



Lékařská
fakulta

Univerzita Palackého
v Olomouci

MUDr. Eva Kociánová

**Závislost vybraných klinických a laboratorních parametrů
na sérových hladinách antihypertenziv
a jejich význam v hodnocení adherence**

disertační práce

školitel: Prof. MUDr. Jan Václavík, Ph.D., FESC

datum vypracování práce: 21. 12. 2020

korespondence: MUDr. Eva Kociánová, I. interní klinika – kardiologická

I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

eva.kocianova@fnol.cz

<https://orcid.org/0000-0003-2183-957X>

Prohlašuji, že jsem předkládanou disertační práci vypracovala samostatně, že všechny použité zdroje byly řádně uvedeny a že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

autorka disertace

V Olomouci dne _____

ABSTRAKT

Jméno a příjmení autora: MUDr. Eva Kociánová

Název disertační práce: Závislost vybraných klinických a laboratorních parametrů na sérových hladinách antihypertenziv a jejich význam v hodnocení adherence

Obor: Vnitřní nemoci

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

Pracoviště: I. interní klinika – kardiologická, Fakultní nemocnice Olomouc

Přednosta kliniky: prof. MUDr. Miloš Táborský, MBA FESC FACC, CSc.

Rok obhajoby disertační práce: 2021

Úvod:

Non-adherence je častá příčina neuspokojivé kompenzace krevního tlaku v populaci. U neadherentních pacientů lze předpokládat přítomnost těžšího orgánového poškození. Cílem práce bylo zhodnotit vztah non-adherence prokázané analýzou sérových hladin antihypertenziv s dostupnými klinickými markery orgánového poškození – hmotností levé komory (LVM) a albuminurií, a dále zhodnotit vztah adherence k terapii betablokátozem a tepové frekvence při klinickém vyšetření.

Populace a metody:

Provedli jsme retrospektivní analýzu 970 ambulantních kontrol u 442 pacientů, kteří byli referováni pro pravděpodobně rezistentní arteriální hypertenzi do Centra pro léčbu hypertenze. Se sérovými hladinami antihypertenziv jsme korelovali indexovanou hmotnost levé komory (LV mass index, LVMI) měřenou echokardiograficky a albuminurii vyjádřenou poměrem albumin/kreatinin (ACR) v ranní moči. Se sérovými hladinami užívaných betablokátorů jsme korelovali tepovou frekvenci při vyšetření v ordinaci.

Výsledky:

Non-adherence v našem souboru byla zjištěna u 28,2 % pacientů. Průměrná míra adherence byla 82,8 %. Neadherentní pacienti byli signifikantně mladší, měli vyšší systolický tlak, vyšší tepovou frekvenci a užívali více antihypertenziv. Průměrná hodnota LVMI

u adherentních vs. neadherentních pacientů byla 106 g/m² (IQR 88; 130) vs. 89 g/m² (IQR 98; 138), p=0,019. U diabetiků byl vyšší průměrný LVMI než u nediabetiků, 114 g/m² (96; 131) vs. 106 g/m² (87; 130), p=0,016.

Diabetici měli významně vyšší ACR (0,9 mg/mmol, IQR 0,0; 8,0) než pacienti bez diabetu (0,3 mg/mmol, IQR 0,0; 1,1), p<0,001. U diabetických adherentních versus neadherentních pacientů byl rozdíl ACR 0,9 vs. 1,0 mg/mmol, p=0,819. U pacientů bez diabetu bylo střední ACR 0,3 mg/mmol (IQR 0,0; 1,0) u adherentních vs 0,4 mg/mmol (IQR 0,0; 1,7) u neadherentních, p=0,03. Signifikantně vyšší albuminurie byla přítomná u pacientů neadherentních k indapamidu a amlodipinu, tento efekt nebyl závislý na výši krevního tlaku.

U pacientů neadherentních k předepsanému betablokátoru byla tepová frekvence v ordinaci významně vyšší – 80,0 (58,0; 108,0) než u adherentních – 65,0 (54,0; 84,0) tepů za minutu, p<0,001. Pomocí analýzy ROC (Receiver operating characteristics) jsme stanovili hranici tepové frekvence pro non-adherenci $\geq 75,5$ tepů/min při měření v ordinaci, která identifikuje non-adherenci s 62,5% senzitivitou a 86,8% specificitou, plocha pod křivkou (AUC ROC) byla 0,802 (p<0,001). Denní průměr tepové frekvence derivované z 24hodinového ambulantního monitorování krevního tlaku (ABPM) $\geq 77,5$ tepů za minutu měl 46,0% senzitivitu a 87,5% specificitu v predikci non-adherence. Plocha pod křivkou (AUC ROC) byla 0,700 (p<0,001). V oddělené analýze pro jednotlivé druhy betablokátorů jsme našli rozdílné hraniční tepové frekvence. Nejnížší cut-off byl definován pro bisoprolol ($\geq 68,5$ tepů/min, p<0,001), nejvyšší pro nebivolol ($\geq 81,5$ tepů/min, p<0,185).

Závěr:

Tepová frekvence v ordinaci $\geq 75,5$ tepů/min je pro pacienty s předepsaným betablokátozem jednoduchým a senzitivním ukazatelem non-adherence, která může být rutinně používána k rychlé orientaci ve statusu adherence při každé klinické kontrole. U non-adherentních pacientů jsme prokázali těžší hypertenzní orgánové poškození (HMOD) než u pacientů adherentních k antihypertenzní léčbě. Překryv hodnot albuminurie i LV mass je ale v obou skupinách velký a jejich hodnoty jsou významně ovlivněny přítomností dalších faktorů, např. diabetes mellitus. Sledované parametry HMOD proto nemohou být použity jako solitární metoda k posouzení non-adherence, nicméně mohou odhalit pacienty s horší

dlouhodobou kompenzací krevního tlaku, horší prognózou a větším rizikem lékové nespolupráce, na které je třeba se zvláště zaměřit s další diagnostikou a intervencí možné non-adherence.

Klíčová slova:

index hmotnosti levé komory, LVMI, albuminurie, tepová frekvence, sérové hladiny antihypertenziv, rezistentní hypertenze

SUMMARY

Name and Surname: MUDr. Eva Kociánová

Title of the doctoral thesis: Dependence of selected clinical and laboratory parameters on serum antihypertensive levels and their relevance in the assessment of adherence

Branch of doctoral study: Vnitřní nemoci

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

Department of Internal Medicine I – Cardiology, Olomouc University Hospital

Head of Department: prof. MUDr. Miloš Táborský, MBA FESC FACC, CSc.

The year of presentation: 2021

Background:

Non-adherence is a common cause of unsatisfactory blood pressure compensation in the population. For non-adherent patients, the presence of more severe organ damage can be assumed. The aim of the work was to assess the non-adherence relationship demonstrated by serum antihypertensive levels analysis with available clinical markers of organ damage – left ventricular mass (LV mass) and albuminuria, and to further assess the relationship of adherence to beta-blocker therapy and heart rate on clinical examination.

Population and methods:

We performed a retrospective analysis of 970 outpatient visits in 442 patients who were referred for apparently resistant arterial hypertension to the Hypertension Excellence Centre. We correlated the left ventricular mass index (LV mass index, LVMI) measured echocardiographically and albuminuria expressed by the albumin/creatinine ratio (ACR) in morning urine with serum levels of antihypertensive drugs. We correlated heart rate measured during examination in the office with serum levels of prescribed beta-blockers.

Results:

Non-adherence in our population was 28.2% of patients. The average adherence rate was 82.8%. Non-adherent patients were significantly younger, had higher systolic blood pressure, higher heart rate, and used more antihypertensives. The average LVMI in adherent

vs. non-adherent patients was 106 g/m² (IQR 88; 130) vs. 89 g/m² (IQR 98; 138), p=0.019. Diabetics had a higher average LVMI than non-diabetics, 114 g/m² (96; 131) vs. 106 g/m² (87; 130), p=0.016.

Patients with diabetes were more likely to have an elevated LV mass index (106 out of 168 screenings, 63.1%) compared to non-diabetic patients (74 out of 159 screenings, 46.5%), p=0.003.

Diabetics had a significantly higher ACR (0.9 mg/mmol, IQR 0.0, 8.0) than patients without diabetes (0.3 mg/mmol, IQR 0.0, 1.1), p<0.001. For diabetic adherent versus non-adherent patients, the difference in ACR was 0.9 vs. 1.0 mg/mmol, p=0.819. In patients without diabetes, the mean ACR was 0.3 mg/mmol (IQR 0.0; 1.0) for adherents vs. 0.4 mg/mmol (IQR 0.0; 1.7) for non-adherents, p=0.03. Significantly higher albuminuria was present in patients non-adherent to indapamide and amlodipine, the effect not dependent on blood pressure levels.

Office heart rate was significantly higher in patients not taking prescribed beta-blocker than in the adherent ones 80.0 (58.0; 108.0) versus 65.0 (54.0; 84.0) beats per minute, p<0.001. Using ROC (Receiver Operating Characteristics) analysis, we determined the heart rate threshold for non-adherence ≥ 75.5 bpm as measured in the office, which identifies non-adherence with 62.5% sensitivity and 86.8% specificity, the area under the curve (AUC ROC) was 0.802 (p<0.001). The mean heart rate in daytime derived from 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) ≥ 77.5 beats per minute had 46.0% sensitivity and 87.5% specificity in non-adherence prediction. The area under the curve (AUC ROC) was 0.700 (p<0.001).

In a separate analysis for the different types of beta-blockers, we found different borderline heart rates. The lowest cut-off was defined for bisoprolol (≥ 68.5 bpm, p<0.001), the highest for nebivolol (≥ 81.5 bpm, p<0.185).

Conclusion:

The office heart rate ≥ 75.5 bpm is an easy and sensitive marker of non-adherence for patients prescribed with beta-blocker, which can be routinely used to rapidly navigate adherence status at each clinical check. We have shown more severe hypertension organ damage (HMOD) in non-adherent patients than in patients adherent to antihypertensive

therapy. However, the overlap in both albuminuria and LV mass values is large and their values are significantly affected by the presence of other factors, e.g. diabetes mellitus. Therefore, the HMOD parameters monitored cannot be used as a solitary method to assess non-adherence, however they may detect patients with poorer long-term blood pressure compensation, poorer prognosis and greater risk of drug non-cooperation. These patients should be specifically addressed with further diagnosis and intervention of possible non-adherence.

Keywords:

left ventricular mass index, LVMI, albuminuria, heart rate, serum levels of antihypertensives, resistant hypertension

OBSAH

1 ÚVOD	11
2 LITERÁRNÍ PŘEHLED	13
2.1 Arteriální hypertenze jako reverzibilní rizikový faktor kardiovaskulární morbidity a mortality	13
2.2 Současné možnosti léčby hypertenze	15
2.3 Rezistentní hypertenze, její příčiny a diagnostika	16
2.3.1 Metodické chyby v diagnostice	18
2.3.1.1 Auskultační a oscilometrické měření krevního tlaku v ordinaci (Office Blood Pressure – OBPM)	18
2.3.1.2 Automatické měření krevního tlaku v ordinaci (AOBP)	19
2.3.1.3 Měření tlaku mimo ordinaci	20
2.4 Nevhodně zvolená kombinace a nedostatečně intenzivní léčba	23
2.5 Nepoznaná sekundární etiologie hypertenze	26
2.6 Léky a substance zvyšující krevní tlak	28
2.7 Non-adherence jak příčina pseudorezistentní hypertenze	29
2.8 Možnosti zlepšení adherence	30
2.8.1 Zjednodušení léčebného schématu, využití fixních kombinací	30
2.8.2 Zapojení pacienta	31
2.8.3 Měření hladin antihypertenziv jako terapie non-adherence	32
2.9 Možnosti detekce non-adherence	32
2.9.1 Nepřímé metody detekce non-adherence	33
2.9.2 Přímé metody hodnocení non-adherence	35
3 ORGÁNOVÉ POŠKOZENÍ U HYPERTENZE	39
3.1 Poškození srdce u hypertenze	40
3.2 Poškození ledvin u hypertenze	41
3.3 Hodnocení albuminurie u pacientů s hypertenzí a diabetem	42
3.4 Hodnocení hypertrofie levé komory srdeční u pacientů s hypertenzí a diabetem	44
4 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	45

4.1 Cíl práce a hypotéza	45
4.2 Populace	46
4.3 Metody	47
4.3.1 Klinické vyšetření a anamnéza	47
4.3.2 Krevní test	47
4.3.3 Hodnocení adherence	49
4.3.4 Statistická analýza	49
4.3.5 Hodnocení albuminurie a LV mass	49
4.4 Výsledky	50
4.4.1 Hodnocení adherence	50
4.4.2 Hodnocení LV mass	55
4.4.3 Hodnocení albuminurie	58
4.4.4 Hodnocení tepové frekvence	70
4.4.5 Variabilita non-adherence	82
5 DISKUSE	83
6 ZÁVĚR	89
7 PODĚKOVÁNÍ	91
8 SEZNAM ZKRATEK	93
9 SEZNAM TABULEK	97
10 SEZNAM OBRÁZKŮ	99
11 LITERATURA	101
12 PŘEHLED PUBLIKAČNÍ AKTIVITY	113

1 ÚVOD

Nedostatečná adherence pacientů k léčbě je jedna z nejrobustnějších příčin neúspěchu na poli léčby arteriální hypertenze. Vzhledem k tomu, že hypertenze je většinou bezpříznaková, léčba celoživotní a obvykle kombinovaná více preparáty, míra non-adherence je v populaci léčených pacientů vysoká. Identifikace neadherentních pacientů je jedním z nových úkolů pro všechny lékaře pečující o hypertoniky, pro který zatím nebylo nalezeno ideální řešení. Non-adherence přitom komplikuje péči o pacienty s hypertenzí a prokazatelně koreluje s rizikem kardiovaskulárních příhod. [1]

Přímý průkaz non-adherence pomocí sérových hladin antihypertenziv je uznáván jako zlatý standard, nicméně se pojí s četnými nevýhodami. Není dostupný pro většinu pacientů v každodenní péči, a také má nezanedbatelnou ekonomickou náročnost. Z tohoto důvodu by tato metoda měla zůstat rezervovaná pro výzkumné účely a pro pacienty s nejvyšším rizikem non-adherence. Trvajícím výzkumným úkolem je potom nalezení dostupnějších a levnějších nepřímých parametrů, které pomohou vymezit populaci v nejvyšším riziku. Optimální metoda a doporučené postupy skríninku non-adherence stále chybí.

Cílem této práce je ověřit míru korelace tří běžně užívaných markerů, LV mass, albuminurie a tepové frekvence, s adherencí prokázanou přítomností sérové hladiny léčiva. Všechny tři parametry se ve zvýšené míře vyskytují u pacientů s horší kompenzací krevního tlaku, a tedy předpokládáme, že by měly být vyšší i u pacientů neadherentních. Sekundárním cílem práce je zmapovat současný stav non-adherence k léčbě mezi pacienty vyšetřeny v Hypertension Excellence Centre ve Fakultní nemocnici Olomouc.

2 LITERÁRNÍ PŘEHLED

2.1 Arteriální hypertenze jako reverzibilní rizikový faktor kardiovaskulární morbidity a mortality

Kardiovaskulární nemoci jsou celosvětově vedoucí příčinou úmrtí. Na kardiovaskulární komplikace umírá polovina žen a dva z pěti mužů. [2] Hypertenze je nejčastější, avšak preventabilní rizikový faktor kardiovaskulárních komplikací. [3] Klasifikace hypertenze je uvedena v tabulce 1.

Tabulka 1 – Klasifikace hypertenze

Kategorie krevního tlaku (TK)	Systolický TK (mmHg)		Diastolický TK (mmHg)
Optimální	<120	a	<80
Normální	120–129	a/nebo	80–84
Vysoký normální	130–139	a/nebo	85–89
Hypertenze 1. stupně	140–159	a/nebo	90–99
Hypertenze 2. stupně	160–179	a/nebo	100–109
Hypertenze 3. stupně	≥ 180	a/nebo	≥ 110
Izolovaná systolická hypertenze	≥ 140	a	<90

Těžiště posledních evropských doporučení spočívá v časném zahájení antihypertenzní léčby u rizikových skupin, rychlém dosažení cílového krevního tlaku za pomoci použití fixních kombinací antihypertenziv a maximálním ovlivnění kardiovaskulárního rizika jednotlivce.

Samotným cílem léčby hypertenze je předejít vaskulárnímu poškození, což je na základě dostupné evidence dosažitelné snížením krevního tlaku pod 140/90 u všech osob, přičemž většina pacientů s výjimkou starších fragilních nemocných profituje z ještě přísnější kontroly krevního tlaku s předpokládanou ideální hodnotou mezi 120–130 mmHg

systolického a 70–80 mmHg diastolického krevního tlaku. [1] Snížení krevního tlaku farmakoterapií prokazatelně snižuje riziko ischemické choroby srdeční, cévní mozkové příhody a také mortalitu. [4] Velké klinické studie shodně prokázaly významné snížení rizika těchto komplikací vlivem antihypertenzní medikace, a to v celém spektru od lehké po těžkou hypertenzi, včetně hypertenze starších osob i izolované systolické hypertenze. [1] Doporučuje se neprodlená léčba pacientů s hypertenzí 2. a 3. stupně a rizikových pacientů s hypertenzí 1. stupně, což jsou pacienti s vysokým nebo velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem, ischemickou chorobou srdeční, chronickou renální insuficiencí nebo průkazem hypertenzí mediovaného orgánového poškození (hypertenison mediated organ damage = HMOD). Dokonce i u pacientů s vysokým normálním krevním tlakem a velmi vysokým KV rizikem je ke zvážení zahájení snižování krevního tlaku farmakologicky, neboť z takového postupu profitují.

Pohled na cílové hodnoty systolického krevního tlaku (TKs) rozvířila randomizovaná klinická studie z r. 2015, která 9361 jedinců starších 50 let s TKs > 130 mmHg, s vysokým kardiovaskulárním rizikem, ale bez předchozí CMP a diabetu, rozdělila do standardní větve s cílovou hodnotou systolického tlaku krve < 140 mmHg a intenzivně léčené větve s cílovou hodnotou < 120 mmHg. Studie byla ukončena předčasně po 3,26 letech, neboť intenzivně léčená skupina měla o 25 % nižší relativní riziko kardiovaskulárních příhod a o 27 % nižší riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin. [5] Stanovisko Evropské společnosti pro hypertenzi (ESH) k výsledku tohoto hodnocení je zdrženlivé zvláště z důvodu nestandardního měření krevního tlaku automatickou metodou, pro kterou nejsou jasně stanovené cut-off hodnoty ani korelace s běžně užívanou metodou měření krevního tlaku v ordinaci (OBP). V tomto pojednání však tato studie nabývá důležitosti průkazem efektivity časného zásahu do rozvoje orgánového poškození u intenzivně léčené skupiny s následným snížením kardiovaskulárních příhod.

2.2 Současné možnosti léčby hypertenze

V současné době máme při zahájení antihypertenzní léčby k dispozici pět základních skupin léčiv – diuretika, betablokátory (BB), inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI), antagonisty receptorů AT1 pro angiotenzin II (AT1-blokátory, AT1-B, sartany) a blokátory kalciových kanálů (BKK). K dosažení účinné kontroly hypertenze je ovšem třeba až u 80 % pacientů podávat dva a více antihypertenzních léků.

V rozsáhlé metaanalýze 42 klinických studií bylo prokázáno, že zdvojnásobení dávky léku užitého v monoterapii je až 5x méně účinné a vede častěji k výskytu nežádoucích účinků než přidání dalšího léku jiné skupiny. [6] Tento poznatek je poměrně logický, uvědomíme-li si složitost regulačních mechanismů krevního tlaku a odlišné cesty působení jednotlivých kategorií antihypertenziv. V souladu s těmito poznatky máme podle platných doporučení České i Evropské společnosti pro hypertenzi zahájit léčbu kombinací léčiv nejen u těžké hypertenze a rizikových pacientů s žádoucí rychlou korekcí krevního tlaku, ale dvojkombinace léků v nízkých dávkách je doporučena i jako vhodná zahajovací strategie léčby jakéhokoliv stupně hypertenze. [1] Kombinace léčiv přináší i další výhody, jako utlumení nežádoucích účinků jednotlivých látek, např. deplece kalia u diuretik nebo otoků u amlodipinu. Ještě větší benefit poskytuje podání léků v jedné tabletě, proto je tento postup preferován ve všech současných doporučených postupech. Velká populační studie s 210 000 nově léčenými pacienty prokázala významné snížení kardiovaskulárního rizika při započetí léčby fixní kombinační léčbou proti léčbě dvěma samostatnými preparáty, a to o 11 %. [7]

Přestože je nabídka antihypertenziv na trhu široká, lékaři jsou dobře obeznámeni s doporučenými postupy léčby hypertenze a edukace patientské populace roste, podíl hypertoniků dosahujících cílových hodnot krevního tlaku je stále nízký. V České republice to bylo v r. 2017 pouze 30 % mužů a 37 % žen. [8]

2.3 Rezistentní hypertenze, její příčiny a diagnostika

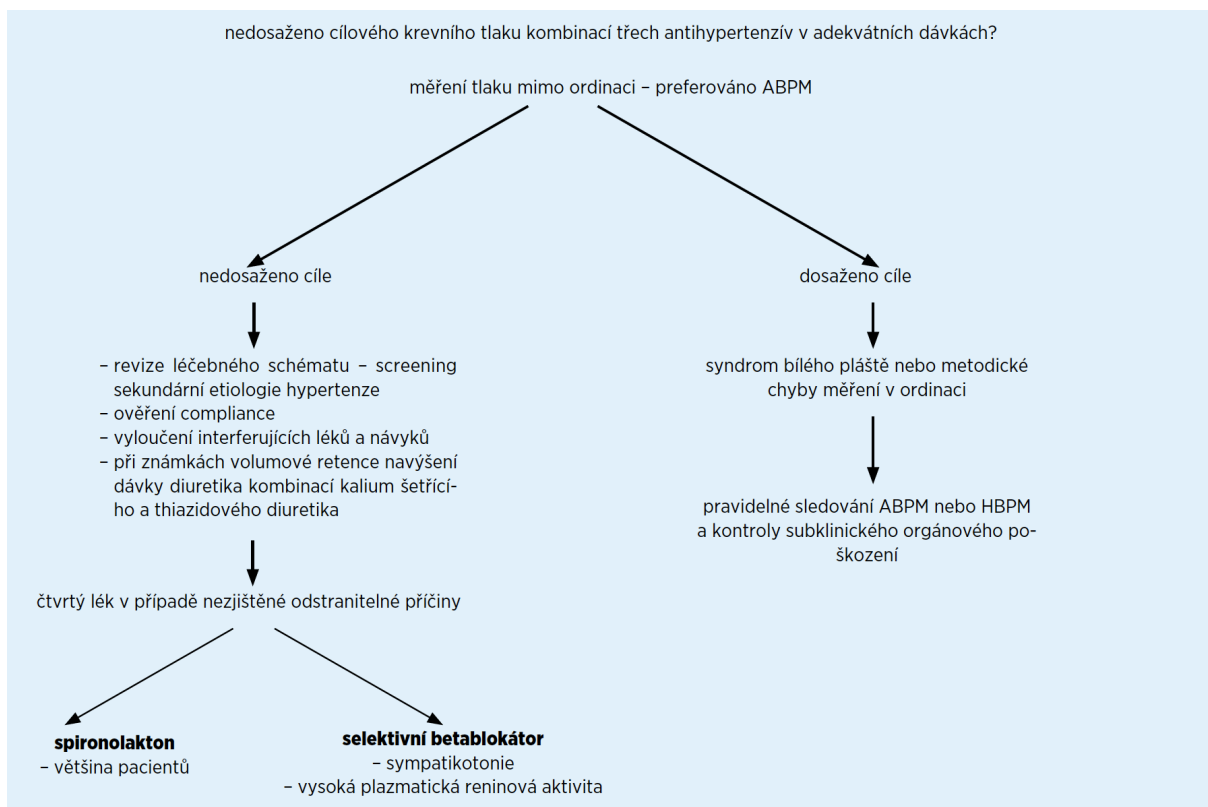
Pacient, který nedosahuje krevního tlaku < 140/90 mmHg i přes kombinaci diuretika a dvou dalších různých antihypertenziv v adekvátních dávkách, nebo pacient, který dosahuje cílového krevního tlaku za pomoci čtyř a více různých antihypertenziv, je označován jako pravděpodobně rezistentní (apparently resistant). Prevalence rezistentní hypertenze je v dostupných souborech udávána mezi 10–15 %. [9] Ukazuje se však, že pouze 7–9 % je pravdivě rezistentních, mezi ostatními se skrývají pacienti pseudorezistentní. Patří sem pacienti nedostatečně intenzivně léčení nebo léčení nevhodně zvolenými kombinacemi antihypertenziv, chybně diagnostikovaní, s nepoznanou odstranitelnou sekundární etiologií hypertenze, užívající léky a jiné substance zvyšující krevní tlak a v neposlední řadě pacienti neadherentní (viz tabulka 2). V rozsáhlé izraelské studii bylo zjištěno na základě reálně vyzvednutých receptů pacientem, že prevalence rezistentní hypertenze po vyloučení nedostatečně intenzivní léčby a non-adherence poklesla z 36 % na 2,24 %.

Tabulka 2 – Příčiny zdánlivě rezistentní hypertenze

pseudorezistentní hypertenze	metodické chyby měření
	efekt bílého pláště
	nevhodné kombinace
	nedostatečné dávky antihypertenziv
	řešitelná příčina sekundární etiologie hypertenze
	léky indukovaná hypertenze
	vysoký příjem sodíku
	non-adherence
	klinická netečnost
Pravá rezistentní hypertenze	bez zjistitelné odstranitelné příčiny
	sůl-senzitivní a volum-retenční hypertenze
	hypertenze s nadměrnou aktivací sympatiku (refrakterní hypertenze)
	nadměrná cévní tuhost

Pravá rezistentní hypertenze je diagnostikována per exclusionem, po vyloučení všech příčin pseudorezistence. Je spojena s dramatickým zvýšením kardiovaskulárních komplikací i mortality. Brazilští autoři našli ve skupině nekontrované rezistentní hypertenze více pacientů s prognosticky horšími kardiovaskulárními fenotypy, jako jsou pacienti s hypertrofií levé komory srdeční, arteriální tuhostí, pokročilou endoteliální dysfunkcí, autonomní dysfunkcí, obezitou, metabolickým syndromem a non-dipping tvarem při ABPM. [10] Častěji k ní tíhnou pacienti obézní, diabetici, pacienti s renální insuficiencí a obstrukční spánkovou apnoe. Za možnou příčinu se považuje retence soli a tekutin anebo neúměrně zvýšený tonus sympatického nervového systému. Praktický postup při managementu pravděpodobně rezistentní hypertenze je uveden na obrázku 1.

Obrázek 1 – Praktický postup řešení zdánlivě rezistentní arteriální hypertenze



2.3.1 Metodické chyby v diagnostice

V současné době je stále měření krevního tlaku v ordinaci nejčastější metodou diagnostiky a vedení léčby hypertenze. Existují přitom důkazy, že krevní tlak měřený v ordinaci nekoreluje s prognózou pacienta a v diagnostice hypertenze je nespolehlivý. [11] Potíže vyplývají z vysoké diurnální variability krevního tlaku, fenoménu bílého pláště, nízkého počtu prováděných měření a častých metodických chyb, a to i po adekvátním proškolení zdravotníků. [12] Měření krevního tlaku v ordinaci má probíhat za standardizovaných podmínek po pěti minutách klidu v sedě, s opřenými zády a nepřekříženými nohama. Pacient nemá před měřením kouřit, přiměřeně mluvit a být vyrušován. Měření má být provedeno minimálně dvakrát za sebou validovaným tonometrem správně širokou manžetou přizpůsobenou šířce paže konkrétního pacienta, a to bez zaokrouhlování výsledku. Jakékoli nedodržení předepsaného postupu vede k nesprávnému odečtu výše krevního tlaku.

2.3.1.1 Auskultační a oscilometrické měření krevního tlaku v ordinaci (Office Blood Pressure – OBPM)

Přesnost měření krevního tlaku auskultační metodou, ať už rtuťovým, nebo semiautomatickým tonometrem, je vysoce závislé na výcviku a pečlivosti provádějící osoby. Bylo prokázáno, že při rutinním měření prováděném v ordinacích praktických lékařů může být nesprávně diagnostikována až třetina pacientů. [11] Krevní tlak může být nadhodnocen nedostatečným zklidněním pacienta před měřením, nesprávnou pozicí pacienta (zkřížené nohy, nepodepřená paže ve výši pravé síně), příliš rychlým vypouštěním manžety, zaokrouhlováním výsledku nebo provedením jediného měření. Podhodnocen naopak příliš silným tlakem stetoskopu na brachiální arterii, číselnou preferencí vyšetřující osoby nebo přehlédnutím auskultační mezery při nedostatečném nafouknutí manžety. Oscilometrické měření může některé z těchto chyb eliminovat, a proto bývá doporučeno tuto metodu upřednostnit před auskultační. [13] Ani oscilometrické přístroje ale neodstraní riziko vyplývající z nízkého množství měření a efektu prostředí ordinace a zdravotnického personálu na výslednou hodnotu. Minimální počet měření v ordinaci by neměl být menší než dvě, při rozdílu mezi prvním a druhým měřením je třeba měřit potřetí. U pacientů s nepravidelným

rytmem může být potřeba počtu opakování ještě vyšší. První měření se přitom nebere v potaz a směrodatný výsledek je druhé nebo průměr z následujících měření. [1]

2.3.1.2 Automatické měření krevního tlaku v ordinaci (AOBP)

Automatické měření krevního tlaku v ordinaci je metoda prováděná pomocí několika měření plně automatickým přístrojem s předdefinovanou pauzou před prvním měřením, která zajišťuje dokonalé fyzické zklidnění pacienta (obvykle 3 až 6 měření). Pacient by přitom měl být ponechán sám v oddělené místnosti (unattended AOBP). Přístroj sám vyhodnotí průměr bez započtení prvního měření. V prováděných studiích byly výsledky AOBP reproducibilnější než OBP, lépe korelovaly s poškozením orgánů a průměrným denním tlakem při ambulantním monitorování krevního tlaku (ABPM). Nespornou výhodou je alespoň částečná eliminace efektu bílého pláště. [14]

Problematická je korelace s běžně získanými hodnotami OBP a stanovení cílových hodnot, nicméně evidence v této oblasti přibývá. Měření AOBP vykazuje výrazně nižší výsledné hodnoty než OBP. V souboru 26 studií byl rozdíl TKs/TKd $-10,5/-4,4$ mmHg, pokud byl OBP získán lékařem nebo o $-6,9/-3,8$ mmHg při měření nelékařským personálem. Vzhledem k tomu, že výsledek AOBP měření byl blízký dennímu průměru při 24hodinovém monitorování (systolický TK, $-1,85$ mmHg a diastolický TK $-0,12$ mmHg) a domácímu průměru HBPM (systolický TK, $-2,65$ mmHg a diastolický TK $-1,67$ mmHg), autoři navrhují použít jako prahovou pro diagnózu hypertenze hodnotu $\geq 135/85$ mmHg. [14] Velmi podobný výsledek přináší česká studie s rozdílem AOBP versus OBP $-10,6/5,6$ mmHg TKs/TKd. V této studii se k prahové hodnotě $140/90$ mmHg měřenou standardní OBP pro diagnózu hypertenze a zároveň cílovou hodnotu léčby se jeví jako srovnatelná hodnota při AOBP $130/85$ mmHg. Čeští autoři poukazují i na hlavní praktickou překážku širšího použití v klinické praxi, což je problém s odděleným tichým prostorem pro pacienta, proto přinášejí i srovnání výsledků AOBP měření v přítomnosti zdravotnického personálu. Takto měřené hodnoty se však od standardního měření OBP lišily jen málo – o $0,8/2,1$ mmHg TKs/TKd. [15] Příkladem používaných přístrojů je BpTRU, Omron HEM 907 nebo MicroLife WATCHBP Office. [16], [13]

2.3.1.3 Měření tlaku mimo ordinaci

Logické předpoklady významu měření tlaku mimo ordinaci vyplývají z vyššího počtu měření v různých běžných situacích pacientova života a odstranění fenoménu bílého pláště. [11] Mnoho klinických studií již přineslo důkazy o větší prognostické cennosti těchto metod a s každým novým doporučeným postupem právem získávají větší prostor v diagnostickém algoritmu.

Ambulantní monitorování krevního tlaku (Ambulatory Blood Pressure Monitoring – ABPM) je v současné době považováno za referenční standard diagnostiky hypertenze. Lépe předpovídá riziko kardiovaskulárních příhod, lépe koreluje s poškozením cílových orgánů a je reprodukcibilnější než OBPM. OBPM má v porovnání s ABPM výrazně horší senzitivitu a specifitu (75 %). ABPM je také jedinou metodou, která dokáže zhodnotit noční hodnoty krevního tlaku, které jsou významným prediktorem kardiovaskulárních komplikací a kromě jiného mohou pomoci odhalit obstrukční spánkovou apnoe. Rozšíření této metody do běžné klinické praxe je žádoucí, nese s sebou však požadavek správného provedení a také adekvátního hodnocení výsledku. Minimální počet úspěšných měření pro validní test je 70 %, frekvence měření má být každých 15–30 minut. [1].

Domácí monitorování krevního tlaku (Home Blood Pressure Monitoring – HBPM) je velkou pomocí v managementu hypertenze, vyžaduje však počáteční investici pacienta do validovaného přístroje a časovou investici zdravotnického personálu do pečlivé edukace a technického nácviku domácího měření. Na trhu je dostatek vhodných přístrojů, upřednostněny by měly být automatické přístroje na paži. U obézních pacientů s kónickou paží, jimž tvrdá manžeta nepřiléhá dobře, máme lepší zkušenosti s kvalitními tonometry na zápěstí. Zde je třeba pacienta edukovat, aby při měření zvedl ruku s manžetou tonometru do výše srdce, v opačném případě dochází k významnému nadhodnocení výsledku. Rtuťové tonometry jsou pro domácí použití méně vhodné, při pumpování balonku pacientem dochází ke zvýšení krevního tlaku až o 12 mm systolického a 9 mm diastolického tlaku, pokud není dodržena alespoň 20 sekundová pauza mezi nafukováním a měřením. K adekvátnímu výsledku je třeba alespoň 14 měření v domácích podmínkách. Na našem pracovišti používáme v souladu s guidelines ESH měření po 7 konsektivních dní, každý den dvě měření ráno a dvě večer s odstupem nejméně jedné minuty. Do průměru se potom nezapočítává první měřený

den. Příklad patientské kartičky, do které pacienti zapisují svá měření, je v tabulce 3. V tabulce 4 jsou shrnuty hodnoty definující hypertenzi při výše uvedených způsobech měření.

Tabulka 3 – Karta pacienta při domácím měření krevního tlaku

		1. měření		2. měření		průměr z obou měření	
		systolický tlak	diastolický tlak	systolický tlak	diastolický tlak	systolický tlak	diastolický tlak
Příklad zápisu:		148	98	130	84	139	91
1. den	ráno						
	večer						
2. den	ráno						
	večer						
3. den	ráno						
	večer						
4. den	ráno						
	večer						
5. den	ráno						
	večer						
6. den	ráno						
	večer						
7. den	ráno						
	večer						
Průměr ze 2.-7. dne							

Tabulka 4 – Diagnostické hodnoty arteriální hypertenze při různých způsobech měření

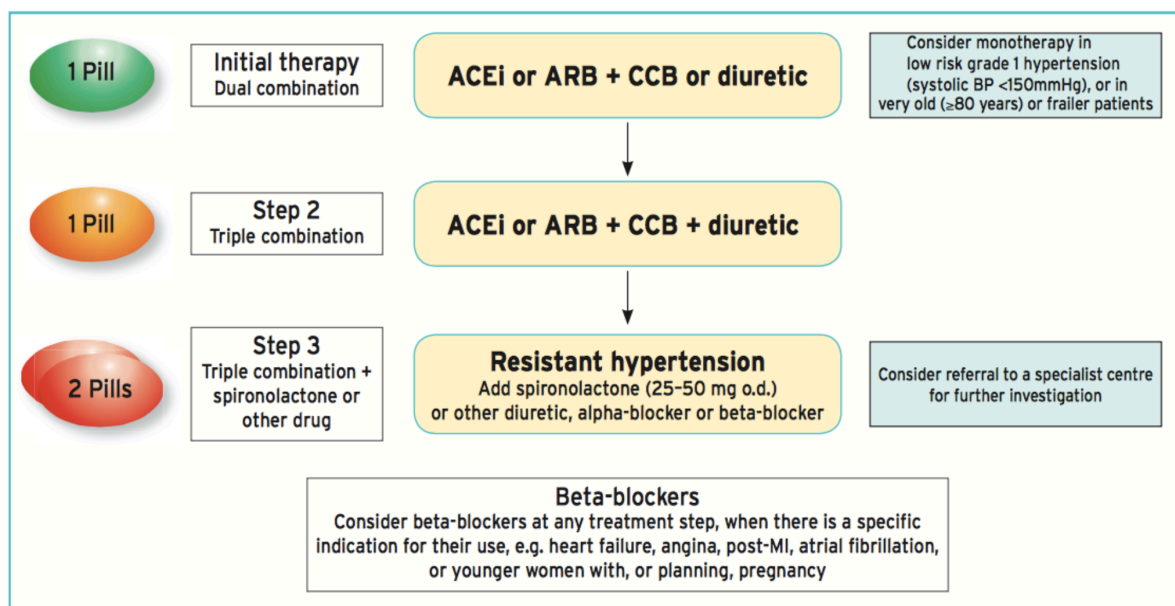
Metoda měření	Systolický TK (mmHg)		Diastolický TK (mmHg)
V ordinaci (OBP)	≥ 140	a/nebo	≥ 90
Domácí TK (HBPM)	≥ 135	a/nebo	≥ 85
ABPM průměr denní	≥ 135	a/nebo	≥ 85
ABPM průměr 24hodinový	≥ 130	a/nebo	≥ 80
ABPM průměr noční	≥ 120	a/nebo	≥ 70

Využití měření tlaku mimo ordinaci výrazně zkracuje, zjednodušuje a zpřesňuje diagnostický postup a zároveň odhaluje pacienty s fenoménem bílého pláště. Podíl těchto pacientů, nesprávně diagnostikovaných a často neindikovaně léčených antihypertenzivy, je alarmující, v literatuře se uvádí mezi 20–45 %. Každé zpřesnění diagnostiky eliminující chyby je proto vítáno. Není-li jakkoli možné provést měření tlaku mimo ordinaci, potvrzení diagnózy hypertenze může být provedeno až při třetí (v případě OBPM ≥ 160/100 mmHg) nebo při čtvrté návštěvě (při záchytu pouze lehké hypertenze), čímž se diagnostický proces velmi zpomaluje. V České republice není ve většině regionů problém s dosažitelností ABPM a zdravotní pojišťovny jej hradí 4x ročně, zpřesnění a urychlení diagnózy je proto snadno realizovatelné.

2.4 Nevhodně zvolená kombinace a nedostatečně intenzivní léčba

Správným postupem při zahájení léčby hypertenze je nasazení fixní dvojkombinace blokátoru RAAS s blokátorem kalciového kanálu nebo blokátorem RAAS s diuretikem. Pokud nedojde za 1 měsíc k dosažení cílového krevního tlaku, je na místě akcentace léčby do trojkombinace výše uvedených lékových skupin, a to ideálně fixní. Při neúspěchu léčby fixní trojkombinací je třeba vyloučit sekundární etiologii hypertenze teprve poté se přidává čtvrtý preparát, a to zpravidla spironolakton, případně betablokátor u jedinců s podezřením na esenciální hypertenzi s vysokou hladinou reninu a s aktivací sympatického nervového systému. Odchýlení od tohoto jednoduchého algoritmu nasazením jiných kombinací pak způsobuje nižší účinnost léčby. Intenzifikační algoritmus podle současných doporučených postupů je na obrázku 2. [1]

Obrázek 2 – Zjednodušený algoritmus intenzifikace léčby ESC/ESH 2018



Problém nedostatečných dávek antihypertenziv se týká zvláště dávkování diuretika. V souboru 1254 pacientů se zdánlivě rezistentní hypertenzí se tento problém vyskytl u 66 %. [17] Velký podíl pacientů, kteří neodpovídají na léčbu, patří totiž mezi volum-retenční a natrium-retenční patofyziologické typy hypertoniků. V praxi tito pacienti mohou mít

symptomy z retence tekutin a mívají nízkou plazmatickou reninovou aktivitu. Navýšení dávky diuretika často limitují obavy z nežádoucích metabolických účinků thiazidových diuretik, zvláště hydrochlorothiazidu, vyšší dávky než 50 mg se proto užívají zřídka. Maximální dávka metabolicky neutrálního indapamidu v těchto případech také nestačí. Cestou k úspěchu je potom kombinace kalium šetřícího a thiazidového diuretika. Ve studii se 440 pacienti randomizovanými k léčbě amiloridem, hydrochlorothiazidem a jejich kombinací měla kombinovaná léčba vyšší efekt na redukci krevního tlaku a navíc neutralizovala nežádoucí efekt hydrochlorothiazidu na hladinu kalia a výsledek OGTT testu. [18]

Častým problémem v kombinační léčbě bývá také použití léčiv s krátkým poločasem účinku, která nedokáží bez rozdělení do dvou dávek během dne pokrýt účinně celých 24 hodin. Tito pacienti mají dobrou nebo i příliš velkou odezvu na terapii po užití ranní dávky a ve večerních anebo ranních hodinách dochází k symptomatickému vzestupu. Preferenčním řešením je z důvodu ochrany spolupráce pacienta zavedení trojkombinace s dlouhým poločasem účinku a vysokým trough to peak poměrem v jedné denní dávce. Pouze pokud i po tomto pokusu u pacienta trvá noční nebo časná ranní hypertenze, je indikován přesun části medikace do večerních hodin.

Dalšími častými chybami je překotné vysazování blokátoru kalciového kanálu při stížnosti pacienta na otoky anebo předsouvání antihypertenziv čtvrté volby výše v terapeutickém algoritmu (urapidil, rilmenidin, moxonidin, alfablokátory), které pak vytváří méně účinné kombinace léčiv a dále nedostatečné využívání fixních kombinací.

Terapeutickou inercií pak nazýváme situaci, kdy i při zjištění nedosažení cílového tlaku v ordinaci ($>140/90$ mmHg) není lékařem provedena intenzifikace terapie ani přešetření měření tlaku mimo ordinaci. Míra terapeutické inercie je překvapivě vysoká, v americké observační studii došlo k adekvátní intenzifikaci léčby pouze v 16,8 % indikovaných klinických situací. [19] K podobnému procentu intenzifikace došli i autoři kanadské observační studie, kteří zjistili, že při dokumentaci krevního tlaku $> 140/90$ mmHg u 7322 pacientů v 62 ordinacích praktičtí lékaři přikročili k intenzifikaci léčby pouze ve 13 %. [20] Mezi příčinami byla uvedena nedůvěra v relevanci měření krevního tlaku v ordinaci, krátký časový interval od minulé terapeutické akce a vyčkávání plného efektu, ale i spokojenost se zlepšením hodnot krevního tlaku s pouhým přiblížením se k cíli. [21] Přestože je potřeba

redukce krevního tlaku k cíli jasně prokázaná, podcenění klinického dopadu a reálného rizika pro konkrétního pacienta je časté. Autoři zmíněné práce z výsledků následné terapeutické intervence odhadují, že 50 % redukce klinické netečnosti může snížit průměrný systolický tlak o více než 5 mmHg, což je pokles kladně ohodnocený v mnoha klinických zkouškách.

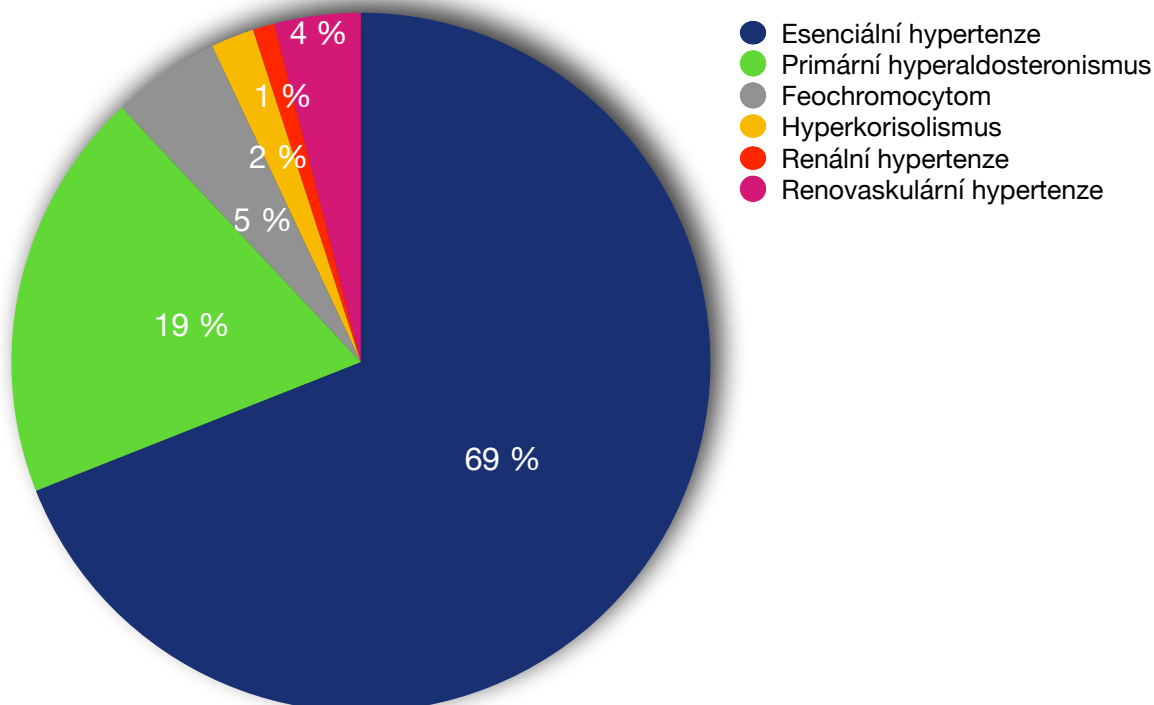
I když se potřeba kombinované léčby se stále více dostává do povědomí předepisujících lékařů, ve skupině pacientů s nekontrolovanou hypertenzí užívá tři a více antihypertenziv méně než třetina. [22] I v českých podmínkách je kombinovaná léčba nedostatečně užívána. Zatímco předpokládaná potřeba užití více než jednoho antihypertenziva k dosažení cílového krevního tlaku je 85 %, reálná preskripce podle posledních dat ve studii Post Monica byla pouze 64 %. [8]

Dlouhodobá léčba hypertenze s sebou nese nezřídka i potřebu depreskripce při přehodnocení léčby, což je málo citované téma spojené s klinickou inercií. Depreskripce znamená cílené vysazení léčby, která nepřináší pacientovi více užitku než rizik, což v případě léčby hypertenze mohou být například léky 4. volby (centrální antihypertenziva) u pacientů, kteří nemají správně zaveden intenzifikační algoritmus. V oblasti depreskripce je terapeutická inercie ještě vyšší, než při intenzifikaci léčby. [23]

2.5 Nepoznaná sekundární etiologie hypertenze

Mezi nejčastěji se vyskytující sekundární příčiny vysokého krevního tlaku patří endokrinní etiologie, renoparenchymatosní a renovaskulární onemocnění, spánková apnoe a feochromocytom. Prevalence sekundárních forem hypertenze je sumarizovaná na obrázku 3. [24]

Obrázek 3 – Podíl jednotlivých příčin sekundární etiologie hypertenze u rezistentní hypertenze



Podle platných doporučení by mělo ke skríninku sekundární etiologie hypertenze dojít u všech pacientů s rezistentní hypertenzí, čili u těch, kteří nedosahují cílového krevního tlaku na kombinaci tří různých antihypertenzních preparátů, z nichž jeden je diuretikum, a to v optimálních dávkách. Toto doporučení má být dodrženo zvláště proto, že některé příčiny sekundární hypertenze jsou kurabilní a u těchto pacientů lze individualizovaným přístupem dosáhnout optimální kontroly hypertenze. U pacientů s varovnými známkami sekundární etiologie hypertenze má být skrínink sekundární etiologie hypertenze proveden

neprodleně. Jedná se o mladé pacienty se středně těžkou a těžkou hypertenzí, o pacienty, u kterých došlo k náhlému zhoršení kompenzace krevního tlaku a při nálezů typických rysů a příznaků specifických pro jednotlivé formy sekundární etiologie hypertenze. Při patologických nálezech skríninku jsou indikovány konfirmační testy, jejichž provedení a hodnocení mají být v režii zkušených hypertenziologů ve specializovaných centrech. Každé onemocnění nese typické rysy.

Zdaleka nejčastější, a zároveň nejčastěji přehlédnutou příčinou sekundární etiologie hypertenze je nadprodukce aldosteronu. Aldosteron zprostředkovává zpětnou reabsorpci sodíku a exkreci draslíku ledvinami a podílí se tak významně na patogenezi hypertenze. Prevalence primárního hyperaldosteronismu v hypertenzní populaci se uvádí 6 %, mezi komplikovanými a zdánlivě rezistentními hypertonyky to ale může být i 10–20 %, což prokázalo hned několik souborů pacientů s rezistentní hypertenzí. [25] Skrínink proto zasluhuje daleko vyšší procento pacientů s hypertenzí, než je v současné klinické praxi obvyklé. Z kapacitních důvodů by měly toto vyšetření zprostředkovat specializované ambulance a do specializovaných center pak referovat až skrínink pozitivní pacienty nebo pacienty, u nichž trvá vysoké klinické podezření, případně konzultovat získané výsledky. Samotná přítomnost hypokalémie však není dostatečně senzitivní znak primárního hyperaldosteronismu, jelikož i více než 50 % pacientů s touto diagnózou může mít normokalémii. Za základní skríninkovou metodu se považuje stanovení poměru aldosteron/renin nebo aldosteron/plasmatická reninová aktivita a tento test má být proveden u všech zdánlivě rezistentních hypertonyků vhodných k případné adrenalektomii. Existují nejednotné názory na nutnost vysazovat konkomitující medikace před provedením screeningového testu, naše hypertenzní centrum na základě dostupné evidence tak zpravidla nečiní a při suspektním nebo nejednoznačném výsledku raději přímo indikujeme konfirmační test. Před odběrem je nutné důsledně korigovat hypokalémii, která taktéž znemožňuje správné hodnocení testu. [26] Pacient však v žádném případě nesmí užívat spironolakton, jež hodnocení zcela znemožňuje, a to nejméně šest týdnů předem. Z tohoto důvodu je praktické a potřebné vyloučit primární hyperaldosteronismus ještě před nasazením toho léku, zvláště u mladších osob, kde může být případná laparoskopická adrenalektomie kurativní výkon. Toto neplatí pro osoby s předpokládaným konzervativním postupem, kde naopak nedostatečnou

proskřinovanost populace současný léčebný algoritmus, který doporučuje zavedení antagonisty aldosteronu jako třetí krok intenzifikace léčby, částečně řeší.

2.6 Léky a substance zvyšující krevní tlak

Dieta s vysokým energetickým příjmem vedoucí k obezitě, nadměrný přísun alkoholu a vysokosodíková dieta jsou příklady odstranitelných interferujících návyků, které mohou způsobit farmakorezistenci hypertenze. Ve všech třech případech byla tato příčinná souvislost prokázána v klinických zkouškách.

Redukce soli v dietě významně snižuje průměrný systolický i diastolický krevní tlak a dodržování tohoto opatření je snadno kontrolovatelné. [27] Je-li denní odpad sodíku ve sbírané moči za 24 hodin více než 230 mmol/l, pacient přijímá přibližně 10 g soli, což je vysoko nad doporučenou mezí (< 6 g/den). Zvláště citliví na vysoký příjem sodíku jsou pacienti s onemocněním ledvin a sůl-senzitivní hypertonici.

Alkohol působí hypertenzi hyperaktivitou sympatického nervového systému, zvýšenou aktivitou mineralokortikoidů a následnou volumexpání a podle zkušeností se významně podílí na farmakorezistenci. Minimalizace příjmu na jeden alkoholický drink denně redukuje signifikantně systolický i diastolický krevní tlak u těchto pacientů. Objektivizace příjmu alkoholu může vyžadovat odběr karbohydrát deficitního transferinu (CDT), protože anamnestická data jsou nespolehlivá. [28]

V diferenciatně diagnostickém přístupu k rezistentní hypertenzi je třeba pečlivě uvážit nezbytnost interferujících léků v medikaci, jako jsou nesteroidní antiflogistika (NSAid), kortikosteroidy, orální kontraceptiva, imunosupresiva, inhibitory vaskulárního endoteliálního růstového faktoru, sympatomimetika a energetické nápoje obsahující kofein.

2.7 Non-adherence jak příčina pseudorezistentní hypertenze

Častou příčinou pseudorezistentní hypertenze je non-adherence pacienta k léčbě. Adherentní jedinci přitom prokazatelně dosahují cílového krevního tlaku ve vysoké míře. [29] Publikované studie udávají podíl suboptimálně adherentních jedinců v hypertenzní populaci mezi 25–50 % na základě cílové populace a metodiky průkazu adherence. [30], [31], [32], [33], [34], [35] Non-adherence prokazatelně vede ke zhoršení kompenzace hypertenze a k nárůstu kardiovaskulárních komplikací. [36], [37] Příčiny non-adherence jsou komplexní. Světová zdravotnická organizace rozeznává pět hlavních dimenzí non-adherence – viz tabulka 5. Podle rozsáhlé studie provedené v USA měly největší vliv na adherenci ekonomické faktory (míra podílu na léčbě), mladší věk (18–34 let), užití volných kombinací místo fixních a osobní návštěva nutná ke získávání receptů. [29]

Tabulka 5 – Faktory non-adherence podle WHO

Faktory	jednotlivé příčiny
Socio-ekonomické faktory	věk, rasa, pohlaví, socioekonomický stav, vzdělání
Faktory související s pacientem	připravenost ke změně, důvěra v možnost ovlivnit svůj život, sebedůvěra, podceňování budoucnosti, postoj ke zdraví, vzdělání ve zdravém životním stylu, nevzdělanost, zapomětivost, strach se závislosti, sociální izolace
Faktory související s léčbou	komplexita léčby, nežádoucí účinky léků, délka léčby, výdaje
Spolupůsobící vlivy	abusus alkoholu a/nebo drog, deprese, psychózy, mentální deficit, chronické komorbidity, tíže příznaků
Faktory související se zdravotním systémem	vztah pacienta a poskytovatele péče, zatížení anebo vyhoření poskytovatele péče, nepřiměřené nebo naopak chybějící pobídky, omezená nebo chybějící koordinace péče, nekvalitní klientské služby (např. dlouhé čekání v čekárně)

2.8 Možnosti zlepšení adherence

2.8.1 Zjednodušení léčebného schématu, využití fixních kombinací

Od fixní kombinace léčiv očekáváme v první řadě snížení počtu užitých tablet, což prokazatelně zvyšuje adherenci pacienta k léčbě, a to až o 25 %. [38] V prospektivní studii sledující pacienty s potřebou tří antihypertenziv, kteří užívali jednu, dvě nebo tři tablety koreloval počet tablet s adherencí i perzistencí. PCD (Proportion of Days Covered) ≥ 80 % byl v těchto skupinách 55,3 %, 40,4 % a 32,6 %. Riziko vysazení léčby stouvalo s počtem užitých tablet, pacienti užívající dvě a tři tablety měli proti pacientům užívajícím jednu tabletu HR (hazard ratio) 1,89 resp. 2,49. [39] Bylo prokázáno, že účinnost použití fixní kombinace je vyšší než při podávání jednotlivých složek samostatně, což je vysvětlováno synergii farmakologického účinku.

Molekuly také vzájemně potlačují kontraregulační děje působené monoterapií, což vede k efektivnější redukci krevního tlaku u většího podílu léčených pacientů. Většina nežádoucích účinků léčiv je přímo závislá na dávce léčiva, pouze některé nežádoucí účinky, jako je např. kašel po ACE-inhibitorech, se jeví na dávce nezávislé. Další výhodou fixní kombinované léčby je proto možnost kombinovat nižší dávky léčiv, což snižuje riziko nežádoucích účinků. Správně sestavená kombinace může vzájemně zeslabovat nežádoucí účinek jedné složky proti účinku složky druhé, například otoky způsobené blokátorem kalciového kanálu jsou zmírněny blokádou systému RAAS. Tento korekční účinek byl prokázán jak pro kombinaci s ACE-inhibitory, tak s AT1-blokátory. Pokud obě složky používají různé cesty eliminace, klesá navíc riziko kumulace, a potažmo i nežádoucích účinků ostatních užívaných léčiv.

Již výše uvedené výhody fixní kombinace, jako jsou vyšší účinnost a nižší výskyt nežádoucích účinků, vedou k větší ochotě pacienta léčbu užívat a v tomto zvyku dlouhodobě setrvat. Metaanalýzou 68 studií bylo zjištěno, že fixní kombinace snižuje riziko non-adherence o 26 % oproti léčbě volnou kombinací identických léčiv. [38] Pro pacienta je komfortnější snížení počtu užívaných tablet a zjednodušení léčebného schématu. Komplikovanost léčebného schématu a počet tablet užitých za den totiž prokazatelně inverzně koreluje s compliance pacienta a jeho dlouhodobou adherencí k léčbě, která je pro dosažení

cílových tlaků, a tedy minimalizaci rizika kardiovaskulárních komplikací, zásadní. Odborníci se ze všech výše uvedených příčin shodují na tom, že fixní kombinace bychom měli používat, kdykoli je to možné.

2.8.2 Zapojení pacienta

Hypertenze je ve většině případů asymptomatické onemocnění, což s sebou přináší nedostatečnou motivaci se léčit. Pro pacienty je terapeutický cíl udávaný v hodnotách mmHg příliš abstraktní a nemusí dobře porozumět konsekvencím jeho nedosažení. Počáteční stádia hypertenze zastihují pacienty v aktivním produktivním věku (40–50 let), kdy často podceňují kardiovaskulární prevenci a diagnóza hypertenze s nutností celoživotní léčby v nich vyvolává odmítavou reakci.

Pacienti zapojení do léčebného a rozhodovacího procesu mají prokazatelně lepší adherenci a větší účinnost antihypertenzní léčby. Příkladem může být využití domácího měření krevního tlaku, u spolehlivých pacientů lze využít i na míru postavený plán samostatné titrace léčby. Pacienti, kteří mají o toto zájem velmi dobře odpovídají na léčbu, v metaanalýze studií s využitím HBPM vykazovali po jednom roce pokles o 8,3/4,4 mmHg vyšší než u neintervenovaných kontrol. Uvedený přístup také snižuje terapeutickou inercii. [40] Pacienti s horším socioekonomickým zázemím a ti, kteří nemají o spoluúčast na léčbě zájem, však žádný benefit uvedeným postupem nezískají. [41]

V našem hypertenzním centru jsou pacienti povzbuzováni k domácí monitoraci podle doporučených postupů a dostávají vytištěné tabulky k záznamu domácího tlaku, které rovněž mají k dispozici ke stažení na stránkách pro pacienty naší kliniky (https://www.fnol.cz/pdf/pacientske_brozurky/1IK_Domaci%20mereni%20krevniho%20tlaku.pdf). Zde je také odkaz na tabulku v programu Excel, ve které je týdenní průměr počítán automaticky. K dispozici je i možnost telemonitorace krevního tlaku, která však v praxi není příliš využívána hlavně z důvodu nedostatku zdravotnického personálu při vysoké časové náročnosti hodnocení výsledků a následné nepropojenosti s následnou praxí.

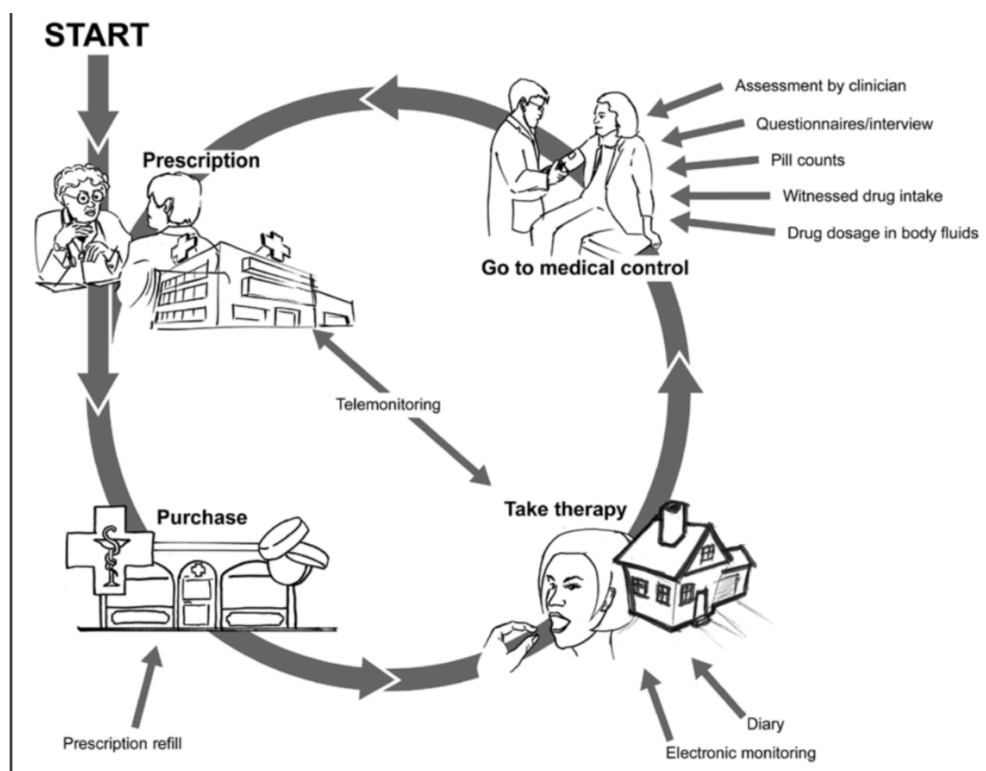
2.8.3 Měření hladin antihypertenziv jako terapie non-adherence

Pojem Hawthornský efekt vznikl na základě psychologického experimentu v Hawthornské továrně a znamená situaci, kdy se jev začne zlepšovat pouze následkem kontroly, nikoliv následkem změny podmínek. Tohoto efektu můžeme dosáhnout i intenzivnější kontrolou pacienta, ať už klinickou, nebo i pravidelným měřením hladin antihypertenziv doplněným zpětnou vazbou pro pacienta. Ve společné studii českých a anglických autorů bylo zjištěno, že opakovaným měřením lze dosáhnout významného poklesu krevního tlaku i beze změny terapie. [42]

2.9 Možnosti detekce non-adherence

Rozeznání nedostatečně adherentních pacientů mezi neuspokojivě kompenzovanými hypertoniky je kruciólní problém, který je v reálné klinické praxi nadále podceňován. Identifikace neadherentního pacienta ušetří zdravotníkům nejen energii ale i finance při pátrání po příčině špatné kompenzace a navíc chrání i pacienta před zbytečnými vyšetřeními a zbytečnou intenzifikací léčby, jež jej mohou i poškodit. Průkaz non-adherence není snadný a je třeba ho provádět na mnoha úrovních. [43] V zásadě můžeme rozlišit možnosti detekce non-adherence na přímé a nepřímé. Schematický přehled dostupných metod na různých úrovních péče o pacienta je znázorněn na obrázku 4. [44]

Obrázek 4 – Cesta pacienta od preskripce léku k příští návštěvě lékaře se zobrazením různých možných úrovní monitorace adherence



Převzato z referencie 44.

2.9.1 Nepřímé metody detekce non-adherence

Nejstarší nepřímou metodou hodnocení adherence je odhad lékaře. Tato metoda je uspokojivě specifická, senzitivita je ale nízká, v závislosti na definici non-adherence 24–62 %. [45] Pacientské dotazníky neboli sebehodnocení adherence pacientem jsou metodou nejjednodušeji proveditelnou a nejlevnější, nicméně zatíženou nezanedbatelným bias zkreslením odpovědí ať už intenčním nebo i neintenčním. V praxi se používá Morisky Medication Adherence Scale-8 (MMAS-8), která ale s přímými metodami koreluje jen velmi slabě a reálnou adherenci obvykle podceňuje. Otázky pokládané v MMAS-8 jsou shrnuty v tabulce 6. [46] Multivariantní analýzou bylo zjištěno, že při hodnocení pacientů s pravděpodobně rezistentní hypertenzí nízké MMAS-8 skóre nesplnilo předpoklad nezávislého prediktoru non-adherence a má tedy v oblasti léčby hypertenze limitovanou použitelnost. [47]

Tabulka 6 – Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8)

Otázka č.	MMAS-8 otázky na adherenci	Odpověď pacienta
1.	Zapomenete někdy užít předepsanou medikaci?	<input type="checkbox"/> ANO <input type="checkbox"/> NE
2.	Stalo se v posledních 2 týdnech, že jste neužil/a předepsaný lék?	<input type="checkbox"/> ANO <input type="checkbox"/> NE
3.	Přestal/a jste někdy užívat předepsaný lék, protože jste se cítil/a hůře, když jste si ho vzal/a?	<input type="checkbox"/> ANO <input type="checkbox"/> NE
4.	Když cestujete, nebo jste mimo domov, zapomenete si někdy léky vzít s sebou?	<input type="checkbox"/> ANO <input type="checkbox"/> NE
5.	Užil/a jste včera předepsané léky?	<input type="checkbox"/> ANO <input type="checkbox"/> NE
6.	Přestal/a jste někdy užívat léky, když máte pocit, že Vaše zdraví je pod kontrolou?	<input type="checkbox"/> ANO <input type="checkbox"/> NE
7.	Obtěžuje Vás držet se předepsaného rozpisu léků?	<input type="checkbox"/> ANO <input type="checkbox"/> NE
8.	Jak často máte potíže vzpomenout si na užití všech Vašich předepsaných léků?	<input type="checkbox"/> Nikdy nebo zřídka <input type="checkbox"/> Tu a tam <input type="checkbox"/> Někdy <input type="checkbox"/> Obvykle <input type="checkbox"/> Pořád

Volně přeloženo z reference 46.

Se zavedením elektronických receptů se nabízí i poměrně snadné kontrolování vyzvednutých receptů. Vypočítávání dnů krytých lékem je v mezinárodních studiích označováno jako MPR (medication possession ratio) a je definováno jako počet dní krytých předpisem na lék děleno 365 dny, za dobrou adherenci je považován poměr $MPR \geq 0,8$, za nízkou adherenci potom $MPR < 0,5$. [48] Problematická část této metody je ověření počtu skutečně požitých tablet, což je problém i klasických metod založených na ručním počítání tablet nebo vážení načatého balení.

Metoda počítání tablet zbylých v balení používaná desetiletí v klinických studiích je nejen časově náročná, ale také čelí obtížně řešitelným hygienickým nárokům. Určitou pomoc poskytují elektronické zásobníky léků nebo elektronická počítadla připojená k blistrům s léky, které monitorují datum a čas otevření lékového kontejneru a dokáží zaznamenat i několik tisíc dávkovacích událostí. [49] Vyhledávání vyzvednutých receptů

ani počítání tablet však nemusí odrážet přesně reálnou adherenci pacienta, neboť nic nevyovídá o tom, zda pacient lék opravdu užil.

Mezi nepřímé metody se řadí také hodnocení chybění očekávaného účinku léku měření farmakodynamických parametrů. Antihypertenzní medikace vede k poklesu systolického i diastolického krevního tlaku jak v ordinaci, tak při 24hodinovém měření a domácí monitoraci. Pouhý pokles krevního tlaku v čase je ale jen hrubě intraindividuální orientací o předpokládané adherenci pacienta. Pokles tepové frekvence je sledovatelný pouze u pacientů, kteří užívají betablokátory, ani zde však předchozí literatura nepřinesla ani konkrétní tepovou frekvenci, při níž bychom měli na non-adherenci pomýšlet. Podobně nekvantifikovatelné nicméně suspekci vzbuzující je chybění vzestupu hladiny reninu po nasazení RAAS inhibitorů nebo chybění vzestupu kyseliny močové po nasazení hydrochlorothiazidu.

2.9.2 Přímé metody hodnocení non-adherence

Za přímý důkaz se považuje DOT (directly observed therapy), což znamená polknutí předepsaného léku pod přímým dohledem. Reálným problémem je doba čekání na kýžený efekt medikace, který se u antihypertenziv počítá v hodinách. Proto se DOT využívá více při hospitalizaci, než v ambulantním provozu. V ambulantním režimu se jako prakticky využitelná možnost jeví kontrolované užití medikace kombinované s následným měřením 24hodinovou monitorací pomocí ABPM, při které zpravidla krevní tlak klesne na hodnoty nedosažené předchozí léčbou. [50] DOT vyžaduje i zkontrolování dutiny ústní k potvrzení spolknutí léku, což s sebou nese etické konsekvence a také dopady na vztah lékaře a pacienta a je zřejmě ospravedlnitelné jen u nemocí ohrožujících i okolí pacienta, jako je např. tuberkulóza nebo jiné infekční nemoci. Ani správně provedená DOT metoda nepodává informace o dlouhodobé perzistenci pacienta na léčích.

Jinou možností je využití digitálních technologií, jako je například IEM (ingestible event marker). Jedná se o monitorovací metodu v podobě spolknutelné tablety se senzorem. Ten se aktivuje po kontaktu s kyselým prostředím žaludku pacienta a vyšle signál do monitorovací jednotky v podobě náplasti na břicho pacienta. Následně je informace přeposlána cestou speciální aplikace v smartphonu pacienta. Metoda je velice spolehlivá,

ale prozatím není designována pro populační účely a také monitoruje použití pouze jedné tablety, což ztrácí smysl u pacientů s pravděpodobně rezistentní hypertenzí, kteří zvykle užívají několik léků. [51, 52]

Měření plazmatických nebo močových hladin antihypertenziv metodou vysoce účinné kapalinové chromatografie spojené s hmotnostní spektrometrií je považováno za zlatý standard hodnocení non-adherence a bylo ověřeno v četných klinických zkouškách. [31], [32], [53] Je relativně snadno proveditelné, i když významným nedostatkem je problematika financování a omezená dostupnost pro valnou část obyvatel mimo velká města s univerzitními nemocnicemi, kde se metoda nejčastěji provádí. Metoda může poskytnout přehled o všech předepsaných léčivech, non-adherence je pak zpravidla vyjadřována jako úplná (není přítomen žádný hodnocený lék) nebo částečná, kdy není přítomen alespoň jeden z předepsaných léků. Problematická je praktická interpretace dlouhodobé adherence a perzistence, neboť pozitivní výsledek hladiny antihypertenziva vypovídá pouze o období biologického poločasu léku. S touto problematikou souvisí fenomén adherence bílého pláště (white coat adherence), což je situace, kdy pacient užívá léky pouze před plánovanou vizitou, je úskalím této metody a snižuje možnost vyšetřením zpřesnit odhad prognózy pacienta. Tento problém nastává při nutnosti pacienta předem informovat o zamýšlené analýze, což je v některých evropských zemích podmínkou vyšetření. Podobný efekt bývá označován jako “toothbrush effect”, což je pečlivější užívání léků před plánovanou vizitou bez ohledu na povědomí o možném testování na přítomnost hladiny léčiv. [43] Tento fenomén pozorujeme v hypertenzním centru u pacientů, kteří k nám přichází poprvé. Zjištění nízkého tlaku u pacienta s diagnózou obtížně kompenzovatelné hypertenze nepřímo na problém perzistence ukazuje.

Nezanedbatelný problém je ovlivnění hladin antihypertenziv farmakokinetickými, farmakodynamickými a farmakogenomickými faktory a interakcemi, jež nejsou detailně prozkoumány a s ohledem na vícečetnou medikaci se liší u jednotlivých pacientů. Příčiny chybného hodnocení sérových hladin antihypertenziv jsou shrnuty v tabulce 7. [44]

Tabulka 7 – Příčiny chybné interpretace sérových a močových hladin léčiv

obecné	průjem, akutní febrilní onemocnění
genové polymorfismy	rychlí a pomalí metabolizátoři CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, zvýšená exprese transportního proteinu
preanalytické chyby	adsorpce na stěnách zkumavky, nestabilita léku, citlivost na světlo
komorbidity	hepatální a renální insuficience, malabsorpce, zánětlivá onemocnění střev
zvýšený distribuční objem	edém, ascites, glomerulární hyperfiltrace
lékové interakce	CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5

Volně podle reference 41.

3 ORGÁNOVÉ POŠKOZENÍ U HYPERTENZE

Orgánové poškození je u hypertenze nositelem kardiovaskulárního rizika, pravým důvodem, proč hypertenzi léčíme a jeho prevence je tedy současně cíl léčby hypertenze. Vliv vzniku orgánového poškození na zvýšení kardiovaskulárního rizika u pacientů s hypertenzí je znázorněn na obrázku 5, z něhož je dobře patrné, že i pacient s lehkou hypertenzí se při vzniku orgánového poškození posouvá z kategorie nízkého rizika do rizika vysokého. [18] U všech nově diagnostikovaných pacientů s arteriální hypertenzí je ku prospěchu kontrola krevního tlaku pod 140/90 mmHg do 3 měsíců a na tento cíl kladou důraz všechna současná doporučení hypertenzních společností.

Obrázek 5 – Vliv vzniku orgánového poškození na kardiovaskulární riziko

Hypertension disease staging	Other risk factors, HMOD , or disease	BP (mmHg) grading			
		High normal SBP 130-139 DBP 85-89	Grade 1 SBP 140-159 DBP 90-99	Grade 2 SBP 160-179 DBP 100-109	Grade 3 SBP ≥180 or DBP ≥110
Stage 1 (uncomplicated)	No other risk factors	Low risk	Low risk	Moderate risk	High risk
	1 or 2 risk factors	Low risk	Moderate risk	Moderate to high risk	High risk
	≥3 risk factors	Low to Moderate risk	Moderate to high risk	High Risk	High risk
Stage 2 (asymptomatic disease)	HMOD , CKD grade 3, or diabetes mellitus without organ damage	Moderate to high risk	High risk	High risk	High to very high risk
Stage 3 (established disease)	Established CVD, CKD grade ≥4, or diabetes mellitus with organ damage	Very high risk	Very high risk	Very high risk	Very high risk

©ESC/ESH 2018

Možností detekce orgánového poškození je mnoho, liší se senzitivitou ke změnám, časem k měřitelné změně, dostupností a prognostickou výpovědní hodnotou. Nejvíce prozkoumané jsou hodnocení hypertrofie levé komory srdeční pomocí EKG, echokardiografie nebo magnetické rezonance, hodnocení glomerulární filtrace, albuminurie, rychlost pulsové vlny, tloušťka stěny karotické arterie a ankle brachial index. S ohledem zvláště na prognostickou hodnotu a rychlost vývoje změn patří mezi nejvíce ceněné metody detekce

HMOD u hypertenzních pacientů echokardiograficky detekovaná hypertrofie levé komory srdeční (HLK) a albuminurie vyjádřená poměrem albuminu kreatininu (ACR) v ranní moči. [54] Riziko kardiovaskulárního úmrtí se v přítomnosti albuminurie a LV hypertrofie zdvojnásobuje nezávisle na výši rizika SCORE, a to i u jedinců s vypočteným SCORE < 1 %. [55] Oba markery se přitom zdají být nezávislé, v dostupné práci nebyla nalezena žádná statistická závislost mezi albuminurií a LV mass. [56] Léčbou navozená regrese albuminurie a HLK zlepšuje prognózu pacientů nezávisle na Framinghamském skóre, jde tedy o modifikovatelné parametry s jasným odrazem v prognóze, které odráží rozdílné aspekty kardiovaskulárního poškození. [57] Albuminurie odráží rychlé až střednědobé změny v kompenzaci krevního tlaku (týdny až měsíce), zatímco hypertrofie levé komory srdeční reflektuje spíše změny dlouhodobější (měsíce až roky). Oba markery proto přináší důležitou a jedinečnou informaci k odhadu prognózy a pravděpodobně i vodítko pro management kontroly kompenzace krevního tlaku. [1]

3.1 Poškození srdce u hypertenze

Zvýšená masa levé komory (left ventricular mass = LV mass) je číselné vyjádření hypertrofie levé komory srdeční (HLK). Normální hodnoty echokardiograficky detekované HLK je LV mass index > 50 g/m u mužů a >47 g/m u žen (m je výška v metrech). Normální hodnoty indexované na povrch těla – LVMI (left ventricular mass index) jsou podle současných doporučení pro muže < 115 g/m² a < 95 g/m² pro ženy. [58] Prevalence zvýšené LV mass byla popsána 12 % u jedinců v riziku SCORE > 5 %, u jedinců v nízkém riziku SCORE < 5 % pak ve 2,6 %. Její přítomnost je asociovaná s dvojnásobným zvýšením kardiovaskulárního rizika (HR 2,2). Vypočítaná LV mass > 51 g/m² predikuje rozvoj srdečního selhání. [55] Potencionální reverzibilita hypertrofie levé komory srdeční byla opakovaně prokázána. Signifikantně nižší kardiovaskulární riziko mají již po dvou letech pacienti s hypertenzí, u kterých dojde k regresi kvantitativně vyjádřené masy levé komory srdeční měřené echokardiograficky, proti těm, u kterých nadále perzistuje (RR 0,36 vs. 0,62, p=0,002). Tyto změny nebyly zachytitelné pomocí EKG měření HLK. [59] V prevenci vzniku nebo regresi orgánového poškození, jako je HLK, byly v provedených studiích efektivní

blokátory renin angiotenzin aldosteronového systému (RAAS), indapamid a blokátory kalciového kanálu. [60], [61, 62]

3.2 Poškození ledvin u hypertenze

Hodnocení albuminurie je levná, dostupná a snadno repetitivní metoda detekce vaskulárního orgánového poškození u pacientů s arteriální hypertenzí. [63] Normální exkrece albuminu za 24 hodin u zdravých jedinců zřídka přesahuje 30 mg, hodnotíme ji jako normální až mírně zvýšenou – A1.

Vyšší exkrece albuminu je senzitivní marker poškození glomerulárního aparátu s prognostickým významem jako časný signál diabetických, hypertenzních a vaskulárních komplikací. Albuminurie je také známka vysokého kardiovaskulárního rizika u pacientů s chronickou renální insuficiencí, která může být detekována v kterémkoli z pěti stupňů chronické renální insuficience podle KDIGO klasifikace. [64] Na základě doporučených postupů KDIGO hodnotíme albuminurii jako středně zvýšenou – A2 a těžce zvýšenou – A3. Hodnocení albuminurie je uvedeno v tabulce 8. [65], [66] Poměr albumin – kreatinin v ranním vzorku moči (albumin-creatinine ratio = ACR) je považován za nejlepší způsob hodnocení albuminurie pro svou vysokou senzitivitu a nejnižší intraindividuální biologickou variabilitu. [67] Rutinní skrínink ACR je doporučován u každého pacienta s hypertenzí, a to jak v úvodní rizikové stratifikaci, tak při sledování úspěšnosti léčby. [1]

Tabulka 8 – Kategorie CKD podle albuminurie a porovnání s proteinurií

Kategorie	Albuminurie [mg/24 h]	ACR [mg/mmol kreatininu]	Proteinurie [mg/24 h]
A1	0–30	< 3	< 150
A2	30–300	3 až 30	150–500
A3	> 300	> 30	> 500

Ochrana renálních funkcí je prognosticky důležitá, neboť jejich zhoršení koreluje se zvýšenou mortalitou. [68] Samotné zvýšení ACR 1,1 mg/mmol bylo ve všeobecné populaci spojeno se zvýšením rizika úmrtí. [69] Poškození ledvin také koreluje s kardiovaskulárním

rizikem. Zvýšení ACR nad 90. percentil se vyskytovalo u jedinců s nízkým SCORE rizikem (< 5 %) v 7,8 % a u jedinců s rizikem SCORE > 5 % v 16,2 %. [70] Renální poškození u hypertenze definované jako zvýšení ACR (3,4–34 mg/mmol), středně významná renální insuficience (eGFR 30–59 ml/min/1,73m² BSA) nebo závažná renální insuficience (eGFR <30 mL/min/1.73 m²) je asociováno se zvýšením kardiovaskulárního rizika. [1] Vyšší albuminurie je běžná u rezistentní hypertenze, maskované hypertenze a noční hypertenze. [71] Naopak antihypertenzní léčbou indukovaná regrese albuminurie a GFR vede ke snížení kardiovaskulárního rizika jak u diabetiků, tak u nediabetických pacientů. [72], [73] Vzhledem k tomu, že albuminurie odráží krátko- až střednědobou kompenzaci krevního tlaku, přináší do reálné praxe jinou informaci než tlak v ordinaci. Albuminurie koreluje lépe s ambulantním monitorováním krevního tlaku (ABPM) a domácím monitorováním krevního tlaku (HBPM) než s tlakem v ordinaci (OBP). [74]

3.3 Hodnocení albuminurie u pacientů s hypertenzí a diabetem

U diabetických pacientů může být albuminurie časnou manifestací diabetického onemocnění ledvin. Odhadovaná prevalence středně zvýšené albuminurie u pacientů s diabetem se odhaduje mezi 25 a 40 %. [75] Albuminurie u onemocnění ledvin je perzistující, proto by měla být zvýšená hodnota potvrzena 2x v rozmezí 3–6 měsíců. Míra albuminurie koreluje s rizikem rozvoje renální insuficience – obrázek 6. [66]

Obrázek 6 – Vztah albuminurie a rizika vývoje chronického onemocnění ledvin

Riziko vývoje CKD podle hodnot GFR a albuminurie (KDIGO 2012)				Hodnota přetrvávající albuminurie			
				Popis a rozsah			
				A1	A2	A3	
				normální až mírně zvýšená	středně vysoká	velmi vysoká	
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol	
Hodnota GFR (ml/s/1,73 m2) Popis a rozsah	G1	normální nebo vysoká	≥1,5	nizké (při absenci jiných příznaků onemocnění ledvin)	středně vysoké	vysoké	
	G2	mírně snížená	1,0-1,5	nizké (při absenci jiných příznaků onemocnění ledvin)	středně vysoké	vysoké	
	G3a	mírně až středně snížená	0,75-1,0		středně vysoké	vysoké	velmi vysoké
	G3b	středně až velmi snížená	0,5-0,75		vysoké	velmi vysoké	velmi vysoké
	G4	velmi snížená	0,25-0,5		velmi vysoké	velmi vysoké	velmi vysoké
	G5	selhání ledvin	<0,25		velmi vysoké	velmi vysoké	velmi vysoké

Převzato z reference 66.

Také u pacientů s diabetem je ale přítomnost albuminurie spojena se signifikantním zvýšením kardiovaskulárního rizika (HR 2,4). [55] Vztah mezi diabetickým a hypertenzním poškozením ledvin byl prokázán jako vzájemně se potencující, a jeho dopad je větší než sumace nezávislých vlivů obou onemocnění na poškození ledvin. [76] Faktor krevního tlaku se přitom zdá v rozvoji albuminurie potentnější než glykemická kontrola. Adekvátní kompenzace krevního tlaku < 130/80 mmHg byla u diabetiků spojena s nižší albuminurií než při dekompenzovaném krevním tlaku, a to nezávisle na glykemické kontrole. Naopak intenzivní glykemická kontrola k HbA1c < 6,5 % byla spojena s nižší albuminurií pouze u pacientů s neuspokojivou kompenzací krevního tlaku, kdežto u dobře kompenzovaných nepřinesla další benefit. [77]

3.4 Hodnocení hypertrofie levé komory srdeční u pacientů s hypertenzí a diabetem

Diabetická kardiomyopatie je definovaná jako s diabetem spojené strukturální a funkční poškození myokardu, které není příslušné komorbiditám jako je hypertenze nebo koronární nemoc. Hlavními rysy poškození srdce u diabetu jsou nárůst masy levé komory srdeční, diastolická a posléze i systolická dysfunkce levé komory srdeční a autonomní neuropatie. [78] Rutinní skrínink hypertrofie levé komory srdeční u diabetických pacientů 2. typu se neprovádí, přestože kardiovaskulární příhody jsou nejdůležitější příčinou morbidity a mortality, na nichž se podílí dvěma třetinami.

Odhadovaná prevalence hypertrofie levé komory srdeční u diabetiků je 56 % – 71 %. [78], [79] Hypertrofie levé komory srdeční se u diabetických pacientů vyskytuje 1,5x častěji než u nediabetických kontrol (189 ± 60 g vs. 174 ± 59 g; $p < 0,0001$), (adjusted odds ratio 1,46; 95%CI, 1,13–1,88, $p = 0,004$). Tento jev je nezávislý na výši krevního tlaku a BMI, ale vykazuje souvislost s centrální obezitou ($p = 0,01$). [80] Zvýšení LV mass u diabetiků pravděpodobně souvisí s inzulinovou rezistencí. [81]

U pacientů se současným výskytem hypertenze a diabetu je rozlišení hypertenzního a diabetického poškození myokardu problematické. Z dalších literárních dat je zřejmé, že u pacientů s koincidencí hypertenze a diabetes mellitus byla těsná kontrola krevního tlaku a glykémie spojena s nižší prevalencí HLK, zvláště pokud bylo dosaženo přísnějšího cíle. [77] O praktickém využití ACR a HLK u diabetických pacientů v predikci adherence a managementu léčby hypertenze nejsou v literatuře nám známá data.

4 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

4.1 Cíl práce a hypotéza

Neaderentní pacienti mají vyšší krevní tlak, a předpokládáme proto těžší subklinické orgánové poškození, které můžeme klinicky hodnotit pomocí vyšetření LV mass a albuminurie. Pacienti užívající betablokátor by také měli mít nižší tepovou frekvenci. Cílem práce bylo korelovat dostupné známky orgánového poškození – LV mass, albuminurii a nejdostupnější kvantifikovatelný údaj při klinickém vyšetření – tepovou frekvenci s adherencí prokázanou vyšetřením sérových hladin antihypertenziv. Předpokládáme, že při prokázané závislosti těchto znaků na adherenci by tato jednoduchá měření mohla pomoci vymezit pacienty ve vysokém riziku non-adherence, vyžadující detailní analýzu a individuální přístup. Doposud žádná studie nekorelovala známky orgánového poškození se sérovými hladinami antihypertenziv, a taktéž v korelaci tepové frekvence se sérovými hladinami antihypertenziv nám nejsou známy žádné provedené práce. Vzhledem k tomu, že non-adherence je častá, je možné, že ve dříve provedených studiích, které laboratorně testovanou non-adherenci neprováděly, může být přehlédnuto nezanedbatelné bias. Domníváme se tak, že tato práce může zaplnit mezeru v evidenci.

4.2 Populace

Provedli jsme retrospektivní analýzu 970 ambulantních kontrol u 442 konsekutivních pacientů, kteří byli referováni pro pravděpodobně rezistentní (apparently resistant) arteriální hypertenzi do Centra pro léčbu hypertenze při FN Olomouc mezi lety 2013–2019. Charakteristika populace je uvedena v tabulce 9.

Tabulka 9 – Základní charakteristika souboru

mužské pohlaví	56 %
věk (roky)	57 (\pm 11,15)
počet antihypertenziv	5,4 (\pm 1,4)
tepová frekvence (tepů/min)	72,4 (\pm 14,03)
TKs mmHg	149,1 (\pm 24,3)
TKd mmHg	86,7 (\pm 16,28)
počet měření	1,77

Pravděpodobně rezistentní hypertenze byla definovaná v souladu s ESC definicí. [63] Pacienti nedosahovali cílového krevního tlaku přesto, že užívali tři antihypertenziva včetně diuretika. Předepsanou medikaci užívali nejméně měsíc před testováním, a měli by se tudíž nacházet v steady state (vyrovnaném farmakologickém stavu) daného léčiva. Zahrnuli jsme pouze pacienty, kteří udali užití léku nejméně dvě hodiny před testováním a měli dostupné testované parametry. Minimální interval mezi dvěma vizitami s odběrem sérových hladin byl tři měsíce, minimální interval mezi dvěma echokardiografickými vyšetřeními byl jeden rok.

Při zjišťování korelace albuminurie a non-adherence jsme zařadili 650 současných vzorků krve a moči. 50 z nich jsme vyřadili z důvodu manifestní močové infekce, nefrotického syndromu, primárního onemocnění ledvin s projevy CKD KDIGO G4b-B5. 245 vyšetření bylo provedeno u diabetických pacientů, zbývajících 355 bylo provedeno u nediabetických pacientů.

K zjišťování korelace LV mass a adherence jsme spárovali 327 echokardiografických vyšetření s odpovídajícími krevními vzorky u 113 pacientů.

K zjišťování korelace hladin betablokátoru a tepové frekvence jsme využili kohortu 220 vzorků vyšetřených od r. 2011 do roku 2014, u které byla dostupná tepová frekvence v ordinaci a příslušná hladina betablokátoru v séru. Z analýzy byli vyloučeni pacienti s fibrilací síní, jinými poruchami rytmu a stimulovaným rytmem.

4.3 Metody

4.3.1 Klinické vyšetření a anamnéza

Kompletní klinické vyšetření bylo k dispozici u každého zařazeného pacienta, včetně podrobné anamnézy a fyzikálního vyšetření. Krevní tlak byl měřen vyškolenou zdravotní sestrou v poloze vsedě, s opřenými zády, po pěti minutách klidu, kalibrovaným rtuťovým tonometrem s přesností 2 mmHg a výsledek nebyl nijak zaokrouhlován. Pro účely studie jsme použili průměr z 2. a 3. měření. Srdeční puls počítala vyškolená zdravotní sestra po změření krevního tlaku palpací radiální arterie po dobu 30 sekund pomocí hodinek se vteřinovou ručičkou a násoben dvěma.

4.3.2 Krevní test

Krevní vzorky byly odebrány vsedě, během ambulantní návštěvy současně s rutinní analýzou. S anonymním vyšetřením biologického materiálu pro vědecké účely písemně souhlasili všichni pacienti při první návštěvě v ambulanci I. interní kliniky, před testováním sérových hladin pacienti pak již pacienti nebyli informováni o konkrétní analýze. Podepsané informované souhlasy byly uchovány k archivaci, aditivní informované souhlasy lokální Etická komise nepožadovala. Tento přístup dovoluje přesnější mapování adherence než při podepisování informovaného souhlasu před každým odběrem, kdy neadherentní pacient nemusí s odběrem souhlasit.

Sérové hladiny antihypertenziv byly u většiny pacientů odebírány opakovaně, s minimálním odstupem tří měsíců mezi dvěma testy. Terapeutické meze byly definovány laboratoří Fakultní nemocnice za základě literárních dat a užití metody (tabulka 10). [82] Vzorky byly hodnoceny na Ústavu soudního lékařství (betablokátorů) a na oddělení Klinické biochemie Fakultní nemocnice Olomouc (ostatní léčiva).

Tabulka 10 – Referenční meze betablokátorů

betablokátor	Terapeutická mez (mg/l)	Toxická mez (mg/l)	Letální mez (mg/l)
Metoprolol	0,02–0,34	> 1	12–18
Bisoprolol	0,01–0,06 (0,1)	-	-
Betaxolol	0,005–0,05	-	36
Nebivolol	0,001–0,2 RM 0,003–0,2 PM	0,48	-
Acebutolol	0,02–2	-	15–20
Sotalol	0,5–3	5–10	40

Převzato z reference 82. RM = rychlí metabolizátoři, PM = pomalí metabolizátoři.

Metodou vyšetření sérových hladin byla kapalinová chromatografie s hmotnostní spektrometrií (LD-MS/MS). Pro chromatografickou analýzu byly krevní vzorky (sérum) připraveny extrakcí kapalina–kapalina (LLE). Všechny analýzy byly provedeny pomocí systému UHPLC UltiMate 3000 RSLC (Dionex, Sunnyvale, CA, USA) ve spojení s UHR-TOF Maxis Impact HD (uživatel Daltonics, Billerica, MA, USA). Chromatografické separace byly prováděny při 40° C na analytické reverzní fázi kolona Acclaim RS 120 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA). Chromatografické podmínky byly: vstříkovací objem 5 mikrolitrů; průtok 0,5 ml/min; gradientová eluce; celková doba provozu 6 min. UHR-TOF Maxis Impact HD vybaven elektrosprejionizačním zdrojem (ESI) v pozitivním MS režimu.

4.3.3 Hodnocení adherence

Pro hodnocení vztahu betablokátorů k tepové frekvenci byl pacient hodnocený jako adherentní, pokud byla hladina betablokátoru v terapeutickém rozmezí. Jako neadherentní byl hodnocený pacient, jehož hladina betablokátoru v séru byla pod terapeutickou mezí anebo nebyla detekovatelná.

Pro hodnocení albuminurie a LV mass byl považován za neadherentního, pokud jedno z předepsaných léčiv nebylo v krvi detekovatelné. V celkovém hodnocení non-adherence jsme provedli i hodnocení parciální non-adherence, přičemž byl pacient považován v dané vizitě na neadherentního, pokud v séru nebylo detekovatelné žádné antihypertenzivum a za parciálně neadherentního, pokud v séru nebylo detekováno alespoň jedno léčivo z předepsaných. Míru adherence jsme číselně vyjádřili jako poměr pozitivních výsledků k celkovému počtu vyšetřených léků v jednom vzorku.

4.3.4 Statistická analýza

Ze statistických metod byl využit medián s hodnotami 5. a 95. percentilu a průměr se standardní odchylkou pro práci s kontinuální proměnnou. Statistická významnost rozdílů mezi skupinami byla počítána pomocí Mann–Whitney U testu a Studentova testu. ROC analýza byla použita k určení předpovědní síly tepová frekvence k identifikaci pacientů neadherentních k betablokátoru, k definici optimálních cut-off hodnot a popisu jejich senzitivity a specificity. Statistická analýza byla zpracována za pomoci SPSS 23.0.0.1 (IBM Corporation, New York, U.S.A).

4.3.5 Hodnocení albuminurie a LV mass

Albuminurie byla kalkulována jako poměr albuminu a kreatininu v ranním vzorku moči (albumine – creatinine ratio, ACR). Za zvýšenou albuminurii byla považována hodnota > 3 mg/mmol. Transthorakální echokardiografie byla prováděna v ambulantní části I. interní - kardiologické kliniky Fakultní nemocnice Olomouc lékaři s licenci pro echokardiografii. Rozměry byly hodnoceny v end-dia stole, v parasternální dlouhé projekci (parasternal long axis view, PLAX), perpendikulárně k dlouhé ose levé komory a měřeny na úrovni konců mitrální chlopně. Změřen byl rozměr levé komory (LVID – left ventricular internal diameter),

tloušťka mezikomorového septa (interventricular septum, IVS) a zadní stěny (posterior wall thickness, PWT). Masa levé komory (LV mass) byla vypočítána lineární metodou s použitím kubické formule v souladu s doporučením:

$$0.8 \times (1.04 \times [(IVS + LVID + PWT)^3 - (LVID)^3] + 0.6g)$$

Výsledek byl indexovaný na tělesný povrch (LV mass index, LVMI). [83] Za zvýšený LV mass index byla považována hodnota $> 115 \text{ g/m}^2$ u mužů a $> 95 \text{ g/m}^2$ u žen.

4.4 Výsledky

4.4.1 Hodnocení adherence

Celková adherence byla hodnocena za základě všech měření (all measurements) i na základě pouze prvního měření (first measurement only) u jednotlivého pacienta (tabulka 11a, 11b). Míra non-adherence hodnocená oběma způsoby byla podobná. Pokud jsme uvažovali pouze první měření, 325 ze 442 pacientů bylo považováno za adherentní (73,5 %), 117 pacientů bylo neadherentních (26,5 %). Z neadherentních pacientů bylo 63 ze 117 pacientů hodnoceno jako částečně (parciálně) neadherentní (54 %), ostatní (46 %) byli kompletně neadherentní. Z 970 vzorků bylo 696 pozitivních pro sledované léčivo (71,8 %) a u 284 nebylo předepsané léčivo detekováno (28,2 %). Míru adherence shrnuje tabulka 11c a 11d. Separovaná adherence k jednotlivým antihypertenzivům byla vyrovnaná s výjimkou beta blokátorů a spironolaktonu, u kterých byla adherence nižší (tabulka 12a, 12b). Neadherentní pacienti byli mladší, měli vyšší systolický tlak, vyšší tepovou frekvenci a užívali více antihypertenziv. Mezi skupinou adherentních a neadherentních pacientů byly také některé rozdíly v laboratorních ukazatelích, adherentní pacienti měli v souladu s očekávaným účinkem antihypertenzních léků, zvláště diuretik, signifikantně nižší hladinu draslíku a chloridů, nižší glomerulární filtraci a vyšší kreatinin a kalium (tabulka 13).

Tabulka 11a – Souhrnná adherence pacientů (první měření pacienta)

(N = 442)

	n (% z N)
Kategorizace 1:	
Adherentní pacient	325 (73,5 %)
Neadherentní pacient	117 (26,5 %)
Kategorizace 2:	
Adherentní pacient	325 (73,5 %)
Částečně neadherentní pacient	63 (14,3 %)
Kompletně neadherentní pacient	54 (12,2 %)

*N = počet pacientů s naměřenou hodnotou analyzovaného parametru.

Tabulka 11b – Souhrnná adherence pacientů (všechna měření pacienta)

(N = 970)

	n (% z N)
Kategorizace 1:	
Adherentní pacient	696 (71,8 %)
Neadherentní pacient	274 (28,2 %)
Kategorizace 2:	
Adherentní pacient	696 (71,8 %)
Částečně neadherentní pacient	184 (19,0 %)
Kompletně neadherentní pacient	90 (9,3 %)

*N = počet pacientů s naměřenou hodnotou analyzovaného parametru.

Tabulka 11c – Míra adherence pacientů (první měření pacienta)

(N = 442)

	Průměr ± SD
Míra adherence	81,7 % ± 34,4 %

Míra adherence je stanovena jako podíl počtu léčiv přítomných v krvi a počtu vyšetřovaných léčiv u daného pacienta.

*N = počet pacientů s naměřenou hodnotou analyzovaného parametru.

Tabulka 11d – Míra adherence pacientů (všechna měření pacienta)

(N = 970)

	Průměr ± SD
Míra adherence	82,8 % ± 31,9 %

Míra adherence je stanovena jako podíl počtu léčiv přítomných v krvi a počtu vyšetřovaných léčiv u daného pacienta.

*N = počet pacientů s naměřenou hodnotou analyzovaného parametru.

Tabulka 12a – Míra adherence u jednotlivých tříd antihypertenziv (první měření pacienta)
(N = 442)

Třída antihypertenziv	Počet vyšetřených pacientů	Počet adherentních pacientů (% z vyšetřených)
Ca blokátory	364	309 (84,9 %)
Diuretika	273	227 (83,2 %)
Sartany	167	134 (80,2 %)
ACE inhibitory	277	235 (84,8 %)
Betablokátory	240	187 (77,9 %)
Spironolakton	143	104 (72,7 %)

*N = počet pacientů s naměřenou hodnotou analyzovaného parametru.

Tabulka 12b – Míra adherence u jednotlivých tříd antihypertenziv (všechna měření pacienta)
(N = 970)

Třída antihypertenziv	Počet vyšetřených pacientů	Počet adherentních pacientů (% z vyšetřených)
Ca blokátory	731	626 (85,6 %)
Diuretika	483	402 (83,2 %)
Sartany	420	362 (86,2 %)
ACE inhibitory	503	421 (83,7 %)
Betablokátory	429	332 (77,4 %)
Spironolakton	270	203 (75,2 %)

*N = počet pacientů s naměřenou hodnotou analyzovaného parametru.

Tabulka 13 – Srovnání základních demografických, klinických a laboratorních parametrů u adherentních a neadherentních pacientů (první měření pacienta)

(N = 442)	Adherentní pacienti (N = 325)		Neadherentní pacienti (N = 117)		P
	N*	Popis**	N*	Popis**	
Základní charakteristiky					
Věk	325	59 (± 13)	117	54 (± 12)	< 0,001
Pohlaví – muž	325	199 (61,2 %)	117	59 (50,4 %)	0,049
Systolický tlak	310	144 (± 21)	110	156 (± 25)	< 0,001
Diastolický tlak	310	82 (± 14)	110	92 (± 16)	< 0,001
Tepová frekvence	289	69 (± 12)	105	78 (± 15)	< 0,001
24h systolický tlak	191	140 (± 19)	50	150 (± 21)	< 0,001
24h diastolický tlak	191	77 (± 12)	50	87 (± 13)	< 0,001
24h tepová frekvence	47	65 (± 9)	20	71 (± 11)	0,057
Počet užívaných antihypertenziv	321	4,8 (± 1,3)	116	5,3 (± 1,7)	0,010
Diabetes mellitus	325	120 (36,9 %)	117	31 (26,5 %)	0,053
Nefropatie	325	28 (8,6 %)	117	4 (3,4 %)	0,064
Laboratorní hodnoty					
Na [mmol/l]	263	140 (138; 142)	71	141 (139; 142)	0,075
K [mmol/l]	264	4,1 (3,9; 4,5)	72	4,2 (3,9; 4,4)	0,893
Cl [mmol/l]	263	103 (100; 104)	71	104 (102; 106)	< 0,001
Urea [mmol/l]	263	5,9 (4,9; 7,6)	71	5,0 (4,1; 6,4)	< 0,001
Kreatinin [mmol/l]	264	90 (78; 110)	71	80 (70; 94)	0,002
Celkový cholesterol [mmol/l]	256	4,6 (4,0; 5,4)	71	5,2 (4,2; 6,0)	0,007
LDL cholesterol [mmol/l]	239	2,4 (1,8; 3,2)	65	2,7 (2,2; 3,4)	0,038
Glukóza [mmol/l]	234	6,3 (5,6; 7,6)	53	6,0 (5,4; 7,0)	0,064
NT-proBNP [pg/ml]	163	107 (44; 237)	34	136 (51; 250)	0,455
eGFR CKD-EPI [ml/min/ 1,73m ²]	264	71 (57; 90)	71	80 (66; 97)	0,004

Na – Natrium, K – Kalium, Cl – Chloridy, LDL – Low Density Lipoprotein, NT-proBNP – N-terminální prohormon natriuretického peptidu B, eGFR CKD-EPI – odhad glomerulární filtrace metodou CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) *N – počet pacientů s naměřenou hodnotou analyzovaného parametru. **Kategoriální základní charakteristiky jsou popsány absolutními a relativními četnostmi, spojité základní charakteristiky jsou popsány pomocí průměru a směrodatné odchylky a pro laboratorní parametry je uveden medián (25. percentil; 75. percentil). Uvedena je p-hodnota Mannova-Whitneyho U testu u spojitých proměnných a p-hodnota Fisherova exaktního testu u kategoriálních proměnných.

4.4.2 Hodnocení LV mass

Při srovnání LV mass a adherence jsme zařadili 329 echokardiografických vyšetření u 255 pacientů s dostupným laboratorním hodnocením adherence. Neadherentní pacienti měli statisticky významně vyšší LV mass index než adherentní (tabulka 14). Střední LV mass byl u adherentních pacientů 228g (IQR 178; 285), u neadherentních 245g (IQR 201; 291), $p=0,105$. Střední LV mass index u adherentních pacientů byl 106 g/m^2 (IQR 88; 130), u neadherentních pacientů 89 g/m^2 (IQR 98; 138), $p=0,019$. LVMI vykazoval slabou, ale statisticky významnou negativní korelaci s adherencí vypočítanou pomocí Spearmanova koeficientu, $r=0,123$ ($p=0,025$).

U pacientů s diabetem byl signifikantně vyšší LV mass index (106 ze 168 vyšetření) ve srovnání nediabetickými pacienty (74 ze 159 vyšetření), $p=0,003$ (tabulka 15). Pacienti s diabetem přitom měli srovnatelný systolický krevní tlak jako nediabetici ($145,5 \text{ mmHg}$ vs. $146,3 \text{ mmHg}$) a měli nižší diastolický krevní tlak ($79,7 \text{ mmHg}$ vs. $87,7 \text{ mmHg}$).

Při hodnocení vztahu LV mass a LVMI k adherenci k jednotlivým léčivům nebyl zjištěn žádný statisticky významný rozdíl (tabulka 15a).

Tabulka 14 – Závislost mezi adherencí a LV mass indexem (všechna měření pacienta)

Parametr	Adherentní pacienti		Neadherentní pacienti		P
	N*	Popis**	N*	Popis**	
LV Mass Index [g/m^2]	240	107 (88; 130)	89	119 (97; 134)	0,019

*N = počet pacientů s naměřenou hodnotou analyzovaného parametru.

**Uvedeno n (% z N) nebo medián (25. percentil; 75. percentil).

Uvedena je p-hodnota Mannova–Whitneyho U testu u spojitých parametrů a p-hodnota Fisherova exaktního testu u kategoriálních parametrů.

Tabulka 15 – Závislost mezi přítomností diabetu a LV mass indexem (všechna měření pacienta)

Parametr	Diabetici		Nediabetici		P
	N*	Popis**	N*	Popis**	
LV Mass Index [g/m ²]	168	114 (96; 131)	159	106 (87; 130)	0,016
Zvýšený LV Mass Index	Ne	62 (36,9 %)		85 (53,5 %)	0,003
(muži > 115 g/m ² , ženy > 95 g/m ²)	Ano	168 106 (63,1 %)	159	74 (46,5 %)	

*N = počet pacientů s naměřenou hodnotou analyzovaného parametru.

**Uvedeno n (% z N) nebo medián (25. percentil; 75. percentil).

Uvedena je p-hodnota Mannova–Whitneyho U testu u spojitých parametrů a p-hodnota Fisherova exaktního testu u kategoriálních parametrů.

Tabulka 15a – Hodnoty LV mass, LVMI v závislosti na adherenci pacienta k jednotlivým léčivům (výsledky všech vyšetření jednotlivých pacientů pro dané léčivo)

LV mass [g]					
NITR	39	221 (180; 280)	4	274 (201; 298)	0,722
AMLO	194	241 (194; 288)	27	232 (174; 262)	0,247
SPIRO	78	232 (209; 285)	13	257 (225; 294)	0,142
INDA	142	238 (205; 287)	27	262 (206; 330)	0,230
TELM	145	220 (170; 278)	14	232 (181; 257)	0,959
PERA	147	235 (203; 287)	29	262 (210; 359)	0,066
RAMA	18	252 (200; 357)	0	-	-
BB	186	225 (181; 280)	44	231 (197; 280)	0,882
LVMI [g/m²]					
NITR	37	104 (88; 126)	4	123 (98; 133)	0,524
AMLO	177	115 (92; 134)	23	107 (90; 146)	0,740
SPIRO	61	109 (97; 122)	13	106 (99; 129)	0,728
INDA	129	112 (96; 130)	26	124 (99; 149)	0,096
TELM	132	103 (88; 122)	10	97 (91; 134)	0,714
PERA	128	112 (101; 129)	28	123 (103; 154)	0,048
RAMA	18	119 (106; 136)	0	-	-
BB	170	106 (89; 126)	41	119 (96; 122)	0,278

NITR – nitrendipin, AMLO – amlodipin, SPIRO – spironolakton, INDA – indapamid, TELM – telmisartan, PERA – perindopril, RAMA – ramipril, BB – betablokátory

*N = počet pacientů s naměřenou hodnotou analyzovaného parametru.

**Uvedeno n (% z N) nebo medián (25. percentil; 75. percentil).

Uvedena je p-hodnota Mannova–Whitneyho U testu u spojitéch parametrů a p-hodnota Fisherova exaktního testu u kategoriálních parametrů.

4.4.3 Hodnocení albuminurie

Pro hodnocení albuminurie v korelaci s laboratorně prokázanou non-adherencí bylo k dispozici 650 krevních a močových vzorků. 50 pacientů s nefrotickým syndromem, pokročilým renálním onemocněním (G4b-G5 KDIGO) a manifestní uroinfekcí bylo z analýzy vyloučeno. Průměrné ACR u adherentních pacientů bylo 0,5 mg/mmol (0,0; 2,1), u neadherentních 0,6 mg/mmol (0,1; 1,9), $p=0,317$ (tabulka 16a).

Signifikantní rozdíl byl mezi diabetiky a nediabetiky – průměrné ACR u diabetických pacientů bylo 0,9 mg/mmol (0,0; 8,0) a u nediabetických pacientů 0,3 (0,0; 1,1), $p<0,001$ (tabulka 16b). Z tohoto důvodu jsme analyzovali skupinu diabetických pacientů odděleně od nediabetických.

Střední ACR u adherentních diabetických a neadherentních diabetických pacientů bylo 0,9 vs. 1,0 mg/mmol, $p=0,819$ (tabulka 16c). U pacientů bez diabetu bylo střední ACR 0,3 (0,0; 1,0) u adherentních vs 0,4 (0,0; 1,7) u neadherentních, $p=0,03$ (tabulka 16d).

Tabulka 16a – Závislost mezi adherencí a ACR (všechna měření pacienta s vyloučením pacientů s nefropatií)

		Adherentní pacienti		Neadherentní pacienti		P
		N*	Popis**	N*	Popis**	
ACR [mg/mmol]		454	0,5 (0,0; 2,0)	146	0,6 (0,1; 1,9)	0,317
Zvýšené ACR (ACR > 3 mg/mmol)	Ne	454	367 (80,8 %)	146	114 (78,1 %)	0,475
	Ano		87 (19,2 %)		32 (21,9 %)	

*N = počet pacientů s naměřenou hodnotou analyzovaného parametru.

**Uvedeno n (% z N) nebo medián (25. percentil; 75. percentil).

Uvedena je p-hodnota Mannova–Whitneyho U testu u spojitých parametrů a p-hodnota Fisherova exaktního testu u kategoriálních parametrů.

Tabulka 16b – Závislost mezi přítomností diabetu a ACR (všechna měření pacienta s vyloučením pacientů s nefropatií)

		Diabetici		Nediabetici		P
		N*	Popis**	N*	Popis**	
ACR [mg/mmol]		245	0,9 (0,1; 6,2)	355	0,3 (0,0; 1,2)	< 0,001
Zvýšené ACR	Ne	245	170 (69,4 %)	355	311 (87,6 %)	< 0,001
(ACR > 3 mg/mmol)	Ano		75 (30,6 %)		44 (12,4 %)	

*N = počet pacientů s naměřenou hodnotou analyzovaného parametru.

**Uvedeno n (% z N) nebo medián (25. percentil; 75. percentil).

Uvedena je p-hodnota Mannova–Whitneyho U testu u spojitých parametrů a p-hodnota Fisherova exaktního testu u kategoriálních parametrů.

Tabulka 16c – Závislost mezi adherencí a ACR (všechna měření pacienta s vyloučením pacientů s nefropatií – pouze diabetici)

		Adherentní pacienti		Neadherentní pacienti		P
		N*	Popis**	N*	Popis**	
ACR [mg/mmol]		199	0,9 (0,0; 6,8)	46	1,0 (0,3; 4,6)	0,819
Zvýšené ACR	Ne	199	138 (69,3 %)	46	32 (69,6 %)	0,999
(ACR > 3 mg/mmol)	Ano		61 (30,7 %)		14 (30,4 %)	

*N = počet pacientů s naměřenou hodnotou analyzovaného parametru.

**Uvedeno n (% z N) nebo medián (25. percentil; 75. percentil).

Uvedena je p-hodnota Mannova–Whitneyho U testu u spojitých parametrů a p-hodnota Fisherova exaktního testu u kategoriálních parametrů.

Tabulka 16d – Závislost mezi adherencí a ACR (všechna měření pacienta s vyloučením pacientů s nefropatií – pouze nediabetici)

	Adherentní pacienti		Neadherentní pacienti		P
	N*	Popis**	N*	Popis**	
ACR [mg/mmol]	255	0,3 (0,0; 1,0)	100	0,4 (0,0; 1,7)	0,030
Zvýšené ACR	Ne	229 (89,8 %)	82 (82,0 %)		0,050
(ACR > 3 mg/mmol)	Ano	26 (10,2 %)	18 (18,0 %)		

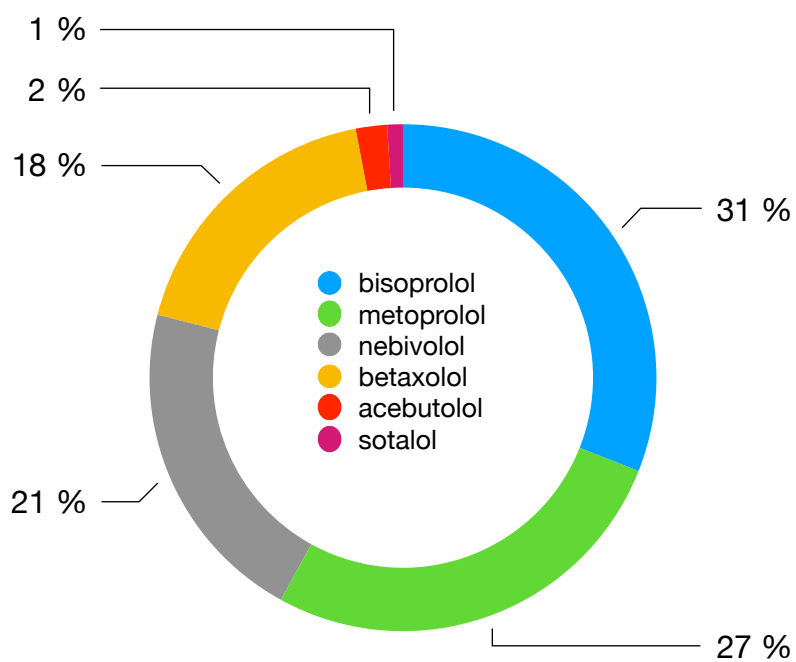
*N = počet pacientů s naměřenou hodnotou analyzovaného parametru.

**Uvedeno n (% z N) nebo medián (25. percentil; 75. percentil).

Uvedena je p-hodnota Mannova–Whitneyho U testu u spojitých parametrů a p-hodnota Fisherova exaktního testu u kategoriálních parametrů.

Analýza ACR v závislosti na adherenci k jednotlivým antihypertenzivům u pacientů bez diabetu je sumarizována v tabulce 17a. Blokátory kalciového kanálu byly v naší populaci dominantně reprezentovány amlodipinem (92 %) a v malém procentu nitrendipinem (8 %). Všichni testovaní pacienti ve skupině diuretik byli léčeni indapamidem. Spironolakton jsme posuzovali zvlášť. Všichni testovaní pacienti ve skupině ARB měli užívat telmisartan. 93 % pacientů ve skupině ACE-I bylo léčeno perindoprilem, 7 % ramiprilem. Skupina betablokátorů byla více diverzní, proto byla uvažována jako celek. Přehled použitých betablokátorů je znázorněn na obrázku 7.

Obrázek 7 – Přehled použitých betablokátorů



Tabulka 17a – Závislost mezi adherencí k jednotlivým třídám antihypertenziv a ACR (všechna měření pacienta s vyloučením pacientů s nefropatií)

Třída antihypertenziv		Adherentní pacienti		Neadherentní pacienti		P
		N*	Popis**	N*	Popis**	
Ca blokátory	ACR [mg/mmol]	400	0,5 (0,0; 1,9)	53	0,5 (0,1; 4,1)	0,150
	ACR ≤ 3 mg/mmol	400	321 (80,3 %)	53	38 (71,7 %)	0,152
	ACR > 3 mg/mmol		79 (19,8 %)		15 (28,3 %)	
Diuretika	ACR [mg/mmol]	272	0,5 (0,0; 1,5)	40	1,0 (0,3; 6,6)	0,022
	ACR ≤ 3 mg/mmol	272	220 (80,9 %)	40	26 (65,0 %)	0,036
	ACR > 3 mg/mmol		52 (19,1 %)		14 (35,0 %)	
Sartany	ACR [mg/mmol]	238	0,5 (0,0; 1,7)	33	0,4 (0,1; 1,6)	0,184
	ACR ≤ 3 mg/mmol	238	202 (84,9 %)	33	25 (75,8 %)	0,207
	ACR > 3 mg/mmol		36 (15,1 %)		8 (24,2 %)	
ACE inhibitory	ACR [mg/mmol]	279	0,5 (0,0; 2,6)	38	0,6 (0,2; 4,1)	0,608
	ACR ≤ 3 mg/mmol	279	216 (77,4 %)	38	28 (73,7 %)	0,681
	ACR > 3 mg/mmol		63 (22,6 %)		10 (26,3 %)	
Betablokátory	ACR [mg/mmol]	189	0,4 (0,0; 1,8)	41	0,6 (0,1; 1,5)	0,890
	ACR ≤ 3 mg/mmol	189	155 (82,0 %)	41	34 (82,9 %)	0,999
	ACR > 3 mg/mmol		34 (18,0 %)		7 (17,1 %)	
Spironolakton	ACR [mg/mmol]	138	0,6 (0,0; 2,0)	30	0,7 (0,1; 1,7)	0,902
	ACR ≤ 3 mg/mmol	138	109 (79,0 %)	30	24 (80,0 %)	0,999
	ACR > 3 mg/mmol		29 (21,0 %)		6 (20,0 %)	

*N = počet pacientů s naměřenou hodnotou analyzovaného parametru.

**Uvedeno n (% z N) nebo medián (25. percentil; 75. percentil).

Uvedena je p-hodnota Mannova–Whitneyho U testu u spojitých parametrů a p-hodnota Fisherova exaktního testu u kategoriálních parametrů.

V celkové populaci byla zjištěna vyšší albuminurie u pacientů neadherentních k indapamidu než u jedinců k této molekule adherentních. [1,0 mg/mmol (0,3; 6,6), n=40 vs. 0,5 mg/mmol (0,0; 1,5), n=272, p=0,022] – tabulka 17a.

U pacientů bez diabetu byla zjištěna vyšší albuminurie u pacientů neadherentních k indapamidu proti adherentním k indapamidu [0,8 (0,2; 5,7) mg/mmol vs. 0,3 (0,0; 0,8) mg/mmol, p=0,007] a neadherentním k amlodipinu versus adherentním k amlodipinu [0,5 (0,1; 4,0) mg/mmol vs. 0,3 (0,0; 1,0), p=0,004] – tabulka 17b.

Tabulka 17b – Závislost mezi adherencí k jednotlivým třídám antihypertenziv a ACR (všechna měření pacienta s vyloučením pacientů s nefropatií – pouze nediabetici)

Třída antihypertenziv		Adherentní pacienti		Neadherentní pacienti		P
		N*	Popis**	N*	Popis**	
Ca blokátory	ACR [mg/mmol]	215	0,3 (0,0; 1,0)	40	0,5 (0,1; 4,0)	0,004
	ACR ≤ 3 mg/mmol	215	192 (89,3 %)	40	29 (72,5 %)	0,009
	ACR > 3 mg/mmol		23 (10,7 %)		11 (27,5 %)	
Diuretika	ACR [mg/mmol]	153	0,3 (0,0; 0,8)	30	0,8 (0,2; 5,7)	0,007
	ACR ≤ 3 mg/mmol	153	139 (90,8 %)	30	22 (73,3 %)	0,013
	ACR > 3 mg/mmol		14 (9,2 %)		8 (26,7 %)	
Sartany	ACR [mg/mmol]	128	0,3 (0,0; 1,3)	28	0,4 (0,0; 1,1)	0,530
	ACR ≤ 3 mg/mmol	128	111 (86,7 %)	28	23 (82,1 %)	0,552
	ACR > 3 mg/mmol		17 (13,3 %)		5 (17,9 %)	
ACE inhibitory	ACR [mg/mmol]	156	0,4 (0,0; 1,1)	28	0,5 (0,0; 2,3)	0,094
	ACR ≤ 3 mg/mmol	156	140 (89,7 %)	28	22 (78,6 %)	0,113
	ACR > 3 mg/mmol		16 (10,3 %)		6 (21,4 %)	
Betablokátory	ACR [mg/mmol]	98	0,3 (0,0; 1,0)	28	0,5 (0,1; 2,4)	0,079
	ACR ≤ 3 mg/mmol	98	89 (90,8 %)	28	22 (78,6 %)	0,098
	ACR > 3 mg/mmol		9 (9,2 %)		6 (21,4 %)	
Spironolakton	ACR [mg/mmol]	63	0,3 (0,0; 1,0)	17	0,5 (0,0; 0,7)	0,918
	ACR ≤ 3 mg/mmol	63	55 (87,3 %)	17	15 (88,2 %)	0,999
	ACR > 3 mg/mmol		8 (12,7 %)		2 (11,8 %)	

*N = počet pacientů s naměřenou hodnotou analyzovaného parametru.

**Uvedeno n (% z N) nebo medián (25. percentil; 75. percentil).

Uvedena je p-hodnota Mannova-Whitneyho U testu u spojitých parametrů a p-hodnota Fisherova exaktního testu u kategoriálních parametrů.

U pacientů s diabetem nebyl u žádného léku zjištěn žádný statisticky významný rozdíl v ACR mezi adherentními a neadherentními pacienty s výjimkou telmisartanu, nicméně počet pacientů neadherentních k telmisartanu nepovažujeme za validní z důvodu malého počtu výsledků. U ostatních léků nebyl statisticky významný rozdíl mezi adherentními a neadherentními pacienty zjištěn (tabulka 17c).

Tabulka 17c – Závislost mezi adherencí k jednotlivým třídám antihypertenziv a ACR (všechna měření pacienta s vyloučením pacientů s nefropatií – pouze diabetici)

Třída antihypertenziv		Adherentní pacienti		Neadherentní pacienti		P
		N*	Popis**	N*	Popis**	
Ca blokátory	ACR [mg/mmol]	185	0,9 (0,1; 5,8)	13	0,5 (0,4; 6,8)	0,970
	ACR ≤ 3 mg/mmol	185	129 (69,7 %)	13	9 (69,2 %)	0,999
	ACR > 3 mg/mmol		56 (30,3 %)		4 (30,8 %)	
Diuretika	ACR [mg/mmol]	119	0,9 (0,0; 5,8)	10	4,7 (0,4; 9,7)	0,073
	ACR ≤ 3 mg/mmol	119	81 (68,1 %)	10	4 (40,0 %)	0,089
	ACR > 3 mg/mmol		38 (31,9 %)		6 (60,0 %)	
Sartany	ACR [mg/mmol]	110	0,9 (0,0; 2,1)	5	8,0 (0,5; 10,6)	0,018
	ACR ≤ 3 mg/mmol	110	91 (82,7 %)	5	2 (40,0 %)	0,048
	ACR > 3 mg/mmol		19 (17,3 %)		3 (60,0 %)	
ACE inhibitory	ACR [mg/mmol]	123	0,9 (0,0; 10,7)	10	0,7 (0,4; 4,6)	0,911
	ACR ≤ 3 mg/mmol	123	76 (61,8 %)	10	6 (60,0 %)	0,999
	ACR > 3 mg/mmol		47 (38,2 %)		4 (40,0 %)	
Betablokátory	ACR [mg/mmol]	91	0,9 (0,1; 4,6)	13	0,7 (0,3; 1,1)	0,125
	ACR ≤ 3 mg/mmol	91	66 (72,5 %)	13	12 (92,3 %)	0,177
	ACR > 3 mg/mmol		25 (27,5 %)		1 (7,7 %)	
Spironolakton	ACR [mg/mmol]	75	0,9 (0,0; 4,7)	13	1,3 (1,1; 10,4)	0,839
	ACR ≤ 3 mg/mmol	75	54 (72,0 %)	13	9 (69,2 %)	0,999
	ACR > 3 mg/mmol		21 (28,0 %)		4 (30,8 %)	

*N = počet pacientů s naměřenou hodnotou analyzovaného parametru. **Uvedeno n (% z N) nebo medián (25. percentil; 75. percentil). Uvedena je p-hodnota Mannova–Whitneyho U testu u spojitých parametrů a p-hodnota Fisherova exaktního testu u kategoriálních parametrů.

S ohledem na zjištěné výsledky jsme podrobněji analyzovali rozdíl mezi indapamid pozitivní a indapamid negativní skupinou nediabetických pacientů k vyloučení vlivu dalších faktorů. Indapamid negativní pacienti měli signifikantně vyšší systolický i diastolický krevní tlak v ordinaci i při 24hodinové monitoraci a měli také vyšší tepovou frekvenci, ovšem pouze při měření TF v ordinaci (tabulka 18a).

Tabulka 18a – Srovnání klinických charakteristik pacientů adherentních a neadherentních k indapamidu

(N=273)	Indapamid –	Indapamid +	p
Výška (cm)	172,78±9,9	174,9±9	0,28
Váha (kg)	90±19,9	101,5±20	0,07
TF (tepů za minutu)	75,96±11,8	68,23±14,0	0,003
TKs (mmHg)	155,57±23,6	139,61±19,9	0,001
TKd (mmHg)	92,3±16,6	84,77±13,0	0,014
Počet antihypertenziv	4,83±1,4	4,55±1,27	0,159
TKsyst 24hod (mmHg)	153,1±24,5	135,64±18,9	0,003
TKD 24 hod. (mmHg)	93,6±14,1	80,54±12,61	0,0004
TF 24 hod průměr	70,2±16,5	68,22±12,34	0,369

*N = počet pacientů s naměřenou hodnotou analyzovaného parametru.

**spojité základní charakteristiky jsou popsány pomocí průměru a směrodatné odchylky. Uvedena je p-hodnota Mannova–Whitneyho U testu.

Většina indapamid negativních pacientů neadherovala současně k ostatní předepsané medikaci, neboť jejich hladiny antihypertenziv byly signifikantně nižší než u indapamid pozitivních pacientů (tabulka 18b).

Tabulka 18b – Adherence k ostatním antihypertenzivům u pacientů neadherujících k indapamidu

	Indapamid –	Indapamid +	p
P_AMLO	4,06±5,8	19,33±11,8	<0,0001
P_SPIRO	27,69±32,7	59,5±35,25	0,012
P_TELM	20,78±22,9	691,1±1013,12	<0,0001
P_PERI	12,23±34,3	94,64±184,08	<0,0001
P_PERA	4,7±11	32,17±44,43	<0,0001

P_AMLO – hladina amlodipinu v séru, P_SPIRO – hladina spironolaktonu v séru, P_TELM – hladina telmisartanu v séru, P_PERI – hladina perindoprilátu v séru, P_PERA – hladina perindoprilu v séru

Spojité základní charakteristiky jsou popsány pomocí průměru a směrodatné odchylky. Uvedena je p-hodnota Mannova–Whitneyho U testu.

Laboratorní charakteristiky u uživatelů indapamidu byly v souladu s očekávaným účinkem léku, pacienti měli významně nižší hodnotu draslíku a chloridů, nižší eGF a vyšší kreatinin, kalcium a kyselinu močovou (tabulka 18c).

Tabulka 18c – Porovnání laboratorních parametrů mezi pacienty adherentními a neadherentními k předepsanému indapamidu

(N=273)	Indapamid –	Indapamid +	p
Na mmol/l	140,39±2,5	139,83±2,99	0,148
K mmol/l	4,31±0,4	3,97±0,39	<0,0001
Cl mmol/l	105±3,3	101,4±3,41	<0,0001
KREA umol/l	82±15,6	88,76±16,4	0,082
KM mmol/l	368,48±79,8	417,51±92,22	0,004
LDL-C mmol/l	2,72±1,1	2,58±0,84	0,264
GLU mmol/l	6,49±2,8	6,18±0,91	0,284
CRP mg/l	3,83±3,2	3,96±4,56	0,428
NT-proBNP pg/ml	191,11±243,1	137,95±171,4	0,268
Ca kor mmol/l	2,27±0	2,31±0,09	0,001
GfKrea ml/s	1,37±0,2	1,29±0,21	0,028
CB mmol/l	72,72±4,5	72,62±4,02	0,46
ALB mg/l	45,79±2,6	46,29±2,54	0,197

Na – Natrium, K – Kalium, Cl – Chloridy, KREA – kreatinin, KM – kyselina močová, LDL-C – koncentrace Low Density Lipoprotein Cholesterolu, GLU – glukosa, CRP – C Reaktivní Protein, NT-proBNP – N terminální prohormon natriuretického peptidu B, Ca kor – korigovaná hladina vápníku, GfKrea – vypočítaná glomerulární filtrace z kreatininu, CB – celková bílkovina, ALB – albumin.

Uvedena je p-hodnota Mannova-Whitneyho U testu u spojitých proměnných a p-hodnota Fisherova exaktního testu u kategoriálních proměnných.

Jelikož snížení krevního tlaku může snížit albuminurii samo o sobě, korelovali jsme skupinu užívající lék s prokázanou nižší albuminurií (indapamid) se skupinou užívající lék bez prokázané nižší albuminurie (telmisartan). Tyto dvě látky navíc nejsou České republice k dispozici v jedné fixní kombinaci, čímž je minimalizováno vzájemné ovlivnění. Při srovnání jsme nezjistili statisticky významný rozdíl v krevním tlaku mezi uživateli indapamidu a telmisartanu, ani mezi skupinou neadherentní k indapamidu a neadherentní k telmisartanu (tabulka 18d, 18e). Z výsledku lze vyvodit, že obě látky jsou srovnatelně účinné ve snížení krevního tlaku, ale efekt redukce albuminurie nezávislý na výši krevního tlaku je přítomen pouze u uživatelů indapamidu.

Tabulka 18d – Srovnání krevního tlaku v ordinaci, kalémie a chlorémie u pacientů neadherentních k indapamidu a k telmisartanu

	neadherentní k indapamidu	neadherentní k telmisartanu	p
TKs (mmHg)	155,6 (±23,6)	156,48 (±26,2)	0,45
TKd (mmHg)	92,39 (±16,6)	93,58 (±21,6)	0,40
K (mmol/l)	4,31 (±0,3)	4,27 (±0,4)	0,32
Cl (mmol/l)	105 (±3,3)	104,46 (±2,8)	0,26

Tabulka 18e – Srovnání krevního tlaku v ordinaci, kalémie a chlorémie u pacientů adherentních k indapamidu a k telmisartanu

	adherentní k indapamidu	adherentní k telmisartanu	p
TKs (mmHg)	139,6 (±19,9)	142,9 (±18,8)	0,08
TKd (mmHg)	84,8 (±13,0)	85,5(±14)	0,32
K (mmol/l)	3,97(±0,4)	4,14 (±0,4)	0,0003
Cl (mmol/l)	101,7 (±3,4)	102,8(±3,8)	0,007

4.4.4 Hodnocení tepové frekvence

Hodnoceno bylo celkem 220 měření u 106 pacientů užívajících betablokátory. Průměrný věk byl 56,8 let a 56 % byli muži. Průměrný systolický tlak v ordinaci byl 151,7 mmHg, diastolický 89,0 mmHg. Průměrná tepová frekvence v této podskupině pacientů byla 73 tepů za minutu. Pacienti užívali průměrně 5,5 antihypertenzních léků.

Žádný pacient neměl hladinu betablokátoru vyšší, než je stanovená terapeutická mez. Pouze 55,4 % sérových hladin bylo v terapeutickém rozmezí, tyto pacienty jsme klasifikovali jako adherentní, ostatních 44,6 % jako neadherentní.

Mezi adherencí a non-adherencí žen proti mužům nebyl shledán významný rozdíl (tabulka 19).

Tabulka 19 – Rozdíl v adherenci mezi muži a ženami

	Neadherentní – n (row %)	Adherentní – n (row %)	p¹
Muži	61 (45,9%)	72 (54,1%)	0,783
Ženy	38 (43,7%)	49 (56,3%)	

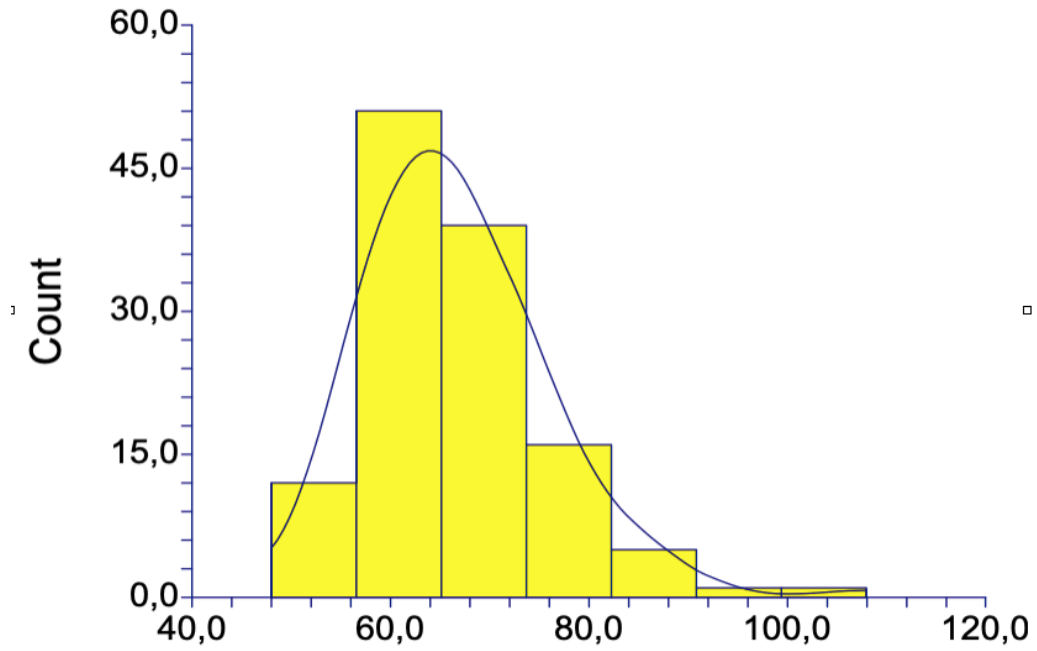
¹P-value of Fisher's exact test.

V tepové frekvenci mezi skupinou adherentní a neadherentní byl statisticky významný rozdíl (66,6 vs. 88,0 tepů za minutu, $p < 0,001$) – obrázek 8a,b,c, tabulka 19. Mezi pacienty, kteří měli subterapeutickou hladinu betablokátoru a nedetekovatelnou hladinu betablokátoru nebyl zjištěn významný rozdíl v tepové frekvenci (79,8 vs. 81,1, $p = 0,179$), proto byly tyto skupiny pro další analýzu sloučeny.

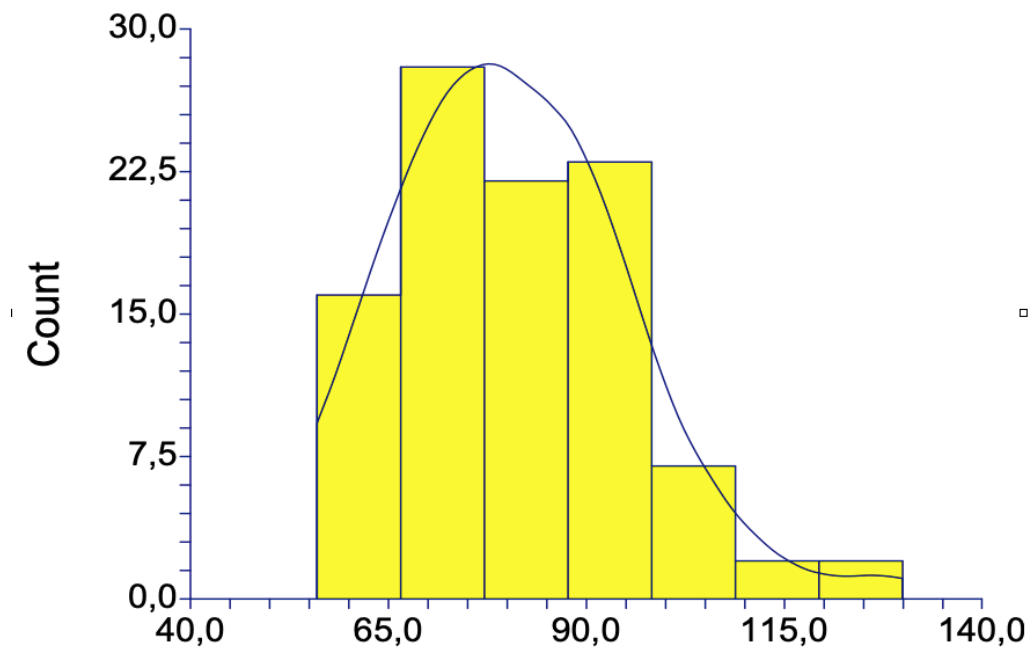
Obrázek 8a,b – Histogram ukazující distribuci tepové frekvence

Mann–Whitney U test. Tep u skupiny s terapeutickou hladinou je prokazatelně nižší (P-hodnota 0,000000 = je téměř na 100 %).

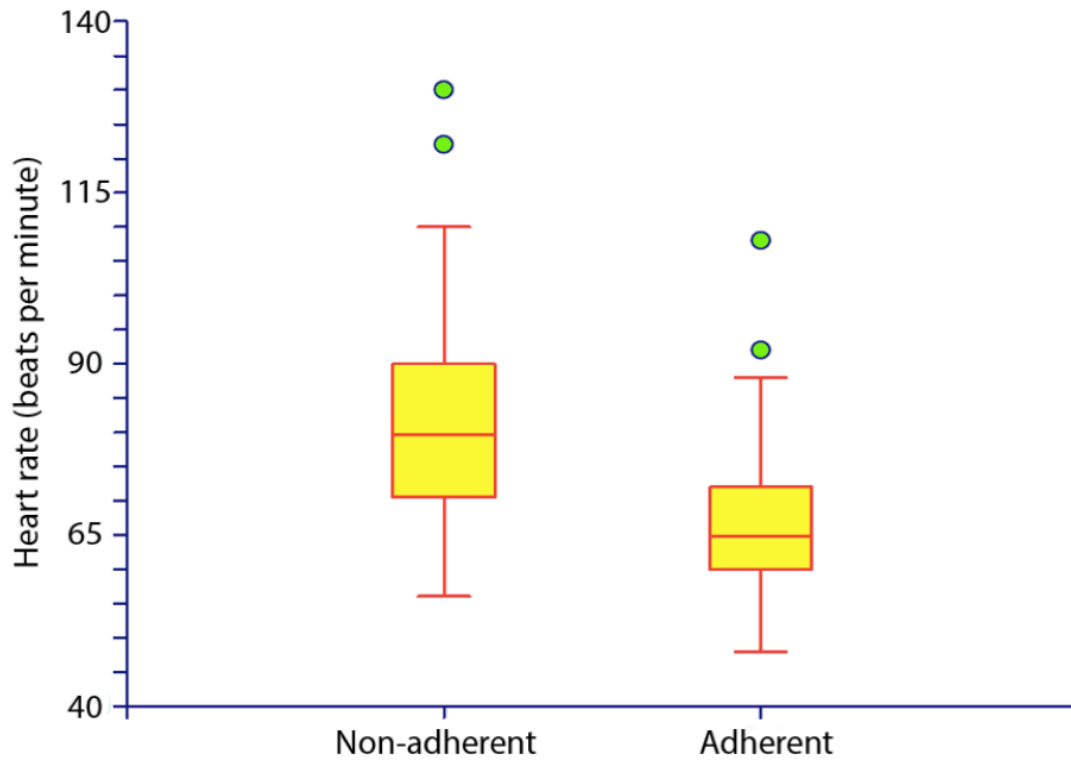
a) adherentní skupina



b) neadherentní skupina



Obrázek 8c – Box–Whisker plot graf ukazující distribuci tepové frekvence u adherentních a neadherentních pacientů



Systolický krevní tlak i diastolický krevní tlak byl významně vyšší u pacientů neadherentních vs. adherentních (STK 157,4 vs. 147,0 mmHg, $p < 0,002$; DTK 91,1 vs. 87,2 mmHg, $p = 0,041$) – tabulka 20, obrázek 9a,b,c a obrázek 10a,b,c.

Tabulka 20 – Porovnání klinických charakteristik adherentních a neadherentních pacientů

Charakteristika ¹	Neadherentní (N = 99)	Adherentní (N = 121)	p²
Věk (roky)	¹ 57,3 (37,1; 71,9); ² 55,6 (10,9)	59,2 (39,2; 73,2); 57,7 (10,5)	-
TF (tepů za minutu)	¹ 80,0 (58,0; 108,0); ² 80,9 (14,5)	65,0 (54,0; 84,0); 66,6 (9,3)	< 0,001
SBP (mmHg)	¹ 155,0 (122,0; 204,0); ² 157,4 (25,1)	146,0 (117,0; 180,0); 147,0 (20,5)	0,002
DBP (mmHg)	¹ 90,0 (65,0; 120,0); ² 91,1 (15,4)	86,0 (65,0; 120,0); 87,2 (15,2)	0,041
Počet antihypertenziv	15,0 (4,0; 8,0); ² 5,6 (1,4)	5,0 (4,0; 7,0); 5,4 (1,2)	0,641
Poměr předepsané dávky BB k maximální (min;max)	0,88 (0,25;2)	0,90 (0,5;2)	NS

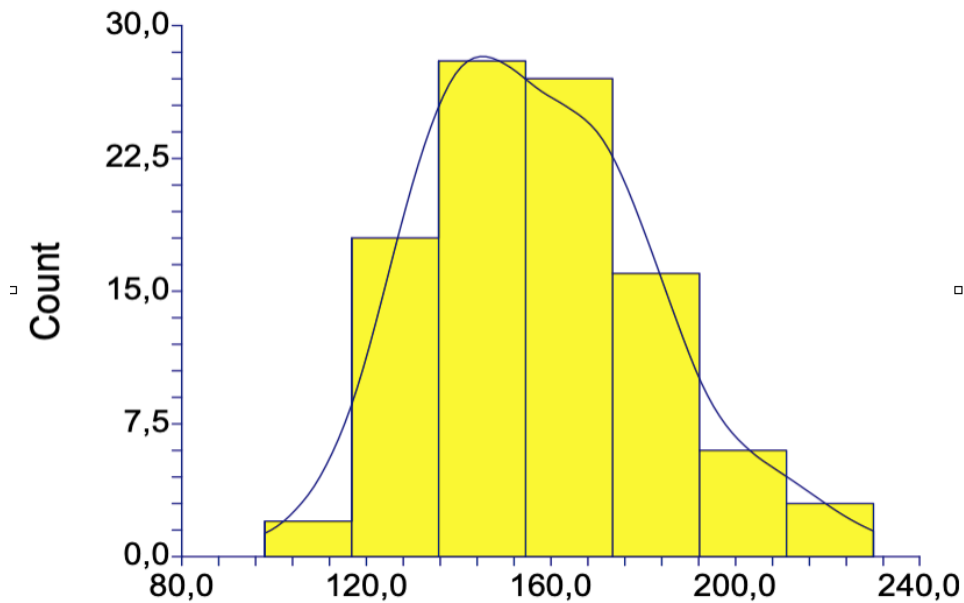
¹ medián (5th; 95th percentil);

² průměr (standard deviation), Mann–Whitney U test

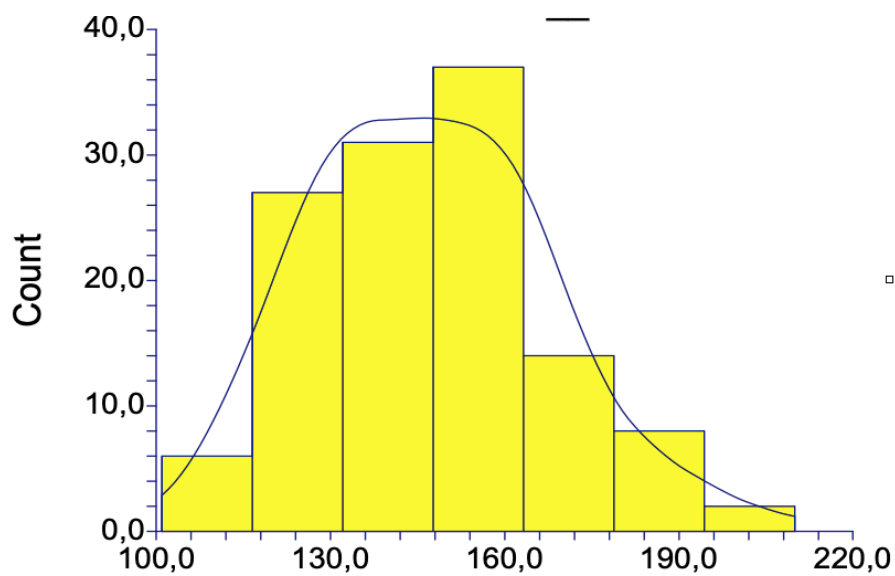
Obrázek 9a,b – Histogram ukazující distribuci systolického krevního tlaku ve skupině neadherentní a adherentní

TKs u skupiny s terapeutickou hladinou je prokazatelně nižší (P-hodnota 0,000366).

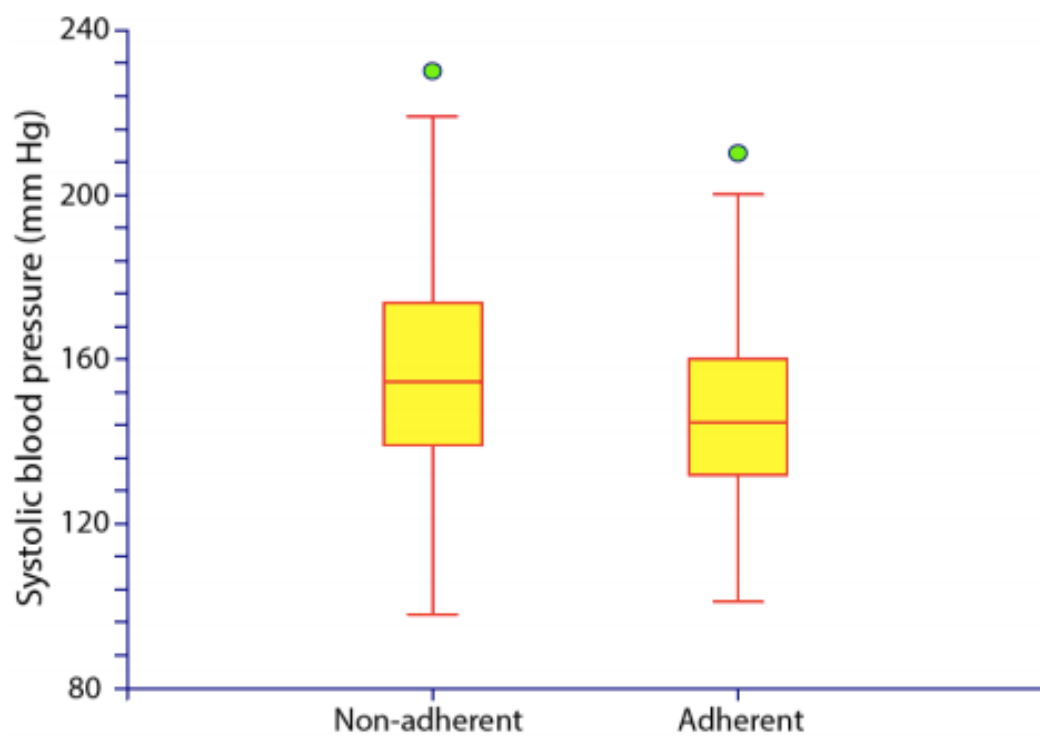
a) neadherentní skupina



b) adherentní skupina



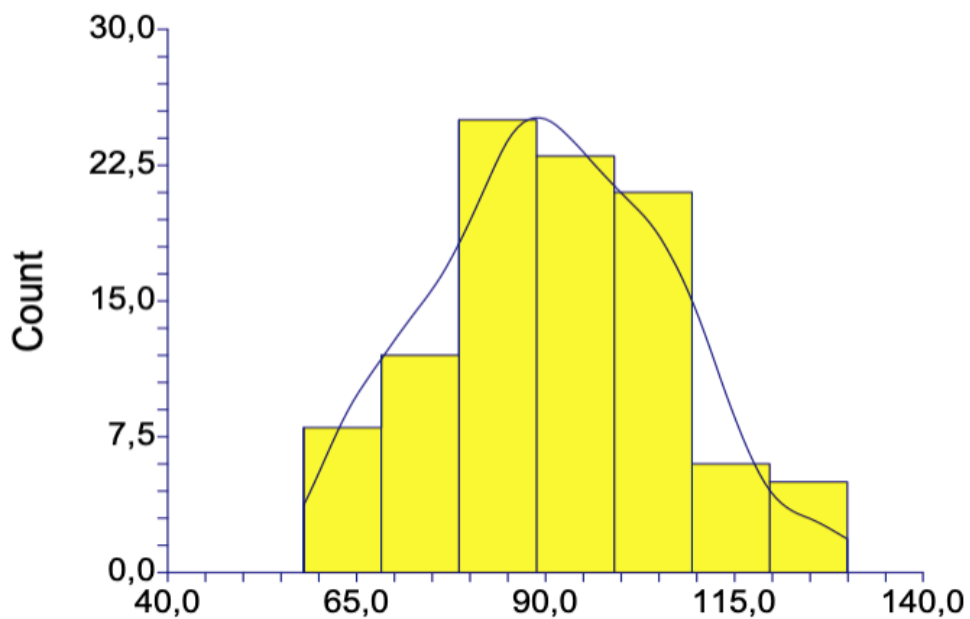
Obrázek 9c – Box–Whisker plot graf ukazující distribuci systolického krevního tlaku



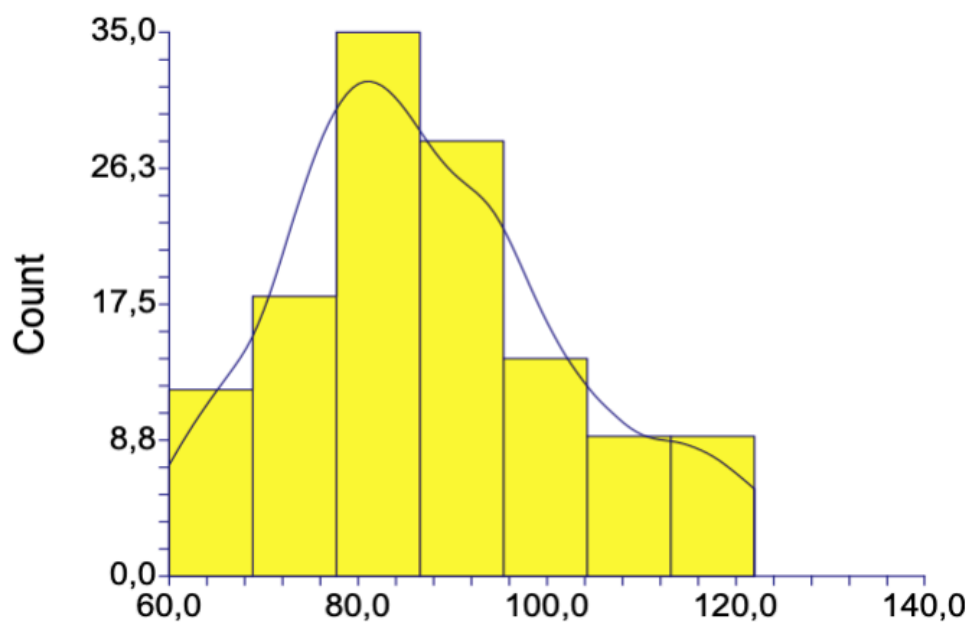
Obrázek 10a,b – Histogram ukazující distribuci diastolického krevního tlaku

TKd u skupiny s terapeutickou hladinou (b) je na 5% hladině významnosti prokazatelně nižší (P-hodnota $0,045125 < 0,05$).

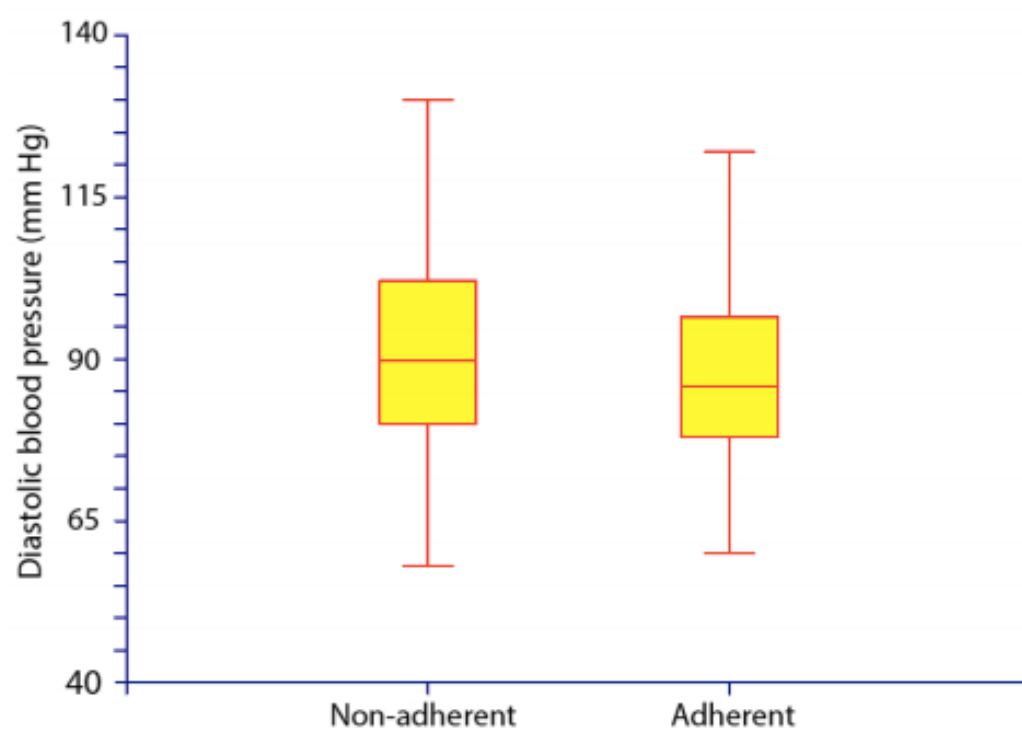
a) non-adherentní pacienti



b) adherentní pacienti

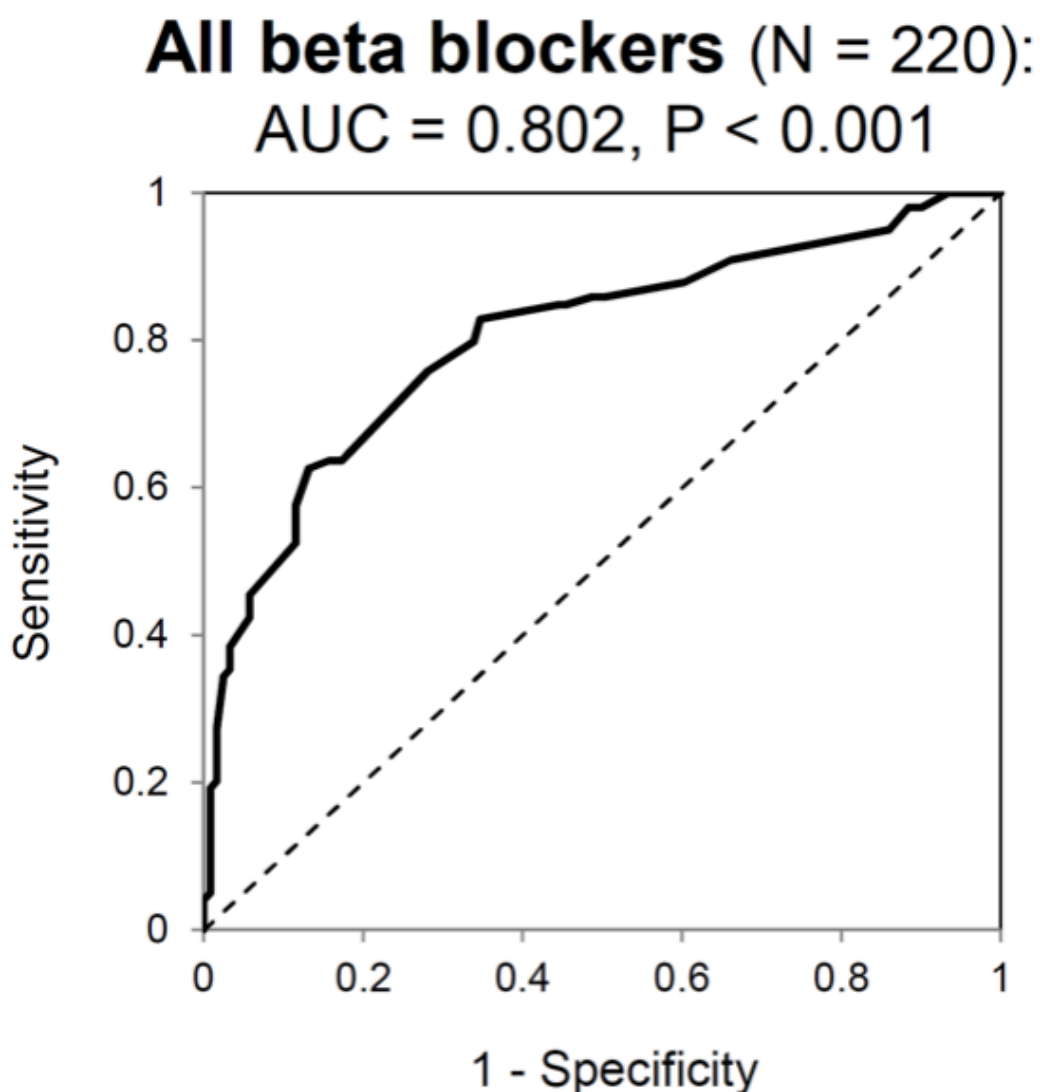


Obrázek 10c – Box–Whisker plot graf ukazující distribuci diastolického krevního tlaku u adherentních a neadherentních pacientů



Pomocí analýzy ROC (receiver operator characteristics) jsme stanovili hranici tepové frekvence non-adherence $\geq 75,5$ tepů/min, která identifikuje non-adherenci s 62,5% senzitivitou a 86,8% specifivitou, plocha pod křivkou (AUC ROC) byla 0,802 ($p < 0,001$) (obrázek 11).

Obrázek 11 – ROC analýza prediktivní síly srdeční frekvence v diagnóze non-adherence u pacientů, kteří užívají betablokátory (AUC = area under the curve)



V oddělené analýze pro jednotlivé druhy betablokátorů (tabulka 21, obrázek 12) jsme našli rozdílné hraniční tepové frekvence. Nejnižší cut-off byl definován pro bisoprolol ($\geq 68,5$ tepů/min, $p < 0,001$), nejvyšší pro nebivolol ($\geq 81,5$ tepů/min, $p < 0,185$). Průměrná dávka betablokátorů a procento optimální dávky je shrnuto v tabulce 22.

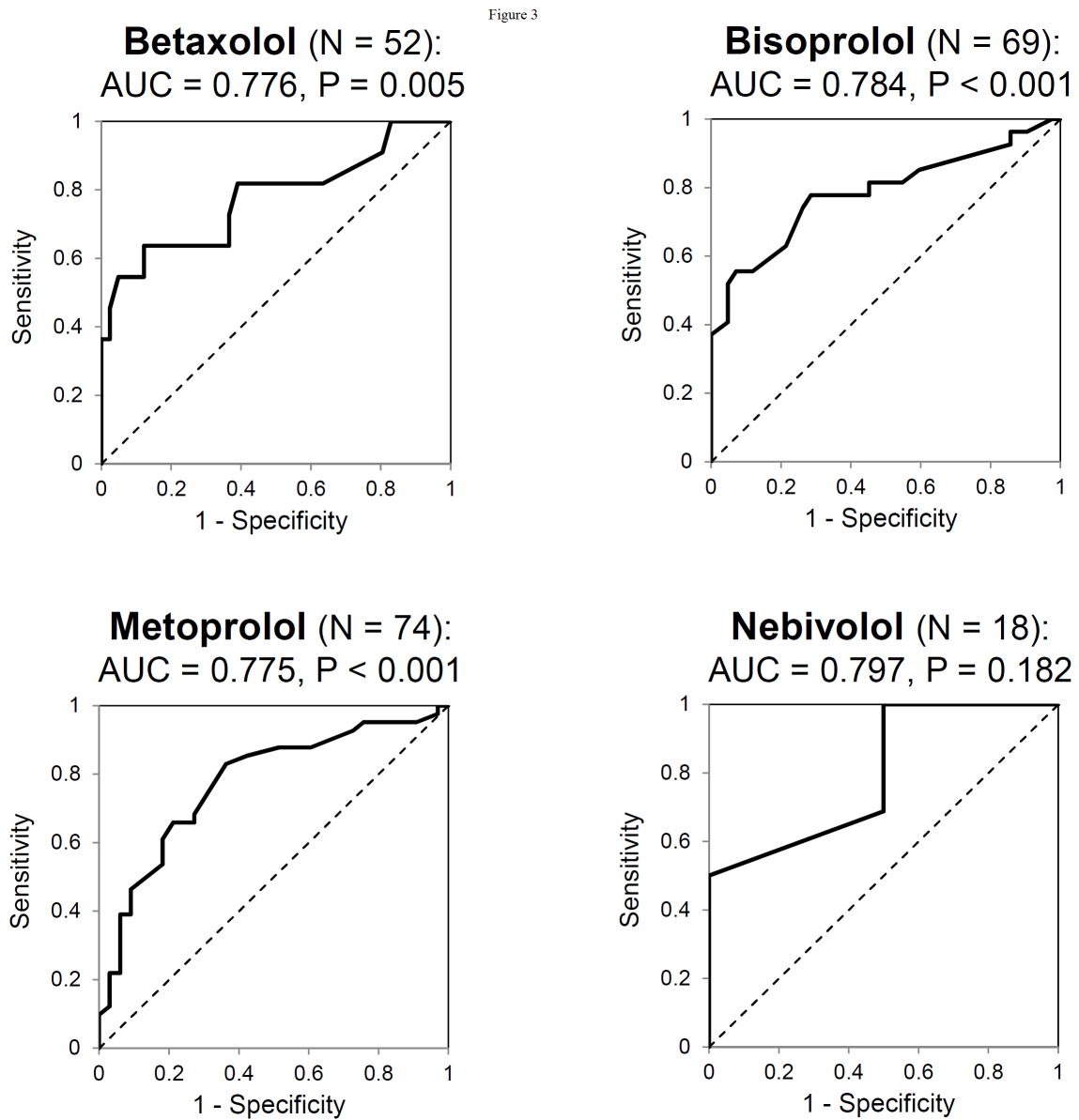
Tabulka 21 – Prediktivní síla srdeční frekvence “Cut-off” k detekci non-adherence u pacientů užívajících jednotlivé betablokatory

	N	AUC (95% CI) ¹	p	Cut-off	Sensitivita	Specifita
Betaxolol	52	0,776 (0,596–0,956)	0,005	$\geq 75,5$	63,6%	87,8%
Bisoprolol	69	0,784 (0,664–0,904)	< 0,001	$\geq 68,5$	77,8%	71,4%
Metoprolol	74	0,775 (0,667–0,883)	< 0,001	$\geq 71,0$	82,9%	63,6%
Nebivolol	18	0,797 (0,476–1,000)	0,182	$\geq 81,5$	50,0%	100,0%
Celkem	220	0,802 (0,742–0,862)	< 0,001	$\geq 75,5$	62,6%	86,8%

Tabulka 22 – Průměrná dávka betablokátoru

	průměrná dávka	rozmezí	% optimální navrhané dávky	optimální navrhaná dávka
metoprolol	175 mg	50–400 mg	87,5 %	200 mg
bisoprolol	9 mg	5–20 mg	90 %	10 mg
betaxolol	18,2 mg	10–40 mg	91 %	20 mg
acebutolol	800 mg	800 mg	100 %	800 mg
nebivolol	7,5 mg	2,5 mg–10 mg	75 %	10 mg
sotalol	320 mg	320 mg	50 %	640 mg

Obrázek 12 – ROC analýza prediktivní síly srdeční frekvence v diagnóze non-adherence u pacientů, kteří užívají nejčastěji užívané betablokátory



N = počet pacientů s naměřenou hodnotou analyzovaného parametru.
AUC = area under the curve

U 123 probandů byla k dispozici 24hodinová monitorace tlaku (ABPM). U těchto pacientů jsme provedli výpočet hraniční tepové frekvence derivované z 24hodinového měření, která by predikovala non-adherenci. ROC analýza identifikovala, že 24hodinový průměr tepové frekvence nad 71,5 tepů za minutu predikuje non-adherenci s 63,3% senzitivitou a 68,8% specificitou ($p < 0,001$) a denní průměr tepové frekvence nad 77,5 tepů za minutu predikuje non-adherenci s 46,0% senzitivitou a 87,5% specificitou. Plocha pod křivkou (AUC ROC) byla 0,700 ($p < 0,001$) pro obě hraničí hodnoty derivované z ABPM. Srovnání vztahu non-adherence a tepové frekvence v ordinaci, průměru při 24hodinové monitoraci a denního průměru ukazuje tabulka 23a, 23b, 23c.

Tabulka 23a – Vztah mezi non-adherencí a srdeční frekvencí v ordinaci

Skupina	N	AUC (95% CI)	p	Cut-off	Sensitivity	Specificity
Celkem	220	0.802 (0.742; 0.862)	< 0.001	≥ 75.5	62.6%	86.8%

Tabulka 23b – Vztah mezi non-adherencí a 24hodinovým průměrem srdeční frekvence

Skupina	N	AUC (95% CI)	p	Cut-off	Sensitivity	Specificity
Celkem	123	0.700 (0.605; 0.794)	< 0.001	≥ 71.5	63.3%	68.8%

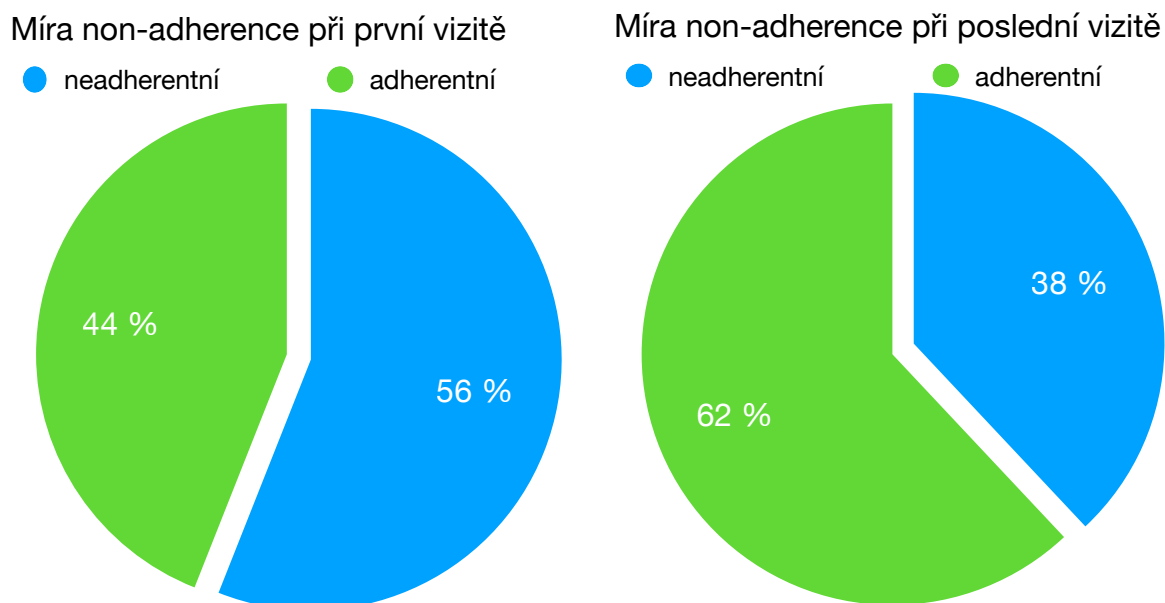
Tabulka 23c – Vztah mezi non-adherencí a denním průměrem srdeční frekvence

Skupina	N	AUC (95% CI)	p	Cut-off	Sensitivity	Specificity
Celkem	123	0.700 (0.604; 0.796)	< 0.001	≥ 77.5	46.9%	87.5%

4.4.5 Variabilita non-adherence

U pacientů s dostupnými opakovanými testy jsme hodnotili variabilitu non-adherence při dlouhodobém sledování. U 39 pacientů (56 % mužů) jsme provedli celkem 146 měření, průměrně $3,74 \pm 1,56$ měření u jednoho pacienta). Změna ve statusu adherence byla identifikována u 18 pacientů (46 %). Většina pacientů s alespoň jednou potvrzenou non-adherencí (56 %) kolísala mezi adherencí resp. non-adherencí nepredikovatelně. Zbýlých 44 % neadherentních pacientů nemělo v průběhu sledování ani jednu sérovou hladinu betablokátoru v terapeutické mezi a proto byli klasifikováni jako trvale neadherentní. Při porovnání podílu non-adherence při první a poslední vizitě jsme zjistili pokles non-adherence o 17 % (56 % při první a 38 % při poslední vizitě) – obrázek 13.

Obrázek 13 – Míra non-adherence při první a poslední vizitě



5 DISKUSE

Pozornost odborné veřejnosti se plně obrátila k problematice non-adherence po publikaci studií Symplicity v r. 2010–2014. [84] Původně slibná procedura byla zpochybněna po zjištění vysokého podílu neadherentních pacientů a poukázání na nesmírně dynamickou a nepredikovatelnou povahu tohoto fenoménu. Ve světle tohoto zjištění se vznesl otazník nad výsledky všech dosud provedených studií, ve kterých nebyla adherence dostatečným způsobem kontrolována. Výhody jakékoli antihypertenzní léčby jsou totiž prokazatelné pouze u jedinců s dobrou adherencí, jako tomu bylo například v anglické studii porovnávající dvě léčebné metody, kde byl signifikantní rozdíl mezi větvemi patrný pouze při adherenci lepší než 80 %. [85] Bohužel s ohledem na komplexní problematiku non-adherence neexistuje žádný jednoznačný způsob, jak ji diagnostikovat a posléze i řešit, proto je hledání nových postupů a porovnávání s dříve zavedenými považováno v současné hypertenziologii za prioritní.

Podíl adherentních pacientů k neadherentním je v naší práci vyšší než ve studiích publikovaných před více lety. Ve studii provedené v centru stejně velkém, jako je naše a stejnou metodikou do r. 2011 bylo hodnoceno 55 z 84 pacientů (65 %) jako neadherentní, toho 29 s non-adherencí ke všem lékům. [53] Novější studie ale popisují četnost non-adherence porovnatelný s naším souborem. V jedné z nich bylo mezi celkem 4 842 058 uživateli RAS antagonistů bylo 68 % adherentních subjektů. [86] Předmětem dalšího výzkumu může být důvod tohoto pozitivního trendu, zda jde o výsledek nového věku fixních kombinací, vyššího dopadu silné evidence na lékařskou praxi nebo změna chování pacientů. V naší práci jsme dodatečně analyzovali rozdíl mezi adherencí k fixním dvojkombinacím a fixním trojkombinacím, přičemž jsme nenalezli statisticky významný rozdíl. Je pravděpodobné, že rozdíl bychom našli v porovnání se separovaným užíváním tablet, nicméně takoví pacienti se v naší populaci nenacházeli (tabulka 24).

Tabulka 24 – Adherence v závislosti na užívání fixních dvoj- a trojkombinací

(N = 970)

Míra adherence		N	Průměr ± SD	Medián (25.–75. percentil)	P
Fixní dvojkombinace	Ne	367	82,0 % ± 33,2 %	100,0 % (75,0 % – 100,0 %)	0,826
	Ano	603	83,3 % ± 31,0 %	100,0 % (75,0 % – 100,0 %)	
Fixní trojkombinace	Ne	757	82,7 % ± 31,5 %	100,0 % (66,7 % – 100,0 %)	0,426
	Ano	213	83,2 % ± 33,1 %	100,0 % (80,0 % – 100,0 %)	

Uvedena je p-hodnota Mannova–Whitneyho U testu.

Míra adherence je stanovena jako podíl počtu léčiv přítomných v krvi a počtu vyšetřovaných léčiv u daného pacienta.

Podle literatury všechna antihypertenziva zároveň redukuje albuminurii snížením krevního tlaku, RAAS blokátory (ACE inhibitory a ARB) prokázaly albuminurii redukující efekt nezávisle na výši krevního tlaku, a to jak u diabetiků, tak u nediabetiků, což jsme v naší práci nepotvrdili. [60], [89], [90] Kombinace ACE inhibitoru a indapamidu se ukázala účinná v redukci albuminurie a pacientů s diabetem mellitem 2. typu. [91] Efekt ARB terapie v redukci albuminurie je variabilní a v literatuře diskordantní. Signifikantní část pacientů v provedených pracích neodpovídala při snížení systolického krevního tlaku současným snížením albuminurie. [92] Naše práce je na základě našich informací první, která ukázala vliv reálného laboratorně potvrzeného užívání léků na albuminurii. Limitací studie je retrospektivní design, který způsobil nedohledatelnost některých výsledků v provedené vizitě.

Při hodnocení parametrů jsme užívali jak pouze prvního měření u jednotlivých pacientů, tak i repetitivního měření, neboť jak adherence, tak HMOD i tepová frekvence se mohou měnit v čase. Rozdílné markery orgánového poškození při hypertenzi s sebou nesou rozdílnou časovou informaci pro klinickou praxi. Albuminurie se považuje za krátkodobější parametr než hypertrofie levé komory srdeční. U hypertrofie levé komory srdeční změna hodnot i při pozitivním trendu trvá delší dobu, řádově měsíce až roky. Toto tvrzení se však týká pouze reverzibilních stádií, u ireverzibilních změn nemusí nastat kýžený obrat ke zlepšení orgánového poškození ani při adekvátní kompenzaci krevního tlaku a bezchybné adherenci. Korelace non-adherence a HMOD byla v naší práci více vyjádřená u pacientů bez diabetu než u diabetiků, kde je interpretace parametrů orgánového poškození jednak problematická s ohledem na základní diagnózu a také je orgánové poškození pokročilejší.

Při plánování studie jsme vycházeli z předpokladu, že non-adherence by mohla lépe korelovat s krátkodobějšími ukazateli orgánového poškození, jako je například albuminurie. Pacienti totiž vykazují vysokou míru variability non-adherence, kterou jsme v naší práci prokázali u 46 % pacientů. [87] V práci jiných autorů byla také albuminurie jediný studovaný parametr HMOD, který nekoreloval s délkou trvání hypertenze. [88] Důvodů, proč se v provedené práci tento předpoklad nepotvrdil je vícero. Naše hypotéza může být chybná, soubor nedostatečně velký, interindividuální variabilita albuminurie příliš velká, hodnocení sérových hladin antihypertenziv není ideální metoda k hodnocení střednědobé adherence anebo je třeba ze souboru vyloučit pacienty s ireverzibilním poškozením cévní stěny. Pro toto posledně jmenované rozlišení prozatím nebyla nalezena metoda a podle našeho názoru je jedinou cestou je opakované stanovování ACR v korelaci s úspěšnou antihypertenzní léčbou. Proto i v odhadu non-adherence bude pravděpodobně využití albuminurie a LV mass výtěžnější v mladších věkových kategoriích hypertoniků anebo jedinců s kratším trváním hypertenze, kteří mají nižší pravděpodobnost ireverzibilního poškození orgánů, což je současně námětem k pokračování naší práce.

Tepová frekvence u pacientů užívajících betablokátor je naproti tomu použitelná u všech hypertoniků, nezávisle na věku. V naší práci se ukázala jako dobrý prediktor non-adherence u pacientů, kteří užívají betablokátor, přičemž jde o neinvazivní a kdykoli dostupnou metodu na všech stupních lékařské péče. I když jde pouze o nepřímý důkaz, TF vyšší než 75 tepů za minutu vysoce spolehlivě predikovala non-adherenci k léčbě betablokátorů a jistě se může uplatnit jako zpřesňující kritérium pro podskupinu pacientů s hypertenzí, u kterých je vhodné následně provést přímé testy non-adherence. U nebivololu byla identifikovaná hraniční tepová frekvence vyšší – 81,5 tepů/minutu, což může odpovídat menšímu bradykardizujícímu účinku léku, avšak pacientů užívajících nebivolol bylo podstatně méně než u ostatních betablokátorů. Další možné pokračování práce proto vidím v rozšíření souboru pacientů užívajících nebivolol s cílem přesněji určit cut-off suspektní tepové frekvence pro non-adherenci. Průměrná 24hodinová tepová frekvence derivovaná z ABPM také prokázala prediktivní hodnotu, která ale byla inferiorní k TF v ordinaci. Slabinou této subanalýzy je malý počet provedených vyšetření, nicméně hypotéza odbourání stresové tachykardie v ordinaci při léčbě betablokátozem by také mohla vysvětlit lepší

prediktivní hodnotu TF v ordinaci než 24hodinového průměru TF. Četnost non-adherence k betablokátorům v naší práci prokázaná sérovými hladinami se shoduje s jinými publikovanými pracemi. [31, 33, 53, 93] V porovnání s ostatními antihypertenzními léky je vysoká a alarmující, stejně jako je chybějící vhodný nástroj k jejímu odhalení.

Systolický i diastolický tlak jsou také parametry, které jsou významně vyšší u neadherentních pacientů (v naší práci o 10,4 mmHg systolického a 3,9 mmHg diastolického tlaku). Velmi pravděpodobná je zkřížená non-adherence k vícero antihypertenzivům. Bohužel, krevní tlak je variabilní veličina ovlivňovaná mnoha proměnnými a překryv mezi adherentními a neadherentními pacienty je velký (obrázek 9 c, 10 c). Není proto možné pouze z hodnoty krevního tlaku predikovat non-adherenci. Naše praktická zkušenost nicméně ukazuje, že pacienti užívající více než 5 antihypertenziv v logické kombinaci a prezentující se krevním tlakem v ordinaci např. (> 170/105 mmHg), jsou velmi pravděpodobně neadherentní.

Adherence k léčbě závisí na mnoha faktorech, jako jsou například pacientovy aktuální priority, finanční situace nebo informace z různých zdrojů ať už s pozitivním nebo negativním edukačním nábojem. Proto musí být non-adherence vnímána jako dynamický fenomén, který se mění v čase. V naší vedlejší analýze jsme takovou proměnnost při opakovaném testování zjistili u 46 % neadherentních pacientů. Tento fakt si vyžaduje další zkoumání, neboť data o variabilitě adherence jsou velmi limitovaná, pokud ne zcela chybějící.

Vztah lékaře a pacienta je v non-adherenci další mocný faktor. Naše desetiletá zkušenost s hodnocením adherence ukazuje, že i u pacientů, které jsme museli přímo konfrontovat s nulovou hladinou antihypertenziv v séru, je možné vytvoření férové spolupráce, pokud použijeme neodsuzující přístup se snahou nalézt konkrétní zádrhel způsobující non-adherenci u konkrétního jedince. Velká část těchto nemocných nakonec ocení naši snahu pomoci, někteří akceptují psychologickou pomoc, někteří přistoupí na změnu medikace, pokud jsou problémem nežádoucí účinky a někteří potřebují pouze adekvátní vysvětlení principu a rizik jejich onemocnění a mechanismu a benefitu účinku léčiv. V naší práci jsme prokázali, že opakované testování, edukace a řešení problémů jsou cesty k budování vztahu mezi lékařem a pacientem a potažmo ke zlepšení adherence. Jak výzkumné týmy tak lékaři by se tak měli soustředit na odhalování a snižování non-adherence a přispět

tak k lepší kontrole hypertenze, nižšímu výskytu orgánového poškození a lepší prognóze pacientů. [94, 95]

Limitací této práce je retrospektivní design a relativně nízký počet pacientů vzhledem k unicentrickému designu. Celková míra non-adherence může být nadhodnocená proti běžné hypertenzní populaci z důvodu výběru pacientů s patrně rezistentní hypertenzí, mezi nimiž je četnost non-adherence vyšší. Jistě by bylo zajímavé podobné šetření provést u pacientů v primární péči.

Za silnou stránku naopak považují konsekutivnost vyšetřovaných pacientů bez nutnosti podepisovat informovaný souhlas zvláště před každou lékovou analýzou, což je pravidlem ve většině dostupných studií týkajících se adherence. Například ve studii s adherencí hodnocenou za pomoci elektronického zásobníku byla non-adherence nepoměrně vyšší (více než 80 %). [96] Náš přístup je unikátní v odstranění bias způsobeného potencionálním nesouhlasem neadherentních pacientů s výzkumem.

6 ZÁVĚR

Non-adherence v našem souboru činila 28,2 % pacientů, průměrná míra adherence byla 82,8 %. Neadherentní pacienti byli signifikantně mladší, měli vyšší systolický tlak, vyšší tepovou frekvenci a užívali více antihypertenziv. Změna ve statusu adherence v čase při opakovaném měření byla identifikována u 46 % probandů.

Střední LVMi u adherentních pacientů byl 106 g/m² (IQR 88; 130) vs. 89 g/m² (IQR 98; 138), p=0,019. Výraznější hypertrofie levé komory byla zjištěna u diabetických pacientů proti nediabetikům, 114 g/m² (96; 131) vs. 106 g/m² (87; 130), p=0,016.

Při hodnocení albuminurie měli diabetici významně vyšší ACR (0,9 mg/mmol, IQR 0,0; 8,0) než pacienti bez diabetu (0,3 mg/mmol, IQR 0,0; 1,1), p<0,001. ACR u adherentních diabetických a neadherentních diabetických pacientů bylo 0,9 vs. 1,0 mg/mmol, p=0,819. U pacientů bez diabetu bylo střední ACR 0,3 mg/mmol (IQR 0,0; 1,0) u adherentních vs 0,4 mg/mmol (IQR 0,0; 1,7) u neadherentních, p=0,03. Signifikantně vyšší albuminurie byla přítomná u pacientů neadherentních k indapamidu a amlodipinu, tento efekt nebyl závislý na výši krevního tlaku.

Tepová frekvence byla u pacientů neadherujících k předepsanému betablokátoru významně vyšší – 80,0 tepů za minutu (58,0; 108,0) než u adherentních – 65 tepů za minutu (IQR 54,0; 84,0), p<0,001. Pomocí analýzy ROC (receiver operator characteristics) jsme stanovili hranici tepové frekvence non-adherence 75,5 tepů/min při měření v ordinaci, která identifikuje non-adherenci s 62,5% senzitivitou a 86,8% specificitou, plocha pod křivkou (AUC ROC) byla 0,802 (p<0,001). Při hodnocení hodnot tepové frekvence derivovaných z 24hodinového měření krevního tlaku měla denní průměr tepové frekvence nad 77,5 tepů za minutu 46,0% senzitivitu a 87,5% specificitu v predikci non-adherence. Plocha pod křivkou (AUC ROC) byla 0,700 (p<0,001). V oddělené analýze pro jednotlivé druhy betablokátorů jsme našli rozdílné hraniční tepové frekvence. Nejnižší cut-off byl definován pro bisoprolol ($\geq 68,5$ tepů/min, p<0,001), nejvyšší pro nebivolol ($\geq 81,5$ tepů/min, p<0,185).

Albuminurie a LV mass index se významně liší mezi pacienty s diabetem mellitem a bez diabetu. U nediabetických pacientů práce prokázala pokročilejší orgánové poškození při prokázané non-adherenci než u adherentních pacientů. Nediabetičtí adherentní

pacienti mají významně nižší albuminurii i LV mass index. Pacienti adherující k léčbě indapamidem a amlodipinem mají signifikantně nižší albuminurii. U diabetických pacientů byl zjištěn významný rozdíl mezi adherentními a neadherentními pacienty pouze v nižším LVMI, nikoli v albuminurii. Velký překryv hodnot albuminurie ve skupině adherentní a neadherentní ale neumožňuje využít stanovení albuminurie či LVMI pro detekci non-adherence v klinické praxi. Přestože námi sledované parametry HMOD (albuminurie a LVMI) nemohou být použity jako solitérní metoda měření non-adherence, mohou pomoci odhalit pacienty s horší dlouhodobou kompenzací krevního tlaku, horší prognózou a větším rizikem lékové nespolupráce. Na tuto skupinu je třeba se zvláště zaměřit s další diagnostikou a intervencí možné non-adherence. Tepová frekvence v ordinaci je snadným a senzitivním ukazatelem non-adherence pro všechny pacienty s předepsaným betablokátořem, která může být rutinně používána k rychlé orientaci ve statusu adherence při každé klinické kontrole.

7 PODĚKOVÁNÍ

Děkuji svému školiteli prof. MUDr. Janu Václavíkovi, PhD., FESC za odborné vedení a praktické rady. Dále děkuji prof. MUDr. Miloši Táborskému, CSc., FESC, FACC, MBA a doc. MUDr. Petru Heincovi, PhD., za podporu ve vědecko-výzkumné činnosti na I. Interní klinice – kardiologické Fakultní nemocnice Olomouc. Děkuji za skvělou spolupráci při sběru dat MUDr. Janečkové a doc. MUDr. Friedeckému z Oddělení klinické biochemie, MUDr. Ondrovi z Ústavu soudního lékařství, Mgr. Kláře Benešové z IBA MUNi Brno za pomoc se statistikou, Mgr. Tomáši Václavíkovi za pomoc při zpracování datových souborů a statistických analýz a Mgr. Pavlu Kociánovi ze formální úpravy a korekturu textu. Děkuji všem studentům SVOČ, kteří se na naší klinice podílejí na práci s databázemi.

8 SEZNAM ZKRATEK

ACR – Albumin Creatinine Ratio – poměr albumin/kreatinin

ABPM – Ambulatory Blood Pressure Monitoring, 24hodinová monitorace krevního tlaku

ACE-I – inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu

ALB – albumin

AMLO – amlodipin

AOBP – Automatické měření krevního tlaku v ordinaci

ARB – angiotensin receptor blockers – blokátory receptoru pro angiotenzin II

AUC ROC – Area Under the Curve ROC – plocha pod křivkou ROC

BB – betablokátory

BKK – blokátory kalciového kanálu

BSA – Body Surface Area – povrch těla

Ca – Kalcium

CB – celková bílkovina

CDT – Karbohydrát deficitní transferin

Cl – Chloridy

CKD – Chronic Kidney Disease – Chronické onemocnění ledvin

CKD-EPI – odhad glomerulární filtrace metodou Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

CMP – cévní mozková příhoda

CVD – Cardiovascular Disease – Kardiovaskulární onemocnění

CYP – Cytochrom P

DBP – Diastolic Blood Pressure – diastolický krevní tlak

DOT – directly observed therapy – přímo dozorovaná léčba

EKG – elektrokardiogram

eGFR – estimated Glomerular Filtration Rate – odhadovaná glomerulární filtrace

ESC – European Society of Cardiology – Evropská kardiologická společnost

ESH – European Society of Hypertension – Evropská hypertenzní společnost

HBPM – Home Blood Pressure Monitoring – domácí měření krevního tlaku

HbA1c – glykovaný hemoglobin
HLK – hypertrofie levé komory
HMOD – Hypertension Mediated Organ Damage, hypertenzí mediované orgánové poškození
HR – Hazard Ratio
IEM – Ingestable event marker – senzorem značená tableta
INDA – indapamid
IQR – interkvartilové rozmezí
IVS – interventricular septum – mezikomorové septum
K – Kalium
KDIGO – Kidney Disease Improving Global Outcomes
KM – kyselina močová
KREA – kreatinin
KV – kardiovaskulární
LDL – Low Density Lipoprotein
LDL-C – koncentrace Low Density Lipoprotein Cholesterolu
LVH – Left Ventricular Hypertrophy – hypertrofie levé komory srdeční
LVID – left ventricular internal diameter
LVM – LV mass – Left Ventricular Mass – masa levé komory
LVMI – Left Ventricular Mass Index – index masy levé komory
MMAS-8 – Morisky Medication Adherence Scale-8
MPC – medication possession ratio
Na – Natrium
NSAID – Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs – nesteroidní antiglogistika
NT-proBNP – N-terminální prohormon natriuretického peptidu B
NITR – nitrendipin
OBP – office blood pressure – krevní tlak v ordinaci
OBPM – Office Blood Pressure Monitoring – měření krevního tlaku v ordinaci
OGTT – orální glukózový toleranční test
PCD – Proportion of Days Covered – podíl dní krytých lékem
PERA – perindopril

PLAX – parasternal long axis view

PWT – posterior wall thickness

ROC – Receiver Operator Characteristics

RAAS – renin angiotenzin aldosteronový systém

RAMA – ramipril

SBP – Systolic Blood Pressure – systolický krevní tlak

SPIRO – spironolakton

TELM – telmisartan

TKs – systolický krevní tlak

TKd – diastolický krevní tlak

TF – tepová frekvence

9 SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 – Klasifikace hypertenze	13
Tabulka 2 – Příčiny zdánlivě rezistentní hypertenze	16
Tabulka 3 – Karta pacienta při domácím měření krevního tlaku	21
Tabulka 4 – Diagnostické hodnoty arteriální hypertenze při různých způsobech měření	22
Tabulka 5 – Faktory non-adherence podle WHO	29
Tabulka 6 – Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8)	34
Tabulka 7 – Příčiny chybné interpretace sérových a močových hladin léčiv	37
Tabulka 8 – Kategorie CKD podle albuminurie a porovnání s proteinurií	41
Tabulka 9 – Základní charakteristika souboru	46
Tabulka 10 – Referenční meze betablokátorů	48
Tabulka 11a – Souhrnná adherence pacientů (první měření pacienta)	51
Tabulka 11b – Souhrnná adherence pacientů (všechna měření pacienta)	51
Tabulka 11c – Míra adherence pacientů (první měření pacienta)	52
Tabulka 11d – Míra adherence pacientů (všechna měření pacienta)	52
Tabulka 12a – Míra adherence u jednotlivých tříd antihypertenziv (první měření pacienta)	53
Tabulka 12b – Míra adherence u jednotlivých tříd antihypertenziv (všechna měření pacienta)	53
Tabulka 13 – Srovnání základních demografických, klinických a laboratorních parametrů u adherentních a neadherentních pacientů (první měření pacienta)	54
Tabulka 14 – Závislost mezi adherencí a LV mass indexem (všechna měření pacienta)	55
Tabulka 15 – Závislost mezi přítomností diabetu a LV mass indexem (všechna měření pacienta)	56
Tabulka 15a – Hodnoty LV mass, LVMI v závislosti na adherenci pacienta k jednotlivým léčivům (výsledky všech vyšetření jednotlivých pacientů pro dané léčivo)	57
Tabulka 16a – Závislost mezi adherencí a ACR (všechna měření pacienta s vyloučením pacientů s nefropatií)	58
Tabulka 16b – Závislost mezi přítomností diabetu a ACR (všechna měření pacienta s vyloučením pacientů s nefropatií)	59

Tabulka 16c – Závislost mezi adherencí a ACR (všechna měření pacienta s vyloučením pacientů s nefropatií – pouze diabetici)	59
Tabulka 16d – Závislost mezi adherencí a ACR (všechna měření pacienta s vyloučením pacientů s nefropatií – pouze nediabetici)	60
Tabulka 17a – Závislost mezi adherencí k jednotlivým třídám antihypertenziv a ACR (všechna měření pacienta s vyloučením pacientů s nefropatií)	62
Tabulka 17b – Závislost mezi adherencí k jednotlivým třídám antihypertenziv a ACR (všechna měření pacienta s vyloučením pacientů s nefropatií – pouze nediabetici)	64
Tabulka 17c – Závislost mezi adherencí k jednotlivým třídám antihypertenziv a ACR (všechna měření pacienta s vyloučením pacientů s nefropatií – pouze diabetici)	65
Tabulka 18a – Srovnání klinických charakteristik pacientů adherentních a neadherentních k indapamidu	66
Tabulka 18b – Adherence k ostatním antihypertenzivům u pacientů neadherujících k indapamidu	67
Tabulka 18c – Porovnání laboratorních parametrů mezi pacienty adherentními a neadherentními k předepsanému indapamidu	68
Tabulka 18d – Srovnání krevního tlaku v ordinaci, kalémie a chlorémie u pacientů neadherentních k indapamidu a k telmisartanu	69
Tabulka 18e – Srovnání krevního tlaku v ordinaci, kalémie a chlorémie u pacientů adherentních k indapamidu a k telmisartanu	69
Tabulka 19 – Rozdíl v adherenci mezi muži a ženami	70
Tabulka 20 – Porovnání klinických charakteristik adherentních a neadherentních pacientů	73
Tabulka 21 – Prediktivní síla srdeční frekvence “Cut-off” k detekci non-adherence u pacientů užívajících jednotlivé betablokátory	79
Tabulka 22 – Průměrná dávka betablokátoru	79
Tabulka 23a – Vztah mezi non-adherencí a srdeční frekvencí v ordinaci	81
Tabulka 23b – Vztah mezi non-adherencí a 24hodinovým průměrem srdeční frekvence	81
Tabulka 23c – Vztah mezi non-adherencí a denním průměrem srdeční frekvence	81
Tabulka 24 – Adherence v závislosti na užívání fixních dvoj- a trojkombinací	84

10 SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1 – Praktický postup řešení zdánlivě rezistentní arteriální hypertenze	17
Obrázek 2 – Zjednodušený algoritmus intenzifikace léčby ESC/ESH 2018	23
Obrázek 3 – Podíl jednotlivých příčin sekundární etiologie hypertenze u rezistentní hypertenze	26
Obrázek 4 – Cesta pacienta od preskripce léku k příští návštěvě lékaře se zobrazením různých možných úrovní monitorace adherence	33
Obrázek 5 – Vliv vzniku orgánového poškození na kardiovaskulární riziko	39
Obrázek 6 – Vztah albuminurie a rizika vývoje chronického onemocnění ledvin	43
Obrázek 7 – Přehled použitých betablokátorů	61
Obrázek 8a,b – Histogram ukazující distribuci tepové frekvence	71
Obrázek 8c – Box–Whisker plot graf ukazující distribuci tepové frekvence u adherentních a neadherentních pacientů	72
Obrázek 9a,b – Histogram ukazující distribuci systolického krevního tlaku ve skupině neadherentní a adherentní	74
Obrázek 9c – Box–Whisker plot graf ukazující distribuci systolického krevního tlaku	75
Obrázek 10a,b – Histogram ukazující distribuci diastolického krevního tlaku	76
Obrázek 11 – ROC analýza prediktivní síly srdeční frekvence v diagnóze non-adherence u pacientů, kteří užívají betablokátor (AUC = area under the curve)	78
Obrázek 12 – ROC analýza prediktivní síly srdeční frekvence v diagnóze non-adherence u pacientů, kteří užívají nejčastěji užívané betablokátor	80
Obrázek 13 – Míra non-adherence při první a poslední vizitě	82

11 LITERATURA

1. Williams, B., et al., 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*, 2018. **39**(33): p. 3021-3104.
2. Timmis, A., et al., European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J*, 2020. **41**(1): p. 12-85.
3. Lim, S.S., et al., A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2012. **380**(9859): p. 2224-60.
4. Ettehad, D., et al., Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2016. **387**(10022): p. 957-967.
5. Group, S.R., et al., A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*, 2015. **373**(22): p. 2103-16.
6. Wald, D.S., et al., Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med*, 2009. **122**(3): p. 290-300.
7. Corrao, G., et al., Cardiovascular protection by initial and subsequent combination of antihypertensive drugs in daily life practice. *Hypertension*, 2011. **58**(4): p. 566-72.
8. Cifkova, R., et al., 30-year trends in major cardiovascular risk factors in the Czech population, Czech MONICA and Czech post-MONICA, 1985 - 2016/17. *PLoS One*, 2020. **15**(5): p. e0232845.
9. de la Sierra, A., et al., Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*, 2011. **57**(5): p. 898-902.

10. Faria, A.P., et al., Phenotypic characteristics of resistant hypertension in the Brazilian population. *Arq Bras Cardiol*, 2013. **100**(6): p. 579-82.
11. Sebo, P., et al., Blood pressure measurements are unreliable to diagnose hypertension in primary care. *J Hypertens*, 2014. **32**(3): p. 509-17.
12. Piper, M.A., et al., Diagnostic and predictive accuracy of blood pressure screening methods with consideration of rescreening intervals: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 2015. **162**(3): p. 192-204.
13. Daskalopoulou, S.S., et al., The 2015 Canadian Hypertension Education Program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *Can J Cardiol*, 2015. **31**(5): p. 549-68.
14. Pappaccogli, M., et al., Comparison of Automated Office Blood Pressure With Office and Out-Off-Office Measurement Techniques. *Hypertension*, 2019. **73**(2): p. 481-490.
15. Wohlfahrt, P., et al., Comparison of three office blood pressure measurement techniques and their effect on hypertension prevalence in the general population. *J Hypertens*, 2020. **38**(4): p. 656-662.
16. Siu, A.L. and U.S.P.S.T. Force, Screening for Abnormal Blood Glucose and Type 2 Diabetes Mellitus: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*, 2015. **163**(11): p. 861-8.
17. Petrak, O., et al., Combination antihypertensive therapy in clinical practice. The analysis of 1254 consecutive patients with uncontrolled hypertension. *J Hum Hypertens*, 2016. **30**(1): p. 35-9.
18. Brown, M.J., et al., Effect of amiloride, or amiloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (PATHWAY-3): a parallel-group, double-blind randomised phase 4 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016. **4**(2): p. 136-47.

19. Mu, L. and K.J. Mukamal, Treatment Intensification for Hypertension in US Ambulatory Medical Care. *J Am Heart Assoc*, 2016. **5**(10).
20. Okonofua, E.C., et al., Therapeutic inertia is an impediment to achieving the Healthy People 2010 blood pressure control goals. *Hypertension*, 2006. **47**(3): p. 345-51.
21. Ferrari, P. and t. National Coordinators for the Reasons for not Intensifying Antihypertensive Treatment, *Reasons for therapeutic inertia when managing hypertension in clinical practice in non-Western countries*. *J Hum Hypertens*, 2009. **23**(3): p. 151-9.
22. Egan, B.M., et al., Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008. *Circulation*, 2011. **124**(9): p. 1046-58.
23. Anderson, K., et al., Negotiating "Unmeasurable Harm and Benefit": Perspectives of General Practitioners and Consultant Pharmacists on Deprescribing in the Primary Care Setting. *Qual Health Res*, 2017. **27**(13): p. 1936-1947.
24. Strauch, B., et al., Prevalence of primary hyperaldosteronism in moderate to severe hypertension in the Central Europe region. *J Hum Hypertens*, 2003. **17**(5): p. 349-52.
25. Douma, S., et al., Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet*, 2008. **371**(9628): p. 1921-6.
26. Funder, J.W., et al., Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008. **93**(9): p. 3266-81.
27. Pimenta, E., et al., Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension*, 2009. **54**(3): p. 475-81.
28. Klatsky, A.L. and E. Gunderson, *Alcohol and hypertension: a review*. *J Am Soc Hypertens*, 2008. **2**(5): p. 307-17.

29. Burnier, M. and B.M. Egan, *Adherence in Hypertension*. *Circ Res*, 2019. **124**(7): p. 1124-1140.
30. Burnier, M., et al., Electronic compliance monitoring in resistant hypertension: the basis for rational therapeutic decisions. *J Hypertens*, 2001. **19**(2): p. 335-41.
31. Jung, O., et al., Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens*, 2013. **31**(4): p. 766-74.
32. Fadl Elmula, F.E., et al., Adjusted drug treatment is superior to renal sympathetic denervation in patients with true treatment-resistant hypertension. *Hypertension*, 2014. **63**(5): p. 991-9.
33. Moise, N., et al., Antihypertensive drug class and adherence: an electronic monitoring study. *Am J Hypertens*, 2015. **28**(6): p. 717-21.
34. Tomaszewski, M., et al., High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS) urine analysis. *Heart*, 2014. **100**(11): p. 855-61.
35. Strauch, B., et al., Precise assessment of noncompliance with the antihypertensive therapy in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis. *J Hypertens*, 2013. **31**(12): p. 2455-61.
36. Mazzaglia, G., et al., Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation*, 2009. **120**(16): p. 1598-605.
37. Yiannakopoulou, E., et al., Adherence to antihypertensive treatment: a critical factor for blood pressure control. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2005. **12**(3): p. 243-9.
38. Bangalore, S., et al., Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med*, 2007. **120**(8): p. 713-9.

39. Xie, L., et al., A medication adherence and persistence comparison of hypertensive patients treated with single-, double- and triple-pill combination therapy. *Curr Med Res Opin*, 2014. **30**(12): p. 2415-22.
40. Uhlig, K., et al., Self-measured blood pressure monitoring in the management of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2013. **159**(3): p. 185-94.
41. Yi, S.S., et al., Self-blood pressure monitoring in an urban, ethnically diverse population: a randomized clinical trial utilizing the electronic health record. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2015. **8**(2): p. 138-45.
42. Gupta, P., et al., Biochemical Screening for Nonadherence Is Associated With Blood Pressure Reduction and Improvement in Adherence. *Hypertension*, 2017. **70**(5): p. 1042-1048.
43. Burnier, M., et al., Measuring, analyzing, and managing drug adherence in resistant hypertension. *Hypertension*, 2013. **62**(2): p. 218-25.
44. Berra, E., et al., Evaluation of Adherence Should Become an Integral Part of Assessment of Patients With Apparently Treatment-Resistant Hypertension. *Hypertension*, 2016. **68**(2): p. 297-306.
45. Miller, L.G. and R.D. Hays, Adherence to combination antiretroviral therapy: synthesis of the literature and clinical implications. *AIDS Read*, 2000. **10**(3): p. 177-85.
46. Morisky, D.E., et al., Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2008. **10**(5): p. 348-54.
47. Pandey, A., et al., Comparison of Morisky Medication Adherence Scale with therapeutic drug monitoring in apparent treatment-resistant hypertension. *J Am Soc Hypertens*, 2015. **9**(6): p. 420-426 e2.

48. Wang, T.D., et al., Bidirectional adherence changes and associated factors in patients switched from free combinations to equivalent single-pill combinations of antihypertensive drugs. *Hypertension*, 2014. **63**(5): p. 958-67.
49. Waeber, B. and F. Feihl, Assessment of drug compliance in patients with high blood pressure resistant to antihypertensive therapy. *EuroIntervention*, 2013. **9 Suppl R**: p. R29-34.
50. Hameed, M.A., et al., Non-adherence to antihypertensive medication is very common among resistant hypertensives: results of a directly observed therapy clinic. *J Hum Hypertens*, 2016. **30**(2): p. 83-9.
51. DiCarlo, L., et al., A digital health solution for using and managing medications: wirelessly observed therapy. *IEEE Pulse*, 2012. **3**(5): p. 23-6.
52. Hafezi, H., et al., An ingestible sensor for measuring medication adherence. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2015. **62**(1): p. 99-109.
53. Ceral, J., et al., Difficult-to-control arterial hypertension or uncooperative patients? The assessment of serum antihypertensive drug levels to differentiate non-responsiveness from non-adherence to recommended therapy. *Hypertens Res*, 2011. **34**(1): p. 87-90.
54. Perrone-Filardi, P., et al., Non-invasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: A consensus paper from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), the European Society of Cardiology Council on Hypertension, and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2017. **18**(9): p. 945-960.
55. Sehestedt, T., et al., Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J*, 2010. **31**(7): p. 883-91.
56. Ren, Q., et al., Albuminuria and other target organ damage in Chinese patients with hypertension and diabetes: A data analysis based on the ATTEND study. *J Diabetes Complications*, 2020. **34**(1): p. 107470.

57. Olsen, M.H., et al., Reductions in albuminuria and in electrocardiographic left ventricular hypertrophy independently improve prognosis in hypertension: the LIFE study. *J Hypertens*, 2006. **24**(4): p. 775-81.
58. Marwick, T.H., et al., Recommendations on the Use of Echocardiography in Adult Hypertension: A Report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *J Am Soc Echocardiogr*, 2015. **28**(7): p. 727-54.
59. Pierdomenico, S.D., D. Lapenna, and F. Cuccurullo, Regression of echocardiographic left ventricular hypertrophy after 2 years of therapy reduces cardiovascular risk in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens*, 2008. **21**(4): p. 464-70.
60. Thomopoulos, C., G. Parati, and A. Zanchetti, Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension. 11. Effects of total cardiovascular risk and achieved blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*, 2017. **35**(11): p. 2138-2149.
61. Asmar, R.G., et al., Reversion of cardiac hypertrophy and reduced arterial compliance after converting enzyme inhibition in essential hypertension. *Circulation*, 1988. **78**(4): p. 941-50.
62. Okin, P.M., et al., Relationship of left ventricular systolic function to persistence or development of electrocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: implications for the development of new heart failure. *J Hypertens*, 2014. **32**(12): p. 2472-8; discussion 2478.
63. Calhoun, D.A., et al., Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*, 2008. **117**(25): p. e510-26.

64. Sarafidis, P.A., N. Khosla, and G.L. Bakris, Antihypertensive therapy in the presence of proteinuria. *Am J Kidney Dis*, 2007. **49**(1): p. 12-26.
65. Andrassy, K.M., Comments on 'KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease'. *Kidney Int*, 2013. **84**(3): p. 622-3.
66. *KDIGO Board Members*. *Kidney Int Suppl* (2011), 2012. **2**(1): p. 3.
67. Koopman, J.J.E., et al., A Comparison of Different Estimates of Albuminuria in Association with Mortality in Epidemiologic Research. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2020.
68. Al-Aly, Z., et al., Rate of kidney function decline associates with mortality. *J Am Soc Nephrol*, 2010. **21**(11): p. 1961-9.
69. Chronic Kidney Disease Prognosis, C., Erratum: Evans M, Grams ME, Sang Y, et al., for the Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Risk factors for prognosis in patients with severely decreased GFR. *Kidney Int Rep*. 2018;3:625-637. *Kidney Int Rep*, 2018. **3**(6): p. 1506.
70. Sehestedt, T. and M.H. Olsen, Subclinical organ damage and cardiovascular risk prediction. *Blood Press*, 2010. **19**(3): p. 132-9.
71. Drawz, P.E., et al., Masked Hypertension and Elevated Nighttime Blood Pressure in CKD: Prevalence and Association with Target Organ Damage. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016. **11**(4): p. 642-52.
72. Ibsen, H., et al., Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension*, 2005. **45**(2): p. 198-202.
73. Schmieder, R.E., et al., Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease. *J Am Soc Nephrol*, 2011. **22**(7): p. 1353-64.

74. Agarwal, R., Ambulatory blood pressure and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Semin Nephrol*, 2007. **27**(5): p. 538-43.
75. Parving, H.H., et al., Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective. *Kidney Int*, 2006. **69**(11): p. 2057-63.
76. Shi, W., et al., Synergistic interaction of hypertension and diabetes on chronic kidney disease: Insights from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2006. *J Diabetes Complications*, 2020. **34**(2): p. 107447.
77. Zhang, W., et al., Blood pressure and glucose control and the prevalence of albuminuria and left ventricular hypertrophy in patients with hypertension and diabetes. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2020. **22**(2): p. 212-220.
78. Fang, Z.Y., J.B. Prins, and T.H. Marwick, Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocr Rev*, 2004. **25**(4): p. 543-67.
79. Dawson, A., A.D. Morris, and A.D. Struthers, The epidemiology of left ventricular hypertrophy in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 2005. **48**(10): p. 1971-9.
80. Eguchi, K., et al., Association between diabetes mellitus and left ventricular hypertrophy in a multiethnic population. *Am J Cardiol*, 2008. **101**(12): p. 1787-91.
81. Rutter, M.K., et al., Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex-related differences in the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2003. **107**(3): p. 448-54.
82. Schulz, M., et al., Therapeutic and toxic blood concentrations of nearly 1,000 drugs and other xenobiotics. *Crit Care*, 2012. **16**(4): p. R136.
83. Lang, R.M., et al., Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography

- and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 2015. **28**(1): p. 1-39 e14.
84. Taddei, S. and D. Trabattoni, [*The Symplicity HTN-3 study*]. *G Ital Cardiol (Rome)*, 2014. **15**(9): p. 460-4.
85. Beaussier, H., et al., True antihypertensive efficacy of sequential nephron blockade in patients with resistant hypertension and confirmed medication adherence. *J Hypertens*, 2015. **33**(12): p. 2526-33.
86. Campbell, P.J., et al., Associations of Renin-Angiotensin System Antagonist Medication Adherence and Economic Outcomes Among Commercially Insured US Adults: A Retrospective Cohort Study. *J Am Heart Assoc*, 2020. **9**(17): p. e016094.
87. Kocianova, E., et al., Heart rate is a useful marker of adherence to beta-blocker treatment in hypertension. *Blood Press*, 2017. **26**(5): p. 311-318.
88. Suvila, K., et al., Early Onset Hypertension Is Associated With Hypertensive End-Organ Damage Already by MidLife. *Hypertension*, 2019: p. HYPERTENSIONAHA11913069.
89. Jafar, T.H., et al., Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2003. **139**(4): p. 244-52.
90. Sim, J.J., et al., Impact of achieved blood pressures on mortality risk and end-stage renal disease among a large, diverse hypertension population. *J Am Coll Cardiol*, 2014. **64**(6): p. 588-97.
91. Heerspink, H.J., et al., Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Eur Heart J*, 2010. **31**(23): p. 2888-96.

92. Holtkamp, F.A., et al., Albuminuria and blood pressure, independent targets for cardioprotective therapy in patients with diabetes and nephropathy: a post hoc analysis of the combined RENAAL and IDNT trials. *Eur Heart J*, 2011. **32**(12): p. 1493-9.
93. Fadl Elmula, F.E., et al., Renal sympathetic denervation after Symplicity HTN-3 and therapeutic drug monitoring in severe hypertension. *Front Physiol*, 2015. **6**: p. 9.
94. Morris, A.B., et al., Factors associated with drug adherence and blood pressure control in patients with hypertension. *Pharmacotherapy*, 2006. **26**(4): p. 483-92.
95. Fung, V., et al., Hypertension treatment in a medicare population: adherence and systolic blood pressure control. *Clin Ther*, 2007. **29**(5): p. 972-984.
96. Christensen, A., L.G. Osterberg, and E.H. Hansen, Electronic monitoring of patient adherence to oral antihypertensive medical treatment: a systematic review. *J Hypertens*, 2009. **27**(8): p. 1540-51.

12 PŘEHLED PUBLIKAČNÍ AKTIVITY

Monografie a kapitoly v monografiích

1. **KOCIÁNOVÁ, E.** Zátěžová echokardiografie. In: *Hodnocení vybraných metod v kardiologii a angiologii pro praxi*. 1. vydání. Praha: Grada Publishing, 2016, s. 65–73. ISBN: cnb002800457.
2. **KOCIÁNOVÁ, E.** Jak správně diagnostikovat a léčit hypertenzi? In: TÁBORSKÝ, M. a kolektiv. *Novinky v kardiologii 2016*. 1. vydání. Praha: Mladá fronta, 2016, s. 347–358. ISBN 978–80–204–3984–0.
3. **KOCIÁNOVÁ, E.** kapitola v knize: Kombinovaná léčba hypertenze. TÁBORSKÝ, M. a kolektiv. *Novinky v kardiologii 2015*. 1. vydání. Praha: Mladá fronta, 2015, s. 129–139. ISBN: 1096290741.

Původní vědecké publikace in extenso v daném oboru uveřejněné v časopisech s IF

4. **KOCIÁNOVÁ, E., VÁCLAVÍK, J., TOMKOVÁ, J., ONDRA, P., JARKOVSKÝ, J., BENEŠOVÁ, K., VÁCLAVÍK, T., KAMASOVÁ, M., TÁBORSKÝ, M.** Heart rate is a useful marker of adherence to beta-blocker treatment in hypertension. *Blood Press*. 2017 Oct, **26**(5), 311–318. DOI: 10.1080/08037051.2017.1346458. Epub 2017 Jul 12. (IF 2,163)
5. TOMKOVÁ, J., ONDRA, P., **KOCIÁNOVÁ, E., VÁCLAVÍK, J.** Fast and sensitive analysis of beta blockers by ultra-high-performance liquid chromatography coupled with ultra-high-resolution TOF mass spectrometry. *Biomed Chromatogr*. 2017 Jul, **31**(7). DOI: 10.1002/bmc.3911. (IF 1,729)
6. ROSA, J., WIDIMSKÝ, P., WALDAUF, P., ZELINKA, T., PETRÁK, O., TÁBORSKÝ, M., BRANNY, M., TOUŠEK, P., ČURILA, K., LAMBERT, L., BEDNÁŘ, F., HOLAJ, R., ŠTRAUCH, B., VÁCLAVÍK, J., **KOCIÁNOVÁ, E., NYKL, I., JIRAVSKÝ, O., RAPPOVÁ, G., INDRA, T., KRÁTKÁ, Z., WIDIMSKÝ, J. Jr.** Renal denervation

in comparison with intensified pharmacotherapy in true resistant hypertension: 2-year outcomes of randomized PRAGUE-15 Study. *J Hypertens*. 2017 May, **35**(5), 1093–1099. (IF 4,085)

7. VÁCLAVÍK, J., KŘENKOVÁ, A., **KOCIÁNOVÁ, E.** et al. Effect of sertraline in paroxysmal hypertension. *Biomedical Paper Med Fac University Palacky*. 2018 June, **162**(2), 116–120. DOI: 10.5507/bp.2017.039. (IF 1,087)
8. KAMASOVÁ, M., VÁCLAVÍK, J., VÁCLAVÍK, T., HOBZOVÁ, M., **KOCIÁNOVÁ, E.** et al. Ambulatory screening for obstructive sleep apnea in patients with resistant arterial hypertension. *Sleep Breath*. (2018) **22**, 361–367. DOI: 10.1007/s11325–017–1583–5. (IF 2,288)
9. ROSA, J., WIDIMSKÝ, P., WALDAUF, P., LAMBERT, L., ZELINKA, T., TÁBORSKÝ, M., BRANNY, M., TOUŠEK, P., PETRÁK, O., ČURILA, K., BEDNÁŘ, F., HOLAJ, R., ŠTRAUCH, B., VÁCLAVÍK, J., NYKL, I., KRÁTKÁ, Z., **KOCIÁNOVÁ, E.**, JIRAVSKÝ, O., RAPPOVÁ, G., INDRA, T., WIDIMSKÝ, J. Jr. Role of Adding Spironolactone and Renal Denervation in True Resistant Hypertension: One-Year Outcomes of Randomized PRAGUE-15 Study. *Hypertension*. 2016 Feb, **67**(2), 397–403. (IF 6,499)
10. ROSA, J., WIDIMSKÝ, P., TOUŠEK, P., PETRÁK, O., ČURILA, K., WALDAUF, P., BEDNÁŘ, F., ZELINKA, T., HOLAJ, R., ŠTRAUCH, B., ŠOMLÓOVÁ, Z., TÁBORSKÝ, M., VÁCLAVÍK, J., **KOCIÁNOVÁ, E.**, BRANNY, M., NYKL, I., JIRAVSKÝ, O., WIDIMSKÝ, J. Jr. Randomized comparison of renal denervation versus intensified pharmacotherapy including spironolactone in true-resistant hypertension: six-month results from the PRAGUE-15 Study. *Hypertension*. 2015 Feb, **65**(2), 407–13. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04019. Epub 2014 Nov 24. (IF 7,632)
11. VÁCLAVÍK, J., SEDLÁK, R., JARKOVSKÝ, J., **KOCIÁNOVÁ, E.**, TÁBORSKÝ, M. Effect of spironolactone in resistant arterial hypertension: a randomized, double-

blind, placebo-controlled trial (ASPIRANT-EXT). *Medicine*. 2014 Dec, **93**(27), e162. ISSN: 0025–7974; 1536–5964. (IF 4,867)

12. TÁBORSKÝ, M., FEDORCO, M., SKÁLA, T., **KOCIÁNOVÁ, E.** Acute effects of right ventricular pacing on cardiac haemodynamics and transvalvular impedance. *Biomedical Paper Med Fac University Palacky*. 2014, **158**(4), 569–76. ISSN: 1213–8118; 1804–7521. (IF 1,662)
13. MAREK, D., VINDIŠ, D., **KOCIÁNOVÁ, E.** Real time 3-dimensional transesophageal echocardiography is more specific than 2-dimensional TEE in the assessment of left atrial appendage thrombosis. *Biomedical Paper Med Fac University Palacky*. 2013, **157**(1), 22–26. ISSN: 1213–8118. (IF 1,662)
14. VÁCLAVÍK, J., SEDLÁK, R., JARKOVSKÝ, J., **KOCIÁNOVÁ, E.**, TÁBORSKÝ, M. The effect of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension in relation to baseline blood pressure and secondary causes of hypertension. *Biomedical Paper Med Fac University Palacky*. 2013, **157**(1), 50–55. ISSN: 1213–8118 (IF 0,702)
15. VÁCLAVÍK, J., SEDLÁK, R., JARKOVSKÝ, J., **KOCIÁNOVÁ, E.**, TÁBORSKÝ, M. Effect of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension in relation to age and sex: insights from the ASPIRANT trial. *Biomedical Paper Med Fac University Palacky*. 2012. **158**(3), s. 384. (IF 1,662)
16. VÁCLAVÍK, J., SEDLÁK, R., PLACHÝ, M., NAVRÁTIL, K., PLÁŠEK, J., JARKOVSKÝ, J., VÁCLAVÍK, T., HUSÁR, R., **KOCIÁNOVÁ, E.**, TÁBORSKÝ, M. Addition of Spironolactone in Patients With Resistant Arterial Hypertension (ASPIRANT): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Hypertension*. 2011 Jun, **57**(6), 1069–75. ISSN: 0194–911X; 1524–4563 (elektronická verze). (IF 6,908)
17. VÁCLAVÍK, J., SEDLÁK, R., PLACHÝ, M., NAVRÁTIL, K., PLÁŠEK, J., HUSÁR, R., **KOCIÁNOVÁ, E.**, TÁBORSKÝ, M. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT) – study protocol. *Biomedical Paper Med*

Fac University Palacky. 2011, **155**(2), 143–148. ISSN: 1213–8118; 1804–7521 (elektronická verze). (IF 0,702)

18. MAREK, D., SOVOVÁ, E., **KOCIÁNOVÁ, E.** The prevalence of eustachian valve on transoesophageal echo examination. *Biomedical Paper Med Fac University Palacky.* 2011, **155**(3), 283–285. ISSN: 1213–8118; 1804–7521 (elektronická verze). (IF 0,702)

Původní vědecké publikace in extenso uveřejněné v recenzovaných vědeckých časopisech bez IF

19. **KOCIÁNOVÁ, E.** Registr TRIOLA (TRIplexam v OLOmoucké Ambulantní praxi) – srovnání indikace a účinnosti fixní trojkombinace antihypertenziv ve specializované kardiologické ambulanci a terciárním centru. *Farmakoterapie.* 2017, **13**(4), 542–544. ISSN 1801–1209.
20. PYSZKO, J., VÁCLAVÍK, J., VÁCLAVÍK, T., **KOCIÁNOVÁ, E.**, KAMASOVÁ, M., LAZÁROVÁ, M., TÁBORSKÝ, M. Effects of age on left ventricular diastolic function. *Cor et Vasa.* 2019, **61**(1), e28–e31.
21. KVASNIČKA, J., LAMBERT, L., WALDAUF, P., ZELINKA, T., PETRÁK, O., ŠTRAUCH, B., HOLAJ, R., INDRA, T., KRÁTKÁ, Z., KLÍMOVÁ, J., VÁCLAVÍK, J., **KOCIÁNOVÁ, E.**, NYKL, I., JIRAVSKÝ, O., RAPPOVÁ, G., TÁBORSKÝ, M., BRANNY, M., WIDIMSKÝ, J. Jr., ROSA, J. Prediction of long-term renal denervation efficacy. *Cor et Vasa.* 2019, **61**(4), e378–e384.
22. RICHTER, D., TÁBORSKÝ, M., **KOCIÁNOVÁ, E.** Renal denervation in the treatment of resistant hypertension: A new dawn? | Renální denervace v léčbě rezistentní hypertenze-Nový úsvit? *Intervenční a Akutní Kardiologie.* 2019, **18**(3), s. 143–148.
23. KAMASOVÁ, M., VÁCLAVÍK, J., **KOCIÁNOVÁ, E.** Obstructive sleep apnea in outpatient care – What to do with? *Cor et Vasa.* 60 (2018), e274–280.

24. PIKA, T., LÁTALOVÁ, P., VYMĚTAL, J., **KOCIÁNOVÁ, E.**, ŠČUDLA, V. Diagnostika a léčba senilní transthyretinové amyloidózy – zkušenosti jednoho centra. *Vnitřní lékařství*. 2015, **61**(2), 34–35. ISSN: 0042–773X; 1801–7592.
25. KAMASOVÁ, M., VÁCLAVÍK, J., TÁBORSKÝ, M., RICHTER, D., **KOCIÁNOVÁ, E.** Vliv katetrizační renální denervace na systém renin-angiotenzin-aldosteron u pacientů s rezistentní arteriální hypertenzí [[elektronický zdroj]] *Vnitřní lékařství*. Praha: Státní zdravotnické nakladatelství, 1955–2014, **60**(1), 13. ISSN: 0042–773X; 1801–7592.
26. KAMASOVÁ, M., VÁCLAVÍK, J., TÁBORSKÝ, M., RICHTER, D., VÁCLAVÍK, T., SKÁLA, T., **KOCIÁNOVÁ, E.**, VINDIŠ, D. Účinek katetrizační renální denervace na hodnoty domácího krevního tlaku hodnoceného pomocí telemonitoringu. *Vnitřní lékařství*. 2013, **59**(4), 1P9–1P10. ISSN: 0042–773X; 1801–7592 (elektronická verze).
27. VÁCLAVÍK, J., SEDLÁK, R., **KOCIÁNOVÁ, E.** et al. Léčba spironolaktonem u pacientů s rezistentní arteriální hypertenzí (studie ASPIRANT). *Postgraduální medicína*. 2012, **14**, Příloha 1 (Vybrané kapitoly z kardiologie), 10–16. ISSN: 1212–4184.
28. MAREK, D., VINDIŠ, D., **KOCIÁNOVÁ, E.** Diagnostický přínos 3D jícnové echokardiografie při posuzování trombózy levého ouška. *Cor et vasa*. 2011, **53**(10) (Kardio), s. 591. ISSN: 0010–8650; 1803–7712 (elektronická verze).
29. VÁCLAVÍK, J., SEDLÁK, R., PLACHÝ, M., NAVRÁTIL, K., PLÁŠEK, J., **KOCIÁNOVÁ, E.**, TÁBORSKÝ, M. Klinická studie aspirant: léčba spironolactonem u pacientů s rezistentní arteriální hypertenzí. *Cor et vasa*. 2010, **52**(9), s. 576.
30. VÁCLAVÍK, J., **KOCIÁNOVÁ, E.**, ZMEŠKAL, P., TÁBORSKÝ, M. Naše první zkušenosti s telemonitoringem krevního tlaku. *Cor et vasa*. 2010, **52**(9), s. 580.

31. VÁCLAVÍK, J., KOCIÁNOVÁ, E., HUTYRA, M. Srovnání vybraných echokardiografických parametrů využívaných v neinvazivním hodnocení plicní hypertenze. *Vnitřní lékařství*. 2010, **56**(5), s. 476.

Přehledné/souborné vědecké práce uveřejněné v recenzovaných vědeckých časopisech bez IF

32. KOCIÁNOVÁ, E. Když dvojkombinace v léčbě hypertenze nestačí... *Postgraduální medicína*. 2016, **18**(3), 257–262. ISSN: 1212–4184.
33. KOCIÁNOVÁ, E. – VÁCLAVÍK, J. Jak na nekompliantního hypertonika aneb ne vždy je cesta snadná. *Interní medicína pro praxi*. 2015, **17**(4), 204–205. ISSN: 1212–7299.
34. KOCIÁNOVÁ, E. Fixní trojkombinace perindopril arginin/indapamid/amlodipin v léčbě arteriální hypertenze. *Remedia*. 2014, **24**(6), 516–519. ISSN: 0862–8947; 2336–3541.
35. KOCIÁNOVÁ, E., VÁCLAVÍK, J, TÁBORSKÝ, M. Fixní kombinace v léčbě hypertenze – přehled současných možností. *Med Praxi*. 2013, **10**(1), 8–11.
36. KOCIÁNOVÁ, E., VÁCLAVÍK, J., TÁBORSKÝ, M. Která vyšetření racionálně indikovat u pacienta s arteriální hypertenzí. *Interní Med*. 2012, **14**(3), 129–131. ISSN: 1212–7299; 1803–5256 (elektronická verze); 1803–5868 (supplementum).
37. KOCIÁNOVÁ, E., VÁCLAVÍK, J., TÁBORSKÝ, M. Nebivolol. *Remedia*. 2012, **22**(5), 314–319. ISSN: 0862–8947; 2336–3541
38. KOCIÁNOVÁ, E., VÁCLAVÍK, J., TÁBORSKÝ, M. et al. Amyloidóza jako vzácná příčina dušnosti. *Cor et Vasa*. 2010, **52**, 188–192.
39. KAMASOVÁ, M., VÁCLAVÍK, J., KOCIÁNOVÁ, E., TÁBORSKÝ, M. Obstructive sleep apnea in outpatient care – What to do with? *Cor et Vasa* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.crvasa.2017.09.004>

40. VÁCLAVÍK, J., KOCIÁNOVÁ, E., TÁBORSKÝ, M. Využití spironolaktonu v léčbě rezistentní arteriální hypertenze. *Cor et Vasa*. 2011, **53**, 343–347.
41. HUTYRA, M., KOCIÁNOVÁ, E. Arteriální hypertenze v intenzivní péči. *Interní medicína pro praxi*. 2011, **13**(2), 78–81. ISSN: 1212–7299; 1803–5256 (elektronická verze); 1803–5868 (supplementum).

Přehledné/souborné vědecké práce uveřejněné v ostatních časopisech

42. KOCIÁNOVÁ, E. Jak snížit kardiovaskulární riziko nově diagnostikovaného hypertonika. *Acta Medicinae*. 2016, **11**, 12–14.
43. KOCIÁNOVÁ, E. Méně je někdy více aneb multikombinace není vždy zárukou úspěchu. *Acta Medicinae*. 2015, **4**(9), 17–18. ISSN: 1805–398X.
44. KOCIÁNOVÁ, E. Pro které pacienty je vhodná fixní trojkombinace? *Acta medicinae*. 2014, **3**(12) - Speciál (Kazuistiky), 16–18. ISSN: 1805–398X.
45. KOCIÁNOVÁ, E. Fixní kombinace bisoprolol – amlodipin. *Acta medicinae*. 2014, **3**(2), (Kardiologie), 73–74. ISSN: 1805–398X.
46. KOCIÁNOVÁ, E. Fixní kombinace v léčbě hypertenze. *Acta medicinae*. 2013, **2**(6), (Praktický lékař), 64–67. ISSN: 1805–398X.
47. KOCIÁNOVÁ, E., VÁCLAVÍK, J., TÁBORSKÝ, M., KAMASOVÁ, M., RICHTER, D., LOUIS, A., VÁCLAVÍK, T., JARKOVSKÝ, J. Je u pacientů s rezistentní hypertenzí účinnější nasazení spironolaktonu, nebo provedení katetrizační renální denervace? *Kardiológia pre prax*. 2013, **11**(3), 131–133. ISSN: 1336–3433.
48. KOCIÁNOVÁ, E., VÁCLAVÍK, J., TÁBORSKÝ, M. Fixní kombinace v léčbě hypertenze – přehled současných možností. *Kardiologie*. Olomouc: Solen, 2014, 19–22. ISBN: 978–80–7471–078–0.

49. VÁCLAVÍK, J., KOCIÁNOVÁ, E., SEDLÁK, R. et al. Léčba spironolaktonem u pacientů s rezistentní hypertenzí. *Medical tribune*. 2011, **7**(21), C6. ISSN: 1214–8911.

Publikovaná abstrakta v časopisech s IF

50. KOCIÁNOVÁ, E., VÁCLAVÍK, J. et al. Relation of albuminuria and adherence in resistant arterial hypertension. *J Hypertension*. 2019, **36** (e-Supplement): el.
51. KOCIÁNOVÁ, E., VÁCLAVÍK, J. et al. Rates of adherence to modern antihypertensive drugs in resistant hypertension. *European Heart Journal*, Volume 39, Issue suppl_1, August 2018, ehy565.P1864, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy565.P1864>.
52. KOCIÁNOVÁ, E., VÁCLAVÍK, J., KVAPIL, T., KAMASOVÁ, M., BENEŠOVÁ, K., JARKOVSKÝ, J., TOMKOVÁ, J., TÁBORSKÝ, M. Plasma beta blocker level measurement – the difference in treatment adherence according to type of beta blocker. *J Hypertension*. 2018, **36** (e-Supplement 1): e169–e170.
53. KOCIÁNOVÁ, E., VÁCLAVÍK, J., JANEČKOVÁ, H., FRIEDECKÝ, D., KAMASOVÁ, M. Amlodipine plasma levels and side effects in patients with arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2016, **37** (suppl_1): 266. (IF 15,203)
54. KOCIÁNOVÁ, E., VÁCLAVÍK, J., TOMKOVÁ, J., KAMASOVÁ, M., ONDRA, P., TÁBORSKÝ, M. Time variability of compliance in patients taking beta-blockers for resistant arterial hypertension. *Journal of Hypertension*. 2015, **33**, e-Supplement1: e409. (IF 4,72)
55. KOCIÁNOVÁ, E., VÁCLAVÍK, J., TÁBORSKÝ, M., RICHTER, D., KAMASOVÁ, M., VINDIŠ, D. Comparing the effects of spironolactone and renal denervation on blood pressure in patients with resistant arterial hypertension: a single centre experience. *European Heart Journal*. 2014, **35** (Abstract Supplement): 67.

56. **KOCIÁNOVÁ, E.**, VÁCLAVÍK, J., SEDLÁK, R., PLACHÝ, M., NAVRÁTIL, K., PLÁŠEK, J., JARKOVSKÝ, J., HUSÁR, R., TÁBORSKÝ, M. Effect of spironolactone in men and women with resistant arterial hypertension: insights from the ASPIRANT trial. *Journal of Hypertension*. 2012, **30** (e-Suppl. A): e436.
57. **KOCIÁNOVÁ, E.**, VÁCLAVÍK, J., SEDLÁK, R., PLACHÝ, K., NAVRÁTIL, K., PLÁŠEK, J., JARKOVSKÝ, J., VÁCLAVÍK, T., HUSÁR, R., TÁBORSKÝ, M. Effect of spironolactone treatment on microalbuminuria and proteinuria in patients with resistant arterial hypertension: insights from the ASPIRANT trial. *European Heart Journal*. 2011, **32**, (Abstract Supplement): 887.
58. VÁCLAVÍK, J., KRISTKOVÁ, M., OPRŠALOVÁ, T., **KOCIÁNOVÁ, E.**, KAMASOVÁ, M., SMÉKAL, A. Confirmatory and subtype testing in patients with suspected primary aldosteronism. *J Hypertension*. 2018, **36**, (e-Supplement 1): e183–e184.
59. ROSA, J., KVASNIČKA, J., LAMBERT, L., WALDAUF, P., ZELINKA, T., PETRAK, O., STRAUCH, B., HOLAJ, R., INDRA, T., KRÁTKA, Z., KLIMOVA, J., VÁCLAVÍK, J., **KOCIÁNOVÁ, E.**, NYKL, I., JIRAVSKÝ, O., RAPPOVA, G., TABORSKÝ, M., BRANNY, M., WIDIMSKÝ, J. Jr. Prediction of long-term renal denervation efficacy. *J Hypertension*. 2018, **36**, (e-Supplement 1): e48.
60. KAMASOVÁ, M., VÁCLAVÍK, J., **KOCIÁNOVÁ, E.**, GAJA, P., TÁBORSKÝ, M. The efficacy of fixed triple combination therapy in routine clinical practice. *J Hypertension*. 2018, **36** (e-Supplement 1): e52.
61. VÁCLAVÍK, J., TAVAČOVÁ, D., **KOCIÁNOVÁ, E.**, KAMASOVÁ, M. Adverse effects of spironolactone during long-term treatment of resistant arterial hypertension. *J Hypertension*. 2017, **35**, (e-Supplement 2): e123. (IF 4,085)
62. VÁCLAVÍK, J., FLAŠÍK, J., JARKOVSKÝ, J., BENEŠOVÁ, K., **KOCIÁNOVÁ, E.**, KAMASOVÁ, M., VÁCLAVÍK, T. Simplification of antihypertensive therapy improves

- blood pressure control in resistant arterial hypertension. *J Hypertension*. 2017, **35**, (e-Supplement 2): e103. (IF 4,085)
63. VÁCLAVÍK, J., FLAŠÍK, J., **KOCIÁNOVÁ, E.**, KAMASOVÁ, M., VÁCLAVÍK, T. Simplification of antihypertensive therapy in resistant arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2016, **37**, (suppl_1): 212. (IF 15,203)
64. PYSZKO, J., VÁCLAVÍK, J., VÁCLAVÍK, T., **KOCIÁNOVÁ, E.**, SMÉKAL, A., KAMASOVÁ, M., LAZÁROVÁ, M., HUTYRA, M., VINDIŠ, D. Effects of age on left ventricular diastolic function. *Eur Heart J*. 2016, **37**, (suppl_1): 255. (IF 15,203)
65. VÁCLAVÍK, J., KŘENKOVÁ, A., **KOCIÁNOVÁ, E.**, VÁCLAVÍK, T., KAMASOVÁ, M., TÁBORSKÝ, M. Effect of sertraline in paroxysmal hypertension. *Journal of Hypertension*. 2015, **33**, e-Supplement1: e93. (IF 4,72)
66. VÁCLAVÍK, J., TÁBORSKÝ, M., JARKOVSKÝ, J., ONDRA, P., FRIEDECKÝ, D., RICHTER, D., VAŠURA, A., **KOCIÁNOVÁ, E.**, KAMASOVÁ, M. Impact of medication non-adherence on renal denervation efficacy in resistant arterial hypertension. *Journal of Hypertension*. 2014, **32**, (e-Supplement 1): e282–3.
67. VÁCLAVÍK, J., JARKOVSKÝ, J., **KOCIÁNOVÁ, E.**, TÁBORSKÝ, M., KAMASOVÁ, M., VAŠURA, A., RICHTER D. Effects of spironolactone and renal denervation on blood pressure in patients with resistant arterial hypertension: a case-control study. *European Heart Journal*. 2014, **35**, (Abstract Supplement): 718.
68. KAMASOVÁ, M., VÁCLAVÍK, J., TÁBORSKÝ, M., JARKOVSKÝ, J., RICHTER D., **KOCIÁNOVÁ, E.**, VINDIŠ, D. Effect of catheter-based renal denervation on renin-angiotensin-aldosterone system in patients with resistant arterial hypertension. *Journal of Hypertension*. 2014, **32**, (e-Supplement 1).
69. VÁCLAVÍK, J., SEDLÁK, R., JARKOVSKÝ, J, **KOCIÁNOVÁ, E.**, TÁBORSKÝ, M. Addition of Spironolactone in Patients with Resistant Arterial Hypertension

(ASPIRANT-EXT): a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Eur Heart J.* 2013, **34**, (Suppl 1): 108. DOI: 10.1093/eurheartj/eh307.P572.

70. VÁCLAVÍK, J., POSPÍŠILOVÁ, A., JARKOVSKÝ, J., KÖCHER, M., ČERNÁ, M., **KOCIÁNOVÁ, E.**, KAMASOVÁ, M., TÁBORSKÝ, M. Long term effects of percutaneous transluminal angioplasty in renal artery stenosis. *Journal of Hypertension.* 2013, **31**, (e-Suppl. A): e258.
71. VÁCLAVÍK, J., TÁBORSKÝ, M., RICHTER, D., VÁCLAVÍK, T., SKÁLA, T., **KOCIÁNOVÁ, E.**, VINDIŠ, D. Effect of catheter-based renal denervation on home blood pressure evaluated by telemonitoring. *Journal of Hypertension.* 2013, **31**, (e-Suppl. A): e339.
72. VÁCLAVÍK, J., SEDLÁK, R., JARKOVSKÝ, J., **KOCIÁNOVÁ, E.**, TÁBORSKÝ, M. Addition of Spironolactone in Patients with Resistant Arterial Hypertension (ASPIRANT-EXT): a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *European Journal of Internal Medicine* 24. 2013: e28.
73. SKÁLA, T., HUTYRA, M., **KOCIÁNOVÁ, E.** Význam přítomnosti diastolické dysfunkce levé komory na recidivu arytmiie po radiofrekvenční ablacii paroxysmální fibrilace síní [[elektronický zdroj]]. *Vnitřní lékařství.* 2013, **59**(4), (XXXII. dny mladých internistů Olomouc, 30.–31. 5. 2013 Sborník abstrakt), s. 1P10. ISSN: 0042–773X; 1801–7592.
74. VÁCLAVÍK, J., **KOCIÁNOVÁ, E.**, SEDLÁK, R., PLACHÝ, M., NAVRÁTIL, K., PLÁŠEK, J., JARKOVSKÝ, J., HUSÁR, R., TÁBORSKÝ, M. Does the Effect of Spironolactone treatment in patients with resistant arterial hypertension depend on age? Insights from the Aspirant Trial. *Journal of Hypertension.* 2012, **30** (e-Suppl. A): e266.
75. VÁCLAVÍK, J., **KOCIÁNOVÁ, E.**, SEDLÁK, R., PLACHÝ, M., NAVRÁTIL, K., PLÁŠEK, J., JARKOVSKÝ, J., VÁCLAVÍK, T., HUSÁR, R., TÁBORSKÝ, M. Effect

of spironolactone treatment on microalbuminuria and proteinuria in patients with resistant arterial hypertension. *European Journal of Internal Medicine*. 2011, **22**, 26–31.

76. VÁCLAVÍK J., SEDLÁK, R., PLACHÝ, M., NAVRÁTIL, K., PLÁŠEK, J., JARKOVSKÝ, J., VÁCLAVÍK, T., HUSÁR, R., **KOCIÁNOVÁ, E.**, TÁBORSKÝ, M. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *European Heart Journal*. 2011, **32**, (Abstract Supplement): 500.
77. VÁCLAVÍK, J., **KOCIÁNOVÁ, E.**, SEDLÁK, R., PLACHÝ, M., NAVRÁTIL, K., PLÁŠEK, J., JARKOVSKÝ, J., VÁCLAVÍK, T., ŠVESTÁK, M., TÁBORSKÝ, M. Prediction of response to spironolactone treatment in patients with resistant arterial hypertension: insights from the ASPIRANT trial. *European Heart Journal*. 2011, **32**, (Abstract Supplement): 645.
78. VÁCLAVÍK J., SEDLÁK, R., PLACHÝ, M., NAVRÁTIL, K., PLÁŠEK, J., JARKOVSKÝ, J., VÁCLAVÍK, T., HUSÁR, R., **KOCIÁNOVÁ, E.**, TÁBORSKÝ, M. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Abstract book. 21st European Meeting on Hypertension. *Journal of Hypertension*. 2011.
79. VÁCLAVÍK, J., **KOCIÁNOVÁ, E.**, HUTYRA, M., VINDIŠ, D., SKÁLA, T., SOVOVÁ, I., MAREK, D., VÁCLAVÍK, T., TÁBORSKÝ, M. Lack of correlation of common echocardiographic parameters used in the noninvasive screening of pulmonary hypertension. *European Heart Journal*. 2010, **31**, (Abstract Supplement 1): 760.

Kongresová prezentace s abstraktem v časopisech bez IF

80. **KOCIÁNOVÁ, E.** *Jaký je vztah albuminurie a adherence u pacientů s rezistentní arteriální hypertenzí? XXVII. výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno, 12.–15. 5. 2019.*

81. **KOCIÁNOVÁ, E.** *Albuminurie a nonadherence u pacientů s rezistentní arteriální hypertenzí.* XXXVI konference České společnosti pro hypertenzi, XXVII. konference pracovní skupiny Preventivní kardiologie ČKS ve spolupráci s Českou asociací Srdečního selhání KS, Mikulov, 2.–5. 10. 2019.
82. **KOCIÁNOVÁ, E.** *Orgánové poškození u hypertenze jako marker neuspokojivé kompenzace.* XXXVI konference České společnosti pro hypertenzi, XXVII. konference pracovní skupiny Preventivní kardiologie ČKS ve spolupráci s Českou asociací Srdečního selhání KS, Mikulov, 2.–5. 10. 2019.
83. **KOCIÁNOVÁ, E., VÁCLAVÍK, J., KAMASOVÁ, M.** *Rozdíl v adherenci k jednotlivým druhům betablokátorů u pacientů s arteriální hypertenzí – hodnocení sérových hladin.* XXVI. Výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno, 2018.
84. **KOCIÁNOVÁ, E., VÁCLAVÍK, J., KVAPIL, T.** *Srovnání adherence k nejpoužívanějším betablokátorům v léčbě arteriální hypertenze – hodnocení sérových hladin.* XXXV. Konference České společnosti pro hypertenzi (ČSH), Český Krumlov, 2018.
85. **KOCIÁNOVÁ, E., VÁCLAVÍK, J., KAMASOVÁ, M.** *Rates of adherence to modern antihypertensive drugs in resistant hypertension.* European Society of Cardiology congress, Mnichov, 2018.
86. **KOCIÁNOVÁ, E.** *Srovnání adherence k nejpoužívanějším betablokátorům v léčbě arteriální hypertenze – hodnocení sérových hladin.* XXXV konference České společnosti pro hypertenzi, XXVII. konference pracovní skupiny Preventivní kardiologie ČKS ve spolupráci s Českou asociací Srdečního selhání ČKS, Český Krumlov, 4.–7. 10. 2018.
87. **KOCIÁNOVÁ, E., KAMASOVÁ, M., VÁCLAVÍK, J.** *Srovnání indikace a účinnosti fixní trojkombinace antihypertenziv ve specializované kardiologické ambulanci a terciárním centru.* XXV. Výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno, 2017.

88. **KOCIÁNOVÁ, E., VÁCLAVÍK, J., KAMASOVÁ, M.** *Tepová frekvence v diagnostice nonadherence k léčbě betablokátory – je výtěžnější TF v ordinaci nebo průměrná TF z ambulantního monitorování krevního tlaku?* XXIV. kongres České internistické společnosti ČLS J. E. Purkyně, Praha, 2017.
89. **KOCIÁNOVÁ, E., KAMASOVÁ, M., VÁCLAVÍK, J.** *Jak funguje fixní trojkombinace perindopril – indapamid – amlodipin v reálné klinické praxi?* XXXIV. Konference České společnosti pro hypertenzi (ČSH), Mikulov, 2017.
90. **KOCIÁNOVÁ, E.** *Jak snížit kardiovaskulární riziko pacientů s hypertenzí.* Interní medicína pro praxi 2017, 9(supplA), s 8. ISSN 1212–7299; 1803–5256.
91. **KOCIÁNOVÁ, E.** *Lze predikovat výskyt nežádoucích účinků amlodipinu?* XXXIII. konference ČSH, Český Krumlov, 6.–8. 10. 2016. Sborník abstrakt.
92. **KOCIÁNOVÁ, E.** *Jak časté je předávkování amlodipinem při léčbě arteriální hypertenze a lze ho predikovat?* XXIII. kongres ČIS ČLS JEP, Brno, 2016. Sborník abstrakt.
93. **KOCIÁNOVÁ, E.,** *Srovnání indikace a účinnosti fixní trojkombinace antihypertenziv ve specializované kardiologické ambulanci a v terciárním centru.* XXV. výroční sjezd ČKS, Brno, 2016. Sborník abstrakt.
94. **KOCIÁNOVÁ, E., VÁCLAVÍK, J., TÁBORSKÝ, M., KAMASOVÁ, M.** *Porovnání účinnosti renální denervace a přidání spironolaktonu u pacientů s rezistentní arteriální hypertenzí.* XXII. Výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno, 4.–7. 5. 2014.
95. **KOCIÁNOVÁ, E., VÁCLAVÍK, J., TÁBORSKÝ, M., KAMASOVÁ, M., RICHTER, D., VÁCLAVÍK, T., JARKOVSKÝ, J.** *Je u pacientů s rezistentní hypertenzí účinnější nasazení spironolaktonu nebo provedení katetrizační renální denervace?* XXX. konference České společnosti pro hypertenzi, Mikulov, 19.–21. 9. 2013. Sborník abstrakt.

96. **KOCIÁNOVÁ, E., VÁCLAVÍK, J., SEDLÁK, R., PLACHÝ, M., NAVRÁTIL, K., PLÁŠEK, J., JARKOVSKÝ, J., HUSÁR, R., TÁBORSKÝ, M.** *Závisí efekt spironolaktonu v léčbě rezistentní hypertenze na věku? Analýza ze studie ASPIRANT.* XXIX. konference České společnosti pro hypertenzi, Český Krumlov, 4.–6. 10. 2012.
97. **KOCIÁNOVÁ, E., VÁCLAVÍK, J., SEDLÁK, R. et al.** *Effect of spironolactone treatment on microalbuminuria and proteinuria in patients with resistant arterial hypertension.* Insights from the Aspirant Trial. ESC Congress, 2011.
98. **KOCIÁNOVÁ, E., HUTYRA, M., PŘEČEK, J. et al.** *Admission glycosylated hemoglobin A1C test (DCCT) is better than an early oral glucose tolerance test for type 2 diabetes diagnosis in patients with first acute ST elevation myocardial infarction.* Acute Cardiac Care, Istanbul, 2012.
99. **KOCIÁNOVÁ, E., VÁCLAVÍK, J., SEDLÁK, M. et al.** *Srovnání efektu spironolaktonu u mužů a žen s rezistentní arteriální hypertenzí.* XXIX konference ČSH. Český Krumlov.
100. **KOCIÁNOVÁ, E., VÁCLAVÍK, J., SEDLÁK, M.** *Effect of Spironolacton in men and women with resistant arterial hypertension.* Insights from the Aspirant Trial. European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection, London, 2012.
101. **KOCIÁNOVÁ, E., VÁCLAVÍK, J., KAMASOVÁ, M. et al.** *Je u pacientů s rezistentní hypertenzí účinnější spironolakton nebo renální denervace? XXX. konference ČSH, Mikulov.*
102. **KOCIÁNOVÁ, E., HUTYRA, M., PŘEČEK, J.** *Glycosylated hemoglobin A1C is better than oGTT test for type 2 diabetes diagnosis in patients with first acute myocardial infarction.* 12th European Congress of Internal Medicine. Prague.
103. **KOCIÁNOVÁ, E., VÁCLAVÍK, J., TÁBORSKÝ, M.** *Comparing the effects of spironolactone and renal denervation on blood pressure in patients with resistant arterial hypertension: a single centre experience.* ESC Congress, Barcelona, 2014.

104. **KOCIÁNOVÁ, E., VÁCLAVÍK, J., TÁBORSKÝ, M.** *Porovnání účinnosti renální denervace a přidání spironolaktonu u pacientů s rezistentní arteriální hypertenzí.* XXII výroční sjezd ČKS, Brno.
105. **KOCIÁNOVÁ, E.** *Současné trendy v léčbě hypertenze.* Lékařská konference ČSL JEP Cesta za vzděláním, Olomouc.
106. **KOCIÁNOVÁ, E., VÁCLAVÍK, J., TÁBORSKÝ, M.** *Časová variabilita compliance k léčbě betablokátory.* XXIII. výroční sjezd ČKS, Brno.
107. **KOCIÁNOVÁ, E., VÁCLAVÍK, J., TOMKOVÁ, J.** *Time variability of compliance in patients taking beta-blockers for resistant arterial hypertension.* European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection, Miláno, 2015.
108. **KOCIÁNOVÁ, E., MORAVEC, O., HUTYRA, M.** *Nepoznaná komplikace implantace trvalého kardiostimulátoru.* Echodny, Špindlerův Mlýn, 2015.
109. **KOCIÁNOVÁ, E.** *Může být tepová frekvence užitečný marker non-compliance pacienta?* XXXII. Výroční sjezd České společnosti pro hypertenzi, Mikulov.
110. **KOCIÁNOVÁ, E.** *Jaké máme možnosti odhalit pacienta nekompliantního k terapii?* XXII. kongres České internistické společnosti ČLS J. E. Purkyně, Praha.
111. **KOCIÁNOVÁ, E. et al.** *Jak časté je předávkování amlodipinem při léčbě arteriální hypertenze?* XXIV. Výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno, 15.–18. 5. 2016
112. **KOCIÁNOVÁ, E.** *How common is amlodipine overdose in the treatment of arterial hypertension?* 26th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection, Paris, 10.–13. 6. 2016.
113. **KOCIÁNOVÁ, E.** *Amlodipine plasma levels and side effects in patients with arterial hypertension.* European Society of Cardiology congress, Rome.

114. **KOCIÁNOVÁ, E.** *Jak časté je předávkování amlodipinem v léčbě arteriální hypertenze a lze ho predikovat?* XXIII. kongres České internistické společnosti ČLS J. E. Purkyně, Brno.
115. **KOCIÁNOVÁ, E.** *Lze predikovat výskyt nežádoucích účinků amlodipinu?* XXXIII. konference České společnosti pro hypertenzi, XXV. konference pracovní skupiny Preventivní kardiologie ČKS ve spolupráci s Českou asociací Srdečního selhání ČKS, Mikulov.
116. VÁCLAVÍK, J., VAŠURA, A., VÁCLAVÍK, T., **KOCIÁNOVÁ, E.**, TÁBORSKÝ, M. *Use of NT-proBNP as an auxiliary marker in the screening of primary aldosteronism.* European and Swiss Congress of Internal Medicine, Ženeva, Švýcarsko, 14.–16. 5. 2014.
117. VÁCLAVÍK, J., TÁBORSKÝ, M., JARKOVSKÝ, J., ONDRA, P., FRIEDECKÝ, D., RICHTER, D., VAŠURA, A., **KOCIÁNOVÁ, E.**, KAMASOVÁ, M. *Vliv compliance na účinnost katetrizační renální denervace u pacientů s rezistentní arteriální hypertenzí.* XXII. Výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno, 4.–7. 5. 2014. Sborník abstrakt.
118. VÁCLAVÍK, J., SEDLÁK, R., JARKOVSKÝ, J., **KOCIÁNOVÁ, E.**, TÁBORSKÝ, M. *U kterých pacientů s rezistentní hypertenzí lze očekávat dobrou odpověď na léčbu spironolaktonem?* XXII. Výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno, 4.–7. 5. 2014.
119. VÁCLAVÍK, J., POSPÍŠILOVÁ, A., JARKOVSKÝ, J., KÖCHER, M., ČERNÁ, M., **KOCIÁNOVÁ, E.**, KAMASOVÁ, M., TÁBORSKÝ, M. *Dlouhodobé účinky renální angioplastiky u renovaskulární hypertenze.* XX. Kongres České internistické společnosti, Praha, 2.–5. 10. 2013.
120. VÁCLAVÍK, J., SEDLÁK, R., JARKOVSKÝ, J., **KOCIÁNOVÁ, E.**, TÁBORSKÝ, M. *Léčba spironolaktonem u pacientů s rezistentní arteriální hypertenzí: randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie (ASPIRANT-EXT).*

XXX. konference České společnosti pro hypertenzi, Mikulov, 19.–21. 9. 2013. Sborník abstrakt.

121. VÁCLAVÍK, J., SEDLÁK, P., JARKOVSKÝ, J., **KOCIÁNOVÁ, E.**, TÁBORSKÝ, M. *Léčba spironolaktonem u pacientů s rezistentní arteriální hypertenzí: randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie (ASPIRANT- EXT). Vnitřní lékařství.* 2013, **59**(4), (XXXII. dny mladých internistů Olomouc, 30.–31. 5. 2013. Sborník abstrakt), s. 1P8–1P9. ISSN: 0042–773X; 1801–7592 (elektronická verze).
122. VÁCLAVÍK, J., POSPÍŠILOVÁ, A., JARKOVSKÝ, J., KÖCHER, M., ČERNÁ, M., **KOCIÁNOVÁ, E.**, KAMASOVÁ, M., TÁBORSKÝ, M. *Dlouhodobé účinky renální angioplastiky u renovaskulární hypertenze.* XXX. konference České společnosti pro hypertenzi, Mikulov, 19.–21. 9. 2013. Sborník abstrakt.
123. VÁCLAVÍK, J., SEDLÁK, R., JARKOVSKÝ, J., **KOCIÁNOVÁ, E.**, TÁBORSKÝ, M. *Léčba spironolaktonem u pacientů s rezistentní arteriální hypertenzí: randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie (ASPIRANT-EXT).* XXI. Výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno, 5.–8. 5. 2013.
124. VÁCLAVÍK, J., TÁBORSKÝ, M., RICHTER, D., VÁCLAVÍK, T., KAMASOVÁ, M., SKÁLA, T., **KOCIÁNOVÁ, E.**, VINDIŠ, D. *Ovlivnění domácího krevního tlaku sledovaného telemonitoringem katetrizační renální denervací.* XXI. Výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno, 5.–8. 5. 2013.
125. VÁCLAVÍK, J., POSPÍŠILOVÁ, A., JARKOVSKÝ, J., KÖCHER, M., ČERNÁ, M., **KOCIÁNOVÁ, E.**, KAMASOVÁ, M., TÁBORSKÝ, M. *Dlouhodobé účinky renální angioplastiky u renovaskulární hypertenze.* XXI. Výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno, 5.–8. 5. 2013.
126. VÁCLAVÍK, J., TÁBORSKÝ, M., RICHTER, D., SKÁLA, T., **KOCIÁNOVÁ, E.**, VINDIŠ, D. *Pokles krevního tlaku po katetrizační renální denervaci u pacientů s rezistentní arteriální hypertenzí.* XXIX. konference České společnosti pro hypertenzi, Český Krumlov, 4.–6. 10. 2012.

127. VÁCLAVÍK, J., TÁBORSKÝ, M., **KOCIÁNOVÁ, E.**, SKÁLA, T., RICHTER, D. *Katetrizační renální denervace u pacientů s chronickým srdečním selháním a zachovalou ejekční frakcí – protokol pilotní studie OLOMOUC*. XXIX. konference České společnosti pro hypertenzi, Český Krumlov, 4.–6. 10. 2012.
128. VÁCLAVÍK, J., TÁBORSKÝ, M., RICHTER, D., SKÁLA, T., **KOCIÁNOVÁ, E.**, VINDIŠ, D. *Pokles domácího tlaku po katetrizační renální denervaci u pacientů s rezistentní arteriální hypertenzí*. XX. Výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno, 13.–16. 5. 2012.
129. VÁCLAVÍK, J., **KOCIÁNOVÁ, E.**, SEDLÁK, R., PLACHÝ, M., NAVRÁTIL, K., PLÁŠEK, J., JARKOVSKÝ, J., VÁCLAVÍK, T., HUSÁR, R., TÁBORSKÝ, M. *Kteří pacienti s rezistentní hypertenzí nejvíce benefitují z léčby spironolaktonem?* Subanalýza studie ASPIRANT. XXVIII. Konference České společnosti pro hypertenzi, Mikulov, 13.–15. 10. 2011. Sborník abstrakt.
130. VÁCLAVÍK, J., **KOCIÁNOVÁ, E.**, SEDLÁK, R., PLACHÝ, M., NAVRÁTIL, K., PLÁŠEK, J., JARKOVSKÝ, J., VÁCLAVÍK, T., HUSÁR, R., TÁBORSKÝ, M. *Predikce odpovědi na léčbu spironolaktonem u pacientů s rezistentní arteriální hypertenzí*. Subanalýza studie ASPIRANT. XVIII. kongres České internistické společnosti ČLS J. E. Purkyně, Praha, 25. – 28. 9. 2011. Sborník abstrakt.
131. VÁCLAVÍK J., SEDLÁK, R., PLACHÝ, M., NAVRÁTIL, K., PLÁŠEK, J., JARKOVSKÝ, J., VÁCLAVÍK, T., HUSÁR, R., **KOCIÁNOVÁ, E.**, TÁBORSKÝ M. *Klinická studie ASPIRANT: Léčba spironolaktonem u pacientů s rezistentní arteriální hypertenzí*. XXX. Dny mladých internistů, Olomouc, 2.–3. 6. 2011.
132. VÁCLAVÍK J., **KOCIÁNOVÁ, E.**, SEDLÁK, R., PLACHÝ, M., NAVRÁTIL, K., PLÁŠEK, J., JARKOVSKÝ, J., VÁCLAVÍK, T., HUSÁR, R., ŠVESTÁK, M., TÁBORSKÝ, M. *Klinická studie "ASPIRANT": Léčba spironolaktonem u pacientů s rezistentní arteriální hypertenzí*. XIX. Výroční sjezd České kardiologické společnosti. Brno, 1.–4. 5. 2011.

133. VÁCLAVÍK, J., **KOCIÁNOVÁ, E.**, ZMEŠKAL, P., TÁBORSKÝ, M. *Naše první zkušenosti s telemonitoringem krevního tlaku*. XXVII. Konference České společnosti pro hypertenzi, Mariánské Lázně, 7.–9. 10. 2010. Sborník abstrakt.
134. VÁCLAVÍK, J., SEDLÁK, R., PLACHÝ, M., NAVRÁTIL, K., PLÁŠEK, J., **KOCIÁNOVÁ, E.**, TÁBORSKÝ, M. *Klinická studie "Aspirant": Léčba spironolaktonem u pacientů s rezistentní arteriální hypertenzí*. XXVII. Konference České společnosti pro hypertenzi, Mariánské Lázně, 7.–9. 10. 2010.
135. VÁCLAVÍK, J., **KOCIÁNOVÁ, E.**, HUTYRA, M., VINDIŠ, D., SKÁLA, T., SOVOVÁ, I., MAREK, D., VÁCLAVÍK, T., TÁBORSKÝ, M. *Srovnání vybraných echokardiografických parametrů využívaných v neinvazivním hodnocení plicní hypertenze*. XXIX. Dni mladých internistů, Martin, Slovensko, 27.–28. 5. 2010.
136. SMÉKAL, A., VÁCLAVÍK, J., **KOCIÁNOVÁ, E.**, TÁBORSKÝ, M. *Konstriktivní perikarditida jako následek katetrizační ablace síní*. XXXI. Dni mladých internistů, Martin, 24.–25. 5. 2012.
137. SMÉKAL, A., VÁCLAVÍK, J., **KOCIÁNOVÁ, E.**, TÁBORSKÝ, M. *Konstriktivní perikarditida jako následek katetrizační ablace síní*. XX. Výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno, 13.–16. 5. 2012.
138. TÁBORSKÝ, M., VÁCLAVÍK, J., RICHTER, D., SKÁLA, T., VINDIŠ, D., **KOCIÁNOVÁ, E.**, FEDORCO, M. *Technické aspekty provádění renální denervace u pacientů s rezistentní hypertenzí*. XX. Výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno, 13.–16. 5. 2012.
139. KAMASOVÁ, M., VÁCLAVÍK, J., **KOCIÁNOVÁ, E.**, GAJA, P., TÁBORSKÝ, M. *Účinnost fixní trojkombinace antihypertenziv v běžné klinické praxi*. *Vnitřní lékařství*. XXXVI. dny mladých internistů 1.–2. 6. 2017, Olomouc. 2017, **63**(1), 28. ISSN 0042–773X.

140. VÁCLAVÍK, J., **KOCIÁNOVÁ, E.**, TAVAČOVÁ, D. et al. *Nežádoucí účinky spironolaktonu při dlouhodobé léčbě rezistentní hypertenze*. XXIV. Výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno, 15.–18. 5. 2016.
141. VÁCLAVÍK, J., TAVAČOVÁ, D., **KOCIÁNOVÁ, E.** et al. *Nežádoucí účinky spironolaktonu při dlouhodobé léčbě rezistentní hypertenze*. XXIII. kongres České internistické společnosti ČLS J. E. Purkyně, Brno, 21.–24. 9. 2016.
142. VÁCLAVÍK, J., TAVAČOVÁ, D., **KOCIÁNOVÁ, E.** et al. *Nežádoucí účinky spironolaktonu při dlouhodobé léčbě rezistentní hypertenze*. XXXIII. Konference České společnosti pro hypertenzi (ČSH), Český Krumlov, 6.–8. 10. 2016.
143. VÁCLAVÍK, J., TAVAČOVÁ, D., **KOCIÁNOVÁ, E.** et al. *Adverse effects of spironolactone during long-term treatment of resistant arterial hypertension*. 2nd Prague European Days of Internal Medicine (PEDIM), Praha, 1.–2. 12.2016.
144. KAMASOVÁ, M., VÁCLAVÍK, J., **KOCIÁNOVÁ, E.** et al. *Ambulantní skrining obstrukční spánkové apnoe u pacientů s rezistentní arteriální hypertenzí pomocí noční monitorace Apnea-Link*. XXIV. Výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno, 15.–18. 5. 2016.
145. KAMASOVÁ, M., VÁCLAVÍK, J., **KOCIÁNOVÁ, E.** et al. *Ambulatory screening of obstructive sleep apnea in patients with resistant arterial hypertension using ApneaLink*. 26th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection, Paris, 10.–13. 6. 2016.
146. KAMASOVÁ, M., VÁCLAVÍK, J., **KOCIÁNOVÁ, E.** et al. *Možnosti diagnostiky obstrukční spánkové apnoe v ambulanci internisty a kardiologa*. XXXIII. Konference České společnosti pro hypertenzi (ČSH), Český Krumlov, 6.–8. 10. 2016.
147. KAMASOVÁ, M., VÁCLAVÍK, J., **KOCIÁNOVÁ, E.** et al. *Ambulantní skrining obstrukční spánkové apnoe u pacientů s rezistentní arteriální hypertenzí pomocí noční*

monitorace Apnea-link. XXIII. kongres České internistické společnosti ČLS J. E. Purkyně, Brno, 21.–24. 9. 2016.

Seznam přednášek/posterů bez publikovaných abstrakt přednesených uchazečem na veřejných odborných fórech

148. **KOCIÁNOVÁ, E.** *Terapeutická inercie a správná intenzifikace léčby.* Webinář SVL ČLS JEP, 25. 8. 2020.
149. **KOCIÁNOVÁ, E.** *Jak zjednodušit život sobě i našim pacientům? A lze to? Příklady z praxe.* XXVI kongres české internistické společnosti ČLS J. E. Purkyně, Praha, 17.–20. 11. 2019.
150. **KOCIÁNOVÁ, E.** *Hodnocení albuminurie ve vztahu k adherenci u pacientů s arteriální hypertenzí.*
151. **KOCIÁNOVÁ, E.** *Příklady z praxe.* XXVI kongres české internistické společnosti ČLS J. E. Purkyně, Praha, 17.–20. 11. 2019.
152. **KOCIÁNOVÁ, E.** *Kdy v léčbě hypertenze nečekat?* XXXVIII. výroční konference SVL ČLS JEP, 6.–9. 11. 2019.
153. **KOCIÁNOVÁ, E.** *Příklady z praxe.* XXVII. výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno, 12.–15. 5. 2019.
154. **KOCIÁNOVÁ, E.** *U koho současné podání ACE-I a BB podle současných guidelines?* XXV.kongres České internistické společnosti ČLS J.E. Purkyně, 19.–22.9.2018 Brno.
155. **KOCIÁNOVÁ, E.** *Není čas čekat – léčba hypertenze.* 20. interna informans, Ostrava, 10. 10. 2018.
156. **KOCIÁNOVÁ, E.** *Není čas čekat – léčba hypertenze.* 20. interna informans, Hradec Králové, 29. 11. 2018.

157. **KOCIÁNOVÁ, E.** *Hypertrofie levé komory.* XXVI. výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno, květen 2018.
158. **KOCIÁNOVÁ, E.** *Jak správně léčit hypertenzi pohledem doporučených postupů: Evropa x USA.* Přednáškový večer spolku lékařů v Olomouci, 100 let kardiologie v Olomouci, 2018.
159. **KOCIÁNOVÁ, E.** *Fixní kombinace, která změní prognózu hypertoniků léčených statinem.* IV: kongres praktických lékařů SVL ČLS JEP, Olomouc, 30.–31. 3. 2017.
160. **KOCIÁNOVÁ, E.** *Můžeme zlepšit prognózu hypertoniků s dyslipidémií?* Jarní interaktivní konference SVL ČLS JEP, Praha, 28.–30. 4. 2017.
161. **KOCIÁNOVÁ, E.** *Jednoduchý krok v léčbě hypertenze a dyslipidémie.* 17. interna informans, 3. 5. 2017, Olomouc
162. **KOCIÁNOVÁ, E.** *Můžeme zlepšit prognózu hypertoniků s dyslipidémií?* Víkendový vzdělávací seminář SVL ČLS JEP, Lednice, 12.–14. 5. 2017.
163. **KOCIÁNOVÁ, E.** *Můžeme zlepšit prognózu hypertoniků s dyslipidémií?* Víkendový vzdělávací seminář SVL ČLS JEP, Milovy 16.–18. 6. 2017.
164. **KOCIÁNOVÁ, E.** *Jednoduchý krok v léčbě hypertenze a dyslipidémie.* 17. Interna Informans, Olomouc, Brno 31. 5. 2017.
165. **KOCIÁNOVÁ, E.** *Diagnostický postup u pacientů s rezistentní hypertenzí. Obtížně léčitelná a rezistentní hypertenze v praxi.* Olomouc, 2016.
166. **KOCIÁNOVÁ, E.** *Možnosti ovlivnění spolupráce pacienta.* XXXIV. výroční konference SVL ČLS JEP, Zlín, 2016.
167. **KOCIÁNOVÁ, E.** *Rezistentní hypertenze.* Preventivní kardiologie, Praha, 2016.

Grantové projekty související s tématem disertační práce

168. IGA_LF_2020_037 **KOCIÁNOVÁ, E.** *Výtěžnost albuminurie v diferenciální diagnóze pravé rezistentní hypertenze a pseudorezistentní hypertenze u pacientů s diabetes mellitus.*
169. IGA_LF_2019_035 **KOCIÁNOVÁ, E.** *Možnost využití změn v albuminurii k predikci nonadherence pacientů s rezistentní arteriální hypertenzí.*
170. IGA_LF_2017_035 **KOCIÁNOVÁ, E.** *Měření sérových hladin betablokátorů – rozdíl v adherenci k léčbě mezi jednotlivými druhy betablokátorů.*
171. IGA_LF_2016_039 **KOCIÁNOVÁ, E.** *Jak časté je předávkování amlodipinem v rutinní léčbě arteriální hypertenze a jak koreluje léková hladina se symptomy pacienta?*
172. IGA_LF_2020_034 JELÍNEK, L., **KOCIÁNOVÁ, E.** *Klinický vývoj pacientů s chronickým srdečním selháním na základě přímého a nepřímého zjišťování adherence k medikaci.*
173. IGA_LF_2020_039 KVAPIL, T., **KOCIÁNOVÁ, E.** *Analýza příčin sekundární hypertenze ve skupině pacientů s rezistentní arteriální hypertenzí.*
174. IGA_LF_2019_033 JELÍNEK, L., **KOCIÁNOVÁ, E.** *Vztah mezi dávkami užívaných léků, jejich sérovými hladinami a klinickými charakteristikami pacientů s chronickým srdečním selháním.*
175. IGA_LF_2019_036 KVAPIL, T., **KOCIÁNOVÁ, E.** *Výskyt sekundární hypertenze mezi pacienty s rezistentní arteriální hypertenzí.*
176. IGA_LF_2018_050 PYSZKO, J., VÁCLAVÍK, J., VYKOUPIK, K., KAMASOVÁ, M., **KOCIÁNOVÁ, E.**, JELÍNEK, L., KVAPIL, T. *Závislost diastolické funkce a hmotnosti levé komory na věku u zdravých pacientů, pacientů s arteriální hypertenzí a ischemickou chorobou srdeční.*

177. IGA_LF_2018_040 JELÍNEK, L., VÁCLAVÍK, J., VYKOUPILO, K., KAMASOVÁ, M., PYSZKO, J., **KOCIÁNOVÁ, E.** *Terapeutická adherence pacientů s chronickým srdečním selháním hodnocená vyšetřením sérových hladin užívaných léků – registr LEVEL-CH.*
178. IGA_LF_2018_045 KAMASOVÁ, M., **KOCIÁNOVÁ, E.**, PYSZKO, J., JELÍNEK, L., VYKOUPILO, K., VÁCLAVÍK, J. *Vliv adherence k léčbě na poškození cílových orgánů u pacientů s arteriální hypertenzí.*
179. IGA-LF-2017_034 KAMASOVÁ, M., VÁCLAVÍK, J., **KOCIÁNOVÁ, E.**, ŠIMKOVÁ, I. *Účinnosti fixní trojkombinace ahtihypertenziv v běžné klinické praxi.*
180. IGA-LF_2017_029 VÁCLAVÍK, J., **KOCIÁNOVÁ, E.**, KAMASOVÁ, M. *Konfirmační testy v diagnostice primárního hyperaldosteronismu.*
181. AVZ MZ ČR č. 17-30101A ŠAŇÁK, D., **KOCIÁNOVÁ, E.** *Rizikové faktory ischemické cévní mozkové příhody u mladých pacientů: vztah k epidemiologickým, sociálním, ekonomickým parametrům a životnímu stylu.*