekompenzací, zejména u pacientů s opakovanými hospitalizacemi pro srdeční selhání, což je rizikový faktor pro špatnou prognózu.[179] Ve studii více než 54 000 hospitalizací pro srdeční selhání bylo na základě klinického hodnocení zjištěno, že v 10,3 % případů bylo důvodem hospitalizace nedodržování léčby.[180]

Delší sledování větší skupiny pacientů s vícenásobným testováním SDL u každého pacienta by mohlo poskytnout více informací o výkyvech v adherenci a odhalit možné rozdíly v dlouhodobých výsledcích u adherentních a neadherentních pacientů se srdečním selháním.

3.5 Závěr

3.5.1 Kohorta z roku 2018

V kohortě z roku 2018 významný podíl ambulantních pacientů s chronickým srdečním (17,5 %) nebyl adherentní k medikaci při hodnocení přímou metodou vyšetření hladiny léků v séru. Non-adherence byla pravděpodobněji u pacientů mladších 60 let ($p = 0,018$). Studie prokázala, že testování hladiny léků v séru k posouzení adherence pacientů lze použít u pacientů se srdečním selháním v běžné klinické praxi.

3.5.2 Porovnání kohort z let 2018 a 2020

Většina klinických parametrů mezi oběma kohortami zůstala konzistentní. Došlo však k malému, statisticky významnému, zvýšení BMI a lačné glykémie. Závažnost srdečního selhání měřená subjektivně funkční třídou NYHA (New York Heart Association) byla v obou kohortách podobná.

Mezi roky 2018 a 2020 jsme zaznamenali významný posun od používání inhibitorů ACE k ARNI. Ostatní skupiny léků zůstaly relativně stabilní a většina pacientů užívala kombinace léků doporučené v guidelines.

V obou kohortách byla analyzována adherence k RAAS blokátorům, beta-blokátorům a MRA. 81 % pacientů bylo plně adherentních, zatímco 19 % pacientů ji v různé míře nedodržovalo. Kohorta z roku 2020 vykazovala ve srovnání s kohortou z roku 2018 statisticky významně ($p < 0,01$) nižší adherenci (74,2 % oproti 84,25 %). Na rozdíl od obvyklých výsledků zůstala perzistence v medikaci našich pacientů vysoká.

3.5.3 Porovnání adherentních a neadherentních pacientů

Ze srovnání adherentních a neadherentních pacientů dohromady v obou kohortách nemůžeme vyvodit žádné přesvědčivé závěry. Nonadherentních pacientů bylo velmi málo a obecně se pacienti značně lišili v lékových režimech, takže např. metabolický efekt mohl být zkreslen protichůdnými biologickými účinky léků (např. pro hladiny draslíku).

3.5.4 Porovnání subjektivní a objektivní funkční kapacity a jejich závislost na adherenci

Subjektivní a objektivní funkční kapacita pacientů se srdečním selháním se lišila, zejména na obou koncích spektra. Při provádění klinických rozhodnutí na základě subjektivní NYHA třídy

je vhodnější i v běžné lékařské praxi častěji indikovat objektivní měření. Navíc rozložení VO2 max podle příslušných kategorií NYHA vede ke ztrátě informace, a proto je lepší preferovat přímo hodnoty VO2 max.

Naše data neposkytla důkazy o velkých rozdílech v subjektivně-objektivních trendech ve funkční kapacitě mezi adherentními a nonadherentními pacienty.

3.5.5 Porovnání přímo a nepřímo měřené adherence

Data zcela nevylučují, že mezi prvními dvěma otázkami dotazníku a přímo měřenou adherencí není vůbec žádná souvislost a zůstává poměrně velká nejistota o míře souvislosti. Jeví se ale jako pravděpodobné, že první dvě otázky dotazníku alespoň trochu o adherenci vypovídají. Zároveň ale data ukazují, že dotazník o přímo měřené adherenci vypovídá jen velmi nedokonale. Druhé dvě otázky z dotazníku pak nejsou téměř vůbec užitečné, jelikož na ně téměř všichni respondenti odpovídali téměř shodně.

3.5.5 „Badhealth“ adherence

Ke zkoumání vztahu mezi zdravotním stavem a adherencí k lékům jsme vytvořili statistický model nazvaný "Badhealth". Model naznačuje, že horší zdravotní stav je asociován se zvýšenou adherencí. K interpretaci hodnoty skryté proměnné "Badhealth" byly použity třídy NYHA, které znázorňují, jak zhoršující se zdravotní stav odpovídá závažnosti srdečního selhání. Použití integrace subjektivní funkční kapacity a objektivních parametrů závažnosti srdečního selhání by mohlo zajistit větší přesnost posuzování úrovně adherence k medikaci při klinickém sledování.

4 Reference

- [1] S. Unverzagt, G. Meyer, S. Mittmann, F.-A. Samos, M. Unverzagt, and R. Prondzinsky, 'Improving Treatment Adherence in Heart Failure.', *Dtsch. Arzteblatt Int.*, vol. 113, no. 25, pp. 423–30, 2016, doi: 10.3238/arztebl.2016.0423.
- [2] J.-R. Wu and D. K. Moser, 'Medication Adherence Mediates the Relationship Between Heart Failure Symptoms and Cardiac Event-Free Survival in Patients with Heart Failure', *J. Cardiovasc. Nurs.*, vol. 33, no. 1, pp. 40–46, 2018, doi: 10.1097/JCN.0000000000000427.
- [3] E. Berra *et al.*, 'Evaluation of Adherence Should Become an Integral Part of Assessment of Patients With Apparently Treatment-Resistant Hypertension', *Hypertension*, vol. 68, no. 2, pp. 297–306, Aug. 2016, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07464.
- [4] D. Lane *et al.*, 'Nonadherence in hypertension: How to develop and implement chemical adherence testing', *Hypertension*, vol. 79, no. 1, pp. 12–23, Jan. 2022, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17596.
- [5] T. A. McDonagh *et al.*, '2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC', *Eur. Heart J.*, vol. 42, no. 36, pp. 3599–3726, Sep. 2021, doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- [6] T. Vos *et al.*, 'Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019', *The Lancet*, vol. 396, no. 10258, pp. 1204–1222, Oct. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
- [7] L. Jacob, J. Breuer, and K. Kostev, 'Prevalence of chronic diseases among older patients in German general practices', *Ger. Med. Sci. GMS E-J.*, Mar. 2016, doi: 10.3205/000230.
- [8] G. Savarese, P. M. Becher, L. H. Lund, P. Seferovic, G. M. C. Rosano, and A. J. S. Coats, 'Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology', *Cardiovasc. Res.*, vol. 118, no. 17, pp. 3272–3287, Dec. 2022, doi: 10.1093/cvr/cvac013.

- [9] N. Conrad *et al.*, 'Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals', *The Lancet*, vol. 391, no. 10120, pp. 572–580, Feb. 2018, doi: 10.1016/S0140-6736(17)32520-5.
- [10] R. Khera *et al.*, 'Temporal Trends in Heart Failure Incidence Among Medicare Beneficiaries Across Risk Factor Strata, 2011 to 2016', *JAMA Netw. Open*, vol. 3, no. 10, p. e2022190, Oct. 2020, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.22190.
- [11] S. Emmons-Bell, C. Johnson, and G. Roth, 'Prevalence, incidence and survival of heart failure: a systematic review', *Heart Br. Card. Soc.*, vol. 108, no. 17, pp. 1351–1360, Aug. 2022, doi: 10.1136/heartjnl-2021-320131.
- [12] M. Táborský *et al.*, 'Trends in the treatment and survival of heart failure patients: a nationwide population-based study in the Czech Republic', *ESC Heart Fail.*, vol. 8, no. 5, pp. 3800–3808, Aug. 2021, doi: 10.1002/ehf2.13559.
- [13] N. L. Bragazzi *et al.*, 'Burden of heart failure and underlying causes in 195 countries and territories from 1990 to 2017', *Eur. J. Prev. Cardiol.*, vol. 28, no. 15, pp. 1682–1690, Dec. 2021, doi: 10.1093/eurjpc/zwaa147.
- [14] W. Lesyuk, C. Kriza, and P. Kolominsky-Rabas, 'Cost-of-illness studies in heart failure: a systematic review 2004–2016', *BMC Cardiovasc. Disord.*, vol. 18, no. 1, p. 74, May 2018, doi: 10.1186/s12872-018-0815-3.
- [15] P. A. Heidenreich *et al.*, 'Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association', *Circ. Heart Fail.*, vol. 6, no. 3, pp. 606–619, May 2013, doi: 10.1161/HHF.0b013e318291329a.
- [16] R. Luengo-Fernandez *et al.*, 'Economic burden of cardiovascular diseases in the European Union: a population-based cost study', *Eur. Heart J.*, p. ehad583, Aug. 2023, doi: 10.1093/eurheartj/ehad583.
- [17] S. Y. Wang *et al.*, 'Out-of-Pocket Annual Health Expenditures and Financial Toxicity From Healthcare Costs in Patients With Heart Failure in the United States', *J. Am. Heart Assoc.*, vol. 10, no. 14, p. e022164, Jul. 2021, doi: 10.1161/JAHA.121.022164.

- [18] F. Málek *et al.*, '(Practical aspects of establishing of heart failure clinics)', *Cor Vasa*, vol. 63, no. 5, pp. 619–625, Oct. 2021, doi: 10.33678/cor.2021.106.
- [19] M. Metra and J. R. Teerlink, 'Heart failure', *Lancet Lond. Engl.*, vol. 390, no. 10106, pp. 1981–1995, Oct. 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(17)31071-1.
- [20] P. A. Gorski, D. K. Ceholski, and R. J. Hajjar, 'Altered myocardial calcium cycling and energetics in heart failure – a rational approach for disease treatment', *Cell Metab.*, vol. 21, no. 2, pp. 183–194, Feb. 2015, doi: 10.1016/j.cmet.2015.01.005.
- [21] J. E. Hall, *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 2020.
- [22] P. D. White and M. M. Myers, 'The classification of cardiac diagnosis', *J. Am. Med. Assoc.*, vol. 77, no. 18, pp. 1414–1415, Oct. 1921, doi: 10.1001/jama.1921.02630440034013.
- [23] S. Briongos-Figuero *et al.*, 'Prognostic role of NYHA class in heart failure patients undergoing primary prevention ICD therapy', *ESC Heart Fail.*, vol. 7, no. 1, pp. 279–283, Feb. 2020, doi: 10.1002/ehf2.12548.
- [24] C. Raphael *et al.*, 'HEART FAILURE AND CARDIOMYOPATHY Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure', *Heart*, vol. 93, pp. 476–482, 2007, doi: 10.1136/hrt.2006.089656.
- [25] A. M. Stelken *et al.*, 'Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing using percent achieved of predicted peak oxygen uptake for patients with ischemic and dilated cardiomyopathy', *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 27, no. 2, pp. 345–352, 1996, doi: 10.1016/0735-1097(95)00464-5.
- [26] K. T. Weber, G. T. Kinasewitz, J. S. Janicki, and A. P. Fishman, 'Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure', *Circulation*, vol. 65, no. 6, pp. 1213–1223, 1982, doi: 10.1161/01.CIR.65.6.1213.
- [27] P. A. McElroy, J. S. Janicki, and K. T. Weber, 'Cardiopulmonary exercise testing in congestive heart failure', *Am. J. Cardiol.*, vol. 62, no. 2, pp. 35A-40A, Jan. 1988, doi: 10.1016/S0002-9149(88)80083-3.

- [28] R. Arena and K. E. Sietsema, 'Cardiopulmonary exercise testing in the clinical evaluation of patients with heart and lung disease', *Circulation*, vol. 123, no. 6, pp. 668–680, Feb. 2011, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.914788.
- [29] A. Mebazaa *et al.*, 'Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial', *Lancet Lond. Engl.*, vol. 400, no. 10367, pp. 1938–1952, Dec. 2022, doi: 10.1016/S0140-6736(22)02076-1.
- [30] CONSENSUS Trial Study Group, 'Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS)', *N. Engl. J. Med.*, vol. 316, no. 23, pp. 1429–1435, Jun. 1987, doi: 10.1056/NEJM198706043162301.
- [31] J. J. V. McMurray *et al.*, 'Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure', *N. Engl. J. Med.*, vol. 371, no. 11, pp. 993–1004, Sep. 2014, doi: 10.1056/NEJMoa1409077.
- [32] R. Willenheimer *et al.*, 'Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III', *Circulation*, vol. 112, no. 16, pp. 2426–2435, Oct. 2005, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.582320.
- [33] D. Kotecha *et al.*, 'Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis', *Lancet Lond. Engl.*, vol. 384, no. 9961, pp. 2235–2243, Dec. 2014, doi: 10.1016/S0140-6736(14)61373-8.
- [34] M. Lainscak *et al.*, 'Safety profile of mineralocorticoid receptor antagonists: Spironolactone and eplerenone', *Int. J. Cardiol.*, vol. 200, pp. 25–29, Dec. 2015, doi: 10.1016/j.ijcard.2015.05.127.
- [35] T. A. McDonagh *et al.*, '2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the

ESC', *Eur. Heart J.*, vol. 44, no. 37, pp. 3627–3639, Oct. 2023, doi: 10.1093/eurheartj/ehad195.

[36] K. Swedberg *et al.*, 'Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study', *Lancet Lond. Engl.*, vol. 376, no. 9744, pp. 875–885, Sep. 2010, doi: 10.1016/S0140-6736(10)61198-1.

[37] G. Casu and P. Merella, 'Diuretic Therapy in Heart Failure – Current Approaches', *Eur. Cardiol. Rev.*, vol. 10, no. 1, pp. 42–47, Jul. 2015, doi: 10.15420/ecr.2015.10.01.42.

[38] A. L. Taylor *et al.*, 'Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure', *N. Engl. J. Med.*, vol. 351, no. 20, pp. 2049–2057, Nov. 2004, doi: 10.1056/NEJMoa042934.

[39] A. Pelliccia *et al.*, '2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease', *Eur. Heart J.*, vol. 42, no. 1, pp. 17–96, Jan. 2021, doi: 10.1093/eurheartj/ehaa605.

[40] L. Køber *et al.*, 'Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure', *N. Engl. J. Med.*, vol. 375, no. 13, pp. 1221–1230, Sep. 2016, doi: 10.1056/NEJMoa1608029.

[41] G. H. Bardy *et al.*, 'Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure', *N. Engl. J. Med.*, vol. 352, no. 3, pp. 225–237, Jan. 2005, doi: 10.1056/NEJMoa043399.

[42] L. H. Lund *et al.*, 'The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Official Adult Heart Transplant Report--2013; focus theme: age', *J. Heart Lung Transplant. Off. Publ. Int. Soc. Heart Transplant.*, vol. 32, no. 10, pp. 951–964, Oct. 2013, doi: 10.1016/j.healun.2013.08.006.

[43] M. A. Awad, A. Shah, and B. P. Griffith, 'Current status and outcomes in heart transplantation: a narrative review', *Rev. Cardiovasc. Med.*, vol. 23, no. 1, p. 11, Jan. 2022, doi: 10.31083/j.rcm2301011.

- [44] 'Heart transplantation in adults: Graft dysfunction - UpToDate'. Accessed: Feb. 26, 2024. [Online]. Available: <https://www.uptodate.com/contents/heart-transplantation-in-adults-graft-dysfunction>
- [45] L. Pavlů, M. Vícha, L. Jelínek, M. Táborský, and J. Petřková, 'Dlouhodobá mechanická srdeční podpora v terapii chronického srdečního selhání - reálná praxe', *Vnitř. Lékařství*, vol. 67, no. 8, pp. E3–E6, Dec. 2021, doi: 10.36290/vnl.2021.127.
- [46] D. Zimpfer *et al.*, 'Two-year outcome after implantation of a full magnetically levitated left ventricular assist device: results from the ELEVATE Registry', *Eur. Heart J.*, vol. 41, no. 39, pp. 3801–3809, Oct. 2020, doi: 10.1093/eurheartj/ehaa639.
- [47] C. D. Blinderman and J. A. Billings, 'Comfort Care for Patients Dying in the Hospital', *N. Engl. J. Med.*, vol. 373, no. 26, pp. 2549–2561, Dec. 2015, doi: 10.1056/NEJMra1411746.
- [48] M. Brännström and K. Boman, 'Effects of person-centred and integrated chronic heart failure and palliative home care. PREFER: a randomized controlled study', *Eur. J. Heart Fail.*, vol. 16, no. 10, pp. 1142–1151, Oct. 2014, doi: 10.1002/ejhf.151.
- [49] C. W. Tsao *et al.*, 'Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated with Heart Failure with Preserved and Reduced Ejection Fraction', *JACC Heart Fail.*, vol. 6, no. 8, pp. 678–685, Aug. 2018, doi: 10.1016/j.jchf.2018.03.006.
- [50] C. J. Taylor *et al.*, 'Trends in survival after a diagnosis of heart failure in the United Kingdom 2000–2017: population based cohort study', *BMJ*, vol. 364, p. l223, Feb. 2019, doi: 10.1136/bmj.l223.
- [51] A. A. Fitzgerald *et al.*, 'Impact of medication nonadherence on hospitalizations and mortality in heart failure', *J. Card. Fail.*, vol. 17, no. 8, pp. 664–669, Aug. 2011, doi: 10.1016/J.CARDFAIL.2011.04.011.
- [52] M. T. Brown and J. K. Bussell, 'Medication Adherence: WHO Cares?', *Mayo Clin. Proc.*, vol. 86, no. 4, pp. 304–314, Apr. 2011, doi: 10.4065/mcp.2010.0575.
- [53] E. Sabaté and World Health Organization, Eds., *Adherence to long-term therapies: evidence for action*. Geneva: World Health Organization, 2003.

- [54] R. B. Haynes, 'Introduction. IN HAYNES, RB, TAYLOR, DW & SACKETT, D. L.(Eds.) Compliance in health care'. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1979.
- [55] D. C. Turk and D. Meichenbaum, 'Adherence to self-care regimens: The patient's perspective', in *Handbook of clinical psychology in medical settings*, New York, NY, US: Plenum Press, 1991, pp. 249–266. doi: 10.1007/978-1-4615-3792-2_15.
- [56] C. J. Dougherty, 'Bad faith and victim-blaming: the limits of health promotion', *Health Care Anal. HCA J. Health Philos. Policy*, vol. 1, no. 2, pp. 111–119, Nov. 1993, doi: 10.1007/BF02197104.
- [57] B. H. Lerner, 'From careless consumptives to recalcitrant patients: The historical construction of noncompliance', *Soc. Sci. Med.*, vol. 45, no. 9, pp. 1423–1431, Nov. 1997, doi: 10.1016/S0277-9536(97)00067-1.
- [58] R. I. Levy and B. M. Ritkino, *Nutrition, Lipids and Coronary Heart Disease*, 1st edition. New York: Raven Pr, 1979.
- [59] D. Meichenbaum and D. C. Turk, *Facilitating Treatment Adherence: A Practitioner's Guidebook*. Springer US, 1987.
- [60] P. D. L. Sackett, Ed., *Compliance with Therapeutic Regimens*, 0 edition. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1976.
- [61] 'Global expenditure on health: Public spending on the rise?' Accessed: Sep. 08, 2023. [Online]. Available: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240041219>
- [62] T. Simon-Tuval, P. J. Neumann, and D. Greenberg, 'Cost-effectiveness of adherence-enhancing interventions: a systematic review', *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.*, vol. 16, no. 1, pp. 67–84, 2016, doi: 10.1586/14737167.2016.1138858.
- [63] J. S. Bell, M. S. Airaksinen, A. Lyles, T. F. Chen, and P. Aslani, 'Concordance is not synonymous with compliance or adherence', *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 64, no. 5, pp. 710–711, Nov. 2007, doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.02971_1.x.
- [64] B. Vrijens *et al.*, 'A new taxonomy for describing and defining adherence to medications', *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 73, no. 5, pp. 691–705, May 2012, doi: 10.1111/J.1365-2125.2012.04167.X.

- [65] M. D. Solomon and S. R. Majumdar, 'Primary Non-adherence of Medications: lifting the veil on prescription-filling behaviors', *J. Gen. Intern. Med.*, vol. 25, no. 4, pp. 280–281, Apr. 2010, doi: 10.1007/s11606-010-1286-0.
- [66] J. G. Hugtenburg, L. Timmers, P. J. Elders, M. Vervloet, and L. van Dijk, 'Definitions, variants, and causes of nonadherence with medication: a challenge for tailored interventions', *Patient Prefer. Adherence*, vol. 7, pp. 675–682, 2013, doi: 10.2147/PPA.S29549.
- [67] L. Osterberg and T. Blaschke, 'Adherence to Medication', *N. Engl. J. Med.*, vol. 353, no. 5, pp. 487–497, Aug. 2005, doi: 10.1056/NEJMra050100.
- [68] S. Ritscher *et al.*, 'Benefit of serum drug monitoring complementing urine analysis to assess adherence to antihypertensive drugs in first-line therapy', *PLOS ONE*, vol. 15, no. 8, p. e0237383, 8 2020, doi: 10.1371/journal.pone.0237383.
- [69] J. R. Wu *et al.*, 'Defining an evidence-based cutpoint for medication adherence in heart failure', *Am. Heart J.*, vol. 157, no. 2, pp. 285–291, Feb. 2009, doi: 10.1016/J.AHJ.2008.10.001.
- [70] K. Krueger *et al.*, 'In search of a standard when analyzing medication adherence in patients with heart failure using claims data: a systematic review', *Heart Fail. Rev.*, vol. 23, no. 1, pp. 63–71, Jan. 2018, doi: 10.1007/s10741-017-9656-x.
- [71] C. Cheng, G. Donovan, N. Al-Jawad, and Z. Jalal, 'The use of technology to improve medication adherence in heart failure patients: a systematic review of randomised controlled trials', *J. Pharm. Policy Pract.*, vol. 16, no. 1, p. 81, Jun. 2023, doi: 10.1186/s40545-023-00582-9.
- [72] Y. Zhang, S.-H. Wu, A. M. Fendrick, and K. Baicker, 'Variation in Medication Adherence in Heart Failure', *JAMA Intern. Med.*, vol. 173, no. 6, p. 468, Mar. 2013, doi: 10.1001/jamainternmed.2013.2509.
- [73] A. S. Jarab *et al.*, 'Medication Adherence and Its Associated Factors Among Outpatients with Heart Failure', *Patient Prefer. Adherence*, vol. 17, pp. 1209–1220, May 2023, doi: 10.2147/PPA.S410371.

- [74] K. M. Ødegaard, S. S. Lirhus, H. O. Melberg, J. Hallén, and S. Halvorsen, 'Adherence and persistence to pharmacotherapy in patients with heart failure: a nationwide cohort study, 2014–2020', *ESC Heart Fail.*, vol. 10, no. 1, pp. 405–415, Oct. 2022, doi: 10.1002/ehf2.14206.
- [75] K. M. Zhang, K. Dindoff, J. M. O. Arnold, J. Lane, and L. C. Swartzman, 'What matters to patients with heart failure? The influence of non-health-related goals on patient adherence to self-care management', *Patient Educ. Couns.*, vol. 98, no. 8, pp. 927–934, Aug. 2015, doi: 10.1016/j.pec.2015.04.011.
- [76] T. M. Ruppap, P. S. Cooper, D. R. Mehr, J. M. Delgado, and J. M. Dunbar-Jacob, 'Medication Adherence Interventions Improve Heart Failure Mortality and Readmission Rates: Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials', *J. Am. Heart Assoc.*, vol. 5, no. 6, Jun. 2016, doi: 10.1161/JAHA.115.002606.
- [77] J. Gandhi, A. McCue, and R. Cole, 'Nonadherence in the Advanced Heart Failure Population', *Curr. Heart Fail. Rep.*, vol. 13, no. 2, pp. 77–85, Apr. 2016, doi: 10.1007/s11897-016-0287-7.
- [78] G. Gourzoulidis, G. Kourlaba, P. Stafylas, G. Giamouzis, J. Parissis, and N. Maniadakis, 'Association between copayment, medication adherence and outcomes in the management of patients with diabetes and heart failure', *Health Policy*, vol. 121, no. 4, pp. 363–377, Apr. 2017, doi: 10.1016/j.healthpol.2017.02.008.
- [79] R. Lopert *et al.*, 'Medication adherence and Medicare expenditure among beneficiaries with heart failure.', *Am. J. Manag. Care*, vol. 18, no. 9, pp. 556–63, Sep. 2012.
- [80] D. Esposito, A. D. Bagchi, J. M. Verdier, D. S. Bencio, and M. S. Kim, 'Medicaid beneficiaries with congestive heart failure: association of medication adherence with healthcare use and costs', *Am. J. Manag. Care*, vol. 15, no. 7, pp. 437–445, Jul. 2009.
- [81] P. Aslani, R. Ahmed, F. Costa, and A. Alvarez-Risco, 'The Role of Adherence in Pharmaceutical Care', 2019, pp. 41–57. doi: 10.1007/978-3-319-92576-9_5.
- [82] L. A. Anghel, A. M. Farcas, and R. N. Oprean, 'An overview of the common methods used to measure treatment adherence', *Med. Pharm. Rep.*, vol. 92, no. 2, pp. 117–122, Apr. 2019, doi: 10.15386/mpr-1201.

- [83] A. L. McRae-Clark, N. L. Baker, S. C. Sonne, C. L. DeVane, A. Wagner, and J. Norton, 'Concordance of Direct and Indirect Measures of Medication Adherence in A Treatment Trial for Cannabis Dependence.', *J. Subst. Abuse Treat.*, vol. 57, pp. 70–4, Oct. 2015, doi: 10.1016/j.jsat.2015.05.002.
- [84] T. M. Ruppap, J. M. Delgado, and J. Temple, 'Medication adherence interventions for heart failure patients: A meta-analysis', *Eur. J. Cardiovasc. Nurs.*, vol. 14, no. 5, pp. 395–404, Oct. 2015, doi: 10.1177/1474515115571213.
- [85] M. A. Hameed, L. Tebbit, N. Jacques, M. Thomas, and I. Dasgupta, 'Non-adherence to antihypertensive medication is very common among resistant hypertensives: results of a directly observed therapy clinic', *J. Hum. Hypertens.*, vol. 30, no. 2, pp. 83–89, Feb. 2016, doi: 10.1038/jhh.2015.38.
- [86] T. Diaz-Navarraz, P. Pronovost, E. Beortegui, and M. Segui-Gomez, 'Benefits of direct observation in medication administration to detect errors', *J. Patient Saf.*, vol. 3, no. 4, pp. 200–207, Dec. 2007, doi: 10.1097/PTS.0b013e31815b4cc3.
- [87] M. Tomaszewski *et al.*, 'High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis', *Heart*, vol. 100, no. 11, pp. 855–861, Jun. 2014, doi: 10.1136/HEARTJNL-2013-305063.
- [88] H. Osman, R. Alghamdi, and P. Gupta, 'Review of the methods to measure non-adherence with a focus on chemical adherence testing', *Transl. Metab. Syndr. Res.*, vol. 5, pp. 1–9, Jan. 2022, doi: 10.1016/j.tmsr.2021.12.001.
- [89] B. Jimmy and J. Jose, 'Patient Medication Adherence: Measures in Daily Practice', *Oman Med. J.*, vol. 26, no. 3, pp. 155–159, May 2011, doi: 10.5001/omj.2011.38.
- [90] R. Pelouch, V. Voříšek, V. Furmanová, and M. Solař, 'The Assessment of Serum Drug Levels to Diagnose Non-Adherence in Stable Chronic Heart Failure Patients', *Acta Medica Hradec Kralove Czech Repub.*, vol. 62, no. 2, p. 1, Apr. 2019, doi: 10.14712/18059694.2019.46.

- [91] S. Stienen *et al.*, 'Bias in natriuretic peptide-guided heart failure trials: time to improve guideline adherence using alternative approaches', *Heart Fail. Rev.*, vol. 26, no. 1, pp. 11–21, 2021, doi: 10.1007/s10741-020-10004-6.
- [92] M. Ledwidge *et al.*, 'Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial', *JAMA*, vol. 310, no. 1, pp. 66–74, Jul. 2013, doi: 10.1001/jama.2013.7588.
- [93] C. Linde *et al.*, 'Serum potassium and clinical outcomes in heart failure patients: results of risk calculations in 21 334 patients in the UK', *ESC Heart Fail.*, vol. 6, no. 2, pp. 280–290, Jan. 2019, doi: 10.1002/ehf2.12402.
- [94] E. Kociánová *et al.*, 'Heart rate is a useful marker of adherence to beta-blocker treatment in hypertension', *Blood Press.*, vol. 26, no. 5, pp. 311–318, Oct. 2017, doi: 10.1080/08037051.2017.1346458.
- [95] J. Meddings, E. A. Kerr, M. Heisler, and T. P. Hofer, 'Physician assessments of medication adherence and decisions to intensify medications for patients with uncontrolled blood pressure: still no better than a coin toss', *BMC Health Serv. Res.*, vol. 12, no. 1, p. 270, Aug. 2012, doi: 10.1186/1472-6963-12-270.
- [96] D. Ose, C. Mahler, I. Vogel, S. Ludt, J. Szecsenyi, and T. Freund, 'Let's talk about medication: concordance in rating medication adherence among multimorbid patients and their general practitioners', *Patient Prefer. Adherence*, vol. 6, pp. 839–845, Nov. 2012, doi: 10.2147/PPA.S35498.
- [97] M. J. Stirratt *et al.*, 'Self-report measures of medication adherence behavior: recommendations on optimal use', *Transl. Behav. Med.*, vol. 5, no. 4, pp. 470–482, Dec. 2015, doi: 10.1007/s13142-015-0315-2.
- [98] J.-R. Wu *et al.*, 'A single-item self-report medication adherence question predicts hospitalisation and death in patients with heart failure', *J. Clin. Nurs.*, vol. 23, no. 17–18, pp. 2554–2564, Sep. 2014, doi: 10.1111/jocn.12471.
- [99] J.-R. Wu, D. K. Moser, M. L. Chung, and T. A. Lennie, 'Objectively measured, but not self-reported, medication adherence independently predicts event-free survival in patients

with heart failure', *J. Card. Fail.*, vol. 14, no. 3, pp. 203–210, Apr. 2008, doi: 10.1016/j.cardfail.2007.11.005.

[100] L. G. Park *et al.*, 'Symptom Diary Use and Improved Survival for Heart Failure Patients', *Circ. Heart Fail.*, vol. 10, no. 11, p. e003874, Nov. 2017, doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003874.

[101] C. D. Jones *et al.*, 'Self-reported recall and daily diary-recorded measures of weight monitoring adherence: associations with heart failure-related hospitalization', *BMC Cardiovasc. Disord.*, vol. 14, no. 1, p. 12, Jan. 2014, doi: 10.1186/1471-2261-14-12.

[102] A. A. Stone, C. K. F. Wen, S. Schneider, and D. U. Junghaenel, 'Evaluating the Effect of Daily Diary Instructional Phrases on Respondents' Recall Time Frames: Survey Experiment', *J. Med. Internet Res.*, vol. 22, no. 2, p. e16105, Feb. 2020, doi: 10.2196/16105.

[103] S. J. Moon, W.-Y. Lee, J. S. Hwang, Y. P. Hong, and D. E. Morisky, 'Accuracy of a screening tool for medication adherence: A systematic review and meta-analysis of the Morisky Medication Adherence Scale-8', *PLOS ONE*, vol. 12, no. 11, p. e0187139, 11 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0187139.

[104] E. J. Unni, N. Sternbach, and A. Goren, 'Using the Medication Adherence Reasons Scale (MAR-Scale) to identify the reasons for non-adherence across multiple disease conditions', *Patient Prefer. Adherence*, vol. 13, pp. 993–1004, Jun. 2019, doi: 10.2147/PPA.S205359.

[105] N. M. Rickles *et al.*, 'A systematic review of primary care-focused, self-reported medication adherence tools', *J. Am. Pharm. Assoc.*, vol. 63, no. 2, pp. 477-490.e1, Mar. 2023, doi: 10.1016/j.japh.2022.09.007.

[106] S. J. Kim *et al.*, 'Impact of number of medications and age on adherence to antihypertensive medications', *Medicine (Baltimore)*, vol. 98, no. 49, p. e17825, Dec. 2019, doi: 10.1097/MD.00000000000017825.

[107] S. Malo *et al.*, 'Different approaches to the assessment of adherence and persistence with cardiovascular-disease preventive medications', *Curr. Med. Res. Opin.*, vol. 33, no. 7, pp. 1329–1336, Jul. 2017, doi: 10.1080/03007995.2017.1321534.

- [108] S. M. Dunlay, J. M. Eveleth, N. D. Shah, S. M. McNallan, and V. L. Roger, 'Medication Adherence Among Community-Dwelling Patients With Heart Failure', *Mayo Clin. Proc.*, vol. 86, no. 4, pp. 273–281, Apr. 2011, doi: 10.4065/mcp.2010.0732.
- [109] M. T. Gürgöze *et al.*, 'Impact of sex differences in co-morbidities and medication adherence on outcome in 25 776 heart failure patients', *ESC Heart Fail.*, vol. 8, no. 1, pp. 63–73, Nov. 2020, doi: 10.1002/ehf2.13113.
- [110] M. E. Alili, B. Vrijens, J. Demonceau, S. M. Evers, and M. Hilgsmann, 'A scoping review of studies comparing the medication event monitoring system (MEMS) with alternative methods for measuring medication adherence', *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 82, no. 1, p. 268, Jul. 2016, doi: 10.1111/bcp.12942.
- [111] J. Eby *et al.*, 'The adherence-outcome relationship is not altered by diary-driven adjustments of microelectronic monitor data', *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, vol. 24, no. 12, pp. 1313–1320, Dec. 2015, doi: 10.1002/pds.3887.
- [112] K. M. Berg and J. H. Arnsten, 'Practical and conceptual challenges in measuring antiretroviral adherence', *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 1999*, vol. 43 Suppl 1, no. Suppl 1, pp. S79-87, Dec. 2006, doi: 10.1097/01.qai.0000248337.97814.66.
- [113] R. L. Ailinger, P. L. Black, and N. Lima-Garcia, 'Use of Electronic Monitoring in Clinical Nursing Research', *Clin. Nurs. Res.*, vol. 17, no. 2, pp. 89–97, May 2008, doi: 10.1177/1054773808316941.
- [114] 'Adherence to long-term therapies : evidence for action'. Accessed: Sep. 08, 2023. [Online]. Available: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42682>
- [115] E. Seid, E. Engidawork, M. Alebachew, D. Mekonnen, and A. B. Berha, 'Evaluation of drug therapy problems, medication adherence and treatment satisfaction among heart failure patients on follow-up at a tertiary care hospital in Ethiopia', *PLOS ONE*, vol. 15, no. 8, p. e0237781, 8 2020, doi: 10.1371/journal.pone.0237781.
- [116] E. Makris, L. Hu, G. B. Jones, and J. M. Wright, 'Moving the Dial on Heart Failure Patient Adherence Rates', *Patient Prefer. Adherence*, vol. Volume 14, pp. 2407–2418, Dec. 2020, doi: 10.2147/PPA.S283277.

- [117] C. R. Dennison Himmelfarb *et al.*, 'Shared Decision-Making and Cardiovascular Health: A Scientific Statement From the American Heart Association', *Circulation*, vol. 148, no. 11, pp. 912–931, Sep. 2023, doi: 10.1161/CIR.0000000000001162.
- [118] N. H. Jonkman *et al.*, 'What Are Effective Program Characteristics of Self-Management Interventions in Patients With Heart Failure? An Individual Patient Data Meta-analysis', *J. Card. Fail.*, vol. 22, no. 11, pp. 861–871, Nov. 2016, doi: 10.1016/j.cardfail.2016.06.422.
- [119] M. Yu, S. Y. Chair, C. W. H. Chan, and K. C. Choi, 'A health education booklet and telephone follow-ups can improve medication adherence, health-related quality of life, and psychological status of patients with heart failure', *Heart Lung*, vol. 44, no. 5, pp. 400–407, Sep. 2015, doi: 10.1016/j.hrtlng.2015.05.004.
- [120] F. Q. Goh *et al.*, 'Cognitive Impairment in Heart Failure—A Review', *Biology*, vol. 11, no. 2, p. 179, Jan. 2022, doi: 10.3390/biology11020179.
- [121] M. L. Alosco *et al.*, 'Cognitive function and treatment adherence in older adults with heart failure', *Psychosom. Med.*, vol. 74, no. 9, pp. 965–973, 2012, doi: 10.1097/PSY.0b013e318272ef2a.
- [122] J. M. Casida, H.-S. Wu, M. Abshire, B. Ghosh, and J. J. Yang, 'Cognition and adherence are self-management factors predicting the quality of life of adults living with a left ventricular assist device', *J. Heart Lung Transplant.*, vol. 36, no. 3, pp. 325–330, Mar. 2017, doi: 10.1016/j.healun.2016.08.023.
- [123] V. Poletti, F. Pagnini, P. Banfi, and E. Volpato, 'The Role of Depression on Treatment Adherence in Patients with Heart Failure—a Systematic Review of the Literature', *Curr. Cardiol. Rep.*, vol. 24, no. 12, pp. 1995–2008, 2022, doi: 10.1007/s11886-022-01815-0.
- [124] K. Jeyantham, D. Kotecha, D. Thanki, R. Dekker, and D. A. Lane, 'Effects of cognitive behavioural therapy for depression in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis', *Heart Fail. Rev.*, vol. 22, no. 6, pp. 731–741, Nov. 2017, doi: 10.1007/s10741-017-9640-5.
- [125] I. Ajzen, 'The theory of planned behavior', *Organ. Behav. Hum. Decis. Process.*, vol. 50, no. 2, pp. 179–211, Dec. 1991, doi: 10.1016/0749-5978(91)90020-T.

- [126] J.-R. Wu, D. J. Corley, T. A. Lennie, and D. K. Moser, 'Effect of a medication-taking behavior feedback theory-based intervention on outcomes in patients with heart failure', *J. Card. Fail.*, vol. 18, no. 1, pp. 1–9, Jan. 2012, doi: 10.1016/j.cardfail.2011.09.006.
- [127] S. D. Fenerty, C. West, S. A. Davis, S. G. Kaplan, and S. R. Feldman, 'The effect of reminder systems on patients' adherence to treatment', *Patient Prefer. Adherence*, vol. 6, pp. 127–135, Feb. 2012, doi: 10.2147/PPA.S26314.
- [128] L. Travis *et al.*, 'A pilot study: Medication reminder technology for those living independently with heart failure', *Geriatr. Med. Care*, vol. 1, Jan. 2017, doi: 10.15761/GMC.1000101.
- [129] Y. Gandapur *et al.*, 'The role of mHealth for improving medication adherence in patients with cardiovascular disease: a systematic review', *Eur. Heart J. Qual. Care Clin. Outcomes*, vol. 2, no. 4, pp. 237–244, Oct. 2016, doi: 10.1093/ehjqcco/qcw018.
- [130] C. M. Goldstein *et al.*, 'Randomized controlled feasibility trial of two telemedicine medication reminder systems for older adults with heart failure', *J. Telemed. Telecare*, vol. 20, no. 6, pp. 293–299, Sep. 2014, doi: 10.1177/1357633X14541039.
- [131] V. S. Conn, T. M. Ruppap, M. Enriquez, P. S. Cooper, and K. C. Chan, 'Healthcare provider targeted interventions to improve medication adherence: systematic review and meta-analysis', *Int. J. Clin. Pract.*, vol. 69, no. 8, pp. 889–899, Aug. 2015, doi: 10.1111/ijcp.12632.
- [132] L. Xu *et al.*, 'Motivational communication skills to improve motivation and adherence in cardiovascular disease prevention: A narrative review', *Clin. Cardiol.*, vol. 46, no. 12, pp. 1474–1480, 2023, doi: 10.1002/clc.24128.
- [133] E. Y. Duffy *et al.*, 'Communication approaches to enhance patient motivation and adherence in cardiovascular disease prevention', *Clin. Cardiol.*, vol. 44, no. 9, pp. 1199–1207, Aug. 2021, doi: 10.1002/clc.23555.
- [134] S. B. Tavakoly Sany, F. Behzhad, G. Ferns, and N. Peyman, 'Communication skills training for physicians improves health literacy and medical outcomes among patients with hypertension: a randomized controlled trial', *BMC Health Serv. Res.*, vol. 20, no. 1, p. 60, Jan. 2020, doi: 10.1186/s12913-020-4901-8.

- [135] B. C. Wimmer *et al.*, 'Clinical Outcomes Associated with Medication Regimen Complexity in Older People: A Systematic Review', *J. Am. Geriatr. Soc.*, vol. 65, no. 4, pp. 747–753, Apr. 2017, doi: 10.1111/jgs.14682.
- [136] L. L. Pantuzza, M. das G. B. Ceccato, M. R. Silveira, L. M. R. Junqueira, and A. M. M. Reis, 'Association between medication regimen complexity and pharmacotherapy adherence: a systematic review', *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 73, no. 11, pp. 1475–1489, Nov. 2017, doi: 10.1007/s00228-017-2315-2.
- [137] M. H. Elnaem, N. A. Irwan, U. Abubakar, S. A. Syed Sulaiman, M. E. Elrggal, and E. Cheema, 'Impact of Medication Regimen Simplification on Medication Adherence and Clinical Outcomes in Patients with Long-Term Medical Conditions', *Patient Prefer. Adherence*, vol. 14, pp. 2135–2145, 2020, doi: 10.2147/PPA.S268499.
- [138] N. Naser, A. Durak–Nalbantic, N. Sabanovic-Bajramovic, and A. Karic, 'The Effectiveness of Eplerenone vs Spironolactone on Left Ventricular Systolic Function, Hospitalization and Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure–HFrEF', *Med. Arch.*, vol. 77, no. 2, pp. 105–111, Apr. 2023, doi: 10.5455/medarh.2023.77.105-111.
- [139] R. Khera *et al.*, 'Cost-Related Medication Nonadherence in Adults With Atherosclerotic Cardiovascular Disease in the United States, 2013 to 2017', *Circulation*, vol. 140, no. 25, pp. 2067–2075, Dec. 2019, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041974.
- [140] M. L. Maciejewski, J. F. Farley, J. Parker, and D. Wansink, 'Copayment Reductions Generate Greater Medication Adherence In Targeted Patients', *Health Aff. (Millwood)*, vol. 29, no. 11, pp. 2002–2008, Nov. 2010, doi: 10.1377/hlthaff.2010.0571.
- [141] P. Ponikowski *et al.*, '2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure', *Eur. Heart J.*, vol. 37, no. 27, pp. 2129–2200m, Jul. 2016, doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
- [142] M. Riley, D. B. Northridge, E. Henderson, C. F. Stanford, D. P. Nicholls, and H. J. Dargie, 'The use of an exponential protocol for bicycle and treadmill exercise testing in patients with chronic cardiac failure', *Eur. Heart J.*, vol. 13, no. 10, pp. 1363–1367, 1992, doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060067.

- [143] 'R: The R Project for Statistical Computing'. Accessed: Feb. 13, 2024. [Online]. Available: <https://www.r-project.org/>
- [144] H. Wickham, *ggplot2*. Springer New York, 2009. doi: 10.1007/978-0-387-98141-3.
- [145] Y. Benjamini and Y. Hochberg, 'Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing', *J. R. Stat. Soc. Ser. B Methodol.*, vol. 57, no. 1, pp. 289–300, 1995.
- [146] P. C. Bürkner, 'brms: An R package for Bayesian multilevel models using Stan', *J. Stat. Softw.*, vol. 80, pp. 1–28, Aug. 2017, doi: 10.18637/jss.v080.i01.
- [147] B. Carpenter *et al.*, 'Stan: A Probabilistic Programming Language', *J. Stat. Softw.*, vol. 76, pp. 1–32, Jan. 2017, doi: 10.18637/jss.v076.i01.
- [148] G. C. Oh and H.-J. Cho, 'Blood pressure and heart failure', *Clin. Hypertens.*, vol. 26, p. 1, Jan. 2020, doi: 10.1186/s40885-019-0132-x.
- [149] K. Gwet, 'Intrarater Reliability', in *Methods and Applications of Statistics in Clinical Trials*, vol. 2, 2008, pp. 473–485. doi: 10.1002/9780471462422.eoct631.
- [150] L. Evangelista, L. V. Doering, K. Dracup, C. Westlake, M. Hamilton, and G. C. Fonarow, 'Compliance behaviors of elderly patients with advanced heart failure.', *J. Cardiovasc. Nurs.*, vol. 18, no. 3, pp. 197–206; quiz 207–8.
- [151] P. Bohachick, L. E. Burke, S. Sereika, S. Murali, and J. Dunbar-Jacob, 'Adherence to angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy for heart failure.', *Prog. Cardiovasc. Nurs.*, vol. 17, no. 4, pp. 160–6, 2002.
- [152] I. Ekman and K. Swedberg, 'Patients' Persistence of Evidence-Based Treatment of Chronic Heart Failure', *Circulation*, vol. 116, no. 7, pp. 693–695, Aug. 2007, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.719492.
- [153] B. L. Van Wijk, O. H. Klungel, E. R. Heerdink, and A. de Boer, 'Rate and determinants of 10-year persistence with antihypertensive drugs', *J. Hypertens.*, vol. 23, no. 11, pp. 2101–2107, Nov. 2005, doi: 10.1097/01.hjh.0000187261.40190.2e.

- [154] L. E. Bautista, 'Predictors of persistence with antihypertensive therapy: Results from the NHANES', *Am. J. Hypertens.*, vol. 21, no. 2, pp. 183–188, Feb. 2008, doi: 10.1038/ajh.2007.33.
- [155] S. R. Hood *et al.*, 'Association Between Medication Adherence and the Outcomes of Heart Failure', *Pharmacother. J. Hum. Pharmacol. Drug Ther.*, vol. 38, no. 5, pp. 539–545, May 2018, doi: 10.1002/phar.2107.
- [156] M. Solar, R. Pelouch, V. Vorisek, V. Furmanova, and J. Ceral, 'Serum drug levels to diagnose non-adherence in acute decompensated heart failure', *Biomed. Pap.*, vol. 160, no. 2, pp. 244–247, Jun. 2016, doi: 10.5507/bp.2016.031.
- [157] S. Brinker *et al.*, 'Therapeutic Drug Monitoring Facilitates Blood Pressure Control in Resistant Hypertension', *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 63, no. 8, pp. 834–835, Mar. 2014, doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.067.
- [158] J. M. Testani, T. P. Cappola, C. M. Brensinger, R. P. Shannon, and S. E. Kimmel, 'Interaction between loop diuretic-associated mortality and blood urea nitrogen concentration in chronic heart failure.', *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 58, no. 4, pp. 375–82, Jul. 2011, doi: 10.1016/j.jacc.2011.01.052.
- [159] J. Václavík, R. Sedlák, J. Jarkovský, E. Kociánová, and M. Táborský, 'Effect of spironolactone in resistant arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (ASPIRANT-EXT).', *Medicine (Baltimore)*, vol. 93, no. 27, p. e162, Dec. 2014, doi: 10.1097/MD.0000000000000162.
- [160] R. Oosterom-Calo *et al.*, 'Determinants of adherence to heart failure medication: a systematic literature review', *Heart Fail. Rev.*, vol. 18, no. 4, pp. 409–427, Jul. 2013, doi: 10.1007/s10741-012-9321-3.
- [161] M. Komajda *et al.*, 'Physicians' guideline adherence is associated with long-term heart failure mortality in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry', *Eur. J. Heart Fail.*, vol. 21, no. 7, pp. 921–929, Jul. 2019, doi: 10.1002/ejhf.1459.

- [162] 'Overweight and obesity - BMI statistics'. Accessed: Nov. 03, 2023. [Online]. Available: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Overweight_and_obesity_-_BMI_statistics
- [163] N. R. Jones *et al.*, 'Body mass index and survival in people with heart failure', *Heart*, vol. 109, no. 20, pp. 1542–1549, Oct. 2023, doi: 10.1136/heartjnl-2023-322459.
- [164] S. Hoss, Y. Elizur, D. Luria, A. Keren, C. Lotan, and I. Gotsman, 'Serum Potassium Levels and Outcome in Patients With Chronic Heart Failure', *Am. J. Cardiol.*, vol. 118, no. 12, pp. 1868–1874, Dec. 2016, doi: 10.1016/j.amjcard.2016.08.078.
- [165] Z. A. Marcum, M. A. Sevick, and S. M. Handler, 'Medication nonadherence: a diagnosable and treatable medical condition.', *JAMA*, vol. 309, no. 20, pp. 2105–6, May 2013, doi: 10.1001/jama.2013.4638.
- [166] L. Jelínek *et al.*, 'Directly Measured Adherence to Treatment in Chronic Heart Failure: LEVEL-CHF Registry', *Am. J. Med. Sci.*, vol. 361, no. 4, pp. 491–498, Apr. 2021, doi: 10.1016/J.AMJMS.2020.12.004.
- [167] N. K. Choudhry *et al.*, 'Medication adherence and blood pressure control: A scientific statement from the american heart association', *Hypertension*, vol. 79, no. 1, pp. E1–E14, Jan. 2022, doi: 10.1161/HYP.000000000000203.
- [168] P. Gupta *et al.*, 'Biochemical Screening for Nonadherence Is Associated with Blood Pressure Reduction and Improvement in Adherence', *Hypertension*, vol. 70, no. 5, pp. 1042–1048, Nov. 2017, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09631.
- [169] H. Carel, 'Breathlessness: the rift between objective measurement and subjective experience', *Lancet Respir. Med.*, vol. 6, no. 5, pp. 332–333, May 2018, doi: 10.1016/S2213-2600(18)30106-1.
- [170] F. Y. Lim, J. Yap, F. Gao, L. L. Teo, C. S. P. Lam, and K. K. Yeo, 'Correlation of the New York Heart Association classification and the cardiopulmonary exercise test: A systematic review.', *Int. J. Cardiol.*, vol. 263, pp. 88–93, Jul. 2018, doi: 10.1016/j.ijcard.2018.04.021.
- [171] P. H. J. M. Dunselman *et al.*, 'Value of New York Heart Association classification, radionuclide ventriculography, and cardiopulmonary exercise tests for selection of patients

for congestive heart failure studies', *Am. Heart J.*, vol. 116, no. 6 PART 1, pp. 1475–1482, 1988, doi: 10.1016/0002-8703(88)90731-4.

[172] Genth S, Zotz R, Darius H, Treese N, Sigmund M, Hanrath P, Meyer J, 'Vergleich der NYHA-Klassifikation mit der kardiopulmonalen Funktion bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz [Comparison of NYHA classification with cardiopulmonary function in patients with chronic heart failure]', *Z Kardiol.*, vol. 1996, no. 85(6), pp. 428–34.

[173] B. B. Das, M. L. Young, J. Niu, L. E. Mendoza, K. C. Chan, and T. Roth, 'Relation Between New York Heart Association Functional Class and Objective Measures of Cardiopulmonary Exercise in Adults With Congenital Heart Disease', *Am. J. Cardiol.*, vol. 123, no. 11, pp. 1868–1873, Jun. 2019, doi: 10.1016/J.AMJCARD.2019.02.053.

[174] C. Bredy *et al.*, 'New York Heart Association (NYHA) classification in adults with congenital heart disease: relation to objective measures of exercise and outcome', *Eur. Heart J. Qual. Care Clin. Outcomes*, vol. 4, no. 1, pp. 51–58, Jan. 2018, doi: 10.1093/EHJQCCO/QCX031.

[175] M. Mohammed *et al.*, 'Poor Medication Adherence Is Associated With Worse Health Status In Heart Failure With Reduced Ejection Fraction', *J. Card. Fail.*, vol. 28, no. 5, Supplement, p. S119, Apr. 2022, doi: 10.1016/j.cardfail.2022.03.304.

[176] M. Burnier, 'Is There a Threshold for Medication Adherence? Lessons Learnt From Electronic Monitoring of Drug Adherence.', *Front. Pharmacol.*, vol. 9, p. 1540, 2018, doi: 10.3389/fphar.2018.01540.

[177] M. Komajda *et al.*, 'Physicians' adherence to guideline-recommended medications in heart failure with reduced ejection fraction: data from the QUALIFY global survey', *Eur. J. Heart Fail.*, vol. 18, no. 5, pp. 514–522, May 2016, doi: 10.1002/ejhf.510.

[178] M. Giezeman, M. Arne, and K. Theander, 'Adherence to guidelines in patients with chronic heart failure in primary health care.', *Scand. J. Prim. Health Care*, vol. 35, no. 4, pp. 336–343, Dec. 2017, doi: 10.1080/02813432.2017.1397253.

[179] G. Giamouzis *et al.*, 'Hospitalization Epidemic in Patients With Heart Failure: Risk Factors, Risk Prediction, Knowledge Gaps, and Future Directions', *J. Card. Fail.*, vol. 17, no. 1, pp. 54–75, Jan. 2011, doi: 10.1016/j.cardfail.2010.08.010.

[180] A. V. Ambardekar *et al.*, 'Characteristics and in-hospital outcomes for nonadherent patients with heart failure: Findings from Get With The Guidelines-Heart Failure (GWTG-HF)', *Am. Heart J.*, vol. 158, no. 4, pp. 644–652, Oct. 2009, doi: 10.1016/j.ahj.2009.07.034.

5 Zkratky

ACEi – Angiotensin Converting Enzyme inhibitor (inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu)

ALP – Alkaline Phosphatase

ALT – Alanine Aminotransferase

aPTT – Activated Partial Thromboplastin Time

ARNI – Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor (inhibitory angiotenzinového receptoru a neprilysinu)

AST – Aspartate Aminotransferase

AT1 – angiotensin 1

BB – beta-blockers (betablokátory)

BMI – body mass index

BNP – Brain Natriuretic Peptide

CRP – C-reactive Protein (C-reaktivní protein)

CRT – Cardiac resynchronizaiton therapy (srdeční resynchronizační terapii)

EFLK – Ejekční frakce levé komory

EKG – Elektrokardiografie

ESC – European Society of Cardiology (Evropská kardiologická společnost)

EU – Evropská unie

GGT – Gamma-glutamyl Transferase

HDL – High Density Lipoprotein

HFmrEF – Heart Failure with Mildly Reduced Ejection Fraction (srdeční selhání s lehce sníženou ejekční frakcí)

HFpEF – Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí)

HFrEF – Heart Failure with Reduced Ejection Fraction (srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí)

ICD – Implantable cardioverter-defibrillator (implantabilní kardioverter-defibrilátor)

KMP – Kardiomyopatie

LDL – Low Density Lipoprotein

LVAD – Left ventricle assist device (dlouhodobá levokomorová srdeční podpora)

MCS – Mechanical circulatory support (mechanická oběhová podpory)

MCV – Mean Cell Volume

MEMS – Medication event monitoring systém (elektronická monitorovací zařízení)

MET – Metabolický ekvivalent

MCH – Mean Cell Haemoglobin

MCHC – Mean Cell Haemoglobin Concentration

MPR – Medication possession ratio (poměr držení léků)

MPV – Mean Platelet Volume

MRA – Mineralocorticoid receptor antagonist (antagonisté mineralokortikoidních receptoru)

NT-proBNP – N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide

NYHA – New York Heart Association

PDS – Proportion of days covered (poměr počtu dnů pokrytých léky)

PLT – Platelet Count

PT – Prothrombin Time

RAAS – Renin-angiotenzin-aldosteronový systém

RDW – Red Cell Distribution Width

SD – Standard deviation (směrodatná odchylka)

SDL – Serum drug level (sérové hladiny léků)

SGLT2i – Inhibitory sodíkovo-glukózového kotransportéru 2

SPECT – Single Photon Emission Computed Tomography (jednofotonová emisní výpočetní tomografie)

TSH – Thyroid Stimulating Hormone

USA – Spojené státy americké

VO2 max – Maximální využití kyslíku tkáněmi

WHO – World Health Organization (Světová zdravotnická organizace)

6 Seznam tabulek a obrázků:

6.1 Tabulky:

Tabulka 1: Typické symptomy a známky srdečního selhání podle doporučených postupů léčby a diagnostiky srdečního selhání ESC z roku 2021

Tabulka 2: Nemoci vedoucí k syndromu srdečního selhání.

Tabulka 3: Srovnání odpovídajících stupňů klasifikace NYHA a Weberovy klasifikace

Tabulka 4: Další metody používané v diagnostice etiologie srdečního selhání kromě echokardiografie a EKG

Tabulka 5: Léky ovlivňující prognózu HFrEF s dávkováním dle guidelines ESC

Tabulka 6: Metody zjišťování adherence

Tabulka 7: Rozdělení intervencí ke zlepšení adherence k medikaci

Tabulka 8: Standardní kontrolní krevní testy

Tabulka 9: Lékové skupiny a jednotlivé účinné látky, které jsme analyzovali v roce 2018

Tabulka 10: Úplný seznam detekovatelných lékových skupin a jednotlivých látek v roce 2020

Tabulka 11: Podmínky MRM analýzy

Tabulka 12: Základní klinické a laboratorní charakteristiky pacientů (N = 274)

Tabulka 13: Adherence k léčbě v kohortě z roku 2018

Tabulka 14: Adherence k jednotlivým lékovým skupinám v roce 2018

Tabulka 15: Podíl pacientů v kohortě z roku 2018, kterým byly před měřením adherence předepsány doporučené skupiny léků na chronické srdeční selhání (N = 274).

Tabulka 16: Srovnání klinických a laboratorních parametrů adherentních a neadherentních pacientů

Tabulka 17: Model jednorozměrné logistické regrese pro věk pacientů

Tabulka 18: Hodnoty biochemických parametrů podle adherence u jednotlivých lékových skupin (průměr, ± směrodatná odchylka)

Tabulka 19: Úroveň adherence v různých funkčních třídách NYHA (p-hodnota 0,21)

Tabulka 20: Srovnání klinických a laboratorních parametrů kohort 2018 a 2020 a obou kohort dohromady. Pro srovnání kohort 2018 a 2020 jsou zobrazeny P-hodnoty.

Tabulka 21: Srovnání procentuálního zastoupení jednotlivých lékových skupin

Tabulka 22: Změny v adherenci u stejných pacientů zařazených v letech 2018 a 2020

Tabulka 23: Srovnání úrovní adherence k lékům mezi kohortami z let 2018 a 2020

Tabulka 24: Srovnání klinických a laboratorních parametrů adherentních a neadherentních pacientů.

Tabulka 25. Klinické charakteristiky pacientů. Údaje jsou N (%) nebo průměr (\pm směrodatná odchylka nebo interkvartilové rozpětí, kde je to vhodnější).

Tabulka 26. Procentuální zastoupení jednotlivých lékových skupin a odpovídající adherence

Tabulka 27: Modelové rozdíly v průměrném subjektivním NYHA mezi adherentními a neadherentními pacienty se stejnou maximální VO₂. Rozdíl 1 by znamenal průměrné zvýšení o jednu přechodnou třídu (např. z "1-2" na "2" nebo z "2-3" na "3"). CI - interval spolehlivosti (credible interval).

Tabulka 28: Shrnutí nejdůležitějšího aspektu shod jednotlivých parametrů modelu „Badhealth“

Tabulka 29: Numericky, stejné výsledky jako výše v obrázku 42

6.2 Obrázky

Obrázek 1. Diagnostický algoritmus srdečního selhání podle doporučených postupů léčby a diagnostiky srdečního selhání ESC z roku 2021

Obrázek 2: Různé metody detekce adherence ve vztahu pacient-lékař-farmaceut-laboratoř.

Obrázek 3: Komplexní struktura intervencí pro zlepšení dodržování medikace u pacientů se srdečním selháním

Obrázek 4: Schéma modelu strukturálních rovnic (structural equation modeling – SEM) „Badhealth“.

Obrázek 5: Graf adherence k medikaci v kohortě z roku 2018

Obrázek 6: Různé kombinace lékových skupin v kohortě z roku 2018

Obrázek 7: Různé kombinace lékových skupin v kohortě z roku 2020

Obrázek 8: Úrovně adherence k lékům v obou kohortách dohromady

Obrázek 9: Asociace věku a míry adherence k různým lékovým skupinám

Obrázek 10: Asociace pohlaví a míry adherence k různým lékovým skupinám

Obrázek 11: Asociace BMI a míry adherence k různým lékovým skupinám

Obrázek 12: Asociace NYHA tříd (včetně přechodných) a míry adherence k různým lékovým skupinám

Obrázek 13: Asociace systolického krevního tlaku a míry adherence k různým lékovým skupinám

Obrázek 14: Asociace diastolického krevního tlaku a míry adherence k různým lékovým skupinám

Obrázek 15: Asociace aktuální ejekční frakce levé komory a míry adherence k různým lékovým skupinám

Obrázek 16: Asociace nejnižší u pacienta zaznamenané ejekční frakce levé komory a míry adherence k různým lékovým skupinám

Obrázek 17: Asociace srdeční frekvence dle EKG a míry adherence k různým lékovým skupinám

Obrázek 18: Asociace hladiny sodíku a míry adherence k různým lékovým skupinám

Obrázek 19: Asociace hladiny chloridů a míry adherence k různým lékovým skupinám

Obrázek 20: Asociace hladiny draslíku a míry adherence k různým lékovým skupinám

Obrázek 21: Asociace hladiny močoviny a míry adherence k různým lékovým skupinám

Obrázek 22: Asociace hladiny kreatininu a míry adherence k různým lékovým skupinám

Obrázek 23: Asociace hladiny NT-proBNP a míry adherence k různým lékovým skupinám

Obrázek 24: Asociace úrovně glomerulární filtrace a míry adherence k různým lékovým skupinám

Obrázek 25: Asociace VO₂ max a míry adherence k různým lékovým skupinám

Obrázek 26: Asociace hladiny diabetu a míry adherence k různým lékovým skupinám

Obrázek 27. Subjektivní třída NYHA v porovnání s objektivním vrcholem VO₂. Každá tečka představuje pacienta

Obrázek 28: Podíly pacientů se shodující a neshodující se subjektivní NYHA a objektivní Weberovou funkční třídou na základě vrcholu VO₂

Obrázek 29: Průměrná subjektivní hodnota NYHA v závislosti na maximální VO₂ a adherenci.

Obrázek 30: Vizualizace korelace klinických parametrů v modelu "Badhealth".

Obrázek 31: Trend mezi latentní proměnnou „Badhealth“ a adherencí.

Obrázek 32: Asociace mezi proměnnou „Badhealth“ a třídami NYHA (včetně přechodných)

Obrázek 33: Vliv adherence k RAAS blokátorům a MRA na kalémii.

Obrázek 34: Vliv adherence k furosemidu a dalším diuretikům na kalémii

Obrázek 35: Vliv adherence k betablokátorům na srdeční frekvenci podle EKG

Obrázek 36: Vliv adherence k betablokátorům na srdeční frekvenci podle palpovaného pulsu

Obrázek 37: Vliv adherence k jednotlivým lékovým skupinám na systolický krevní tlak.

Obrázek 38: Vliv adherence k jednotlivým lékovým skupinám na diastolický krevní tlak

Obrázek 39: Souvislost přímo a nepřímo měřené adherence v rámci jednotlivých lékových skupin podle otázky Q1

Obrázek 40: Souvislost přímo a nepřímo měřené adherence v rámci jednotlivých lékových skupin podle otázky Q2

Obrázek 41: Souvislost přímo a nepřímo měřené adherence v rámci jednotlivých lékových skupin podle kompozitního skóre.

Obrázek 42: Předpokládaný rozdíl adherence u jednotlivých lékových skupin

7 Seznamy publikací

7.1 Seznam publikací k tématu disertační práce:

7.1.1 Články s IF (první autor)

JELÍNEK, Libor, Jan VÁCLAVÍK, Zdeněk RAMÍK, et al. **Directly Measured Adherence to Treatment in Chronic Heart Failure: LEVEL-CHF Registry.** *The American journal of the medical sciences.* 2021, 361(4), 491-498. ISSN 1538-2990. Dostupné z: doi:10.1016/j.amjms.2020.12.004

- (1.místo v soutěži České internistické společnosti o nejlepší původní práci autorů do 35 let v roce 2021)

- **Impact factor 3,461**

7.1.2 Články s IF (spoluautor)

VÍCHA, Marek, Tomáš SKÁLA, Libor JELÍNEK, et al. **Pharmacotherapy of diabetes mellitus in patients with heart failure - a nation-wide analysis of contemporary treatment.** *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia.* 2023, 167(2), 177-184. ISSN 1804-7521. Dostupné z: doi:10.5507/bp.2021.069

- **Impact factor 1,2**

7.1.3 Články bez IF (první autor)

Jelínek L, Modrák M, Ramík Z, et al. **Relationship between Functional Capacity and Medication Adherence in Heart Failure.** *Cor Vasa* 2023;65(Suppl. 3):37–43(1)

JELÍNEK, Libor a VÁCLAVÍK, Jan. **Mýty a fakta o ACE inhibitorech a jejich užití v léčbě a prevenci kardiovaskulárních onemocnění.** *Acta medicae,* 2017, roč. 6, č. 9, s. 33-36. ISSN: 1805-398X.

JELÍNEK, Libor a KUČERA, Dan. **Betablokátory v léčbě kardiovaskulárních onemocnění.** *Svět praktické medicíny,* 2022, roč. 2022, č. 3, s. 74-79. ISSN: 2694-8516.

7.1.4 Články bez IF (spoluautor)

PAVLŮ, Luděk, Marek VÍCHA, Libor JELÍNEK, Miloš TÁBORSKÝ a Jana PETŘKOVÁ. **Dlouhodobá mechanická srdeční podpora v terapii chronického srdečního selhání - reálná praxe.** *Vnitřní lékařství.* 2021, 67(8). ISSN 0042-773X.

7.1.5 Kongresové prezentace s abstraktem (jen první autor)

Rozdíl mezi subjektivní a objektivní NYHA třídou a jeho závislost na adherenci k léčbě

Jelínek L., Modrák M., Pavlů L., Kvapil T., Václavík J.

XXXVIII. konference České společnosti pro hypertenzi 1.10.2021

Vztah mezi objektivním a subjektivním hodnocením funkční kapacity u pacientů s chronickým srdečním selháním a jeho závislost na adherenci k léčbě.

Jelínek L., Modrák M., Ramík Z., Pavlů L., Kvapil T., Vácha J., Václavík J., Sovová E.

Výroční sjezd mladých internistů 2.6.2022

Úroveň titrace léků srdečního selhání v klinické praxi

L. Jelínek, J. Václavík

Výroční sjezd české internistické společnosti 20.11. 2019

Rozdíly v populaci adherentních a neadherentních pacientů s chronickým srdečním selháním dle sérového měření hladin léků, výsledky registru LEVEL-CHF

L. Jelínek, J. Václavík, Z. Ramík, L. Pavlů, K. Benešová, J. Jarkovský, E. Kociánová, M. Lazárová, T. Kvapil, J. Pyszko, H. Janečková, J. Spurná, M. Táborský

Výroční sjezd české společnosti pro Hypertenzi Mikulov 4. 10. 2019

Adherence k léčbě chronického srdečního selhání: registr LEVEL-CHF

Jelínek L., Václavík J., Ramík Z., Pavlů L., Benešová K., Jarkovský J., Kamasová M.1, Kociánová E., Lazárová M., Pyszko J., Janečková H., Tomková J., Táborský M.

Sjezd mladých internistů 7.6. 2019

Adherence k léčbě chronického srdečního selhání: časně výsledky registru LEVEL-CHF

L. Jelínek, J. Václavík, Z. ramík, L. Pavlů, K. Benešová, J. Jarkovský, M. Kamasová, E. Kociánová, M. Lazárová, J. Pyszko, M. Táborský

Výroční sjezd české internistické společnosti 20.9. 2018

Adherence k léčbě chronického srdečního selhání: časně výsledky registru LEVEL-CHF

L. Jelínek, J. Václavík, Z. ramík, L. Pavlů, K. Benešová, J. Jarkovský, M. Kamasová, E. Kociánová, M. Lazárová, J. Pyszko, M. Táborský

Výroční sjezd české společnosti pro Hypertenzi Český Krumlov 20.10. 2018

Adherence to Treatment of Chronic Heart Failure: First Results of the LEVELCHF Registry

Libor Jelínek, Jan Vaclavik, Zdenek, Monika Kamasova, Eva Kocianova, Marie Lazarova, Jan Pyszko, Milos Taborsky

3RD PRAGUE EUROPEAN DAYS OF INTERNAL MEDICINE, MAY 31 – JUNE 1, 2018 - 31.5.2018

ROZDÍL MEZI SUBJEKTIVNÍ A OBJEKTIVNÍ ZÁTĚŽOVOU KAPACITOU PACIENTŮ SE SRDEČNÍM SELHÁNÍM A JEHO ZÁVISLOST NA ADHERENCI K MEDIKACI

L. Jelínek, M. Modrák, L. Pavlů, J. Václavík, E. Kociánová, M. Kamasová, T. Kvapil, M. Táborský

XXX. výroční sjezd ČKS

ADHERENCE K LÉČBĚ CHRONICKÉHO SRDEČNÍHO SELHÁNÍ: REGISTR LEVEL-CHF

L. Jelínek, J. Václavík, Z. Ramík, M. Kamasová, E. Kociánová, M. Lazárová, J. Pyszko, K. Benešová, J. Jarkovský, M. Táborský

XXVII. výroční sjezd ČKS

ÚROVEŇ TITRACE LÉKŮ SRDEČNÍHO SELHÁNÍ V KLINICKÉ PRAXI

L. Jelínek, J. Václavík, L. Pavlů, Z. Ramík, M. Lazárová, E. Kociánová, K. Vykoupil, J. Pyszko, M. Táborský

Výroční sjezd české kardiologické společnosti 25.9.2020

7.2 Publikace mimo téma disertační práce

7.2.1 Články s IF (spoluautor)

JIRAVSKA GODULA, Bogna; JIRAVSKY, Otakar; PESOVA, Petra; JELINEK, Libor; SOVOVA, Marketa et al. **Preparticipation Screening of Athletes: The Prevalence of Positive Family History**. *Journal of cardiovascular development and disease*, 2023, roč. 10, č. 4. ISSN: 2308-3425. Číslo grantové zprávy: 10.3390/jcdd10040183; IGA LF 2022 027DOI: <https://doi.org/10.3390/jcdd10040183>; IGA LF 2022 027.

- Impact factor 2,4

SOVA, Milan, Eliska SOVOVA, Jaromir OZANA, Katarina MORAVCOVA, Marketa SOVOVA, Libor JELINEK, Jan MIZERA a Samuel GENZOR. **Post-COVID Syndrome and Cardiorespiratory Fitness-26-Month Experience of Single Center**. *Life (Basel, Switzerland)*. 2023, 13(3). ISSN 2075-1729.

- Impact factor 3,2

Štěpánek L, Nakládalová M, Sovová E, Štěpánek L, Boriková A, Sovová M, Moravcová K, Ožana J, Jelínek L. **COVID-19 reduces cardiorespiratory fitness even months after a mild to moderate acute phase: a retrospective cohort study**. *Infect Dis (Lond)*. 2023 Oct;55(10):684-693. doi: 10.1080/23744235.2023.2228408. Epub 2023 Jul 3. PMID: 37395125.

- Impact factor 5,8

Pesova, P.; Jiravska Godula, B.; Jiravsky, O.; Jelinek, L.; Sovova, M.; Moravcova, K.; Ozana, J.; Gajdusek, L.; Miklik, R.; Sknouril, L.; et al. **Exercise-Induced Blood Pressure Dynamics: Insights from the General Population and the Athletic Cohort**. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2023, 10, 480. <https://doi.org/10.3390/jcdd10120480>

- Impact factor 2,4

7.2.2 Články bez IF (první autor)

JELÍNEK, Libor a RAMÍK, Zdeněk. **Kardiovaskulární prevence v roce 2023.** *Practicus (Praha)*, 2023, roč. 22, č. 3, s. 18-21. ISSN: 1213-8711.

JELÍNEK, Libor. **Antihypertenziva a jejich kombinace.** *Acta medicae*, 2019, roč. 8, č. 12, s. 33-35. ISSN: 1805-398X.

JELÍNEK, Libor a Jan VÁCLAVÍK. **Kdy odeslat hypertonika do centra pro hypertenzi?** *Svět praktické medicíny*. 2022, **2022**(2), 65-69. ISSN 2694-8516.

JELÍNEK, Libor a VÁCLAVÍK, Jan. **Kombinační léčba hypertenze a dyslipidemie u diabetiků.** *Profi medicína*, 2022, roč. 7, č. 15, s. 15-19. ISSN: 2571-2527.

JELÍNEK, Libor a VÁCLAVÍK, Jan. **Kardiovaskulární riziko a jeho management se zaměřením na diabetiky 2. typu a nové guidelines.** *Profi Medicína, Speciál kardiabetes 2019*, ISSN: 2571-2527.

JELÍNEK, Libor a Jan VÁCLAVÍK. **Léčba hypertenze u pacientů s komorbiditami.** *Farmakoterapie*. 2022, **18**(1), 89-94. ISSN 1801-1209.

JELÍNEK, Libor a Jan VÁCLAVÍK. **Léčba arteriální hypertenze u starších osob.** *Kardiologická revue – Interní medicína*. 2018, **20**(1), 17-21. ISSN 2336-288x.

Jelínek L., Sovová M., Sovová E., Moravcová K., Ožana J.: **Nekonečný příběh**

Medicina Sportiva Bohemica & Slovaca 2023 vol. 32, no. 1-3, (31-4) ISSN 2695-057X

7.2.3 Články bez IF (spoluautor)

SOVOVÁ, Markéta, Eliška SOVOVÁ, Katarína MORAVCOVÁ, Jaromír OŽANA a Libor JELÍNEK. **Jak může rodinná rivalita zachránit otce rodiny.** *Practicus*. 2023, 22(5), 17-19. ISSN 1213-8711.

PAVLŮ, Luděk, Marek VÍCHA, Libor JELÍNEK, Miloš TÁBORSKÝ a Jana PETŘKOVÁ. **Dlouhodobá mechanická srdeční podpora v terapii chronického srdečního selhání – reálná praxe.** *Vnitřní lékařství*. 2021, 67(8). ISSN 0042-773X.

Heinc, P., Hudec, Š., Aiglová, R., ...Jelínek, L., Rec, L. **Management of asymptomatic arrhythmias – A shortened and commented consensus document of the european heart rhythm association (EHRA) | Management pacientů s asymptomatickými arytmiemi – Zkrácený a komentovaný konsenzus evropské asociace pro srdeční rytmus (EHRA)**
Kardiologicka Revue, 2019, 21(4), pp. 199–208. ISSN 2336-288x

7.2.4 Kongresové prezentace s abstraktem (jen první autor)

Prevalence arteriální hypertenze u dospělých výkonnostních sportovců

L. Jelínek, K. Moravcová, J. Ožana, M. Sovová, J. Václavík, E. Sovová

XXIX. kongres České internistické společnosti ČLS JEP 6.11.2022

Fenotypy arteriální hypertenze u dospělých výkonnostních sportovců

L. Jelínek, K. Moravcová, J. Ožana, M. Sovová, J. Václavík, E. Sovová

XXXIX. KONFERENCE ČESKÉ SPOLEČNOSTI PRO HYPERTENZI 3.11.2022

- 2. místo v soutěži o nejlepší prezentaci autora z ČR na XXXIX. Výročním sjezdu mladých internistů, Martin, Slovensko, 2022

Změny v klinických charakteristikách sportující populace před a během pandemie covid-19 v České republice

L. Jelínek, K. Moravcová, J. Ožana, M. Sovová, O. Jiravský, B. Jiravská-Godula, P. Pešová, J. Václavík, E. Sovová

Sjezd české společnosti tělovýchovného lékařství 3.11.2022

Arteriální hypertenze a reakce krevního tlaku na zátěž u sportovců

Jelínek L., Moravcová K., Ožana J., Sovová M., Václavík J., Jiravský O., Jiravská-Godula B., Pešová P., Puškašová K., Sovová E.

Výroční sjezd mladých internistů 1.6.2023

Bolesti na hrudi u mladé kojící ženy

L. Jelínek

Sjezd mladých internistů 2017

Dlouhodobé nežádoucí účinky spironolaktonu v populaci rezistentních hypertoniků.

Jelínek L., Vykoupil K., Flašík J., Kamasová M., Kociánová E., Václavík J.

XXXVII. DNI MLADÝCH INTERNISTOV 7.6.2018

ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE A REAKCE KREVNIHO TLAKU NA ZÁTĚŽ U SPORTOVců

L. Jelínek, K. Moravcová, J. Ožana, M. Sovová, J. Václavík, B. Jiravská-Godula, O. Jiravský, P. Pešová, K. Puškašová, E. Sovová

XXXI. výroční sjezd ČKS

STENÓZA RENÁLNÍ TEPNY U MLADÉ PACIENTKY S ARTERIÁLNÍ HYPERTENZÍ

L. Jelínek, M. Táborský

XXIX. výroční sjezd ČKS

INFARKT MYOKARDU NÁSLEDKEM SPASMU KORONÁRNÍ ARTERIE PO UŽITÍ ANOREKTIKA FENTERMINU

L. Jelínek, Z. Jelínek, D. Richter, K. Vykoupil, M. Táborský

XXV. výroční sjezd ČKS

ASYMPTOMATICKÉ KOMOROVÉ TACHYKARDIE U MLADÉ PACIENTKY

L. Jelínek, Z. Jelínek, M. Táborský (Olomouc, Hranice)

XXVI. výroční sjezd ČKS

7.2.5 Přednášky na celoborových seminářích

Jaké údaje o hypertenzi nám poskytuje naše databáze „Olomouc-Třinec“, HYPERTENZE a SPORT, Olomouc 28.11.2023

Nekonečný příběh, Srdce a sport, Olomouc, 19.4.2023

Doporučení postupy ESH/ESC – hypertenze, Kardiologická Roadshow FNOL 2018, (Hranice 20.11. a Šumperk 4.12.)

Doporučení postupy ESH/ESC – dyslipidémie, Kardiologická Roadshow FNOL 2019, (Vyškov 26. 9. a Svitavy 17. 10)

Pacient po infarktu myokardu, včera, dnes a zítra, Hranice, 12. 2. 2020

Kazuistika, která změnila můj medicínský život, Luklův kardiologický den 2019, Olomouc, 1.10.2019

Realita adherence pacientů k antihypertenzní léčbě, Luklův kardiovaskulární den 2021, Olomouc, 12.10.2021

Klimatické změny jsou příčinou Infarktu myokardu, Výroční sjezd české kardiologické společnosti, 18.9.2020, Výroční sjezd české kardiologické společnosti, 11.5.2022