

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií

Aplikace současných doporučených postupů u arteriální hypertenze v dospělém věku
u hypertoniků s vysokým a velmi vysokým rizikem v klinické praxi

Disertační práce
v oboru

Prevence, náprava a terapie zdravotní a sociální problematiky dětí, dospělých a seniorů

Autor: MUDr. Jiří Holý

Školitel: prof. MUDr. Jiří Kvasnička, CSc.

Datum odevzdání práce: 21. 12. 2012

Aplikace současných doporučených postupů u arteriální hypertenze v dospělém věku u hypertoniků s vysokým a velmi vysokým rizikem v klinické praxi

Abstrakt

Hypertenzní choroba patří vedle ischemické choroby srdeční k nejčastějším kardiovaskulárním onemocněním. Léčbou hypertenzní choroby lze snížit jak kardiovaskulární morbiditu, tak mortalitu, se zvyšujícím se kardiovaskulárním rizikem nemocných stoupá i význam jejich antihypertenzní léčby. Má práce se týkala hypertoniků a vysokým a velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem, tito nemocní byli vyšetřováni pomocí ambulantního monitorování krevního tlaku.

Cílem práce bylo zejména zjistit, zda tito hypertonici dosahují cílových hodnot, zda těchto hodnot dosahují v průběhu času a zda u těchto hypertoniků lze edukací zvýšit úroveň znalostí o jejich chorobě a její léčbě.

V kohortě A byla systolická hodnota průměrného 24 h krevního tlaku statisticky významně vyšší než hodnota 120 mm Hg, cílová hodnota odvozená ze současných doporučení, též statisticky významně vyšší než cílová hodnota systolického krevního tlaku doporučovaná u všech hypertoniků, tedy 130 mm Hg.

V kohortě A byla diastolická hodnota průměrného 24 h krevního tlaku statisticky významně vyšší než cílová hodnota diastolického krevního tlaku odvozená ze současných doporučení, tedy 70 mm Hg, diastolická hodnota průměrného 24 h krevního tlaku však statisticky významně vyšší než cílová hodnota 80 mm Hg, doporučovaná u všech hypertoniků, nebyla. Jelikož hypertenzní choroba je korigovaná, pokud hodnoty systolického i diastolického krevního tlaku dosahují nejméně cílových hodnot, tato studie potvrzuje, že hypertenze nemocných s vysokým a velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem zůstává korigovaná neuspokojivě, ať už použijeme kritéria přísnější či kritéria platná pro všechny hypertoniky. Stále tedy existují rezervy jak ve farmakologické léčbě, tak v adherenci hypertoniků k léčbě a k režimovým opatřením. Tento fakt platí zejména pro hypertoniky muže a diabetiky.

U diabetiků kohorty A byla systolická hodnota průměrného krevního tlaku statisticky významně vyšší než systolická hodnota průměrného krevního tlaku hypertoniků bez diabetes mellitus, což lze vysvětlit tím, že u diabetiků je farmakoterapie hypertenze oproti jiným hypertonikům účinná méně. Statisticky významný rozdíl ve výskytu fenoménu dipping v závislosti na přítomnosti diabetes mellitus v kohortě A oproti očekávání nalezen nebyl.

V prospektivně sledované kohortě B nemocní hodnoty systolického průměrného 24 h krevního tlaku 120 mm Hg statisticky významně sice nedosáhli, v průběhu celého sledování však byla statisticky významně dosažena systolická hodnota průměrného 24 h krevního tlaku 130 mm Hg a hodnota diastolická průměrného 24 h krevního tlaku 70 mm Hg. Vzhledem k tomu, že i ve velkých studiích je cílových hodnot systolického krevního tlaku dosaženo ve 30 - 40 %, lze tyto výsledky považovat za úspěch. Navíc byl nalezen statisticky významný rozdíl středních hodnot systolického krevního tlaku kohorty A a systolického krevního tlaku při posledním měření v kohortě B, takže intervence provedené v kohortě B určitý význam měly.

Diabetici dosahovali statisticky významně vyšších hodnot systolického tlaku jak v kohortě A, tak v kohortě B, při posledním vyšetření však mezi diabetiky a ostatními hypertoniky v kohortě B již rozdíl nebyl, což lze hodnotit jako překvapivě příznivý výsledek. Dle tohoto výsledku mají intervence v průběhu času smysl zejména u diabetiků.

Nepříznivým výsledkem je zjištění, že ke statisticky významnému rozdílu v počtu hypertoniků, jejichž farmakoterapie odpovídá současným doporučením, v kohortě B v průběhu času nedošlo.

U hypertoniků s vysokým a velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem se v kohortě B podle očekávání vyskytly i potenciálně závažné lékové interakce.

Antihypertenzní léčba se z ekonomického hlediska vyplatí i v současné době, ambulantní monitorování krevního tlaku by se dle mé práce mohlo zejména u hypertoniků s vysokým a velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem využívat častěji, a to jak z medicínského, tak z ekonomického hlediska.

Úroveň znalostí hypertoniků o jejich chorobě a léčbě v kohortě C edukací statisticky významně zvýšit lze, a to u všech hypertoniků, u mužů i u žen. Správná a účinná edukace je předpokladem adherence k medikamentózní léčbě a měla by být motivací k dodržování režimových opatření.

Application of current guidelines for treatment of arterial hypertension in adult age in patients with a high and a very high cardiovascular risk in the clinical practice

Abstract

Hypertension belongs besides coronary heart disease to the most frequent cardiovascular diseases. A cardiovascular morbidity as well as mortality is possible to reduce by the treatment of hypertension. The importance of the treatment of the patients with hypertension increases with increasing cardiovascular risk of the patients. The thesis concerns the patients with a high and a very high cardiovascular risk, these patients were examined by an ambulatory blood pressure monitoring. The aim of the thesis was mainly to find out ob these patients with hypertensin reach the target value of blood pressure, ob they can reach the target value in the course of time and ob it is possible to increase a level of knowledge about their disease and it's treatment.

The systolic value of the average blood pressure measured by the ambulatory blood pressure monitoring lasting 24 hours was statistically significantly higher than 120 mm Hg in the group A, which is the target value deduced from the current guidelines. The measured value was also statistically significantly higher than 130 mm Hg, which is the target value recommended for all patients suffering from hypertension.

The diastolic value of the average blood pressure measured by the ambulatory blood pressure monitoring lasting 24 hours was in the group A statistically significantly higher than 70 mm Hg, which is the target value of the diastolic blood pressure deduced from the current guidelines, on the other hand the diastolic value of the average blood pressure measured by the ambulatory blood pressure monitoring lasting 24 hours was not statistically significantly higher than 80 mm Hg in this group. Since hypertension is compensated when values of the systolic as well as the diastolic blood pressure reaches at least the target values, the study confirms that hypertension of the patients with a high and a very high cardiovascular risk stays compensated unsatisfactorily – according to the both criteria: more strict criteria and criteria valid for all patients suffering from hypertension. It means that reserves still exist both in the pharmacologic treatment and in keeping of measures in lifestyle. This fact concerns especially male patients suffering from hypertension and diabetics.

The average systolic blood pressure in the patients with diabetes mellitus was statistically significantly higher than the systolic blood pressure of the patients suffering from hypertension without diabetes mellitus in the group A. This fact is possible to

explain because pharmacologic treatment of hypertension is by diabetics less effective than by other patients suffering from hypertension. A statistically significant difference in the occurrence of phenomenon dipping in dependence of presence of diabetes mellitus contrary to expectation was not found in the group A.

Patients in a prospectively following group B did not reach statistically significantly the value of systolic blood pressure 120 mm Hg measured by the ambulatory blood pressure monitoring lasting 24 hours, but in the course of follow up the value of systolic blood pressure 130 mm Hg measured by the ambulatory blood pressure monitoring lasting 24 hours and the value of diastolic blood pressure 70 mm Hg was reached statistically significantly. Given the fact, that the target values of systolic blood pressure are reached in 30 - 40 % even in large studies, it is possible to consider the results as a success. Furthermore, a statistically significant difference was found between the median of systolic blood pressure of the group A and the median of systolic blood pressure in the last examination of the group B, so that the interventions done in the group B have had a certain significance. Patients with diabetes mellitus reached statistically significantly higher values of systolic blood pressure in both groups A and B, in the last examination in the group B there was no difference between diabetics and other patients with hypertension in the group B; this result is possible to assess as the surprisingly favorable result. According to this result interventions have a sense in the course of time mainly in the patients with diabetes mellitus. An unfavourable finding is that the statistically significant difference in the number of patients with hypertension with medication appropriate to the current guidelines in the group B in the course of time did not occur. Antihypertensive medication is worthwhile from economic point of view even in presence, according to my study the ambulatory blood pressure monitoring should be utilized more often especially in the patients with a high and a very high cardiovascular risk.

According to the expectancy the potentially serious drug interactions have arisen in the medication of patients suffering from hypertension with a high and a very high cardiovascular risk in the group B.

It is possible to increase statistically significantly a level of knowledge of patients suffering from hypertension about their disease and treatment in the group C. This fact is valid for all patients in the group, for women and for men.

A correct and effective education represents a premise of adherence to medication and it should be a motivation for keeping to regime measures.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem disertační práci na téma „Aplikace současných doporučených postupů u arteriální hypertenze v dospělém věku u hypertoniků s vysokým a velmi vysokým rizikem v klinické praxi“ zpracoval samostatně s použitím pramenů uvedených v seznamu citované literatury.

Prohlašuji, že v souladu s paragrafem 47b zákona č. 111/1998 Sb., v platném znění, souhlasím se zveřejněním své disertační práce, a to v nezkrácené podobě elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Univerzitou Pardubice na jejích internetových stránkách, a to se zachováním mého autorského práva k odevzdanému textu této kvalifikační práce. Souhlasím dále s tím, aby toutéž elektronickou cestou byly v souladu s uvedeným ustanovením zákona č. 111/1998 Sb. zveřejněny posudky školitele a oponentů práce i záznam o průběhu a výsledku obhajoby kvalifikační práce. Rovněž souhlasím s porovnáním textu mé kvalifikační práce s databází kvalifikačních prací These.cz provozovanou Národním registrem vysokoškolských kvalifikačních prací a systémem na odhalování plagiátů.

V Českých Budějovicích dne 21. 12. 2012

MUDr. Jiří Holý

Poděkování

Dovoluji si poděkovat primáři MUDr. Pavlu Havránkovi za umožnění pracovat na mé disertační práci, prof. MUDr. Jiřímu Kvasničkovi, CSc., za vedení mé práce, a prof. MUDr. Pravoslavu Stránskému, CSc., za cenné konzultace. Dále si dovoluji poděkovat ing. Jaromíru Houzarovi za seznámení s možnostmi informační technologie a zdravotní sestře Blance Jandíkové za spolupráci při vyšetřování a edukaci nemocných.

Obsah

Úvod	str. 9
1. Teoretická část	str. 12
1. 1. Význam hypertenzní choroby	str. 12
1. 1. 1. Definice a klasifikace hypertenze	str. 12
1. 1. 2. Etiopatogeneze hypertenzní choroby	str. 14
1. 1.3. Patofyziologie hypertenzní choroby	str. 17
1. 1. 4. Prevalence a incidence hypertenzní choroby	str. 20
1. 2. Diagnostické metody užívané při hypertenzní chorobě	str. 21
1. 2. 1. Anamnéza, fyzikální a elektrokardiografické vyšetření	str. 21
1. 2. 2. Laboratorní vyšetření	str. 25
1. 2. 3. Zobrazovací metody	str. 27
1. 2. 4. Měření krevního tlaku v ordinaci	str. 29
1. 3. Celkové kardiovaskulární riziko	str. 33
1. 3. 1. Celkové kardiovaskulární riziko – možnosti kvantifikace	str. 33
1. 4. Cíle léčby hypertenze a možnosti kontroly její účinnosti	str. 39
1. 4. 1. Cíle léčby hypertenze	str. 39
1. 4. 2. Domácí měření krevního tlaku	str. 39
1. 4. 3. Ambulantní monitorování krevního tlaku	str. 41
1. 5. Farmakologická léčba hypertenzní choroby	str. 43
1. 5. 1. Význam a historie farmakologické léčby	str. 43
1. 5. 2. Antihypertenziva a možnosti jejich kombinace	str. 44
1. 5. 3. Rezistentní hypertenze	str. 47
1. 5. 4. Farmakologická léčba hypertenze ve specifických situacích	str. 49
1. 5. 5. Hypertenze a diabetes mellitus – význam a farmakologická léčba	str. 51
1. 5. 6. Ekonomické aspekty farmakoterapie obecně a při léčbě hypertenze	str. 53
1. 6. Rizika farmakologické léčby hypertenze	str. 55
1. 6. 1. Nežádoucí účinky farmakologické léčby	str. 55
1. 6. 2. Lékové interakce	str. 56
1. 7. Další možnosti léčby hypertenze	str. 56
1. 8. Nefarmakologická léčba hypertenzní choroby	str. 59
2. Výzkumná část	str. 60
2. 1. Úvod výzkumné části	str. 60

2. 2. Protokol studie	str. 62
2. 2. 1. Cíle výzkumné práce	str. 62
2. 2. 2. Soubory nemocných	str. 64
2. 2. 2. 1. Kohorta A	str. 64
2. 2. 2. 2. Kohorta B	str. 70
2. 2. 2. 3. Kohorta C	str. 73
2. 2. 3. Metodika výzkumné práce	str. 73
2. 2. 4. Hypotézy výzkumné práce	str. 79
2. 3. Výsledky studie	str. 82
2. 3. 1. Výsledky - kohorta A	str. 82
2. 3. 2. Výsledky - kohorta B	str. 88
2. 3. 3. Výsledky - kohorta C	str. 103
2. 4. Diskuze	str. 107
2. 4. 1. Primární cíle	str. 107
2. 4. 2. Sekundární cíle	str. 111
Závěr	str. 119
Seznam použitých zdrojů	str. 123
Klíčová slova	str. 131
Seznam zkratk	str. 131
Přílohy	str. 134

Úvod

Hypertenzní choroba je obvykle definována opakovaným nálezem hodnoty krevního tlaku (TK) 140/90 mm Hg a vyšší, tuto hodnotu je potřeba nalézt alespoň ve 2 ze 3 měření TK minimálně při dvou různých návštěvách (1, 2, s. 19, 3, s. 413). TK je vyjadřován poměrem systolické hodnoty k diastolické v milimetrech rtuťového sloupce, dále v textu není v tomto kontextu jednotka uváděna. Autor užívá v souladu s literaturou pojem „hypertenzní choroba (HCH)“ jako synonymum pojmu „hypertenze“ s vědomím, že za „hypertenzi“ nelze označovat pouhý nález zvýšené hodnoty TK, aniž jsou splněna všechna kritéria HCH, jak se v praxi nesprávně děje.

HCH patří vedle ischemické choroby srdeční k nejčastějším kardiovaskulárním onemocněním. Spolu s kouřením, dyslipidemií a obezitou (zejména abdominální) je HCH závažným rizikovým faktorem cévních mozkových příhod (CMP), ischemické choroby srdeční (ICHS), ischemické choroby tepen dolních končetin (ICHDK) a renální insuficience (RI). Jak systolický, tak diastolický TK, souvisí nezávisle s rizikem CMP a koronárních příhod (4, p. 271-272). Metaanalýzy populačních studií ukázaly nepochybnou závislost cerebrovaskulární morbidity i mortality na výši TK (1), suboptimální TK je po celém světě nejvýznamnějším rizikovým faktorem úmrtí (5). Odhaduje se, že na celém světě hypertenzní chorobou trpí 1 miliarda lidí a přibližně 7,1 miliónů lidí ročně na následky této choroby zemře. Podle Světové zdravotnické organizace je suboptimální TK (tedy hodnota systolického krevního tlaku nad 115 mm Hg) zodpovědná za 62 % cerebrovaskulárních chorob a za 49 % onemocnění ICHS, s malým rozdílem mezi pohlavími (5). Každé zvýšení systolického TK o 20 mm Hg a diastolického o 10 mm Hg zdvojnásobuje u lidí ve věku 40 až 89 let mortalitu jak na ICHS, tak na CMP (5). Výsledky velkých metaanalýz ukázaly, že kardiovaskulárním a cerebrovaskulárním komplikacím, ke kterým HCH vede, lze léčbou významně předcházet (4, p. 283). Pokles systolického krevního tlaku (TK) o 10 mm Hg či diastolického o 5 mm Hg by měl ve středním věku vést ke snížení úmrtnosti na cévní mozkové příhody o 40 % a na ischemickou chorobu srdeční zhruba o 30 % (1). Dokonce i malé snížení STK o 2 mm Hg by dlouhodobě vedlo ke snížení cerebrovaskulární mortality o 10 % a kardiovaskulární o 7 % (6, s. 28-30).

Rozhodnutí o dalším postupu při zjištění hodnoty TK nad 140/90 závisí jednak na výši naměřené hodnoty, jednak také na celkovém kardiovaskulárním (KV) riziku konkrétního nemocného, které lze stanovit pomocí tabulek SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation Project). Tyto tabulky umožňují na základě znalosti pohlaví,

věku, hodnoty systolického TK, celkového cholesterolu (či poměru celkového a HDL - cholesterolu, tedy „high-density lipoprotein cholesterolu“) a kuřáckých návyků určit riziko fatálního KV onemocnění v následujících 10 letech (1, 6, s. 31). Hodnoty KV rizika jsou vyšší než hodnoty odečtené z tabulky SCORE u osob, které se věkem přibližují vyšší věkové kategorii, u osob s preklinickými známkami aterosklerózy, u osob s pozitivní rodinnou anamnézou KV onemocnění, u osob s nízkou koncentrací HDL - cholesterolu, u osob s hypertriglyceridemií, u osob s porušenou glukózovou tolerancí a u obézních či fyzicky inaktivních osob (1, 6, s. 32-33). Za vysoké KV riziko je považovaná hodnota vyšší či rovna 5 %, za velmi vysoké hodnota vyšší či rovna 10 %. Nemocní s již manifestním KV či renálním onemocněním, nemocní s metabolickým syndromem, diabetici 2. typu a diabetici 1. typu se zvýšenou mikroalbuminurií jsou považováni automaticky za nemocné s vysokým – a v případě kombinace více rizikových faktorů i velmi vysokým – KV rizikem (1, 6, s. 24). Zatímco u všech nemocných s HCH je v současných českých odborných doporučeních stanovena cílová hodnota TK pod 140/90, u nemocných s vysokým KV rizikem je to hodnota nižší než 130/80 (1). Hodnoty TK uvedené výše jsou hodnotami kazuálními neboli příležitostnými, které měříme v ordinaci lékaře (2, s. 69). Kromě toho si nemocný může TK měřit i v domácích podmínkách, hodnoty získané při domácím měření jsou oproti kazuálnímu TK reprodukovatelnější a lépe koreluje s přítomností a progresí orgánového poškození (2, s. 71).

Přesnější než domácí měření TK je však 24 – hodinové ambulantní monitorování TK (AMTK), díky kterému zjistíme celodenní průměrný TK (průměrný 24 h TK), dále průměrný noční a průměrný denní TK. AMTK umožňuje určit též tzv. fenomén dipping, tedy fyziologický pokles TK ve spánku. Chybějící či menší pokles TK v noci („non-dipping“) potvrzený dvěma vyšetřeními AMTK je spojen s vyšším výskytem hypertrofie levé srdeční komory a ztluštění poměru intima/medie karotid (2, s. 85). Dále AMTK umožňuje zjistit též okamžitou srdeční frekvenci (SF) i průměrnou SF za 24 h. Vzhledem k vysokému výskytu HCH a k ekonomickým aspektům se AMTK k diagnostice hypertenze u nás nepoužívá a v případě potvrzené hypertenze je vhodné jen u některých nemocných (2, s. 83-86). Oproti kazuálnímu TK je však AMTK spolehlivější, reprodukovatelnější, přesnější v posouzení cirkadiálního rytmu, nočního TK a variability TK a s prognózou též koreluje těsněji (2, s. 82), konvenční měření kazuálního TK však zastoupit nemůže (7).

V léčbě nemocných s HCH využíváme prostředky farmakologické i nefarmakologické. K základním principům nefarmakologické léčby známým již desítky let patří zanechání kouření, snížení tělesné hmotnosti u osob s nadváhou a obezitou, dostatečná tělesná aktivita, omezení nadměrné konzumace alkoholu (u mužů do 30 g/den, u žen do 20 g/den), omezení příjmu soli do 5 – 6 g/den, zvýšení konzumace ovoce a zeleniny, snížení celkového příjmu tuků, zejména nasycených a omezení některých léků (nesteroidních antiflogistik, sympatomimetik, kortikoidů u citlivých žen, případně steroidní antikoncepce a dalších) (1, 7, 2, s. 193). Nefarmakologická léčba je doporučovaná u všech hypertoniků bez ohledu na výši jejich TK i celkové KV riziko, o této léčbě je tedy třeba nemocné edukovat, tyto informace opakovaně připomínat, eventuelně jejich znalosti i kontrolovat. Všechna současná doporučení uvádějí též možnosti farmakologické léčby, kritéria, podle kterých jednotlivá antihypertenziva vybíráme, léčbu HCH ve specifických situacích, relativní a absolutní kontraindikace jednotlivých skupin antihypertenziv a možnosti kombinační terapie, součástí těchto doporučení je též indikace protidestičkové a hypolipidemické léčby (1, 5, 7). Otázkou je, do jaké míry léčba hypertoniků v praxi těmito doporučením odpovídá.

Doporučená farmakologická léčba však sama o sobě přináší riziko lékových interakcí (LI), navíc jsou hypertonici často polymorbidní a užívají i další léky s rizikem LI. S počtem užívaných léků však vzrůstá i riziko lékových interakcí (8, 9). Potenciální lékové interakce lze zjistit pomocí programu Kompendium lékových interakcí společnosti Infopharm (10). Podle výsledku lze pak farmakologickou léčbu změnit a snížit tak riziko výskytu klinicky závažných LI, popřípadě je možno navrhnout opatření, která umožní klinický projev LI včas detegovat a řešit.

1. Teoretická část

1. 1. Význam hypertenzní choroby

1. 1. 1. Definice a klasifikace hypertenze

HCH je obvykle definována opakovaným nálezem hodnoty TK 140/90 a vyšší, tuto hodnotu je potřeba nalézt alespoň ve 2 ze 3 měření TK (2, s. 19) a minimálně při dvou různých návštěvách (1, 3, s. 413). Vedle této systolicko - diastolické HCH je významná též tzv. izolovaná systolická hypertenze (ISH), která je charakterizovaná jako systolický TK (STK) rovný či vyšší než 140 mm Hg a diastolický (DTK) pod 90 mm Hg a kterou nalézáme zejména u starších osob (1, 2, s. 19). Definice HCH tedy vychází z hodnot TK naměřených v ordinaci, které lze též označit za hodnoty příležitostné či kazuální. Klasifikace jednotlivých kategorií TK podle směrnic Evropské společnosti pro hypertenzi a Evropské kardiologické společnosti z roku 2003 i 2007 je uvedena v tabulce 1 (2, s. 20, 7, 11).

Tab. 1. Definice a klasifikace jednotlivých kategorií krevního tlaku

Kategorie	STK	DTK
Optimální TK	< 120	a < 80
Normální TK	120 – 129	a/nebo 80 – 84
Vysoký normální TK	130 – 139	a/nebo 85 – 89
Hypertenze 1. stupně (mírná)	140 – 159	a/nebo 90 – 99
Hypertenze 2. stupně (středně závažná)	160 – 179	a/nebo 100 – 109
Hypertenze 3. stupně (těžká)	≥ 180	a/nebo ≥ 110
ISH	≥ 140	a < 90

Legenda k tab.1:

Hodnoty TK jsou uvedeny v mm Hg. ISH též klasifikujeme podle výše STK stupni 1, 2 a 3 obdobně jako systolicko - diastolickou HCH – s tím, že DTK je nižší než 90 mm Hg. Pokud STK a DTK konkrétního nemocného spadají do různých kategorií, aplikujeme kategorii vyšší. Termíny uvedené v závorkách evropská doporučení opouští, aby nedošlo k záměně s termíny označujícími celkové KV riziko.

Současná americká doporučení, tedy 7. zpráva Spojeného národního výboru pro prevenci, diagnostiku, hodnocení a léčbu vysokého krevního tlaku v USA, oproti evropskému a českému doporučení shrnuje kategorii normálního a vysokého normálního TK pod termín prehypertenze a hypertenzi 2. a 3. stupně označuje za stádium či stupeň druhý (7). Prehypertenze není dle amerických doporučení považována za chorobu a farmakologicky má být léčena jen v případě současného manifestního KV a renálního onemocnění či diabetes mellitus (DM) či při přítomnosti subklinického orgánového poškození, v ostatních případech je doporučováno s farmakologickou léčbou vyčkat a zahájit nejprve léčbu nefarmakologickou (7). Kategorie HCH konkrétního nemocného je určována při jejím novém záchytu a dále se již nemění. Významná je kategorie vysokého normálního TK definovaná hodnotami STK 130 - 139 mm Hg a DTK 80 - 89 mm Hg, neboť tato kategorie je spojena s významnější tloušťkou intimy a médié karotid a s diastolickou dysfunkcí levé srdeční komory. Vysoký normální TK také představuje zvýšené riziko KV příhod, a to zejména u mužů (2, s. 20). Další klasifikaci podle vývojových stádií shrnuje tabulka 2.

Tab. 2. Klasifikace hypertenze podle vývojových stádií

Stádium	Popis
I	prosté zvýšení TK bez orgánových změn
II	subklinické orgánové postižení
III	těžší orgánové změny provázené selháváním jejich funkce a/nebo přidružená manifestní kardiovaskulární a renální onemocnění

Ke známkám subklinického orgánového postižení řadíme např. známky hypertrofie levé komory srdeční na EKG či echokardiogramu, mikroalbuminurii či mírné zvýšení sérového kreatininu, nález kalcifikace aorty či jiných tepen a změny na karotických či femorálních tepnách při ultrazvukovém vyšetření. K těžkým orgánovým změnám ve stádiu III uvedené klasifikace řadíme manifestní KV či renální onemocnění, např. levostranné srdeční selhání, ICHS, RI a renální selhání a CMP. Jedná se o klasifikaci dnes již zastaralou, kterou současná evropská doporučení již neuvádějí, může ovšem stále sloužit jako orientační vodítko pro revizní lékaře a k indikaci lázeňské léčby (1, 2, s. 23, 7). Nejzávažnější formu HCH označujeme jako maligní hypertenzi. U této formy nacházíme na očním pozadí edém papily, krvácení a exudáty na sítnici a další těžké změny, vysoký DTK a rychle progredující RI, v cévách dochází k fibrinoidní nekróze

arterioli a ke koncentrickému ztluštění intimy (2, s. 19). Někteří autoři označují maligní hypertenzi v klasifikaci hypertenze podle vývojových stádií jako IV. stádium (3, s. 414, 12, s. 140). Takovou HCH, kterou nelze korigovat pod hodnotu TK 140/90 ani vhodně zvolenou kombinací minimálně třech antihypertenziv obsahující diuretikum, označujeme za rezistentní. O rezistentní hypertenzi bude dále pojednávat podkapitola 1. 5. 3. Dle etiopatogeneze lze dělit HCH na primární (esenciální), u které neznáme vlastní vyvolávající příčinu, a sekundární nebo také symptomatickou, kdy je zvýšení TK důsledkem jiného, přesně definovaného patologického stavu (1, 3, s. 414).

1. 1. 2. Etiopatogeneze hypertenzní choroby

Etiopatogenetický faktor je v případě sekundární HCH identifikovatelný a léčbou potenciálně odstranitelný (např. primární hyperaldosteronismus, renovaskulární hypertenze, feochromocytom a koarktace aorty). Sekundární HCH však trpí jen 5 - 10 % hypertenzní populace (4, p. 278, 13, s. 152), u většiny se jedná o primární čili esenciální HCH (1, 2, s. 34). U závažné HCH je výskyt sekundární HCH podstatně vyšší, na možnost sekundární HCH pomýšlíme též u náhlého zhoršení kompenzace HCH, v případě náhlého začátku závažné HCH, při rezistenci na léčbu či při přítomnosti klinických a laboratorních známek, které tuto možnost naznačují (1, 4, p. 278). Formy sekundární HCH podle několika pramenů shrnuje tabulka 3 (2, s. 35, 4, p. 278-280, 5, 13, s. 152-158).

Tab. 3. Formy sekundární hypertenze

Forma	Popis
A. Renální hypertenze	nejčastěji diabetická nefropatie, chronické tubulointestinální nefritidy, polycystóza ledvin
B. Renovaskulární hypertenze	ateroskleróza či fibromuskulární dysplazie s následkem stenózy ledvinné tepny
C. Endokrinní hypertenze	primární hyperaldosteronismus, hyperkortizolismus, feochromocytom, možná i další
D. Hypertenze v těhotenství	těhotenstvím – indukovaná hypertenze,

	preeklampsie, eklampsie
E. Hypertenze u syndromu spánkové apnoe	
F. Hypertenze po transplantaci orgánů	
G. Koarktace aorty	
H. Neurogenní příčiny	poškození CNS tumory, traumatem či dalšími neurologickými onemocněními
CH. Hypertenze vyvolaná léky a jinými látkami	ACTH, kortikosteroidy, hormonální antikoncepce, cyklosporin, erythropoetin, karbenoxolon, lékořice, kokain a jiné

Esenciální HCH je multifaktoriálním onemocněním, na jejímž vzniku se uplatňuje řada patogenetických faktorů, vlastní etiologická příčina je však neznámá. Na patogenezi esenciální HCH se uplatňují faktory genetické, vlivy zevního prostředí a vlivy endogenní.

Lze odhadnout, že 20 - 40 % variability TK je u člověka podmíněno geneticky. Bylo prokázáno, že pozitivní rodinný výskyt hypertenze nebo předčasné úmrtí na KV onemocnění u rodičů znamená závažnější průběh hypertenze u probandů než u těch, u kterých je rodinná anamnéza negativní (2, s. 100). Z genetického hlediska se na patogenezi hypertenze podílí monogenní či polygenní typ dědičnosti. Monogenní poruchy asociované s HCH, ke kterým patří např. aldosteronismus suprimovatelný glukokortikoidy, deficit 11-beta-hydroxylázy a 17-alfa-hydroxylázy a Liddleův syndrom, jsou vzácné (5). V případě polygenního typu dědičnosti neovlivňují odchylky v genotypu přímo vlastní výši TK, ale prostřednictvím změn exprese různých regulačních KV mechanismů, ve kterých se uplatňují např. vazoaktivní působky. Výzkum se v současné době soustřeďuje na tzv. kandidátní geny kódující působky či receptory, které se na regulaci TK podílejí fyziologicky (2, s. 103). U těchto genů se zkoumá jejich možný polymorfismus, tedy existence minimálně 2 genetických variant, které se v populaci vyskytují nejméně v 1 % (14). U některých kandidátních genů, např. pro angiotenzinogen či adrenergní receptory, byl prokázán polymorfismus, genetické abnormality se však většinou na patogenezi hypertenze významně nepodílejí (5), výjimkou je pouze nález alely T235 genu pro angiotenzinogen spojený s častější sůl-dependentní hypertenzí, jejíž výskyt je u amerických černochoů 2× častější než u bělochů (2, s. 103).

Z faktorů zevního prostředí se na patogenezi esenciální HCH podílejí tyto faktory: nadměrný přívod kuchyňské soli, nedostatečný přívod draslíku a snad i vápníku a magnézia, nadměrný kalorický příjem s vývojem obezity, nadměrná konzumace alkoholu, opakující se stresové situace a socioekonomické postavení. Faktory výživy výše zmíněné budou diskutovány dále v kapitole 1. 8. Co se týče stresových situací, pak krátkodobé vystavení stresu vede k přechodnému zvýšení TK. Jedinci, u kterých dojde po krátkodobém stresu k výraznému zvýšení TK, často v budoucnu dojde ke vzniku hypertenze. Řada experimentálních i klinických studií svědčí pro vliv opakovaných stresových situací na rozvoji hypertenze u jedinců, kteří jsou geneticky predisponováni. Individuální reaktivita na stres je totiž alespoň z části geneticky podmíněná. Lidé pracující ve stresových podmínkách mají hypertenzi častěji než ti, kteří pracují v klidných podmínkách. Nižší socioekonomické postavení je v průmyslově rozvinutých zemích spojeno s vyšším výskytem hypertenze, její horší kompenzací a nižší adhezí k léčbě (2, s. 108). U nemocných v nižším socioekonomickém postavení může být překážkou léčby cena antihypertenziv, tyto nemocní mohou změnu životního stylu spojenou se změnou dietních zvyklostí považovat za finančně náročnou. Kromě omezení solení nemocným totiž doporučujeme dietu s vysokým podílem ovoce, zeleniny a nízkým obsahem mléčného tuku – tzv. DASH dietu (Dietary Approaches to Stop Hypertension). Nemocní však mají být edukováni, že některé změny životního stylu jsou zadarmo či je díky nim dokonce možno ušetřit, což se týká např. zanechání kouření či omezení příjmu alkoholu. Změna životního stylu též může vést k redukci antihypertenzní medikace a tím opět k finanční úspoře (5).

K endogenním vlivům patří poruchy endogenních regulačních mechanismů spolu s metabolickými odchylkami. Na vzniku a udržování hypertenze se může podílet jak centrální, tak periferní sympatický nervový systém. Tento systém způsobuje vazokonstrikci, podporuje retenci sodíku ledvinami a strukturální změny cév a srdce včetně hypertrofie levé komory srdeční. Nerovnováha mezi vazokonstrikčními a vazodilatačními humorálními působky může též být patogenetickým mechanismem vedoucím ke vzniku hypertenze, významnou roli mezi nimi hraje beze sporu systém renin - angiotenzin - aldosteron (RAAS). Vlastním účinným efektozem tohoto systému je oktapeptid angiotenzin II, který díky aktivaci receptoru typu AT1 způsobuje především vazokonstrikci, stimulaci sekrece aldosteronu, zvýšení aktivity sympatiku, renální retenci sodíku a stimulaci buněčného růstu (2, s. 110).

1. 1.3. Patofyziologie hypertenzní choroby

Na počátku HCH nalézáme hyperkinetickou cirkulaci se zvýšeným minutovým srdečním výdejem, tento se však později díky baroreflexním mechanismům normalizuje a vysoký TK je udržován vysokou periferní cévní rezistencí. Tento vzestup periferní cévní rezistence je zapříčiněn zpočátku vazokonstrikcí, později však tím, že se díky změně obsahu sodíku a vody v buňkách stěn arterioli a arterií mění poměr lumina cév k šíři jejich stěny („wall to lumen ratio“). Další změny v cévách jsou již strukturální – cévní stěna hypertrofuje a remodeluje se. Tyto změny jsou prokazatelné při ultrazvukovém vyšetření, které prokazuje změnu tloušťky intimy a medie („intima media thickness“, IMT). V této fázi je periferní cévní rezistence zvýšena již trvale. Vedle IMT a poměru lumina cév k šíři jejich stěny hraje ve všech stádiích hypertenze významnou roli též funkce endotelu a hladkého svalstva cév. Funkci cév ovlivňují jednak cirkulující vazopresorické látky, ke kterým patří např. katecholaminy, angiotenzin II a endotelin), dále však též lokální působky vznikající v endotelu a stěně cév. Stěna cévní u hypertonika produkuje méně vazorelaxačně působícího EDRF/NO („endothelium-derived relaxing factor/nitric oxide“) a dilatuje se při zvýšení průtoku či při stimulaci acetylcholinem méně než u normotonika. Oproti tomu je produkce cirkulujících vazopresorických látek u hypertonika zvýšená, což platí především pro endotelin.

Při vzniku předčasné aterosklerózy a dalších orgánových komplikací hraje u nemocných s hypertenzí klíčovou roli endoteliální dysfunkce (3, s. 421). Na vzniku endoteliální dysfunkce se podílejí jak vlivy mechanické, k nimž patří zvýšený TK a turbulentní krevní proud, tak vlivy biochemické, zejména angiotenzin II, katecholaminy, hyperlipoproteinémie a kouření (12, s. 139).

HCH představuje spolu s diabetes mellitus, hyperlipidemií a kouřením jeden z nejvýznamnějších rizikových faktorů aterosogeneze, ateroskleróza je při HCH akcelerována a k aterosklerotickým komplikacím dochází nejčastěji v srdci, mozku a ledvinách (3, s. 424). Vzhled pokročilé aterosklerózy koronárních tepen ilustruje obrázek č. 1.

Obr. 1. Pokročilá ateroskleróza koronárních tepen (vlevo aterotrombóza) – ilustrační foto – laskavě poskytl prof. MUDr. J. Bultas, CSc.



Ateroskleróza tepen a tepének postihuje významně ledviny a vede zde ke vzniku benigní nefrosklerózy. Benigní nefroskleróza se projevuje omezením glomerulární filtrace, proteinurií, erytrocyturií, hyperurikémií a později i RI.

U maligní hypertenze však dochází k tzv. maligní nefroskleróze, která je provázena fibrinoidní nekrózou arteriol s odpovídajícím močovým nálezem a rychlým rozvojem renálního selhání (12, s. 140), dále též k příznakům extrarenálním, ke kterým patří zejména encefalopatie, poruchy kognitivních funkcí, poruchy vědomí, změny na očním pozadí až neuroretinopatie a levostranné srdeční selhání (3, s. 414). Vztah hypertenze a renálního postižení je oboustranný, renální parenchymatózní postižení vede totiž většinou k hypertenzi a naopak, neléčená hypertenze výrazně zhoršuje progresi renálních patologických změn a vývoj RI (3, s. 421). Jak hypertenze, tak renální onemocnění jsou silnými KV rizikovými faktory, prognóza renálních funkcí je výrazně závislá na TK, ať už je renální onemocnění příčinou či následkem hypertenze (15). Ukázalo se, že důležitou roli při vazodilataci a regulaci TK hrají natriuretické peptidy, jejichž degradaci lze blokovat metalo-endopeptidázami. Tento postup dnes již našel uplatnění v léčbě hypertenze i srdečního selhání.

Pokud je TK zvýšen delší dobu, řádově několik měsíců, dojde ke vzniku hypertorfie levé komory srdeční (LKS), která bývá často provázena známkami diastolické dysfunkce. Při vzniku hypertrofie LKS se kromě zátěže vyvolané TK uplatňují i další faktory, ke kterým patří genetický faktor, pohlaví, úroveň stimulace sympatiku,

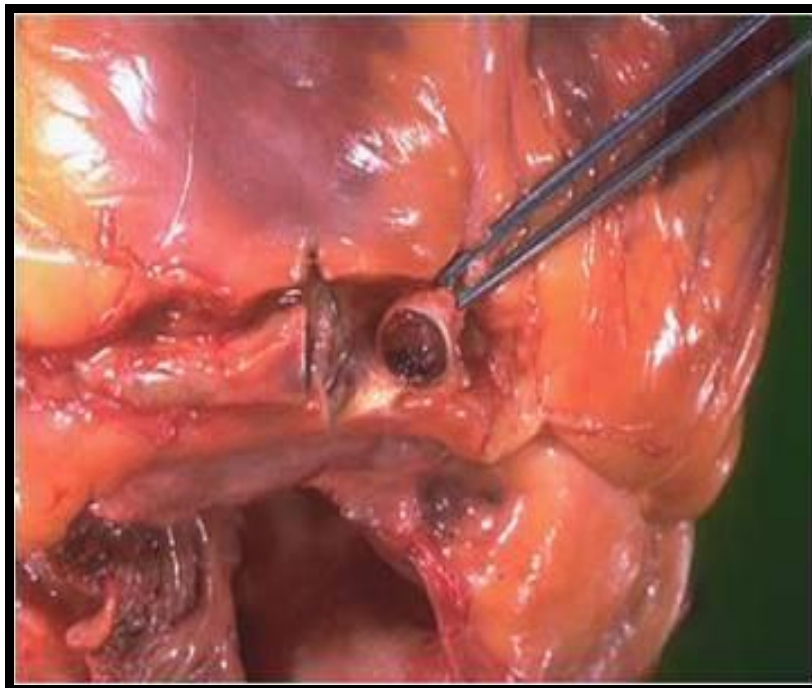
stimulace RAAS, některé růstové faktory a proto-onkogeny (např. insulin-like growth factor, IGF), přívod soli, inzulinová rezistence, alkohol, tělesný habitus, obezita, krevní viskozita a volumová zátěž. Působky angiotenzin II, endotelin-1 a aldosteron podporují v myokardu proliferaci fibroblastů, růstový hormon a tyroxin pak přispívají k proliferaci myocytů. Tak dochází při hypertrofii LKS kromě hypertrofie myocytů též k progresivní myofibróze vedoucí k poruše diastolické funkce LKS. Je prokázáno, že koncentrická hypertrofie LKS představuje nejvyšší riziko KV komplikací, tedy náhlé smrti, srdečního selhání a infarktu myokardu. KV riziko se u hypertoniků dále zvyšuje zejména kombinací HCH s kouřením, hyperlipoproteinémií a DM. Pokud ejekční frakce LKS, kterou hodnotíme nejčastěji echokardiograficky, klesne pod 40 %, pak hovoříme o systolické dysfunkci LKS. K této poruše LKS vede zpravidla kombinace hypertenze s ICHS, zejména s prodělaným infarktem myokardu, systolickou dysfunkcí LKS bez ICHS má v současné době jen málo hypertoniků. Životní prognóza („prognosis quod vitam“) je u nemocných s chronickým srdečním selháním vyvolaným systolickou poruchou LKS podstatně horší než u nemocných s diastolickým srdečním selháním, u většiny nemocných se však vyskytuje kombinace těchto poruch. Kromě akcelerace koronární aterosklerózy se však se snížením koronární rezervy a se stenokardiemi můžeme u hypertoniků setkat i při normálním koronarografickém nálezu. Tento nález je způsoben hypertenzními změnami v drobných koronárních arteriolách, hypertrofií LKS, která vede k rarefikaci arteriol, a prodloužením difuzní dráhy pro kyslík kvůli hypertrofii LKS. Uvádí se, že koronární rezerva je u hypertenze snížena až o 30 %. Hypertrofie LKS může též vést k fibrilaci komor i k náhlé srdeční smrti. (2, 127).

Morfologické poškození zejména cév myokardu se může klinicky projevit angínou pectoris, dušností a arytmiemi, zejména síňovými, hypertenze představuje nezávislý rizikový faktor pro změnu paroxysmální fibrilace síní v persistující (16).

U hypertoniků lze na očním pozadí nalézt známky hypertenzní retinopatie až neuroretinopatie, v případě maligní hypertenze i edém papily (12, s. 141). Edém papily patří spolu s hemoragiemi nebo exsudáty ke známkám pokročilé retinopatie, kterou řadíme k manifestním KV onemocněním (1). Postižení cév mozku při HCH se akutně projeví CMP, ischemickou či krvácivou (1, 2, s. 181, 3, s. 443), postižení chronické pak vaskulární demencí (5). Aterotrombózu způsobující cévní uzávěr a ischemii mozku ilustruje obrázek č. 2. Riziko CMP je u hypertoniků 5× vyšší než u normotoniků (12, s. 141). CMP zaujímá v sousedním Německu i v dalších zemích 3. místo v příčinách úmrtí a trvalé invalidity (17). Kromě postižení tepenného mozkového řečiště může být HCH

těž jedním ze spouštěcích momentů vzniku trombózy mozkových splavů. Toto cévní onemocnění je sice vzácnější než postižení mozkových tepen, jeho diagnostika je však vzhledem k pestré symptomatologii obtížná (18). Hypertenze může být též vyvolávajícím momentem vzniku flebotrombózy u vrozené anatomické anomálie levostranných pánevních cév, tento stav je znám pod názvem Mayův - Turnerův syndrom (19).

Obr. 2. Cévní aterotrombotický uzávěr zapříčiňující fatální mozkovou ischemii - ilustrační foto – laskavě poskytl prof. MUDr. J. Bultas, CSc.



1. 1. 4. Prevalence a incidence hypertenzní choroby

HCH se zejména v průmyslově vyspělých zemích vyskytuje u jedné čtvrtiny až poloviny populace (1, 4, p. 271), ve věku nad 50 let tímto onemocněním obvykle trpí více než 50 % obyvatel (2, s. 49). Prevalence HCH je závislá na věku, pohlaví a rase, je vyšší u mužů s výjimkou nejstarší věkové kategorie nad 64 let (2, s. 49). Jak hodnota systolického, tak diastolického TK v dospělosti stoupá s věkem (2, s. 44). Více než polovina lidí ve věku 60 - 69 let trpí HCH, ve věku 70 let a více jsou to přibližně tři čtvrtiny (5). Podle studie NHANES (National Health and Nutrition Examination

Survey) z let 1999 – 2004 trpělo ve Spojených státech amerických (USA) HCH vyžadující léčbu více než 50 miliónů obyvatel (5), prevalence HCH korigovaná na věk je zde nejvyšší u černochů nehispanšského původu, dále u bělochů nehispanšského původu a pak u amerických občanů původem z Mexika (2, s. 49).

V České republice (ČR) trpí HCH odhadem 1 - 1,5 miliónu obyvatel (2, s. 187). Prevalence HCH se v ČR v dospělé populaci ve věku 25 - 64 let pohybuje kolem 35 % se zřetelným nárůstem ve vyšších věkových skupinách (1). Povzbudivá je analýza trendů v prevalenci hypertenze, antihypertenzní terapie a hypertrofie levé komory srdeční (LKS) dle elektrokardiogramu (EKG) v populaci Framinghamské studie v letech 1950 – 1999 (Framingham Heart Study, FHS). Dle této analýzy klesá prevalence hypertrofie LKS společně s poklesem prevalence hypertenze díky antihypertenzní léčbě (2, s. 126). Na dynamiku onemocnění v populaci ukazují incidence, která v případě HCH podobně jako prevalence narůstá s věkem. Roční incidence HCH je obvykle 1 - 2 % ve druhé a třetí dekádě života, ale 4 - 8 % mezi 60. a 70. rokem života. V první polovině života je incidence HCH obvykle vyšší u mužů, v pozdějších letech tomu bývá naopak. Incidence HCH je kromě věku a pohlaví v těsném vztahu k tělesné hmotnosti a distribuci tělesného tuku, dle výsledků většiny studií nadváha zvyšuje incidenci HCH 2 - 6×, příčinou vyšší incidence je také excesivní konzumace alkoholu a soli a pokles fyzické aktivity. Pokud dojde v populaci k omezení spotřeby soli a alkoholu, lidé sníží svojí tělesnou hmotnost a zvýší fyzickou aktivitu, projeví se to snížením incidence HCH (2, s. 50).

1. 2. Diagnostické metody užívané při hypertenzní chorobě

1. 2. 1. Anamnéza, fyzikální a elektrokardiografické vyšetření

Při odběru rodinné anamnézy pátráme zejména po výskytu hypertenze, diabetes mellitus, dyslipidémie a předčasném výskytu ICHS, CMP a renálního onemocnění (4, p. 276). KV rodinná anamnéza je pozitivní, pokud se KV choroba objevila u mužských přírodních příbuzných ve věku nižším než 55 let a u přírodních příbuzných ženského pohlaví ve věku nižším než 65 let (5, 3, s. 421). HCH u jednoho nebo u obou rodičů probanda nacházíme u esenciální hypertenze asi v 60 % (3, s. 421).

Při odběru osobní anamnézy zjišťujeme trvání HCH a předchozí hodnoty TK, zjišťujeme cíleně eventuelní přítomnost dalších kardiovaskulárních onemocnění,

dyslipidémie, DM, onemocnění ledvin, bronchiálního astmatu a dny, pátráme po eventuelních příznacích sekundární hypertenze. Dále zjišťujeme lékovou anamnézu včetně eventuelního užívání léků a látek zvyšujících TK, ke kterým patří z léků např. orální kontraceptiva, steroidy, nesteroidní antiflogistika, sympatomimetika, nazální dekongescencia, cyklosporin a erythropoetin, z ostatních látek pak lékořice, amfetaminy a kokain (3, s. 422, 4, p. 276). Zajímají nás též životní zvyklosti nemocného; ptáme se na příjem tuku, zejména živočišného, příjem kuchyňské soli a alkoholu, na fyzickou aktivitu a váhový přírůstek od dosažení dospělosti. Nelze zapomenout na kouření tabáku, zejména cigaret, při odběru osobní anamnézy abusus tabáku kvantifikujeme (4, p. 276, 5). Na sekundární hypertenzi pomýšlíme, pokud pro ni mohou svědčit dosavadní vyšetření a tíže hypertenze, pokud je antihypertenzní medikamentózní léčba málo účinná, pokud se dosud dobře kontrolovaná hypertenze z neznámého důvodu zdekompenzuje a pokud se hypertenze objeví náhle (5). Labilní či paroxysmální hypertenze s epizodami cefaley, palpitace, úzkostí, bledosti a pocením vyvolává podezření na feochromocytom (2, s. 655, 5), epizody svalové slabosti a tetanie mohou svědčit pro hyperaldosteronismus (2, s. 186, 642). Nemocného se též dotazujeme na eventuelní obtíže, které mohou svědčit pro kardiální onemocnění (bolesti na hrudi, dušnost, palpitace a otoky kolem kotníků), na eventuelní projevy poruch centrálního nervového systému (motorický deficit, dysartrie, opakovaná cefalea s vertigem, poruchy vizu a jiné), na symptomy renálního onemocnění (opakované dysurie, polakisurie, strangurie, polyurie, nykturie, změny zbarvení moče či tlakové bolesti v bedrech), na projevy ICHDK (chladné končetiny, kožní léze na končetinách, klaudikace) a na epizody kašle a dušnosti při bronchiálním astmatu (3, s. 421). Co se týče příznaků samotné hypertenze, je pozoruhodné, že značná část nemocných nemá subjektivní obtíže žádné, a to i v případě těžké hypertenze. Je potřeba též zdůraznit, že korelace mezi výší TK a intenzitou či frekvencí subjektivních obtíží neexistuje (3, s. 422, 13, s. 143). Při dalším vyšetřování hypertonia je též samozřejmý odběr alergické anamnézy. Při odběru gynekologické anamnézy nás zajímá eventuelní výskyt hypertenze v těhotenství, výskyt EPH gestózy nazvané podle základních symptomů (edémy, proteinurie a hypertenze), syndromu HELLP (zkratka tvořená počátečními písmeny anglických názvů hlavních symptomů – „hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets“, čili hemolýzu, zvýšené jaterní enzymy a trombocytopenii), způsob antikoncepce a eventuelní předčasná menopauza (3, s. 421).

V rámci fyzikálního vyšetření je nemocný změřen, zvážen a je u něho stanoven index tělesné hmotnosti, tzv. „body mass index“ (BMI – poměr tělesné hmotnosti v kilogramech k výšce v metrech umocněná na druhou). BMI nad či roven 25 kg/m² svědčí pro nadváhu, nad či roven 30 kg/m² pak pro obezitu. Přínosné je též změřit obvod pasu, kdy je za zvýšenou pokládána hodnota nad 102 cm u mužů a nad 88 cm u žen (2, s. 187, 5).

Při vlastním fyzikálním vyšetření se zaměřujeme na eventuelní příznaky sekundární hypertenze, orgánového poškození a pátráme po viscerální obezitě. Nalezneme-li již při aspekci známky akromegalie či Cushingova syndromu (centrální obezitu, poruchu glukózové tolerance, purpurové strie a jiné), soudíme na hypertenzi sekundární. Nalezneme-li při aspekci pokožky známky neurofibromatózy, usuzujeme na feochromocytom. Nález arcus corneae, xantelasmat a xantomů vzbuzuje suspekci na dyslipidémii (3, s. 422). Na krku vyšetřujeme aspekčně i palpačně štítnou žlázu a karotické tepny. Fyzikální vyšetření však má zahrnovat palpaci všech přístupných tepen, kromě karotických tepen auskultačně vyšetřujeme i abdominální aortu, její větve v epigastriu a femorální tepny. Při fyzikálním vyšetření hodnotíme úder hrotu, srdeční frekvenci (SF) a eventuelní poruchy srdečního rytmu, pátráme po eventuelním galopovém rytmu a po šelestech v prekordiu. Při suspekci na arytmiu měříme SF minimálně po dobu 30 sekund či déle (2, 186). Ve Framinghamské studii (Framingham Heart Study, FHS) znamenala klidová SF 83/min významně vyšší riziko smrti a KV příhod než SF nižší (5). Nález chrůpků při auskultaci plic nutí myslet na možnost levostranného srdečního selhání. Palpační nález objemné a tuhé rezistence při palpaci břicha nemusí být zapříčiněn jenom tumorem, ale též polycystickými ledvinami, při auskultačním nálezu šelestu v pravém či levém epigastriu myslíme na možnost renovaskulární hypertenze (2, s. 187, 3, s. 422). Na tuto formu sekundární hypertenze myslíme též tehdy, pokud se hypertenze objeví před 30. rokem věku, zejména při němé rodinné anamnéze, pokud se významná hypertenze objeví po 55. roce věku, při akcelerované či rezistentní hypertenzi, v případě náhlých rekurentních plicních edémů, u renálního selhání po terapii inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE-inhibitor, ACE-i) či blokátorem angiotenzinového receptoru (ARB) či u renálního selhání z nejasné příčiny zvláště tehdy, pokud není přítomna proteinurie (5). Pokud je tep na femorálních tepnách opožděný či chybí a současně nacházíme systolický šelest na srdci, myslíme na koarktaci aorty. V případě této formy sekundární hypertenze nalézáme vysoké hodnoty TK jen na horních, nikoliv však na dolních končetinách.

Jednostranný či oboustranný nález systolického šelestu nad femorální tepnou nebo chybění, zeslabení či asymetrie pulzací na periferních tepnách bývají známkou ICHDK, periferní otoky na dolních končetinách nalézáme při pravostranném srdečním selhání (2, s. 186). V rámci fyzikálního vyšetření provádíme též orientační neurologické vyšetření (5).

O metodice měření kazuálního TK bude pojednáno v podkapitole 1.2.4, další možnosti měření TK budou probrány v podkapitolách 1. 2. 5. a 1. 2. 6.

K dalším povinným vyšetřením patří vyšetření elektrokardiografické (EKG), které by mělo být opakováno vždy 1× ročně (1). EKG představuje nejjednodušší metodu verifikace hypertrofie LKS dosahující až 60% senzitivity. K verifikaci hypertrofie LKS se užívá Sokolowův - Lyonův index, index McPhie a Cornellovo kritérium, podmínkou správného stanovení „voltážových“ kritérií (založených na velikosti kmitů R a S v jednotlivých svodech, případně na jejich součtech) je správná velikost cejchu (2, s. 188). Obecně EKG rozpozná jen těžší stupně hypertrofie LKS, jde však o klinicky významný nález, neboť přítomnost EKG známek hypertrofie LKS je nezávislým rizikovým faktorem KV příhod a znamená pro nemocného stejné riziko jako prodělání infarktu myokardu (2, s. 122-130, 4, p. 276-277). EKG může ve fázi repolarizace prokázat též přetížení levé komory („strain“). Nález tohoto přetížení zvyšuje riziko vzniku ischemie a arytmií (4, p. 277). Vyšetření doporučená u HCH jsou souhrnně uvedena v tabulce 4 (1, 2, s. 28, 13, s. 142). Stabilizované hypertoniky stačí klinicky kontrolovat jednou za 3 měsíce, na počátku léčby, při změně antihypertenzní medikace, u komplikovaných či nevyrovnaných stavů provádíme klinické kontroly častěji, tedy jedenkrát za 4 – 6 týdnů (2, s. 187).

Tab. 4. Vyšetření u arteriální hypertenze

Nutná u všech hypertoniků	Vhodná u některých skupin
Anamnéza včetně rodinné a gynekologické	TK v domácím prostředí a AMTK
Fyzikální vyšetření včetně palpce a auskultace periferních tepen	Poměr TK kotník/paže
TK vsedě, vstoje na obou horních končetinách při 1. vyšetření	Ultrazvukové vyšetření karotických tepen
Vyšetření moče a močového sedimentu	Echokardiografie

Sérový kreatinin, natrémie, kalémie, urikémie, glykémie	Proteinurie kvantitativně – v případě pozitivy vyšetření testovacími proužky
Vypočtená glomerulární filtrace (podle Cockrofta-Gaulta* či MDRD**)	Oční pozadí u závažné hypertenze
Mikroalbuminurie (testovacími proužky)* *	Glykemická křivka v případě glykémie nalačno nad 5,6 mmol/l
Lipidogram (celkový cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceridy)	Vyšetření aortální (karotidofemorální) rychlostí pulsových vln v případě dostupnosti
Hemoglobin, hematokrit	
EKG	

Legenda k tabulce 4:

* výpočet glomerulární filtrace GF - clearance kreatininu (Cl kreat.) - podle Cockrofta-Gaulta: $Cl\text{ kreat. (ml/s)} = (140 - \text{věk}) \times \text{tělesná hmotnost} / 49 \times \text{sérový kreatinin v } \mu\text{mol/l}$ (u žen vypočtenou hodnotu znásobíme faktorem 0,85).

** MDRD - (Modification of Diet in Renal Disease) – odhad GF na základě matematického výpočtu dle příslušného vzorce (mdrd.com)

*** v případě pozitivy mikroalbuminurie (MAU) je nutné vyšetřit mikroalbumin v přepočtu na kreatinin v moči (mg albumin/g kreat.).

LDL- cholesterol = low-density lipoprotein cholesterol

1. 2. 2. Laboratorní vyšetření

Pomocná laboratorní vyšetření povinná u všech nemocných s HCH uvádí tabulka č. 4. Jde o screeningová vyšetření, která eventuálně doplňujeme o další vhodná vyšetření, neboť vzhledem k velkému počtu hypertoniků nelze všechna známá vyšetření k rozlišení esenciální a sekundární hypertenze provádět. Detailnější vyšetření provádíme u mladších nemocných a při rychlém vzniku HCH. Hypertonici, u kterých je vyslovena suspekce na sekundární hypertenzi, by měli být vyšetřeni na specializovaném pracovišti s možností podrobnějších vyšetření, včetně laboratorních hormonálních vyšetření (renin, aldosteron, kortikosteroidy, adrenokortikotropní hormon – ACTH,

somatotropní hormon – STH, inzulin, katecholaminy a jejich metabolity v moči) (2, s. 188, 3, s. 422-423, 7).

Vyšetření moče a močového sedimentu slouží zejména jako screeningové vyšetření onemocnění ledvin, popř. vývodných cest močových, tímto vyšetřením lze též odhalit i nový záchyt diabetes mellitus (4, p. 276).

Laboratorní nález hypokalémie při hypertenzi vede k podezření na hyperaldosteronismus. Současná americká doporučení doporučují vyšetřit i hladinu kalcia v séru, neboť nález hyperkalcémie budí podezření na hyperparatyreózu. Dle těchto doporučení může být onemocnění příštítých tělísek jednou z příčin hypertenze (5). Hyperurikémie definovaná hodnotou kyseliny močové v séru vyšší než 416 $\mu\text{mol/l}$ bývá častým nálezem u neléčených hypertoniků a koreluje s výskytem nefrosklerózy (4, p. 277).

Hodnota hemoglobinu bývá snížena v rámci sekundární anémie při chronické RI (12, s. 636, 13, s. 624). Nález zvýšené hodnoty hemoglobinu v těhotenství může svědčit pro hemokoncentraci, která podporuje diagnózu gestační hypertenze, naopak nízká hodnota může v graviditě znamenat vážný a alarmující příznak hemolýzy (20).

Znalost lipidogramu je nezbytná k určení celkového KV rizika a pro rozhodnutí o eventuelní hypolipidemické léčbě. Odběr krve na vyšetření lipidogramu je třeba provést po 9 - 12 h lačnění (5).

Snížení glomerulární filtrace velmi významně koreluje s KV morbiditou i mortalitou. Dokonce i malé snížení glomerulární filtrace zvyšuje KV riziko. Hodnota sérového kreatininu může glomerulární filtraci nadhodnocovat (5). Míru glomerulární filtrace zjišťujeme nepřímo určením clearance kreatininu. Tuto veličinu lze zjistit např. podle Cockrofta-Gaulta pomocí vzorce (viz legenda k tabulce č. 4), jinak lze též použít nomogram vytvoří pomocí tohoto vzorce (21, s. 25).

Zvýšené KV riziko představuje i nález zvýšené MAU, a to i při normální glomerulární filtraci (5). Existují dostatečné důkazy, že MAU je senzitivním markerem orgánového poškození nejen u diabetiků, ale i u hypertoniků (4, p. 278). Studie PREVEND (Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease Study) prokázala v obecné populaci vztah mezi MAU a KV i ne-KV mortalitou (22). Je již dlouho známým faktem, že nález zvýšené MAU u diabetiků 1. i 2. typu předurčuje vývoj diabetické nefropatie. Diabetici 1. typu se zvýšenou MAU jsou považováni za osoby s vysokým KV rizikem (1).

1. 2. 3. Zobrazovací metody

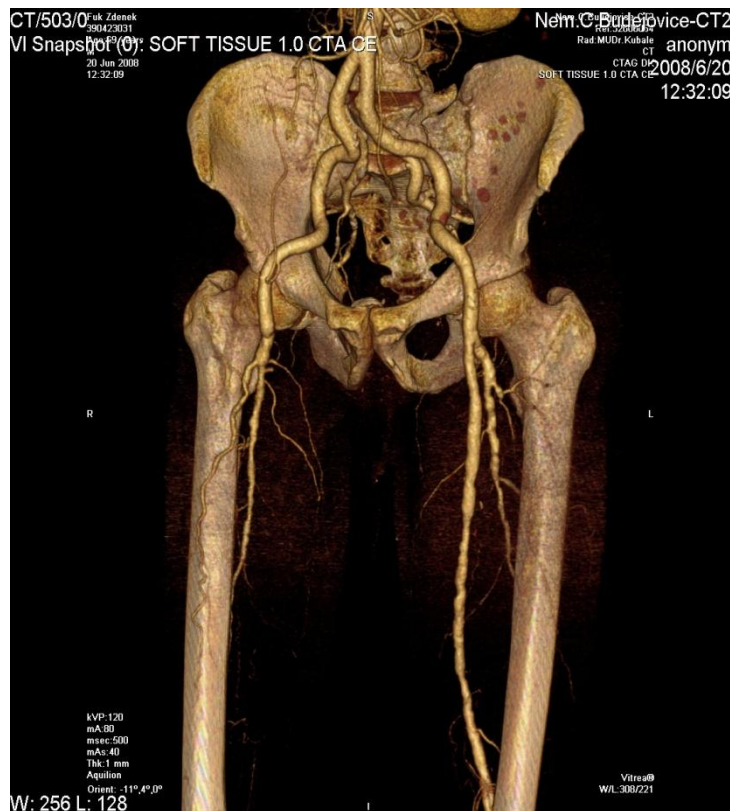
Echokardiografické vyšetření je vhodné u některých skupin hypertoniků (viz tabulka č. 4) Provádět toto vyšetření k průkazu hypertrofie LKS by sice bylo vhodné u všech hypertoniků, vzhledem k prevalenci hypertenze to však není ekonomicky únosné (1). Nicméně studie potvrdily, že bez echografického vyšetření ke zjištění hypertofie LKS a ztlustění stěny společné karotické tepny či přítomnosti aterosklerotického plátu je až u 50 % hypertoniků chybně určeno KV riziko jako nízké či průměrné (4, p. 276). Echokardiografie je ve zjištění hypertrofie LKS výrazně úspěšnější než EKG; nalézá ji u 15 – 20 % hypertoniků, kdežto EKG jen u 3 % (2, s. 127). Echokardiografie dovede v současné době posoudit nejen systolickou a diastolickou funkci LKS, tloušťku zadní stěny levé komory a mezikomorového septa, velikost levé komory, síně a kořene aorty, ale i charakteristiku tkání (2, s. 127). Toto vyšetření je doporučeno provádět v případě hypertenze jednou za 2 roky, při změnách klinického stavu však i dříve (1). Echokardiografické vyšetření je užitečné doplnit echografickým vyšetřením karotických tepen a tak riziko hypertoniků stratifikovat přesněji. Bylo opakovaně prokázáno, že měření indexu intima-media a detekce aterosklerotického plátu při tomto vyšetření predikuje jak cerebrovaskulární, tak kardiovaskulární morbiditu (4, p. 277). Rentgenologické (RTG) vyšetření srdce a plic (zadopřední snímek) je doporučováno při těžší hypertenzi, suspektní sekundární hypertenzi, současné ICHS a při chlopenních vadách zejména na aortální chlopni (3, s. 422).

K diagnostice suspektní renovaskulární hypertenze jsou indikována vyšetření neinvazivní, jako je scintigrafické vyšetření ledvin s ACE-i, duplexní echografie, dále eventuelně magnetická resonance (magnetic resonance imaging, MRI) současně s angiografií (5). Suspekci na tuto formu sekundární hypertenze vzbuzuje kromě stavů uvedených v kapitole 1. 2. 1. též unilaterální nález malé ledviny při echografickém vyšetření ledvin (12, s. 618). Nejspolehlivějším a nejpřesnějším vyšetřením – a tedy zlatým standartem – zůstává renální angiografie, samotná však není pro svou invazivitu a riziko komplikací doporučována (4, p. 279, 5, 13, s. 619).

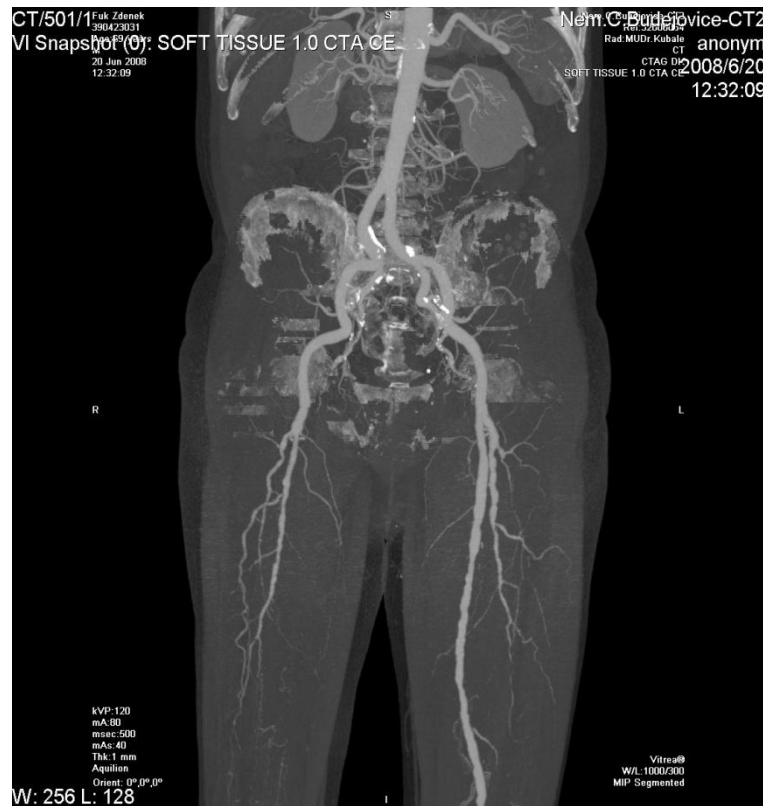
Standardním vyšetřením nemocných s CMP je výpočetní tomografie (computed tomography, CT), tuto však v současnosti stále více nahrazuje MRI, ovšem s výjimkou promptní diagnostiky intrakraniálního krvácení (4, p. 278). MRI s difuzně-váženým zobrazením může identifikovat mozkovou ischemii během minut po cévní okluzi. MRI se sekvencemi FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) dovede odhalit lépe než CT drobné lakunární mozkové infarkty, které jsou zodpovědné za poruchu kognitivních

funkcí (4, p. 278). K manifestním KV onemocněním patří též postižení periferních tepen včetně ICHDK, při suspekci na toto onemocnění z anamnézy a fyzikálního vyšetření je doporučována duplexní sonografie a dále eventuálně angiografie spojená s výpočetní tomografií (CT-AG) či invazivní angiografické vyšetření (23, 24, 25, 26, 27). Pro ilustraci uvádím nález pokročilé ICHDK ověřené pomocí CT-AG – viz obrázek č. 3 (A + B).

Obr. 3 A. CT-AG pokročilé ICHDK – 3D zobrazení (RTG odd. Nemocnice Č. B., a.s.)



Obr. 3 B. Totéž CT-AG pokročilé ICHDK zobrazující kalcifikace v pánevním tepenném řečišti (RTG odd. Nemocnice Č. B., a.s.)



1. 2. 4. Měření krevního tlaku v ordinaci

Správné měření TK je podmínkou „sine qua non“, tedy podmínkou nezbytnou pro diagnostiku a úspěšnou kontrolu hypertenze. TK měřený v ordinaci lékaře se nazývá kazuálním či příležitostným TK a jeho hodnota bývá obvykle vyšší než hodnoty TK naměřené jinde (2, s. 58). Jako zlatý standard pro měření kazuálního TK se stále používá rtuťový tonometr s přiměřeně dlouhou a širokou manžetou (1), v současné době jsou však tyto přístroje vzhledem k možné kontaminaci životního prostředí rozlitou rtutí nahrazovány přístroji s aneroidem či přístroji elektronickými (5), v některých evropských zemích jsou rtuťové přístroje již dokonce zakázány (2, s. 66). Každý přístroj musí být validizován a jeho správnost musí být pravidelně kontrolována (1, 5). Přístroj s aneroidem je ve srovnání se rtuťovým manometrem méně přesný (2, str. 61). Z důvodu nepřesnosti nejsou též doporučovány digitální přístroje měřící TK na prstech nebo na zápěstích (1). Součástí tonometru je rtuťový či aneroidní manometr a nafukovací systém, k auskultaci tzv. Korotkovových fenoménů užíváme fonendoskop.

Korotkovovy fenomény jsou zvuky produkované pulsovými vlnami, svůj název dostaly po ruském lékaři, který v roce 1905 poprvé popsal auskultační metodu měření TK. Součástí nafukovacího systému je manžeta vyráběná v různé délce i šířce. Volba manžety je velice důležitá, pokud použijeme úzkou manžetu u osoby s paží o velkém obvodu, odečteme arteficiálně vyšší hodnoty TK, pokud použijeme naopak širokou manžetu u osoby s paží o malém obvodu, získáme hodnoty arteficiálně nízké. Každý lékař léčící hypertenzi by měl mít k dispozici kromě manžety „dospělé“ (šíře 13 cm a délky 30 cm), též manžetu „velkou dospělou“ (šíře 16 cm a délky 38 cm), nejlépe však i „malou dospělou“ (šíře 10 cm a délky 24 cm). „Dospělá stehenní“ manžeta je pak nezbytná pro měření TK na dolních končetinách, což hraje významnou roli v diagnostice koarktace aorty. Dolní okraj manžety přiložené na paži má dosahovat 1 - 2 cm nad kubitální jamku, membránu fonendoskopu pak přikládáme pod dolní kraj manžety nad brachiální arterii (2, s. 62). Osoba, u které TK měříme, musí nejméně 5 - 10 minut klidně sedět, s nohama na podlaze, svou paži má mít podepřenou s manžetou nasazenou v úrovni srdce (2, s. 63, 5). Pokud bychom TK totiž měřili na paži volně visící podle těla, získali bychom hodnoty průměrně o 8 mm Hg vyšší než na paži na úrovni srdce (2, s. 63). 30 minut před měřením by vyšetřovaná osoba neměla cvičit, kouřit a požívat kofein (5). Horní končetinu, na které TK měříme, nemá svírat žádný pevný oděv. Sloupec rtuti musí být ve svislé poloze, manžetu nafukujeme tak, aby došlo k okluzi brachiální arterie. Vzduch je z manžety vypouštěn rychlostí 2- 3 mm Hg/s, při prvním objevu Korotkovových fenoménů odečítáme systolický TK a při jejich vymizení pak diastolický TK (2, s. 63). Při první návštěvě nemocného měříme TK na obou pažích, při kontrolách pak měříme TK na té paži, na které byl při vstupním vyšetření naměřen TK vyšší (1). „Screeningové“ měříme TK na pravé paži (2, s. 63). Hlavní zásady připomínají ilustrační fotografie – obrázky č. 4 A a 4 B. Před začátkem měření je vhodné odhadnout systolický TK palpačně, při vlastním měření pak nafoukneme manžetu na hodnotu o 30 mm Hg vyšší, než byla palpačně odhadnutá systolická hodnota TK (2, s. 63-64). U hypertoniků měříme TK při každé návštěvě 3× a řídíme se průměrem ze 2. a 3. měření (1, 2, s. 63). Měření opakujeme v intervalu 1 - 2 minut. Hodnota TK získaná prvním měřením bývá obvykle nejvyšší, naproti tomu rozdíl mezi 2. a 3. měřením bývá jen minimální. První měření nebereme proto v úvahu a řídíme se průměrem ze 2. a 3. měření (2, s. 63).

Obr. 4 A. Měření kazuálního TK – „screeningově“ měříme TK na pravé paži, tato je podepřena, manžeta umístěna na úrovni srdce, její dolní okraj je 1 - 2 cm nad kubitální jamkou



Obr. 4 B. Měření kazuálního TK – sloupec rtuti je ve vertikální poloze, manžeta nafouknutá, membrána fonendoskopu přiložena nad okludovanou brachiální arterií



Při prvním měření měříme TK vsedě i ve stoje a na obou horních končetinách – viz tabulka č. 4. Rozdíl hodnot TK na horních končetinách do 10 mm Hg je považován za fyziologický a pokud takovýto rozdíl zachytíme, měříme při dalších vyšetřeních TK na paži, kde byla zachycena hodnota vyšší. TK na obou horních končetinách měříme i před AMTK, pokud nalezneme rozdíl hodnot TK do 10 mm Hg, použijeme k měření TK při AMTK nedominantní končetinu. Pokud nalezneme rozdíl vyšší, nasazujeme manžetu přístroje pro AMTK na končetinu, kde byla naměřena hodnota TK vyšší. „Screeningově“ měříme TK na pravé paži. Nalezneme-li rozdíl hodnot TK na horních končetinách vyšší než 10 mm Hg, pomýšlíme na koarktaci aorty, na stenózu či uzávěr některé periferní tepny či dokonce na disekci aorty (2, s. 63).

Měření TK vstoje je důležité zejména u starších hypertoniků a hypertoniků s diabetes mellitus, neboť u těchto skupin se častěji objevuje ortostatická hypotenze. Měření provádíme vstoje po jedné, resp. 5 minutách vzpřímené polohy, manžetu tonometru umístíme opět do úrovně srdce a paži podepíráme jako při měření vsedě. U mírné hypertenze toto měření opakujeme v rozmezí 1 - 3 měsíců, u hypertenze závažné dříve (1). Kontrolu hypertenze lze vhodně doplnit i domácím měřením TK, resp. 24 h AMTK, o těchto metodách pojednává podkapitola 1. 4. 2., resp. 1. 4. 3. U většiny osob ve

vzpřímené poloze systolický TK o několik mm Hg klesá a diastolický TK o několik mm Hg stoupá. Pokles systolického TK je častější u osob se systolickou hypertenzí, pokles nad 10 mm Hg byl pozorován u 10 % osob starších 65 let věku. To je důvodem, proč by měl být TK měřen u starších osob ve vzpřímené poloze rutinně ještě před zahájením antihypertenzní terapie (2, s. 63).

U starších nemocných může být též stanovena diagnóza HCH mylně, mluvíme pak o „pseudohypertenzi“. Stane se to díky tomu, že starší nemocní mají sklerotické a kalcifikované tepny, brachiální arterie je hmatná i při maximálním nafouknutí manžety a změřený TK je pak nadhodnocen. Starší nemocní mají obecně TK labilní, proto je vhodné před stanovením diagnózy HCH získat více hodnot kazuálních TK. U nemocných s arytmií, např. s fibrilací síní je potřeba při měření TK vzduch z manžety vypouštět pozvolna a provést několik měření, neboť systolický TK za těchto okolností velice kolísá.

U nemocných po ablaci mammy s následným odstraněním axilárních mízních uzlin či po jiných chirurgických zákrocích na rameni a paži a u nemocných s arteriovenózní fistulí se TK měří na opačné horní končetině (2, s. 65).

1. 3. Celkové kardiovaskulární riziko

1. 3. 1. Celkové kardiovaskulární riziko – možnosti kvantifikace

KV onemocnění představují hlavní příčinu úmrtí nejen v rozvinutých zemích, ale též celosvětově, na jejich etiologii se podílí řada faktorů jak ovlivnitelných, tak neovlivnitelných.

K faktorům neovlivnitelných řadíme věk, pohlaví a faktory genetické, k faktorům ovlivnitelným patří kromě HCH zejména hyperlipoproteinémie, kouření, DM a inzulinová rezistence, dále pak obezita a nedostatek fyzické aktivity (3, s. 565-568, 13, s. 65-68). Odborná doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze zakládala dlouhodobě potřebu a druh léčby hlavně na hodnotách TK, tento přístup stále zastávají současná americká doporučení (5, 7). Již evropská doporučení z roku 2003 zdůraznila, že diagnostika a kontrola hypertenze má zohledňovat celkové KV riziko (11). Tato koncepce zohledňuje fakt, že samotné zvýšení TK je přítomno u pouze malé části populace hypertoniků, většina má též přídavné KV rizikové faktory. Je známo, že se hypertenze a metabolické rizikové faktory navzájem potencují a současně zvyšují

celkové KV riziko více, než odpovídá riziku souhrnu jednotlivých komponent. Také cílové hodnoty TK jsou jiné u hypertoniků s vysokým KV rizikem než u nemocných s KV rizikem nízkým (7).

Celkové KV riziko se udává v těchto kategoriích: nízké, střední, vysoké a velmi vysoké přídavné riziko. Tato kategorizace je doporučována zejména pro svoji jednoduchost; termín „přídavné riziko“ znamená riziko přidané k riziku průměrnému (7). Ke stanovení celkového KV rizika existuje několik metod a každá z nich má své výhody i limitace, většina z nich je založena na Framinghamské studii – Framingham Heart Study (FHS - 4, p. 272, 7). Odborná česká doporučení vycházejí z projektu SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation Project), který umožňuje na základě znalosti pohlaví, věku, hodnoty systolického TK, celkového cholesterolu (či poměru celkového a HDL - cholesterolu) a kuřáckých návyků určit riziko fatálního KV onemocnění v následujících 10 letech. Tabulky SCORE jsou zobrazeny na obrázku č. 5. Hodnoty KV rizika jsou vyšší než hodnoty odečtené z tabulky SCORE u osob, které se věkem přibližují vyšší věkové kategorii, u osob s preklinickými známkami aterosklerózy, u osob s pozitivní rodinnou anamnézou KV onemocnění, u osob s nízkou koncentrací HDL - cholesterolu, u osob s hypertriglyceridemií, u osob s porušenou glukózovou tolerancí a u obézních či fyzicky inaktivních osob. Za vysoké KV riziko je považovaná hodnota vyšší či rovna 5 %, za velmi vysoké hodnota vyšší či rovna 10 %. Nemocní s již manifestním KV či renálním onemocněním, diabetici 2. typu a diabetici 1. typu se zvýšenou MAU jsou považováni automaticky za nemocné s vysokým – a v případě kombinace více rizikových faktorů i velmi vysokým – KV rizikem (1, 2, s. 23-28). U nemocných uvedených výše se tedy tabulky SCORE nepoužívají. Manifestní KV a renální onemocnění shrnuje tabulka č. 5.

Tab. 5. Manifestní kardiovaskulární a renální onemocnění

Druh orgánu	Konkrétní onemocnění
Cévní onemocnění mozku	Ischemická CMP, mozkové krvácení, tranzitorní ischemická ataka
Postižení srdce	Infarkt myokardu, angina pectoris, stav po koronární revaskularizaci, chronické srdeční selhání
Renální postižení	Diabetická a nediabetická nefropatie, pokles renálních funkcí (sérový kreatinin u mužů nad 133, u žen nad 124 $\mu\text{mol/l}$; proteinurie nad 300 mg/24 h)
Postižení periferních tepen	
Pokročilá retinopatie	Hemoragie nebo exsudáty, edém papily

Souhrn rizikových faktorů, které významně zvyšuje KV riziko a jehož součástí je často hypertenze, nazýváme kardiometabolickým či metabolickým syndromem (MS) (2, s. 532-544, 28). Nemocné s MS lze tedy zařadit též do skupiny nemocných s vysokým rizikem. Synonymem MS je např. Reavenův syndrom, smrtící kvarteto či metabolický syndrom X (29, s. 148). Rizikové faktory vyskytující se u metabolického syndromu jsou uvedeny v tabulce č. 6, pro diagnózu MS je nezbytná přítomnost alespoň tří z uvedených pěti (2, s. 533). MS je onemocněním s vysokou prevalencí, které se vyskytuje po celém světě a které nalézáme asi u jedné třetiny hypertoniků. Celkové KV riziko je u MS větší, než by odpovídalo prostému součtu jednotlivých rizik (28).

Tab. 6. Metabolický syndrom

Abdominální obezita – určená podle obvodu pasu	Ženy: nad 88 cm	Muži: nad 102 cm
Nízká HDL-cholesterol	Ženy: pod 1,29 mmol/l	Muži: pod 1,03 mmol/l
Abnormální glykémie nalačno		
TK nad 130/85		
Hypertriglyceridémie nad 1,7 mmol/l		

K správnému zhodnocení KV rizika je potřeba znát i subklinická orgánová poškození, po kterých aktivně pátráme zejména pomocí vyšetření uvedených v tabulce č. 4.

Nález hypertrofie LKS znamená pro nemocného významně zhoršenou prognózu, ať už je tento nález verifikován pomocí EKG či echokardiograficky.

Ztluštění intimy - medie či detekce aterosklerotického plátu zjištěné echograficky na karotidách predikují výskyt jak CMP, tak infarktu myokardu.

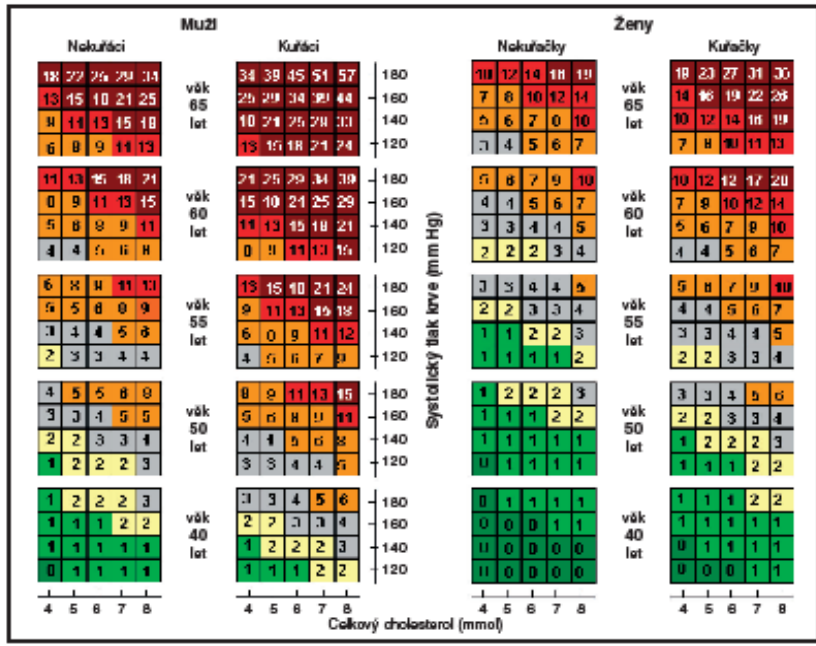
Aterosklerotické postižení periferních tepen dolních končetin lze zjistit v jeho asymptomatické fázi poměrem kotníkového tlaku ku tlaku na paži. Jde o vyšetření jednoduché, avšak velice významné z hlediska prognózy. Kotníkový tlak se pro určení tohoto poměru určuje pomocí dopplerovského vyšetření. Nízký poměr kotníkového tlaku k tlaku na paži (ankle - brachial pressure index, ABI) představuje zvýšené KV riziko, především vzniku anginy pectoris, infarktu myokardu i CMP (2, s. 25, 27). Tento poměr lze též užít k verifikaci ICHDK – ABI menší než 0,9 nacházíme u 17 % mužů a 21 % žen starších 55 let (4, p. 1033).

K určení renální funkce se používá vzorec dle Cockrofta a Gaulta a dle MDRD formule, oba vzorce umožňují odhalit snížení renálních funkcí ještě v době, kdy je hodnota sérového kreatininu ještě v normě (2, s. 25). Nezbytnou součástí vyšetření orgánového postižení je vyšetření MAU. „Screening“ na MAU nemá být rutinním vyšetřením jen u hypertoniků a u diabetiků 1. i 2. typu, ale též u nemocných s MS i v přítomnosti vysokého normálního TK (charakteristika vysokého normálního TK viz tabulka č. 1). Vyšetření zaměřená na detekci subklinických orgánových poškození, tedy na poškození cílových orgánů, jsou shrnuta v tabulce č. 7 (1, 2, s. 25, 7).

Tab. 7. Poškození cílových orgánů

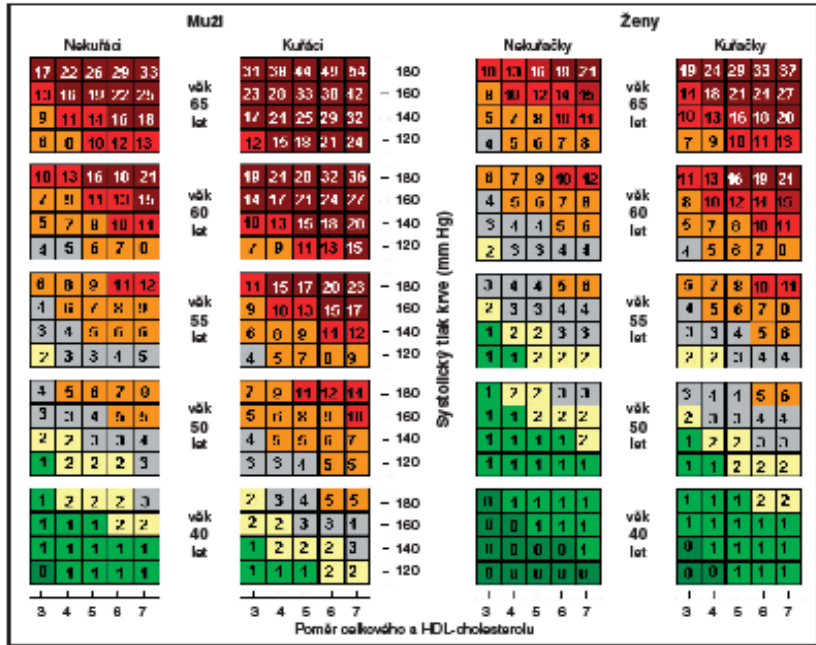
<i>Typ poškození</i>	<i>Průkaz poškození</i>
Hypertrofie levé komory srdeční	EKG: kritérium Sokolowa - Lyona nad 39 mm, Cornellovo kritérium nad 2440 mm/ms Echokardiografie: index hmotnosti LKS ≥ 125 g/m ² u mužů a ≥ 110 g/m ² u žen
Průkaz incipientní aterosklerózy společné karotické tepny	tloušťka intima-media (IMT) nad 0,9 mm či přítomnost aterosklerotického plátu
Zvýšená rychlost aortální (karotidofemorální) pulsových vln	nad 12 m/s
Poměr kotníkového ku brachiálnímu TK	pod 0,9
Mírný vzestup sérového kreatininu	115 - 133 μ mol/l u mužů, 107 - 124 μ mol/l u žen
Nízká glomerulární filtrace	Dle MDRD: pod 60 ml/min/1,73m ² Dle Cockrofta-Gaulta: pod 60 ml/min
MAU	30 - 300 mg/24 h nebo poměr albumin/kreatinin $\geq 2,5$ u mužů a $\geq 3,5$ mg/mmol u žen

Obr. 5. Tabulky SCORE k určení desetiletého rizika fatálního KV onemocnění v české populaci – nahoře tabulka založená na hladině celkového cholesterolu, dole na poměru celkového a HDL - cholesterolu (1, 2, s. 24)

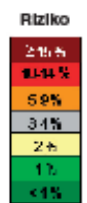


Obr. 1 Desetileté riziko KV onemocnění v české populaci, tabulka je založená na koncentraci celkového cholesterolu

Obr. 1 a 2
Hodnoty absolutního rizika KVO jsou vyšší než hodnoty odečtené z tabulky SCORE:
- u osob, které se většinou přibližují vyšší věkové kategorii,
- u symptomatických osob s preklinickými známkami aterosklerózy (zjištěnými při sonografickém vyšetření nebo při nálezů kalcifikací při stanovení kalciového skóre pomocí CT),
- u osob s pozitivní rodinnou anamnézou KVO (do 55 let u mužů, do 65 let u žen),
- u osob s nízkou koncentrací HDL-cholesterolu (pod 1 mmol/l u mužů, pod 1,2 mmol/l u žen), zvýšenou koncentrací triglyceridů (nad 1,7 mmol/l),
- u osob s porušenou glukózovou tolerancí (glykemie nalačno pod 7,0 mmol/l, za 2 hod. při glykemické křivce za 2 hod 7,8–11,0 mmol/l),
- u obézních nebo fyzicky inaktivních osob



Obr. 2 Desetileté riziko KV onemocnění v české populaci, tabulka je založená na poměru celkového a HDL-cholesterolu



1. 4. Cíle léčby hypertenze a možnosti kontroly její účinnosti

1. 4. 1. Cíle léčby hypertenze

Primárním cílem léčby nemocných s HCH je dosáhnout co největší redukce dlouhodobé celkové KV morbidity a mortality. Tento požadavek zahrnuje kromě léčby hypertenze též léčbu všech ovlivnitelných rizikových faktorů a přidružených onemocnění včetně dyslipidémie, kouření či diabetes mellitus (1, 2, s. 213, 551, 4, p. 281).

Antihypertenzní léčba by měla být nasazena dříve, než dojde k významnému KV poškození (2, s. 213). Cílem léčby hypertenze není pouze snížení TK, ale také zpomalení rozvoje, popřípadě regrese orgánových poškození a ovlivnění dalšího průběhu cévních komplikací hypertenze. Co se týče cílových hodnot TK, pak je to pro všechny hypertoniky hodnota kazuálního TK pod 140/90 a pro diabetiky, nemocné s MS, hypertoniky s celkovým KV rizikem nad 5 % dle tabulky SCORE, s renální dysfunkcí, s proteinurií, po infarktu myokardu a po CMP hodnota pod 130/80 (1, 2, s. 213). Cílová hodnota pod 130/80 tedy platí pro všechny hypertoniky s vysokým KV rizikem. Přehodnocení evropských doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze však udává, že pro tuto cílovou hodnotu TK nejsou dostatečné důkazy z tzv. medicíny založené na důkazech („evidence based medicine“, EBM), evropská doporučení z roku 2007 však dosud změněna nebyla (30).

Americká doporučení upozorňují, že cílem antihypertenzní léčby má být nejen snížení morbidity a mortality kardiovaskulární, ale i renální, dle těchto doporučení má být cílem léčby TK též pod 140/90, neboť dosažení této cílové hodnoty je spojeno s redukcí KV komplikací. Tato doporučení udávají cílovou hodnotu TK 130/80 u diabetiků a u hypertoniků s onemocněním ledvin (5). Snížení systolické hodnoty TK pod 140, resp. pod 130 mm Hg může být obtížné, a to zejména u nemocných s KV onemocněním, s DM a u starších hypertoniků (2, s.213).

1. 4. 2. Domácí měření krevního tlaku

Domácí měření TK slouží k určení rozdílu mezi kazuálním TK a TK mimo ordinaci dříve, než lékař indikuje AMTK. Pokud u hypertonika nalezneme zvýšený kazuální TK, ale hodnoty TK mimo ordinaci jsou stále pod 130/80 a u nemocného nenalezneme příznaky orgánového poškození, AMTK není nutné indikovat. Výhodou tohoto vyšetření je možnost změření TK jak v domácím prostředí, tak v prostředí pracovním

(5). Nejvýhodnější je měřit TK v domácích podmínkách po dobu několika dnů a ze získaných hodnot zjistit průměr. Takto provedené domácí měření TK má oproti měření kazuálního TK řadu výhod: odpadá efekt bílého pláště (viz níže), je lépe reprodukovatelný a též lépe predikuje výskyt a progresi orgánového poškození i riziko KV příhod. Tyto výhody domácí měření sdílí s AMTK , o kterém pojednává kapitola 1. 4. 3. (7).

Fenomén bílého pláště je definován systolickou hodnotou kazuálního TK nejméně o 20 a diastolického nejméně o 10 mm Hg vyšší oproti hodnotám TK při domácím měření (2, s. 69 + 85). Fenomén bílého pláště byl zaznamenán u 20 - 35 % hypertoniků, zvýšení TK je při tomto fenoménu dáno prostředím zdravotnické, respektive lékařské péče (5). Kromě fenoménu bílého pláště rozeznáváme též hypertenzi bílého pláště („white coat hypertension“), kterou definujeme přítomností hypertenze v ordinaci (tedy naměřením kazuálního TK 140/90 a výše) a normálním TK naměřeným v domácích podmínkách (2, s. 70-71). Domácí měření TK slouží jak pro diagnostiku hypertenze, tak pro kontrolu účinnosti léčby, dále je vhodné pro dlouhodobé sledování osob s hypertenzí bílého pláště (2, s. 69-76). Pokud nemocnému doporučíme domácí měření TK, je třeba ho poučit, aby užíval přístroj validizovaný, s certifikátem Evropské Unie, a raději digitální poloautomatický či automatický přístroj než rtuťový sfygmomanometr (2, s. 72, 7). Je potřeba poučit nemocného, že má před měřením TK několik minut v klidu sedět a během měření má mít paži v úrovni srdce. TK je vhodné měřit především ráno a večer, a to před užitím antihypertenzní medikace. Nemocného je třeba poučit o oscilaci naměřených hodnot TK díky existenci fyziologické spontánní variability TK. Normální hodnoty TK při domácím měření jsou nižší než hodnoty TK kazuální, kazuálnímu TK 140/90 odpovídají hodnoty TK v domácích podmínkách 130-135/85 (7). Domácí měření TK je vhodné zejména pro nemocné s velkým kolísáním hodnot při kazuálním měření, k vyloučení hypertenze bílého pláště, u nemocných s rezistentní hypertenzí (viz podkapitola 1. 5. 3.), při suspekci na maskovanou hypertenzi (viz níže), pro stratifikaci nemocných s mírnou hypertenzí a pro kontrolu TK na konci dávkovacího intervalu antihypertenziv.

Maskovaná hypertenze je charakterizována normálním TK v ordinaci lékaře a hypertenzí v domácích podmínkách, její prevalence v populaci se blíží 10 %. Jde vlastně o opačný jev, než je hypertenze bílého pláště. Maskovaná hypertenze je někdy nazývaná též normotenzí bílého pláště; jde však o termín zavádějící, neboť o normotenzii nejde (2, s. 89-93). Domácí měření TK zlepšuje adherenci nemocných k

lčbě, k jeho dalším nezanedbatelným výhodám patří í nízké provozní náklady (4, p. 275). Nejvhodnějšími přístroji k měření domácího TK jsou přístroje měřící TK na paži, které mají možnost vytištění naměřených hodnot včetně dat vyšetření a které mají paměť umožňující zachování dat či jejich elektronický přenos. Nevhodné jsou přístroje měřící TK na prstech, přístroje měřící TK na zápěstích jsou sice přesnější, ale též problematické (2, s. 73, 4, p. 275).

1. 4. 3. Ambulantní monitorování krevního tlaku

AMTK poskytuje informaci o hodnotě TK během denních aktivit i během spánku. TK totiž vykazuje „cirkadiánní“ rytmus, kdy vyšší hodnoty zaznamenáváme během duševní a fyzické aktivity, a podstatně nižší hodnoty zaznamenáváme během odpočinku a spánku.

V časných ranních hodinách v období přechodu ze spánku do bdělosti TK stoupá, toto zvýšení trvá 3 i více hodin (5). Zajistit kontrolu TK v tomto období je velice důležité, neboť je známo, že výskyt infarktu myokardu, náhlé smrti i CMP je nejvyšší právě v časných ranních a dopoledních hodinách. Tento fakt souvisí s ranním rychlým vzestupem katecholaminů a zvýšenou agregabilitou krevních destiček (2, s. 84).

AMTK poskytuje oproti kazuálnímu TK prokazatelně řadu výhod. Studie prokázaly, že TK při AMTK koreluje lépe než kazuální TK s přítomností orgánových komplikací hypertenze, že lépe predikuje KV riziko a že určí přesněji efekt antihypertenzní léčby (7). Vyšší spolehlivost AMTK je dána též tím, že fenomén bílého pláště a placebo efekt u AMTK chybějí či jsou zanedbatelné (7).

K výhodám AMTK patří též vyšší reprodukovatelnost, posouzení cirkadiánního rytmu TK i nočního TK a posouzení variability TK, nespornou výhodou je možnost měření TK na konci dávkovacího intervalu antihypertenziva. Hodnota TK na konci působení dávky léku se nazývá údolní hodnotou (hodnota „through“), hodnota v době maximálního účinku léku pak vrcholová hodnota (hodnota „peak“). Důležité je stanovení poměru „through to peak“ (T/P) hodnot TK, neboť účinek léku na konci dávkovacího období má po odečtení placebového efektu činit 50 – 60 % účinku vrcholového. Americký federální úřad pro léky (Federal Drug Administration, FDA) doporučuje, aby byl poměr T/P určován v hodnocení účinnosti antihypertenziv pravidelně (2, s. 84).

K nevýhodám AMTK patří vyšší cena, nepohodlí při častém nafukování manžety, riziko artefaktů a nutnost omezení větší fyzické aktivity. Lokální komplikace AMTK, ke kterým patří exantém, petechie či tromboflebitidy, se vyskytují ojediněle (2, 83). TK při AMTK je obvykle o několik mm Hg nižší než TK kazuální. Normální celodenní průměrný TK má být dle amerických, evropských a českých doporučení pod či roven 125-130/80, průměrný denní pak roven či pod 130-135/85 a průměrný noční pod či roven 120/70-75 (1, 2, s. 83, 5, 7). Normální rozmezí průměrného 24 h TK dosud stanoveno nebylo, horní hranicí by mohla být hodnota 130/78. Vyšší systolický či diastolický TK naměřený při AMTK představuje samostatný rizikový faktor KV příhod (2, s. 84). AMTK je významné též k posouzení TK v noci. Fyziologicky TK ve spánku klesá, tento fenomén se označuje názvem „dipping“ a jedinci s prokázaným poklesem nočního TK pak „dippers“ (anglický výraz „dip“ je překládán též jako „ponořit“ či „sklánět se“) (2, s. 85, 31). Pokud je tento pokles příliš malý, pokud chybí či průměrný noční TK je dokonce vyšší než denní, mluvíme o fenoménu „non-dipping“. Jedince s prokázaným fenoménem „non-dipping“ označujeme jako „non-dippers“. Fenomén „non-dipping“ byl popsán u hypertoniků s DM, RI a u některých forem sekundární hypertenze (s výjimkou renovaskulární hypertenze a primárního hyperaldosteronismu). Fenomén „non-dipping“ je prognosticky negativním faktorem, neboť je spojen s vyšším výskytem CMP a protenurií než u „dippers“ (2, s. 84-85).

AMTK není indikováno u všech hypertoniků, neboť lepší kompenzace hypertenze díky tomuto vyšetření dosud není prokázána, svojí roli hraje i vyšší finanční náročnost tohoto vyšetření. Indikace AMTK dle několika zdrojů shrnuje tabulka č. 8 (1, 2, s. 82, 5, 7). Podle současných evropských doporučení zůstává AMTK užitečným vyšetřením jak v diagnostice HCH, tak během léčby (7).

Tab. 8. Indikace 24 – hodinového ambulantního monitorování krevního tlaku

Diskrepance mezi TK při domácím měření a v ordinaci (fenomén bílého pláště, hypertenze bílého pláště, maskovaná hypertenze)
Rezistentní hypertenze
Suspektní epizody hypotenze (zejména u starších nemocných a diabetiků, dále při antihypertenzní terapii)

Epizodická hypertenze
Suspektní noční hypertenze
Autonomní dysfunkce
Zvýšený kazuální TK v těhotenství + suspektní preeklampsie

1. 5. Farmakologická léčba hypertenzní choroby

1.5.1. Význam a historie farmakologické léčby

Odhaduje se, že na celém světě hypertenzní chorobou trpí nejméně 1 miliarda lidí a přibližně 7,1 miliónů lidí ročně na následky této choroby zemře. Podle Světové zdravotnické organizace je suboptimální TK (tedy hodnota systolického krevního tlaku nad 115 mm Hg) zodpovědná za 62 % cerebrovaskulárních chorob a za 49 % onemocnění ICHS, s malým rozdílem mezi pohlavími (5). Každé zvýšení systolického TK o 20 mm Hg a diastolického o 10 mm Hg u lidí ve věku 40 - 89 let kardiovaskulární i cerebrovaskulární mortalitu zdvojnásobuje (5). Výsledky EBM potvrdily jednoznačně, že kardiovaskulárním a cerebrovaskulárním komplikacím, ke kterým HCH vede, lze léčbou významně předcházet (4, p. 281). Pokles systolického TK o 10 mm Hg či diastolického o 5 mm Hg by měl ve středním věku vést ke snížení úmrtnosti na CMP o 40 % a na ICHS zhruba o 30 % (1, 2, s. 31).

Z neinvazivních možností dostupných v současnosti lze poklesu TK dosáhnout nejvýznamněji farmakologickou léčbou. V posledních desetiletích jsme svědky rychlého rozvoje ve výzkumu antihypertenziv. Zatímco ve 40. letech 20. století měli lékaři k dispozici velmi omezené množství léčivých přípravků s antihypertenzním působením, z nichž nejvýznamnější byla purinová diuretika, v dalších letech se tato situace dramaticky mění. V 50. letech 20. století došlo k objevu gangioplegik, hydralazinu a rezerpinu, od počátku 60. let thiazidová diuretika užívaná do současnosti, v polovině 60. letech pak i betablokátory. V 80. letech pak přistupují k farmakoterapii hypertenze ještě první inhibitory ACE a blokátory kalciových kanálů (2, s. 18). Nezanedbatelný podíl na vývoji nových léčiv měli i vědci bývalého Československa, československé preventience je například betablokátor metipranolol a diuretikum s vazodilatačním účinkem metipamid (32, 33, s. 62). Metipranolol byl patentován v roce 1966 a povolen byl do klinické praxe pod chráněným firemním názvem Trimepranol v roce 1971. Úspěšnost této látky podtrhuje i jeho výroba v zahraničí, metipranol vyráběla ve Spolkové republice Německou firma Boehringer Mannheim pod chráněným

názvem Disorat a v kombinaci s diuretikem pod názvem Torrat. Diuretikum metipamid bylo pod chráněným názvem Hypotylin zavedeno v roce 1986 a je užíváno i doporučováno dosud (1, 28). Spektrum léků snižujících TK je široké a nové léky se neustále vyvíjejí. Antihypertenziva mají v USA a v Kanadě nejvýznamnější podíl na spotřebě léků (34). Objev antihypertenziv vedl k jasnému zlepšení prognózy především hypertoniků s maligní hypertenzí (35). Rozhodnutí lékaře zahájit farmakologickou léčbu HCH nezáleží pouze na hodnotě systolického a diastolického TK, ale též na celkovém KV riziku, přítomnosti či nepřítomnosti subklinického orgánového poškození či manifestního kardiovaskulárního a/nebo renálního onemocnění, kterým byly věnovány předchozí kapitoly (1).

1. 5. 2. Antihypertenziva a možnosti jejich kombinace

Farmakologickou léčbu zahajujeme monoterapií, zpočátku většinou nízkými dávkami, popřípadě kombinací dvou léků v nízké dávce. Kombinační léčbu upřednostňujeme při zahájení farmakologické léčby v případě, že je iniciální systolická hodnota kazuálního TK ≥ 160 a/nebo diastolická ≥ 100 mm Hg, případně pokud jsou cílové hodnoty kazuálního TK u nemocného $< 130/80$ (1). V současné době máme možnost zvolit i kombinaci fixní, která zvyšuje compliance nemocných k léčbě (1, 36, p. 97). Probíhá též diskuze o léku, který by obsahoval statin, antiagregans a antihypertenziva a který by z 80 % dovedl zabránit infarktům myokardu (36, p. 87). Více než dvě třetiny hypertoniků potřebují ke kompenzaci své HCH více antihypertenziv než jedno (1, 5). K farmakoterapii hypertenze volíme léky z těchto skupin: ACE-i či ABR, dlouhodobě působící blokátory kalcia (Ca blokátory), diuretika a betablokátory. U výše uvedených skupin bylo na podkladě EBM prokázáno, že snižují KV i cerebrovaskulární mortalitu (1). Léky z výše uvedených skupin lze kombinovat mezi sebou, kombinace ACE-i či ABR s betablokátory má sice nižší aditivní antihypertenzní potenciál, je však vhodná u hypertoniků s ICHS i se srdečním selháním, kombinace thiazidových diuretik a betablokátorů má vyšší riziko nežádoucích metabolických účinků a kombinace verapamilu či diltiazemu s betablokátorem je absolutně kontraindikovaná. Dvojkombinace ACE-i spolu s ABR je vhodná u nemocných s renální dysfunkcí a významnou proteinurií (1). Blokátory adrenergických receptorů alfa (alfablokátory) a centrálně působící látky zařazujeme až do kombinační antihypertenzní léčby, neboť důkazy o snížení KV mortality díky této léčbě dosud nemáme (1). Možné kombinace

antihypertenzní léčby, které zahrnují i alfablokátory, jsou souhrně schematicky znázorněny v evropských doporučeních jak z roku 2003, tak z roku 2007 (7, 11). Přistoupíme – li k trojkombinaci antihypertenziv, měla by obsahovat i diuretikum. Stále platí, že hlavní přínos farmakologické léčby hypertenze je dán především vlastním snížením TK (1, 37). Přehled jednotlivých skupin antihypertenziv, stavů, které jejich užití podporují, a relativní i absolutní kontraindikace jejich nasazení shrnuje tabulka č. 9.

Tab. 9. Hlavní skupiny antihypertenziv

Skupina antihypertenziv	Stavy podporující jejich užití	Absolutní kontraindikace	Relativní kontraindikace
Thiazidová diuretika	srdeční selhání, hypertenze starších osob, ISH, HCH u osob afrického původu	dna	těhotenství, MS, DM, porucha glukózové tolerance
Kličková diuretika	srdeční selhání, renální insuficience		těhotenství, MS, DM, porucha glukózové tolerance
Antagonisté aldosteronu	srdeční selhání, infarkt myokardu v anamnéze, rezistentní hypertenze, primární hyperaldosteronismus	renální selhání, hyperkalémie	těhotenství
Betablokátory	AP, infarkt myokardu v anamnéze, některá u srdečního selhání, těhotenství, tachyarytmie, hyperkinetická cirkulace	astma, AV blok 2. či 3. stupně	CHOPN, ICHDK, sportovci, bradykardie pod 50/min, DM, porucha glukózové

			tolerance, MS
Ca blokátory dihydropyridinového typu	hypertenze starších osob, ISH, AP, hypertrofie LKS, ICHDK, ATS karotid, těhotenství		tachyarytmie, městnavé srdeční selhání
Ca blokátory nondihydropyridinového typu	AP, ATS karotid, supraventrikulární tachykardie	AV blok 2. či 3. stupně, srdeční selhání	
ACE-i	srdeční selhání, systol. dysfunkce LKS, hypertrofie LKS, infarkt myokardu v anamnéze, diabetická i nediabetická nefropatie, proteinurie či mikroalbuminurie, ATS karotid, FS, DM, MS	těhotenství, hyperkalemie, bilaterální stenóza renálních tepen, angioneurotický edém	ženy ve fertilním věku bez účinné antikoncepce
ABR	diabetická nefropatie, proteinurie či MAU, hypertrofie LKS, srdeční selhání, FS, infarkt myokardu v anamnéze, DM, MS, kašel při užívání ACE-i	těhotenství, hyperkalémie, bilaterální stenóza renálních tepen	ženy ve fertilním věku bez účinné antikoncepce
Alfablokátory	benigní hypertrofie prostaty, těžká hypertenze, feochromocytom	ortostatická hypotenze, těhotenství	srdeční selhání
Centrálně působící látky	těhotenství – metyldopa, psychická tenze, úzkost, RI, metabolické odchylky	těhotenství (kromě metyldopy)	srdeční selhání

Legenda k tab. 9:

AP – angina pectoris, CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc, hypertrofie LKS – hypertrofie levé komory srdeční, systol. dysfunkce LKS - systolická dysfunkce levé komory srdeční, ATS karotid – ateroskleróza karotid, FS – fibrilace síní, DM – diabetes mellitus, AV blok 2. či 3. stupně - atrioventrikulární blok 2. nebo 3. stupně, MS – metabolický syndrom

1. 5. 3. Rezistentní hypertenze

Rezistentní hypertenze (RH) je definována jako hypertenze, kterou se nedaří kompenzovat k cílovým hodnotám TK, ač nemocní k léčbě adherují a užívají adekvátní dávky trojkombinace antihypertenziv, která zahrnuje i diuretikum (1, 5). V případě definice RH je za cílovou hodnotu TK považována hodnota $\geq 140/90$ (1).

Jednou z příčin falešné diagnostiky RH je nesprávné měření TK, falešně vysoké hodnoty nalézáme u nemocných s těžce kalcifikovanými či aterosklerotickými brachiálními arteriemi, které nelze plně komprimovat (5). Hypertenzi bílého pláště lze odhalit pomocí domácího měření TK či AMTK. Další častou chybou je neadekvátní dávka diuretik. U většiny hypertoniků vystačíme s diuretiky thiazidovými, kličková diuretika jsou však často nutná u nemocných s RI či srdečním selháním (5).

Nejčastější příčinou RH bývá nízká adherence nemocných k léčbě. Nízká adherence hypertoniků k léčbě je příčinou dosažení neuspokojivých hodnot TK podle některých autorů až u 50 % nemocných (38). Jedním z faktorů, který ovlivňuje adherenci nemocných k léčbě, je složitost dávkovacího režimu. Čím je dávkovací režim jednodušší, tím je adherence nemocných k léčbě lepší (38). Non-compliance může být motivována snahou zůstat dlouhodobě v pracovní neschopnosti, v takovém případě mluvíme o tzv. sociální non-compliance (39). Je-li suspektní příčinou RH non-compliance, může pomoci přerušeni veškeré antihypertenzní medikace s následnou častou kontrolou TK. Úspěchu je pak možno dosáhnout novou antihypertenzní léčbou v jednodušším dávkovacím režimu (4, p. 292).

Neuspokojivě korigovaná HCH však může být zapříčiněna též nechutí praktického lékaře nasadit efektivní léčbu, pokud lékař setrvává na monoterapii, pak mluvíme o pseudorezistenci (5, 38). Monoterapií dosáhneme cílových hodnot však jen u 20 – 30 % nemocných (2, s. 414, 38).

Odhalit jako příčinu RH lékovou interakci je obtížné a předpokládá to důkladný odběr anamnézy se zaměřením na eventuelní užívání potravinových doplňků, volně prodejných léků (tzv. OTC léků, „over-the-counter“) a léků dostupných v internetových obchodech, například nesteroidních antiflogistik, analgetik či dekonstencí (5).

Vzácnou příčinou sníženého účinku antihypertenziv je jejich nedostatečná resorpce při malabsorpčním syndromu zapříčiněném např. celiakální sprue (40). Pokud vyloučíme příčiny uvedené výše, je třeba vyloučit sekundární hypertenzi, a to zejména formy, které lze specificky léčit.

Sekundární hypertenzi trpí asi 5 - 10 % hypertoniků (4, p. 278, 13, s. 152, 38).

Prevalence skutečné RH v rámci esenciální hypertenze, kterou jsme diagnostikovali vyloučením všech výše uvedených odstranitelných příčin, je malá, tvoří asi 5 % (5, 38).

Etiologie RH je většinou multifaktoriální, dle jedné izraelské studie byla u 74 % nemocných nalezena více než jedna příčina RH (41). Souhrn možných příčin RH dle různých zdrojů obsahuje tabulka č. 10 (1, 2, s. 428, 7, 38, 42, s. 52).

Tab 10. Příčiny rezistentní hypertenze

nesprávné měření krevního tlaku
nízká compliance/adherence k léčbě
hypertenze bílého pláště
významná či zhoršující se obezita
sekundární hypertenze
syndrom spánkové apnoe
lékové příčiny (lékové interakce, nežádoucí účinky antihypertenziv, jejich nízké dávky či nevhodné kombinace, užívání antihypertenziv s krátkým poločasem, setrvání na monoterapii)
nadměrná spotřeba alkoholu (u mužů nad 30 g/den, u žen nad 20 g/den)
nadměrná spotřeba soli
užívání jiných látek (amfetamin, LSD, kokain, extáze, lékořice, některé potravinové doplňky)
volumová expanze (díky progresivnímu renálnímu selhání, zvýšenému příjmu soli, neadekvátnímu podávání diuretik či hyperaldosteronismu)

ireverzibilní poškození cílových orgánů
trvající bolest, chronická úzkost s hyperventilací, panické ataky
intenzivní vasokonstrikce (Raynaudův fenomén, arteritis)
kouření

Legenda k tab. 10:

LSD – lysergic acid diethylamide – „acid” - halucinogen

1. 5. 4. Farmakologická léčba hypertenze ve specifických situacích

Při léčbě hypertenze u nemocných s dalšími specifickými komorbiditami je často nutné volit specifickou antihypertenzní léčbu.

Nemocní s ICHS a s hypertenzí mají často vyšší nároky na oxygenaci myokardu, neboť LKS pracuje proti zvýšenému odporu a často je přítomna hypertrofie LKS. Je známým faktem, že riziko infarktu myokardu včetně náhlé kardiální smrti je u hypertoniků všeobecně zvýšené. Léčba hypertenze u nemocných s ICHS působí preventivně proti výskytu koronárních příhod, částečně díky redukcí potřeby oxygenace myokardu. Preventivně působí snížení jak systolického TK (STK), tak diastolického TK (DTK), v některých studiích však došlo díky nízkým hodnotám DTK ke zvýšení KV rizika. Šlo např. o studii SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program), ve které DTK menší než 55 či 66 mm Hg zvýšil výskyt KV příhod včetně infarktů myokardu (5). Časné nasazení betablokátorů, ACE-i či ABR snižuje u nemocných po infarktu myokardu riziko recidivy a úmrtí (1, 7). U nemocných s ICHS a stabilní AP bychom farmakologickou léčbu měli začít betablokátozem, pokud není tato léčba kontraindikovaná. Betablokátozy snižují TK, redukují symptomy AP, snižují mortalitu a působí negativně inotropně, chronotropně i dromotropně. Negativní inotropní a chronotropní účinek snižuje potřebu oxygenace myokardu (5). Jsou-li betablokátozy kontraindikovány či je-li monoterapie betablokátozem nedostatečná, volíme dlouhodobě působící Ca blokátory (1, 5, 7). Kombinace betablokátorů s Ca blokátory nondihydropyridinového typu je však kontraindikovaná, tato kombinace může vést k těžké bradykardii či k závažným AV blokádám (1, 5). Krátkodobě účinkující Ca blokátory dihydropyridinového typu u nemocných s ICHS neúčinkujeme, neboť tyto léky u těchto nemocných zvyšují mortalitu, raději je k léčbě hypertenze neúčinkujeme vůbec, a to ani v akutních stavech (5). Hypertenze předchází srdečnímu selhání přibližně u 90 %

nemocných a 2 až 3- násobně zvyšuje riziko srdečního selhání (5). U srdečního selhání je výhodné užít ACE-i (popř. ABR), betablokátory, thiazidová či kličková diuretika a blokátory aldosteronových receptorů (1). HCH je nevýznamnějším rizikovým faktorem vzniku FS. Léčba ACE-i či ABR snižuje jak výskyt nově vzniklé FS, tak recidiv, v případě permanentní FS preferujeme betablokátory či Ca blokátory nondihydropyridinového typu (1).

Antihypertenzní léčba podstatně snižuje riziko jak ischemické, tak hemoragické CMP, tato léčba též snižuje riziko recidiv CMP (1, 5). Pro prevenci cerebrovaskulárních onemocnění je nejvýznamnější samotné snížení TK, nejvíce důkazů však bylo získáno při léčbě ACE-i či ABR v kombinaci se standartní antihypertenzní léčbou a s diuretiky (1). Ve studii LIFE (The Losartan Intervention For Endpoint reduction in Hypertension) se vyskytlo méně CMP ve skupině nemocných léčených losartanem oproti skupině léčené atenololem. Studie PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) prokázala, že přidání diuretika indapamidu k ACE-i perindoprilu sniží výskyt recidiv CMP o 43 % (5).

Antihypertenzní léčba též zpomaluje rozvoj kognitivních poruch, nejvíce důkazů pro tento fakt máme pro Ca blokátory dihydropyridinového typu, ACE-i a ABR (1).

U nemocných s RI je cílem léčby nejen snížení TK, ale i snížení proteinurie a všech dalších rizikových faktorů (1). KV onemocnění jsou totiž nejčastější příčinou úmrtí nemocných s RI a RI je nezávislým KV rizikovým faktorem (5). Před objevením účinné antihypertenzní léčby byla situace hypertoniků tristní, ve studii Perery z roku 1955 byla ve skupině 500 hypertoniků proteinurie přítomna ve 42 %, RI v 18 % a očekávaná délka života po objevení se renálních komplikací pouze 5 - 7 let (7). Lékem volby u hypertoniků s RI jsou ACE-i či ABR či jejich kombinace. Při další progresi RI (při $GF \leq 60 \text{ ml}^{-1}\text{min}^{-1}1,73\text{m}^{-2}$) přestávají být účinná thiazidová diuretika a je nutno nasadit diuretika kličková – do kombinace s thiazidy či místo nich (1).

Význam léčby hypertenze starších osob vzrůstá s růstem podílu seniorů na celkové populaci. Od roku 1980 do roku 2000 počet osob nad 65 let v USA vzrostl z 24,2 na 32,6 miliónů (5). KV riziko stoupá s věkem – u starších osob je 3 – 4× vyšší než u osob mladších (5). S věkem roste též význam izolované systolické hypertenze (ISH). V 60 letech věku se ISH vyskytuje u dvou třetin všech hypertoniků, ve věku 75 let mají ISH tři čtvrtiny všech hypertoniků (5). Obecně platí, že léčbu hypertenze starších osob zahajujeme nižšími dávkami. Význam léčby hypertenze ověřily placebem kontrolované studie SHEP i Syst-EUR study, studie HYVET prokázala též význam antihypertenzní

léčby u seniorů 80 - letých a starších (30, 43, 44). Při léčbě starších osob je snížení TK důležitější než iniciální volba antihypertenziva (5).

U nemocných s ICHDK antihypertenzní léčba snižuje riziko infarktu myokardu, CMP, srdečního selhání i smrti (5). U nemocných s ICHDK je indikována léčba ACE-i, a to i bez přítomnosti hypertenzní choroby (27), neboť léčba ACE-i u nemocných se symptomatickou ICHDK snižuje KV riziko (25). Ve studii HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation trial) snížil ramipril oproti placebo riziko infarktu myokardu, cévní mozkové příhody a smrti z KV příčin přibližně o 25 % (25, 45). Do této studie bylo zařazeno přes 9 000 nemocných, z nichž více než 4000 trpělo ICHDK (45). Doporučení ACE-i u nemocných s asymptomatickou ICHDK je slabší, neboť pro tyto nemocné je zapotřebí extrapolace dat získaných u nemocných se symptomatickou ICHDK (25). Česká doporučení pro praktické lékaře však uvádí léčbu ACE-i pouze jako léčbu hypertenze, doporučení tzv. Transatlantického konsensu (TASC II) léčbu ACE-i u ICHDK neuvádí vůbec (23, 46). V případě intolerance ACE-i je doporučováno zvolit lék ze skupiny sartanů (23, 46).

U všech hypertoniků s vysokým a velmi vysokým KV rizikem je kromě antihypertenzní léčby doporučována též hypolipidemická léčba statiny a antiagregační terapie kyselinou acetylosalicylovou či clopidogrelem, v léčbě nemocných s ICHDK existují přesvědčivé důkazy z oblasti EBM pro antiagregans ticlopidin (1, 23, 24, 27, 47). Antihypertenzní léčba je u mužů i žen účinná a prospěšná stejně, u žen těhotných či plánujících těhotenství je vzhledem k teratogennímu riziku třeba vyvarovat se ACE-i a ABR (1, 34, 48, p. 1423). Léčba hypertenze v těhotenství a léčba akutních stavů přesahuje rámec tohoto sdělení, o antihypertenzní léčbě diabetiků a nemocných s MS bude pojednávat další kapitola.

1. 5. 5. Hypertenze a diabetes mellitus – význam a farmakologická léčba

Diabetes mellitus lze rozdělit do dvou typů: na DM 1. typu, který postihuje obvykle mladší jedince a je charakterizován destrukcí beta buněk a absolutním nedostatkem inzulínu, a DM 2. typu, který je typičtější pro střední a starší věk a který je charakterizován především sníženou schopností inzulínu umožnit transport glukózy membránami buněk příčně pruhovaných svalů, ačkoli porucha sekrece inzulínu může být přítomna též (7). DM 2. typu je 10 – 20× častější než DM 1. typu, ve Spojených

státech amerických tvoří 90 % všech diabetiků, hypertenze se u tohoto typu DM nalézá asi v 70 - 80 % (5, 7).

U diabetiků je výskyt hypertenze ve srovnání s ostatní populací nepoměrně vyšší, zatímco hypertenici mají v průběhu 5 let 2,5× vyšší pravděpodobnost onemocnět diabetem než ostatní populace (5). DM a hypertenze se vyskytují současně asi u 6 % populace ve věku 25 – 64 let, v ČR trpí touto kombinací minimálně 550 000 osob (2, s. 549 – 550). Koexistence hypertenze a DM 1. i 2. typu podstatně zvyšuje riziko vývoje poškození ledvin a ostatních orgánů, které vede k významně vyšší incidenci CMP, ICHS, srdečního selhání, ICHDK i KV mortality (7). Studie UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) ukázala, že každé snížení STK o 10 mm Hg snižuje mortalitu spojenou s DM o 15 %, výskyt infarktu myokardu o 11 % a mikrovaskulární komplikace o 13 % (5). Několik velkých kontrolovaných a randomizovaných klinických studií prokázalo, že adekvátní snížení TK u diabetiků snižuje KV riziko (5).

Pro diabetiky je charakteristický fenomen non-dipping, který je spojen se zvýšeným rizikem MAU a hypertrofie LKS (2, s. 85, 5).

Z farmakologické medikace u diabetiků upřednostňujeme lék blokuující systém RAAS, tedy ACE-i či ABR, a to jako v monoterapii, tak v kombinační léčbě, která je u diabetiků potřebná často (1, 7). Farmakologická léčba má být u diabetiků nasazena i u vysokého normálního TK a v případě MAU dokonce bez ohledu na výši TK (1, 7). Diabetici 2. typu a diabetici 1. typu s MAU zařazujeme k jedincům s vysokým KV rizikem, proto je nutná komplexní intervence všech rizikových faktorů včetně nasazení statinů (1). Vysoké KV riziko mají též nemocní s MS (viz podkapitola 1. 3. 1.), jehož význam bude v budoucnosti s rychlým nárůstem výskytu obezity pravděpodobně stoupat (5). Základem farmakologické léčby hyperteniků s MS je též blokáda RAAS pomocí ACE-i či ABR, dále jsou vhodné Ca blokátory, popř. i menší dávky diuretik (1). Většina diabetiků potřebuje k dosažení cílových hodnot TK kombinační antihypertenzní léčbu, menší dávky dvou antihypertenziv představují též menší riziko nežádoucích účinků, než větší dávka jednoho antihypertenziva (2, s. 554).

Nefarmakologická léčba je vhodná pro všechny diabetiky, u nemocných s DM 2. typu je kladen důraz na fyzickou aktivitu, redukci váhy a snížení příjmu soli. (1, 7). Diabetici s hypertenzí by měli být důrazně upozorněni, aby nekouřili (2, s. 553). Režimová opatření jsou základem léčby i u nemocných s MS (1).

1. 5. 6. Ekonomické aspekty medikamentózní léčby obecně a při léčbě hypertenze

Díky prodlužování lidského věku, růstu počtu vleklých degenerativních onemocnění a rozšiřující se nabídkou účinných, bezpečných, ale zároveň dražších léčiv rostou na celém světě náklady na léky (49, s. 110). Ve vyspělých západních státech je věnována značná pozornost otázce, jak prudký vývoj nákladů na zdravotnické služby tlumit. Tato snaha o útlum se vyjadřuje termínem „cost containment“ (50, s. 578). Světová zdravotnická organizace (WHO, World Health Organization) na svém zasedání již na konci osmdesátých let minulého století konstatovala, že „žádný stát na světě nemůže v oblasti farmakoterapie poskytnout vše, co nabízí dnešní lékařská věda, všem, kteří by to potřebovali“. Z důvodů uvedených výše vznikla potřeba hodnotit medikamentózní léčbu i z pohledu ekonomického. Hodnocením nákladů na farmakoterapii ve vztahu k jejím přínosům se zabývá farmakoekonomika (FE). Jde o relativně nový vědní obor, který usiluje o objektivní analýzu nákladů a celkové účinnosti léků.

Farmakoekonomické i farmakoepidemiologické analýzy vytvářejí podklad pro racionální lékovou politiku. Úkolem FE je ukázat, jak nejúčelněji vynaložit finanční prostředky, aby byl dosažený konečný efekt pro nemocného optimální (51).

K základním typům analýz ve FE patří analýza minimalizace nákladů (cost-minimization analysis, CMA) a analýza nákladové efektivity (cost-effectiveness analysis, CEA), dále pak analýza účelnosti nákladů (cost-utility analysis, CUA) a analýza poměru nákladů a přínosů (cost-benefit analysis, CBA). Analýza minimalizace nákladů (CMA) porovnává nákladovou náročnost dvou nebo více postupů či výkonů, které mají srovnatelné přínosy. Analýza nákladové efektivity (CEA) pak hodnotí určitý lék či léčebný postup v klinické praxi, náklady jsou při tomto typu analýzy vyjádřeny v penězích a výsledná činnost v přirozených jednotkách, kterou je např. rok života standardizované kvality (quality-adjusted life year, QALY) (49, s. 111). Rok života standardizované kvality je vyjádřením výsledku léčebného postupu ve formě počtu let, o něž se díky tomuto postupu prodloužil život, přičemž jsou léta života standardizovaná z hlediska kvality života (na stupnici 0 - 1) (52). Analýza účelnosti nákladů (CUA) sleduje poměr nákladů a účelnosti, přičemž jsou náklady vyjádřené v penězích a účelnost určením preference ve srovnání s jiným postupem. Jednotkou účelnosti může být opět rok života standardizované kvality (QALY). Analýza poměru nákladů a přínosů (CBA) vyhodnocuje vynaložené náklady a výsledný prospěch ve financích. Nevýhodou této analýzy je skutečnost, že se lidskému životu přiřazuje hodnota vyjádřená ve financích. Objektivní nevýhodou farmakoekonomických studií je

fakt, že jejich výsledky nelze nekriticky přenést do jiného prostředí (49, s. 112). Ve farmakoekonomických i farmakoepidemiologických studiích se při sledování spotřeby léků využívá tzv. definovaná denní dávka (defined daily dose, DDD) vyjadřovaná množstvím léku, jež je přibližně ekvipotentní (tzn. stejně účinné) zvolenému množství základního léku dané farmakoekonomické skupiny (49, s. 108-109, 52).

Co se týče KV chorob, pak je farmakoekonomický pohled nutný zejména proto, že na prevenci a léčbu těchto chorob je vynakládán zdaleka největší podíl prostředků vynakládaných na zdravotní péči. Za široce užívanou antihypertenzní léčbu se ročně vydává řada miliard korun, jde však o jednoznačně výhodné náklady. Dle údajů ze zdravotních pojišťoven z Evropy i z USA jsou náklady na neléčeného hypertonika více než trojnásobné ve srovnání s běžně léčeným hypertonikem a dokonce pětinasobné ve srovnání s finančními prostředky vynakládanými na léčbu optimálně léčeného hypertonika. V roce 2006 se výdaje na léčbu hypertonika monoterapií pohybovaly přibližně od 200,- Kč/rok (v případě diuretika) do 1800,- Kč/rok (modernější antihypertenziva), počítáme-li s podáním DDD. Při užití trojkombinace antihypertenziv, která je průměrně potřebná pro dosažení cílových hodnot TK, se tedy v roce 2006 náklady pohybovaly mezi 3 000 až 5 500,- Kč/rok. Pokud vezmeme úvahu prevalenci HCH v ČR, pak by mohly náklady na správnou léčbu hypertenze přesáhnout 10 miliard Kč/rok (53). Ekonomické důsledky pro společnost vyplývající z nákladů na pracovní neschopnost a hospitalizace jsou však též závažné. Například v roce 2001 bylo v ČR evidováno na 100 000 pojištěnců v pracovním poměru 586 případů pracovní neschopnosti (PN) pro primární a sekundární hypertenzi, přičemž průměrná doba trvání jednoho případu činila 48 dnů. Z důvodu hypertenze připadalo tedy v roce 2001 na každých 100 000 pojištěnců 28 000 pracovních dnů strávených v PN. V témže roce bylo v ČR hospitalizováno 350 816 nemocných s KV onemocněním, z toho s infarktem myokardu asi 23 000, přičemž průměrná délky hospitalizace činila 9,7 dne. Náklady spojené s hospitalizací nemocných s KV onemocněním bezprostředně souvisejícím s HCH je možné odhadnout na 4 miliardy Kč. KV onemocnění související s hypertenzí se také významnou měrou podílejí na invalidizaci nemocných jedinců. Nejzávažnějším důsledkem je však úmrtí 556/100 000 mužů a 373/100 000 žen v roce 2001 na KV onemocnění (54).

Ekonomické i sociální důsledky zejména pro jedince v produktivním věku, ale druhotně i pro společnost, může hypertenze přinést při posuzování zdravotní způsobilosti k práci (ZZ). ZZ hodnotí smluvní lékař závodně preventivní péče, který osvědčení o ZZ k práci

vydává. Všechna stádia HCH jsou kontraindikací ZZ pro práci v hornictví (práce v podzemí) a hutnictví (hutníci u vysokých pecí, bílí zedníci a valčíři) (55).

1. 6. Rizika farmakologické léčby hypertenze

1.6.1. Nežádoucí účinky farmakologické léčby

Pojmem nežádoucí účinek (NÚ) léčivého přípravku rozumíme nepříznivou a nezamýšlenou odezvu na jeho podání, která se dostaví po dávce běžně užívané k profylaxi, léčení či určení diagnózy choroby nebo k ovlivnění fyziologických funkcí (12, s. 23).

Závažným NÚ léčivého přípravku pak rozumíme úmrtí léčené osoby, ohrožení života a vážné poškození zdraví mající za následek hospitalizaci či neúměrné prodloužení hospitalizace (56, s. 13). K závažným NÚ lze též přičíst stavy vedoucí k trvalé invaliditě, významnému omezení životních aktivit, vrozené anomálii a vzniku nádorového onemocnění, dále též stavy vyžadující farmakoterapeutickou či chirurgickou intervenci nutnou k zabránění trvalého poškození organismu (45, s. 59).

Udává se, že u 5 % nemocných přijatých k hospitalizaci jsou důvodem právě NÚ léčiv a u hospitalizovaných se NÚ objevují u 10 – 20 % nemocných (49, s. 60, 56, s. 14). U ambulantních nemocných se NÚ vyskytují ve 30 – 40 %, ovšem u ambulantních nemocných je problematika NÚ studována méně než u hospitalizovaných (56, s. 15). Při antihypertenzní léčbě kličkovými a thiazidovými diuretiky je důležitým NÚ hypokalémie, kalium šetřící diuretika mohou vést naopak k hyperkalémii (34).

Vyšší dávky thiazidů a některé betablokátory mohou indukovat inzulinovou rezistenci a vést též k hyperlipidémii (34, 48, p. 1422).

Nejčastějším NÚ ACE-i je suchý a dráždivý kašel, se kterým se setkáváme u 2 - 15 % takto léčených nemocných, nenachází se však při léčbě ABR (31). Studie prokazují, že NÚ ABR jsou srovnatelné s placebem (34). S hyperkalémií po ACE-i se můžeme setkat zejména u diabetiků a nemocných s RI (34).

Ca blokátory dihydropyridinového typu mohou vyvolat cefaleu, „flush“ a perimaleolární edém, verapamil může zapříčinit obstipaci a blokádu AV vedení (34). Ohledně specifických NÚ u jednotlivých antihypertenziv je potřeba informovat se

v příbalovém letáku či v souhrnu údajů o přípravku (summary of product characteristics, SPC) (42, s. 80).

Zvýšené riziko NÚ hrozí seniorům, při léčbě této skupiny hypertoniků se obáváme zejména ortostatické hypotenze (57). Ke specifickým NÚ patří též lékové interakce, o kterých pojednává další podkapitola.

1.6.2. Lékové interakce

Účinek jednoho léčiva může být zvýšen, snížen či jinak ovlivněn předchozím, současným nebo následným podáním jiného léčiva či látky, toto ovlivnění nazýváme lékovou interakcí (LI) (49, s. 71). Podle vyvolávajícího mechanismu se LI dělí na farmaceutické, farmakokinetické a farmakodynamické.

Farmaceutické LI vznikají mimo organismus (pak hovoříme o inkompatibilitě) či na úrovni vstupní cesty do organismu, farmakokinetické při cestě k cílovým orgánům jejich účinku a eliminace či při vlastní eliminaci a farmakodynamické na úrovni receptorů (42, s. 72).

K farmakokinetickým LI může docházet na úrovni absorpce, distribuce, biotransformace nebo exkrece (42, s. 72-73, 49, s. 73, 58, s. 70-71).

Pravděpodobnost vzniku LI se zvyšuje zejména počtem podávaných léků, použitou dávkou léku, délkou léčby, schopností eliminace léku a genetickými vlivy (49, s. 71). Nejčastěji vyvolává klinicky závažné LI warfarin (42, s. 72), v praxi je možno se setkat i s klinicky závažnými až život ohrožujícími LI tohoto léku (59, 60).

Pravděpodobně nejrozšířenější LI je oslabení účinku antihypertenziv (betablokátorů, diuretik a ACE-i) vlivem nesteroidních protizánětlivých látek, které pravděpodobně inhibují biosyntézu prostaglandinů působících vazodilatačně na cévy v ledvinách (42, s. 73, 61, s. 114). Potenciální LI konkrétních kombinací léčiv lze zjistit pomocí programu Compendium Infopharm společnosti Infopharm, a. s., tento program zahrnuje i edukační materiál (10).

1. 7. Další možnosti léčby hypertenze

Stejně jako celá medicína, i léčba hypertenze má svojí historii. Ještě ve 40. letech 20. století se k léčbě HCH využívalo pouštění žilou, které po staletí představovalo oblíbený léčebný prostředek na nejrůznější choroby (2, s. 18). Pomůcky využívané při této metodě ilustruje obrázek č. 6. A + B.

Ve 40. letech 20. století ještě nebyla nalezena účinná antihypertenziva a některé tehdejší léčebné pokusy byly z našeho pohledu bizarní. Patřily k nim ozáření či resekce nadledvinek, RTG ozáření karotického sinu, vypouštění míšního likvoru a auto- i hetero-hemoterapie (2, s. 18, 32). Z chirurgických metod se v 1. polovině 20. století dále využívala nefrektomie a lumbodorsální sympatektomie, která ve srovnání s tehdejší farmakoterapií přežívání nemocných zlepšovala. Rýžová dieta byla snesitelná jen obtížně, velice náročná spánková terapie se ukázala být neúčinnou (35). Ovšem ani pochopení hypertenze jako choroby, kterou je potřebné a užitečné léčit, není samozřejmostí. Ještě v roce 1931 prohlásil zakladatel Americké kardiologické společnosti P. D. White: „Léčba hypertenze je při dnešních znalostech sama o sobě obtížným, téměř beznadějným úkolem. Hypertenze může být důležitým kompenzačním procesem, který by neměl být potlačován, i kdybychom si byli jisti, že známe účinnou léčbu“ (62).

Až na počátku 60. let minulého století bylo prokázáno, že farmakoterapie může zvrátit fatální průběh maligní hypertenze, důkaz o prospěšnosti farmakoterapie benigní hypertenze pak přinesla americká dvojité slepá a placebem kontrolovaná studie Veterans Administration Hospital na konci 60. let (2, s. 198-200).

I přes dramatický rozvoj antihypertenzní léčby v současnosti dosahuje cílových hodnot u nás maximálně polovina léčených hypertoniků (63, 64). RH tak zůstává stále aktuálním problémem.

Novou metodou v její léčbě je selektivní denervace renálního sympatiku katetrizační cestou pomocí radiofrekvenční ablace. Účinnost i bezpečnost této metody dokázala randomizovaná kontrolovaná a multicentrická studie Symplicity HTN-2 Trial, k definitivnímu zhodnocení této metody je potřeba ještě dlouhodobé sledování většího počtu nemocných (63, 65). České odborné společnosti vydaly počátkem roku 2012 stanovisko, že se jedná o metodu, která je v současnosti stále ještě předmětem výzkumu a zatím ji na všech pracovištích zabývajících se angioinvasivními výkony využívat nelze (66).

Obr. 6 B. Lanceta používaná k pouštění žilou – ilustrační foto laskavě poskytla firma Sanofi-Aventis



1. 8. Nefarmakologická léčba hypertenzní choroby

Nefarmakologická léčba hypertenze je nedílnou součástí antihypertenzní léčby, režimová opatření mají dodržovat nejen všichni hypertonici léčení farmakologicky, ale též jedinci s vysokým normálním TK (7). K této léčbě patří zanechání kouření, snížení tělesné hmotnosti u osob s nadváhou a obezitou, dostatečná fyzická aktivita, snížení nadměrné konzumace alkoholu, omezení příjmu soli, zvýšení konzumace ovoce a zeleniny, snížení celkového příjmu tuků, zejména nasycených, a omezení léků podporujících retenci sodíku a vody (1). Kouření je příčinou akutního zvýšení TK i SF, které trvá po dobu 15 minut po vykouření jedné cigarety a je dáno stimulací sympatického nervového systému (2, s. 193-194, 7). Je tedy s podivem, že epidemiologické studie vyšší TK u kuřáků proti nekuřákům neprokázaly (2, s. 107). Nekuřáctví však každému hypertonikovi jednoznačně doporučujeme, neboť kouření představuje mocný KV rizikový faktor výrazně zvyšující KV riziko. Nekuřáctví tedy výrazně snižuje riziko ICHS (2, s. 194). Je prokázáno, že i malé snížení hmotnosti u osob s nadváhou (o 4,5 kg) snižuje TK a působí preventivně na vznik hypertenze (5). Na snížení TK má též významný vliv aerobní cvičení, tělesná aktivita má trvat 30 - 45 minut většinu dní v týdnu (1, 2, s. 195). Spotřeba alkoholu vykazuje ve vztahu k mortalitě křivku typu J či U, což znamená, že mírná spotřeba alkoholu mortalitu snižuje, velcí pijáci alkoholu však vykazují mortalitu zvýšenou. Vyšší spotřeba alkoholu též zvyšuje riziko CMP a snižuje účinnost antihypertenzní medikace (2, s. 196-197). Proto je doporučováno omezení příjmu alkoholu, a to do 30 g denně u mužů a do 20 g

denně u žen (1, 2, s. 196-197). Doporučováno je též omezení příjmu soli, a to na 5 – 6 g/den. Je prokázáno, že restrikce soli nejenom snižuje TK, ale též KV riziko. Největší význam má restrikce kuchyňské soli u černochů, seniorů, diabetiků a hypertoniků s RI. Nadměrný přívod soli může být příčinou rezistentní hypertenze, hypertonici by si stravu rozhodně neměli prisolovat a měli by omezit spotřebu nadměrně solených potravin (2, s. 196). Hypertonici by měli do svého jídelníčku zařazovat hojně ovoce, zeleniny a ryb, celkový příjem tuku by však měl být snížen, zejména živočišný tuk a cholesterol (1, 2, s. 197). Vyšší spotřeba zeleniny, ovoce, potravin s nízkým obsahem cholesterolu, nižší konzumace nasycených mastných kyselin a celkového množství tuků ovlivňuje dle studie DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) příznivě některé KV rizikové faktory. Dle této studie dieta se zvýšenou spotřebou ovoce a zeleniny vedla oproti kontrolní skupině ke snížení systolického TK o 2,8 mm Hg a diastolického o 1,12 mm Hg (2, s. 197, 5, 48, p. 1427). K lékům podporujícím retenci sodíku a vody a zvyšujícím hodnotu TK patří nesteroidní antiflogistika, sympatomimetika, kortikoidy u citlivých žen a eventuálně též steroidní antikoncepce (1).

2. Výzkumná část

2. 1. Úvod výzkumné části

Nedostatečná kontrola hypertenze je celosvětovým problémem. Dle současných amerických doporučení jsou dvě třetiny hypertoniků kompenzovány neuspokojivě (5). V české populaci dle populačních studií v posledních letech sice k poklesu hodnot TK u hypertoniků došlo, kontrola hypertenze je však stále nedostatečná, kazuálních hodnot TK pod 140/90 dosahuje pouze 17 % hypertoniků (2, s. 567). Otázkou je, jak je korigovaná hypertenze u hypertoniků s vysokým a velmi vysokým rizikem. Cílem mé práce bylo proto zjistit, zda hodnota TK u hypertoniků s vysokým a velmi vysokým KV rizikem odpovídá doporučené cílové hodnotě. K dosažení tohoto cíle bylo použito 24 hodinové ambulantní monitorování TK - AMTK.

Kontrolu hypertenze je třeba pravidelně sledovat. Stabilizovaný hypertonik by měl být na kontroly zván ošetřujícím lékařem jednou za 3 měsíce, stabilizovaný hypertonik s nízkým KV rizikem na monoterapii pak jednou za 6 měsíců. Pokud však je hypertenze nemocného korigována neuspokojivě, měl by být na kontroly zván častěji, a to jednou

za 4 - 6 týdnů (1). Cílem častějších kontrol je pochopitelně dosažení cílových hodnot TK, otázkou však zůstává, zda lze tímto způsobem v praxi tohoto cíle dosáhnout.

Dalším cílem mé práce bylo proto zjistit, zda hypertonici s neuspokojivě korigovanou hypertenzí a s vysokým a velmi vysokým KV rizikem doporučeného cílového TK dosahují v průběhu času.

Předpokladem správné kontroly hypertenze je adherence hypertoniků k léčbě. Nízká adherence k léčbě se objevuje asi u jedné třetiny hypertoniků a podílí se na ní i nedostatečná edukace nemocných (2, s. 428). Otázkou tedy je, zda jsou hypertonici správně a dostatečně edukováni. Dalším cílem bylo proto zjistit, zda lze edukací zvýšit úroveň znalostí hypertoniků s vysokým a velmi vysokým KV rizikem o jejich chorobě a léčbě.

Při řešení výše uvedených problémů jsem narazil na řadu zajímavých otázek, které jsem řešil jako tzv. „sekundární cíle.“ Tyto cíle jsou:

zjistit, zda existuje statisticky významný rozdíl v hodnotách TK v závislosti na pohlaví,

zjistit, zda existuje statisticky významný rozdíl v hodnotách TK v závislosti na přítomnosti DM,

zjistit, zda existuje statisticky významný rozdíl v hodnotách SF v závislosti na přítomnosti DM,

zjistit, zda existuje statisticky významný rozdíl ve výskytu fenoménu dipping v závislosti na přítomnosti DM,

zjistit, zda existuje statisticky významný rozdíl v hodnotách TK dosažených v průběhu času v závislosti na pohlaví,

zjistit, zda v průběhu času dochází ke statisticky významnému rozdílu ve výskytu fenoménu dipping,

zjistit, zda se hodnoty TK dosažené časem v jednotlivých rizikových skupinách v souboru liší od těchto hodnot u ostatních hypertoniků,

zjistit, zda se v průběhu léčby zvýší počet hypertoniků, jejichž farmakologická léčba odpovídá současným doporučením,

zjistit výskyt a závažnost potenciálních známých LI, které představuje medikace hypertoniků s vysokým a velmi vysokým KV rizikem v průběhu času,

zjistit, zda bude s množstvím užívaných léků statisticky významně stoupat i výskyt potenciálních známých LI,

zjistit pomocí dotazníku, zda se statisticky významně zvýší úroveň znalostí o hypertenzi a její léčbě jak u žen s HCH, tak u mužů s HCH,

zjistit finanční náročnost antihypertenzní léčby v současné době a provést analýzu účelnosti nákladů.

2. 2. Protokol studie

2. 2. 1. Cíle výzkumné práce (vědecké hypotézy)

Cíle výzkumné práce jsem rozdělil podle jejich významu na primární a sekundární. Jednotlivých cílů bude dosaženo, budou-li nalezeny odpovědi na otázky označené římskými číslicemi (tedy shodně s cíly) a uvedené níže.

Primárními cíli je:

I. zjistit, zda hodnota TK u hypertoniků s vysokým a velmi vysokým KV rizikem odpovídá doporučené cílové hodnotě,

II. zjistit, zda hypertonici s neuspokojivě korigovanou hypertenzí a s vysokým a velmi vysokým KV rizikem doporučeného cílového TK v průběhu času dosahují,

III. zjistit, zda lze edukací zvýšit úroveň znalostí hypertoniků s vysokým a velmi vysokým KV rizikem o jejich chorobě a léčbě.

Odpověď na I. primární cíl bude získána vyhledáním těchto nemocných v databázi nemocných vyšetřených pomocí AMTK (tato skupina je označena jako „kohorta A“), zjištěním jejich průměrného 24 h TK a otestováním, zda se zjištěné hodnoty statisticky významně liší od hodnot cílových. Tato část práce je studií retrospektivní. Dále bude skupina nemocných vyšetřena pomocí AMTK při vstupu do studie, poté nejméně za 3 měsíce a poté opět nejméně za další 3 měsíce. Získané hodnoty jejich průměrných 24 h TK ve všech třech měřeních budou otestovány, zda se statisticky významně liší od hodnot cílových (tato skupina je označena jako „kohorta B“). Tak bude získána odpověď na II. primární cíl. Část práce zpracovávající data kohorty B je studií prospektivní. Za účelem zjištění odpovědi na III. primární cíl bude získána ke spolupráci další skupina hypertoniků s vysokým a velmi vysokým KV rizikem (tato skupina je označena jako „kohorta C“), u které bude provedeno dotazníkové šetření

před a po edukaci o hypertenzní chorobě a její léčbě, získané výsledky budou statisticky vyhodnoceny.

Sekundárními cíli je (v závorce je uvedeno, u které kohorty má být cíle dosaženo):

IV. zjistit, zda existuje statisticky významný rozdíl v hodnotách TK v závislosti na pohlaví (kohorta A),

V. zjistit, zda existuje statisticky významný rozdíl v hodnotách TK v závislosti na přítomnosti a nepřítomnosti DM (kohorta A),

VI. zjistit, zda existuje statisticky významný rozdíl v hodnotách SF v závislosti na přítomnosti a nepřítomnosti DM (kohorta A),

VII. zjistit, zda existuje statisticky významný rozdíl ve výskytu fenoménu dipping v závislosti na přítomnosti a nepřítomnosti DM (kohorta A),

VIII. zjistit, zda existuje statisticky významný rozdíl v hodnotách TK dosažených v průběhu času v závislosti na pohlaví (kohorta B),

IX. zjistit, zda v průběhu času dochází ke statisticky významnému rozdílu ve výskytu fenoménu dipping (kohorta B),

X. zjistit, zda se hodnoty TK dosažené časem u diabetiků liší od těchto hodnot u ostatních hypertoniců (kohorta B),

XI. zjistit, existuje v průběhu času statisticky významný rozdíl v počtu hypertoniců, jejichž farmakologická léčba odpovídá současným doporučením, zda se tento počet v průběhu času zvýší (kohorta B),

XII. zjistit výskyt a závažnost potenciálních známých LI, které představuje medikace hypertoniců s vysokým a velmi vysokým KV rizikem v průběhu času (kohorta B),

XIII. zjistit, zda bude s množstvím užívaných léků statisticky významně stoupat i výskyt potenciálních známých LI (kohorta B),

XIV. zjistit pomocí dotazníku, zda se statisticky významně liší úroveň znalostí o hypertenzi a její léčbě u žen s HCH oproti mužům s HCH (kohorta C),

XV. zjistit finanční náročnost antihypertenzní léčby v současné době a provést analýzu účelnosti nákladů.

2. 2. 2. Soubory nemocných

2. 2. 2. 1. Kohorta A

Do kohorty A byli podle zařazení hypertonici, kteří byli indikováni k AMTK v letech 2007 až 2011 a kteří vyhovovali zařazovacím kritériím a nenaplnovali kritéria vyřazovací (viz kap. 2. 2. 4). Do kohorty A bylo zařazeno celkem 137 nemocných, z toho 68 mužů a 69 žen. Z celkového počtu 137 nemocných bylo 58 hypertoniků s DM, z toho 29 mužů a 29 žen. Skupinu hypertoniků s DM tvořili diabetici léčení medikamentózně (inzulinoterapií, perorálními antidiabetiky, popř. kombinací této medikace) i diabetici léčení pouze dietou. U každého nemocného zařazeného do kohorty A byla zaznamenána tato data: věk, pohlaví, důvod vysokého či velmi vysokého KV rizika, hodnota průměrného 24 h TK, fenomén dipping či non-dipping a hodnota průměrné SF. Složení souboru je uvedeno v tabulce č. 11, všechna data výše uvedená týkající se mužů kohorty A pak v tabulce č. 12 A a tatáž data týkající se žen kohorty A v tabulce č. 12 B.

Tab. 11. Složení kohorty A podle pohlaví, výskytu DM a fenoménu dipping

	Muži	Ženy	Celkem
Počet N	68	69	137
Dipping +	36	29	65
DM +	29	29	58
DM +, dipping +	13	12	25

Legenda k tab. 11:

Dipping+: počet hypertoniků s fenoménem dipping, DM+: počet hypertoniků s diabetes mellitus

Tab. 12 A: Kohorta A – muži

	věk [roky]	důvod vysokého rizika	celodenní průměrný TK	fenomén dipping	srdeční frekvence [min ⁻¹]
1.	56	SCORE	132/76	N	58
2.	68	CMP	128/77	N	57
3.	61	CMP	144/87	D	72
4.	50	SCORE	165/105	N	84
5.	67	DM 2., ICHS, ICHDK	155/73	D	65
6.	75	ICHDK	180/67	D	81
7.	54	DM 2.	132/74	N	72
8.	48	DM 2.	132/68	D	71
9.	60	DM 2.	155/85	N	67
10.	56	SCORE	162/97	N	86
11.	63	ICHS	148/68	N	70
12.	62	DM 2.	125/75	N	82
13.	70	CMP	128/73	D	66
14.	70	DM, CMP, RI	132/75	N	69

15.	68	CMP	134/75	D	75
16.	58	DM 1., ICHS	108/65	N	65
17.	54	SCORE	136/74	D	74
18.	62	ICHS	119/64	D	47
19.	53	CMP, ATS	126/79	D	81
20.	74	DM 2., ICHS	138/71	N	54
21.	66	ICHDK	128/70	N	61
22.	49	DM 2.	129/76	N	85
23.	43	SCORE	120/73	N	73
24.	67	SCORE	122/71	D	67
25.	47	RI	169/98	D	65
26.	56	SCORE	143/83	D	69
27.	69	DM 2.	138/77	D	86
28.	64	RI	139/81	N	66
29.	66	DM, RI	154/78	D	69
30.	62	ICHDK	157/96	N	71
31.	59	RI	121/77	D	59
32.	60	DM 2.	140/84	D	68
33.	62	DM 2.	149/77	D	72
34.	72	SCORE	135/84	N	65
35.	66	DM 2.	137/68	D	79
36.	55	SCORE	137/84	N	74
37.	61	ICHS	135/77	D	91
38.	67	SCORE	126/75	D	65
39.	60	DM 2.	124/70	N	79
40.	63	DM 2.	143/85	N	68
41.	64	DM 2.	133/74	N	90
42.	43	RI	194/114	N	74
43.	72	DM 2, ICHDK	168/89	N	61
44.	61	DM 2., CMP, ICHS	131/76	D	79
45.	59	SCORE	144/87	D	75
46.	57	DM 2.	138/77	D	72

47.	69	CMP	154/94	N	57
48.	60	DM 2.	122/71	D	94
49.	53	ICHDK	121/80	N	92
50.	62	DM 2.	140/77	N	74
51.	66	SCORE	141/83	D	70
52.	68	SCORE	132/79	D	69
53.	60	ICHS	107/66	D	63
54.	54	SCORE	113/67	D	63
55.	62	ICHS, ICHDK	131/76	D	60
56.	72	DM 2., RI	135/74	N	78
57.	58	RI	151/85	N	67
58.	57	DM 2.	124/67	D	61
59.	55	SCORE	121/70	D	76
60.	68	SCORE	120/72	N	61
61.	64	SCORE	118/69	D	58
62.	48	SCORE	141/84	D	63
63.	49	DM 2.	137/81	D	77
64.	52	ICHS, ICHDK	135/74	N	64
65.	37	CMP	127/64	D	74
66.	71	SCORE	129/79	N	77
67.	71	DM 2., CMP, ICHS	131/68	N	63
68.	69	DM 2., ICHS	149/70	D	57

Tab. 12. B: Kohorta A – ženy

	věk [roky]	důvod vysokého rizika	celodenní průměrný TK	fenomén dipping	srdeční frekvence [min⁻¹]
1.	59	DM 2., CMP	143/66	N	89
2.	67	RI	167/83	N	66
3.	52	SCORE	110/64	D	63
4.	70	DM 2.	120/65	D	75
5.	63	DM 2.	124/65	N	84
6.	55	RI	150/77	N	63
7.	69	CMP	123/63	N	63
8.	54	DM 2.	137/71	D	75
9.	70	CMP	119/63	N	72
10.	48	DM 2.	117/67	D	79
11.	70	SCORE	115/64	D	64
12.	60	SCORE	116/69	D	65
13.	60	SCORE	120/58	D	75
14.	47	DM 2.	133/79	D	74
15.	65	DM 2.	105/57	N	69
16.	55	DM 2.	134/63	N	75
17.	68	SCORE	137/73	D	60
18.	65	DM 2.	135/77	D	68
19.	71	SCORE	171/90	D	80
20.	51	DM 2., ATS	170/100	D	64
21.	71	DM 2., ICHS, ATS	119/63	N	68
22.	63	SCORE	126/72	N	56
23.	68	SCORE	152/77	N	74
24.	73	CMP	127/73	N	86
25.	59	DM 2.	130/70	N	54
26.	68	SCORE	141/76	D	66
27.	47	DM 2.	136/77	N	76
28.	56	SCORE	156/83	N	73

29.	75	DM 2., ICHS	139/79	N	99
30.	71	SCORE	129/64	N	56
31.	54	DM 2.	139/76	N	79
32.	66	DM 2.	153/86	D	96
33.	54	DM 2.	131/71	N	83
34.	70	SCORE	137/81	N	70
35.	74	DM 2., RI	131/60	N	66
36.	60	SCORE	115/68	N	71
37.	69	CMP	130/78	N	64
38.	68	SCORE	139/86	D	86
39.	67	DM 2., ATS	132/69	D	74
40.	73	DM 2.	163/75	N	68
41.	69	DM 2.	154/76	N	65
42.	66	SCORE	134/70	D	55
43.	60	RP	131/65	N	79
44.	66	DM 2., ICHDK	146/83	D	83
45.	65	CMP	126/64	N	65
46.	58	DM 2.	129/70	N	72
47.	50	DM 2., RP	138/86	D	77
48.	65	SCORE	135/75	N	66
49.	74	DM 2.	137/79	N	66
50.	71	SCORE, ATS	129/59	N	62
51.	64	DM 2.	104/57	N	66
52.	65	SCORE	130/70	N	70
53.	54	SCORE	121/71	N	70
54.	72	SCORE	128/65	D	67
55.	73	SCORE	153/75	D	70
56.	48	SCORE	144/86	N	64
57.	55	SCORE	127/74	D	65
58.	65	SCORE	117/62	D	78
59.	65	SCORE	119/57	D	75
60.	63	SCORE	137/68	N	58
61.	69	SCORE	139/77	N	70

62.	66	SCORE	129/75	N	64
63.	64	ICHDK	142/72	D	80
64.	71	CMP	113/60	N	66
65.	57	DM 2.	122/71	D	85
66.	63	RI	132/69	N	68
67.	67	DM 2.	132/66	D	66
68.	70	SCORE	123/69	D	75
69.	73	DM 2.	139/69	N	46

Legenda k tab. 12 A +12 B:

SCORE – 5% riziko odvozené dle tabulky SCORE, DM 1. – diabetes mellitus 1. typu, DM 2. – diabetes mellitus 2. typu, ATS – ateroskleróza, RP – retinopatie, D – dipping, N – non-dipping, srdeční frekvence – celodenní průměrná srdeční frekvence.

2. 2. 2. 2. Kohorta B

Do kohorty B bylo podle zařazovacích a vyřazovacích kritérií (viz kap. 2. 2. 4) zařazeno celkem 34 nemocných, z toho 18 mužů a 16 žen. Nemocní byli vyšetřováni pomocí AMTK podle protokolu studie celkem 3×, vstupně a poté nejméně po 3 měsících. Počty dnů celkové doby sledování byly rozloženy negaussovsky, medián doby sledování byl 202 dnů (95% DMS 196, 95% HMS 219).

U každého nemocného zařazeného do kohorty B byla zaznamenána tato data: věk, pohlaví, důvod vysokého či velmi vysokého KV rizika, dále hodnoty průměrného 24 h TK, fenomén dipping či non-dipping a hodnoty průměrné SF zvlášť pro každé ze 3 vyšetření. Z celkového počtu 34 bylo 14 hypertoniků s DM a 20 bez DM. Diabetici v souboru B byli léčeni převážně medikamentózně (inzulinoterapií, perorálními antidiabetiky, popř. kombinací této medikace), 2 diabetici byli léčeni pouze dietou. Složení souboru je uvedeno v tabulce č. 13, všechna data výše uvedená týkající se hypertoniků kohorty B pak v tabulce č. 14.

Tab. 13. Složení kohorty B

	Muži	Ženy	Celkem
Počet N	18	16	34
DM+	6	8	14
SCORE+	5	6	11

Legenda k tab. 13:

DM+: hypertonici – diabetici, SCORE+: hypertonici s vysokým rizikem dle tabulky SCORE

Tab. 14. Kohorta B

	pohlaví	věk	důvod vysokého rizika	léčba			celodenní průměrný TK			fenomén dipping			srdeční frekvence		
				1, 2, 3			1, 2, 3			1, 2, 3			1, 2, 3		
1.	Ž	59	DM 2., CMP	N	N	N	143/66	145/67	133/54	N	N	N	89	84	76
2.	M	75	ICHDK	A	A	A	173/66	160/64	153/58	D	D	D	77	80	78
3.	Ž	70	CMP	N	N	N	120/65	124/64	118/63	D	D	D	75	83	73
4.	Ž	71	CMP	A	A	A	117/63	118/67	122/67	D	D	D	62	64	61
5.	M	30	DM 2.	N	N	N	119/75	130/84	121/77	N	D	N	82	84	80
6.	M	63	ICHS	A	A	A	148/68	132/71	137/75	N	N	N	70	76	80
7.	Ž	48	DM 2.	N	N	N	117/67	120/68	124/69	D	D	D	79	79	83
8.	Ž	70	SCORE	N	N	N	115/64	112/63	119/68	D	D	D	64	57	60
9.	Ž	60	SCORE	N	N	N	116/69	121/75	117/69	D	D	N	65	81	77
10.	M	68	CMP	A	A	A	134/75	121/74	124/74	D	D	D	75	70	66
11.	Ž	60	SCORE	N	N	N	120/58	116/63	123/64	D	D	D	75	76	68
12.	Ž	65	DM 2.	N	N	N	120/63	105/57	110/59	N	N	N	70	69	67
13.	M	54	SCORE	N	A	N	136/74	131/72	139/72	D	D	N	74	73	74

14.	M	54	CMP	N	N	N	115/75	116/72	115/75	N	D	D	66	59	57
15.	M	49	DM 2.	N	A	A	129/76	131/79	132/77	N	N	N	85	86	82
16.	Ž	65	DM 2.	N	N	N	135/77	126/75	129/77	D	N	D	68	72	69
17.	M	67	SCORE	N	A	A	122/71	123/70	125/72	D	D	D	67	67	71
18.	M	47	DM 2., RI	N	N	N	168/98	185/105	184/100	D	D	D	79	81	85
19.	M	73	CMP	N	N	N	127/73	112/66	119/69	N	N	N	86	76	75
20.	Ž	75	DM 2., ICHS	N	N	N	139/79	113/61	117/65	N	N	D	99	82	84
21.	M	62	DM 2.	N	N	N	149/77	158/78	147/78	D	D	D	72	72	68
22.	M	72	SCORE	N	N	A	135/84	121/73	120/77	N	N	N	65	66	68
23.	M	61	ICHS	N	N	A	135/77	133/76	132/76	D	N	N	91	76	69
24.	M	67	SCORE	N	N	N	126/75	117/69	135/80	D	D	D	65	60	63
25.	Ž	69	DM 2.	N	N	N	154/76	148/74	166/84	N	N	N	65	67	65
26.	Ž	65	SCORE	N	N	N	126/64	119/64	115/61	N	N	N	65	63	72
27.	M	57	DM 2.	N	N	A	138/77	139/78	139/77	D	D	D	72	73	73
28.	M	52	ICHDK	N	A	A	121/80	123/74	140/96	N	D	N	92	101	106
29.	Ž	65	SCORE	N	A	A	116/58	115/61	120/62	D	N	N	75	70	68
30.	M	57	DM 2.	N	N	A	124/67	124/64	143/69	D	D	D	61	68	73
31.	M	64	SCORE	A	A	A	118/69	131/67	122/67	D	D	D	58	61	66
32.	Ž	67	DM 2.	N	N	N	126/66	132/66	128/65	N	D	D	60	66	66
33.	Ž	70	SCORE	N	N	N	123/69	127/71	126/71	D	D	N	75	77	73
34.	Ž	73	DM 2.	N	A	A	139/69	129/63	117/59	N	D	N	46	59	57

Legenda k tab. 14:

Pohlaví: M – mužské, Ž – ženské.

Věk: věk v letech při 1. vyšetření.

Důvod vysokého rizika: SCORE – 5% riziko odečtené z tabulky SCORE, DM 2. – diabetes mellitus 2. typu.

Léčba 1, 2, 3: A – odpovídá doporučení, N – neodpovídá doporučení při 1., resp. 2., resp. 3. vyšetření.

Celodenní průměrný TK 1, 2, 3: celodenní průměrný TK při 1., resp. 2., resp. 3. vyšetření.

Fenomén dipping 1, 2, 3: D – dipper, N – non-dipper – při 1., resp. 2., resp. 3. vyšetření.
Srdeční frekvence 1, 2, 3: celodenní prům. srdeční frekvence při 1., resp. 2., resp. 3. vyšetření.

2. 2. 2. 3. *Kohorta C*

Ohledně dotazníkového šetření bylo dle zařazovacích a vyřazovacích kritérií (viz kap. 2. 2. 4.) osloveno 60 hypertoniků, z toho 31 mužů a 29 žen. Dotazník, který respondenti vyplňovali před a po edukaci, je k dispozici v příloze č. 4.

2. 2. 3. *Metodika výzkumné práce*

Před AMTK je nemocnému standardně změřen kazuální TK vsedě pomocí rtuťového tonometru, a to na obou horních končetinách. Metodika tohoto vyšetření je podrobně probrána v kapitole 1. 2. 4. Pokud je rozdíl TK na horních končetinách do 10 mm Hg, manžeta přístroje pro AMTK se nasazuje na nedominantní končetinu, pokud je tento rozdíl na horních končetinách vyšší nebo roven 10 mm Hg, manžeta přístroje je nasazována na končetinu, kde byl naměřen TK vyšší. Hodnotu krevního tlaku naměřenou rtuťovým tonometrem je třeba porovnat s první hodnotou naměřenou přístrojem, neboť tento rozdíl by neměl být vyšší než 5 mm rtuti. Měření uvedená výše se provádí standardně ráno mezi 07.30 a 08.00 h. K AMTK byl používán přístroj Tlakový Holter model BTL – 08ABPM firmy BTL zdravotnická technika, a.s. Aplikaci přístroje k AMTK ilustruje obrázek č. 7.

Obr. č. 7. Přístroj k AMTK (BTL – 08ABPM) a jeho umístění na těle nemocného – manžeta umístěna na nedominantní, v tomto případě pravé horní končetině



Nemocní byli do kohorty A zařazováni podle zařazovacích a vyřazovacích kritérií.

Zařazovacími kritérii jsou:

1. jedinci obou pohlaví s hypertenzí starší 18 let,
2. nemocní – hypertonici s vysokým (resp. velmi vysokým) rizikem kardiovaskulárních onemocnění, tedy s „risk score“ dle tabulky SCORE nad 5 % (resp. nad 10 %),
3. nemocní – hypertonici s manifestním KV či renálním onemocněním uváděným v dokumentaci, tedy:

- a) s chronickou ischemickou chorobou (infarktem myokardu, koronární revaskularizací, anginou pectoris či chronickou levostrannou kardiální insuficiencí v anamnéze) nebo
- b) s cévním onemocněním mozku (ischemickou cévní mozkovou příhodou - CMP, transitorní ischemickou atakou či krvácením do mozku) v anamnéze nebo
- c) s DM 2. typu nebo
- d) s DM 1. typu a se zvýšenou mikroalbuminurií (MAU) nebo
- e) s nefropatií s poklesem renálních funkcí (s elevací sérového kreatininu u mužů nad 133 a u žen nad 124 $\mu\text{mol/l}$; s proteinurií nad 300 mg/24 h) nebo
- f) s postižením periferních tepen verifikovaným klinicky a fyzikálním vyšetřením či duplexní sonografií nebo
- g) s pokročilou retinopatií verifikovanou oftalmologem.

Vyřazovacími kritérii jsou:

1. hypertenzní choroba dosud neléčená, prokázaná až pomocí AMTK,
2. pokročilé maligní onemocnění,
3. prokázaná sekundární hypertenze, vyjma chronické renální insuficience v predialyzačním stádiu,
4. věk 76 let a více,
5. nedostatek údajů k určení KV rizika.

Testovanou cílovou hodnotou průměrného 24 h TK byla jednak hodnota odvozená dle současných doporučení u nemocných s vysokým a velmi vysokým KV rizikem, tedy hodnota 120/70, dále pak hodnota doporučovaná u všech hypertoniků, tedy 130/80. Data byla statisticky zpracována programem NCSS 2007 (67). Pokud měla testovaná data (proměnné) negaussovské rozdělení, byl jako charakteristika polohy použit medián a jako charakteristika variability jeho 95% meze spolehlivosti. Pokud měla proměnná gaussovské rozdělení, byl jako charakteristika polohy použit aritmetický průměr a jako charakteristika variability jeho 95% meze spolehlivosti. Typem rozdělení se pak řídil výběr statistického testu.

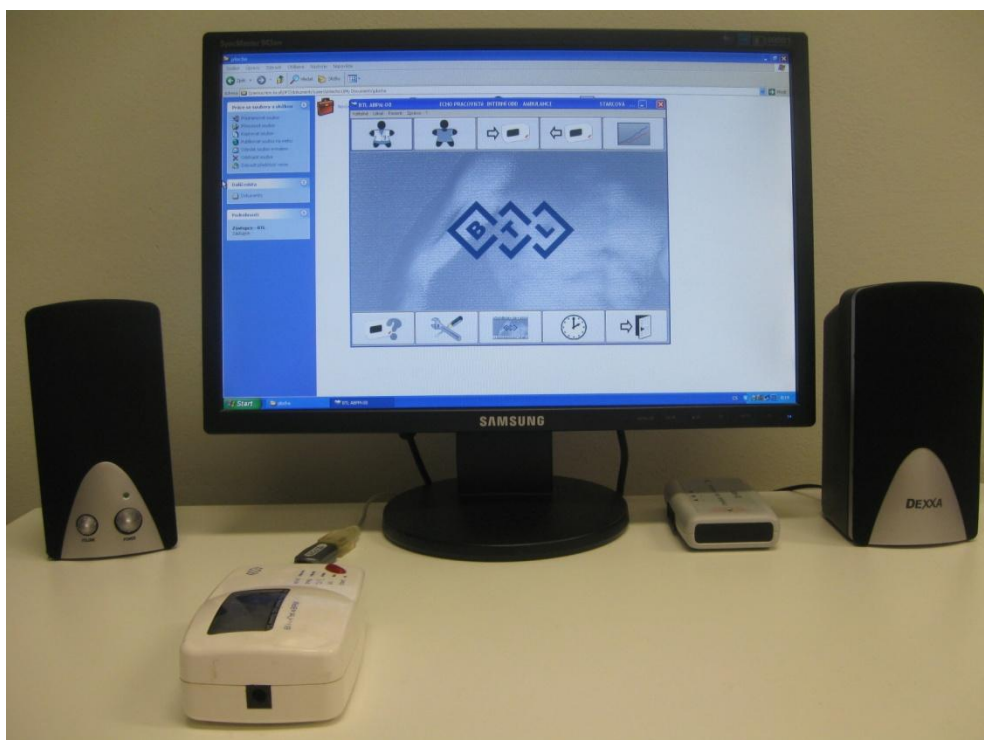
Do kohorty B byli zařazeni nemocní podle stejných zařazovacích i vyřazovacích kritérií platných pro kohortu A, navíc je dalším zařazovacím kritériem neuspokojivá korekce hypertenze, tedy kazuální TK nad 130/80.

K dalším vyřazovacím kritériím platným navíc pro kohortu B patří:

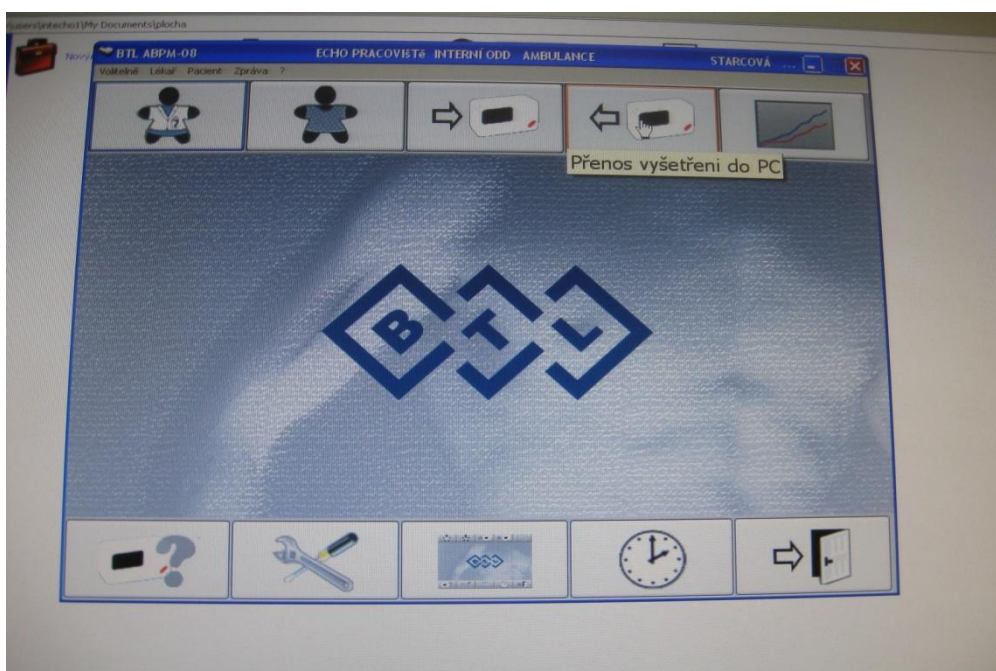
6. nemocní s akutním koronárním syndromem,
7. nemocní s akutním srdečním selháním,
8. nemocní s akutním infekčním onemocněním,
9. nespolupracující nemocní,
10. nemocní se sníženým intelektem znemožňujícím edukaci a pochopení vyšetření,
11. nemocní imobilní, odkázaní převážně na pobyt na lůžku.

Hypertonici zařazení do kohorty B byli vyšetřeni po intervenci směřující ke korekci hypertenze pomocí AMTK vstupně, poté nejméně za 3 měsíce a poté opět nejméně za další 3 měsíce. Při každém z těchto třech vyšetřeních byla u každého nemocného zjištěna aktuální medikace, každý nemocný byl vyšetřen fyzikálně a po vyhodnocení AMTK bylo stanoveno doporučení pro ošetřujícího lékaře. Každý nemocný byl s účelem a průběhem studie seznámen ústně i písemně pomocí informovaného souhlasu (viz příloha č. 1). U každého hypertonika bylo zaznamenáno jeho pohlaví, věk a důvod vysokého či velmi vysokého KV rizika, při každém vyšetření byl zaznamenán průměrný 24 h TK, průměrná SF, fenomen dipping či non-dipping a údaj, zda aktuální léčba příslušného hypertonika současným doporučením odpovídá či neodpovídá. Získaná data byla statisticky zpracována programem NCSS 2007 (67). Postup při přenášení dat z přístroje BTL – 08ABPM do počítačového programu ilustrují obrázky č. 8. A, B, C a D.

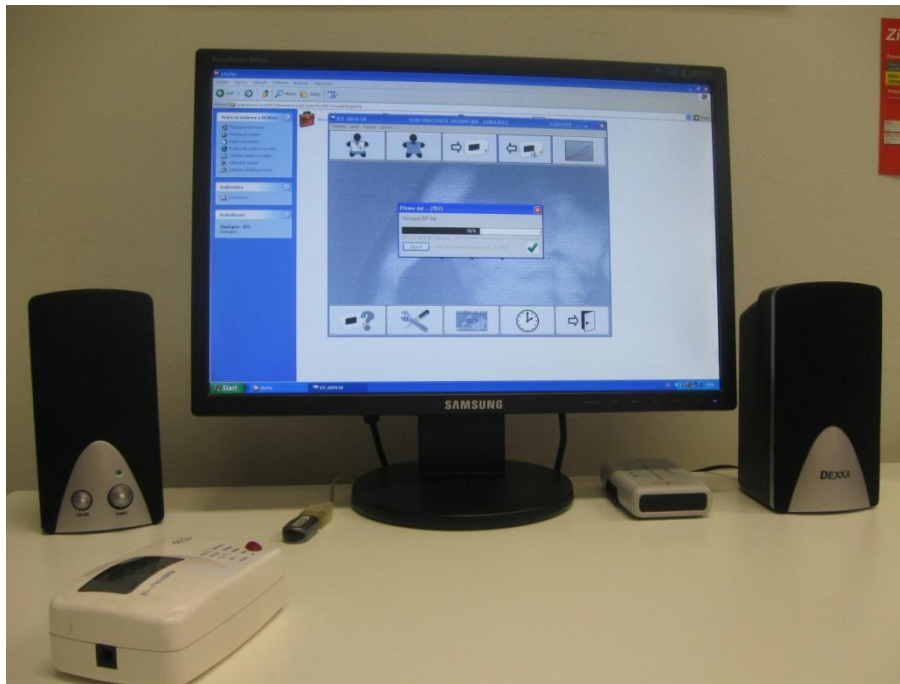
Obr. 8 A. Příprava k bezdrátovému přenosu dat z přístroje BTL – 08ABPM přes USB vstup počítače



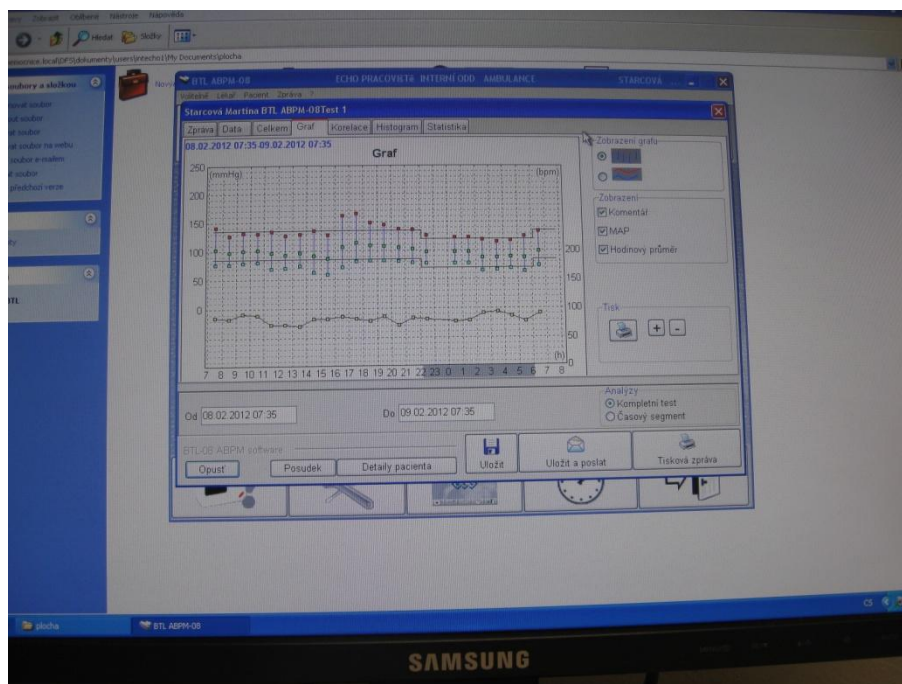
Obr. 8 B. K přenosu je dále třeba aktivovat příslušnou ikonu v počítačovém programu



Obr. 8 C. Po aktivaci příslušné ikony probíhá nahrávání dat do počítačového programu



Obr. 8 D. V programu se zobrazují nahraná data



Do kohorty C byli zařazeni hypertonici podle zařazovacích kritérií platných pro kohortu A.

Vyřazovacími kritérii pro zařazení do kohorty C je:

1. pokročilé maligní onemocnění,
2. prokázaná sekundární hypertenze, vyjma chronické renální insuficience v predialyzačním stádiu,
3. věk 76 let a více,
4. nedostatek údajů k určení KV rizika,
5. nespolupracující nemocí.

Nemocní z kohorty C byli požádáni o vyplnění dotazníku (viz příloha č. 4), poté byli edukováni a pak požádáni znovu o vyplnění téhož dotazníku. Nemocným bylo doporučeno, aby podruhé dotazník vyplňovali nejdříve večer téhož dne, kdy byli edukováni. Dotazníky jsou anonymní, pouze v 1. otázce je dotaz na pohlaví respondenta. Data z dotazníkového šetření byla statisticky zpracována jako párová úloha pro všechny nemocné, dále zvlášť pro muže a zvlášť pro ženy, dále bylo provedeno srovnání výsledků žen s výsledky mužů.

2. 2. 4. Hypotézy výzkumné práce

Ve snaze dosáhnout primárních a sekundárních cílů (hypotéz) uvedených v kap. 2. 2. 1. byly testovány jejich nulové hypotézy.

Níže uvádím nejprve **HYPOTÉZY PRIMÁRNÍCH CÍLŮ** (v závorce je uvedeno, které kohorty se uvedená hypotéza týká).

I.

Nulovou hypotézou (H_0) je, že mezi hodnotou TK u hypertoniků s vysokým a velmi vysokým KV rizikem a hodnotou TK cílovou není statisticky významný rozdíl.

Jednostrannou alternativní hypotézou (H_A) je, že hodnota TK je u hypertoniků s vysokým a velmi vysokým KV rizikem statisticky významně vyšší než hodnota cílová (kohorta A).

Použit byl Wilcoxonův znaménkový test.

II.

H₀ je, že mezi hodnotami TK u hypertoniků s neuspokojivě korigovanou hypertenzí a vysokým event. velmi vysokým KV rizikem nedojde v průběhu studie ke statisticky významnému rozdílu oproti hodnotě cílové.

H_A je, že se hodnoty TK u těchto hypertoniků při vyšetřeních provedených v průběhu času od hodnoty cílové statisticky významně liší (kohorta B).

Použit byl Wilcoxonův znaménkový test, Mannův-Whitneyův U test a Friedmanův test.

III.

H₀ je, že úroveň znalostí hypertoniků s vysokým a velmi vysokým KV rizikem o jejich chorobě a léčbě zůstane stejná.

Jednostrannou H_A je, že se tato úroveň statisticky významně zvýší (kohorta C).

Použit byl Mannův – Whitneyův U test.

Dále uvádím **HYPOTÉZY SEKUNDÁRNÍCH CÍLŮ** (v závorce je uvedeno, které kohorty se uvedená hypotéza týká).

IV.

H₀ je, že není statisticky významný rozdíl v hodnotě TK v závislosti na pohlaví.

H_A je, že rozdíl v hodnotě TK v závislosti na pohlaví statisticky významný je (kohorta A).

Použit byl Mannův-Whitneyův U test.

V.

H₀ je, že není statisticky významný rozdíl v hodnotách TK oproti hodnotám cílovým v závislosti na přítomnosti DM.

H_A je, že rozdíl v hodnotách TK oproti hodnotám cílovým v závislosti na přítomnosti DM statisticky významný je (kohorta A).

Použit byl Wilcoxonův znaménkový test.

VI.

H₀ je, že není statisticky významný rozdíl v hodnotách SF v závislosti na přítomnosti DM.

H_A je, že rozdíl v hodnotách SF v závislosti na přítomnosti DM statisticky významný je (kohorta A).

Použit byl dvouvýběrový t-test.

VII.

H₀ je, že není statisticky významný rozdíl ve výskytu fenoménu dipping v závislosti na přítomnosti DM.

H_A je, že rozdíl ve výskytu fenoménu dipping v závislosti na přítomnosti statisticky významný je (kohorta A).

Použit byl Fisherův přesný test a χ – kvadrát test korigovaný dle Yatese.

VIII.

H₀ je, že není statisticky významný rozdíl v hodnotách TK při vyšetřeních provedených v průběhu času v závislosti na pohlaví.

H_A je, že rozdíl v hodnotách TK při vyšetřeních provedených v průběhu času v závislosti na pohlaví statisticky významný je (kohorta B).

Použit byl Mannův-Whitneyův U test.

IX.

H₀ je, že není statisticky významný rozdíl ve výskytu fenoménu dipping při srovnání výsledků jednotlivých vyšetření v průběhu času.

H_A je, že rozdíl ve výskytu fenoménu dipping při srovnání výsledků jednotlivých vyšetření v průběhu času statisticky významný je (kohorta B).

Použit byl χ – kvadrát test.

X.

H₀ je, že u diabetiků (oproti ostatním hypertonikům) není statisticky významný rozdíl v hodnotách TK při vyšetřeních provedených v průběhu času.

H_A je, že rozdíl v hodnotách TK při vyšetřeních provedených v průběhu času u diabetiků oproti ostatním hypertonikům statisticky významný je.

Použit byl Mannův-Whitneyův U test.

XI.

H₀ je, že není statisticky významný rozdíl v počtu hypertoniků, jejichž farmakologická léčba odpovídá současným doporučením, při srovnání všech provedených vyšetření.

H_A je, že rozdíl v počtu hypertoniků, jejichž farmakologická léčba odpovídá současným doporučením, při srovnání provedených vyšetření statisticky významný je (kohorta B).

Použit byl χ – kvadrát test.

XII.

H₀ je, že v průběhu času se v souboru známé a potenciálně závažné LI nevyskytují.

H_A je, že v průběhu času se v souboru vyskytují i potenciálně závažné známé LI (kohorta B).

XIII.

H₀ je, že se s množstvím užívaných léků výskyt potenciálních známých LI statisticky významně nemění.

H_A je, že s množstvím užívaných léků výskyt potenciálních známých LI statisticky významně stoupá (kohorta B).

Použit byl Fisherův přesný test.

XIV.

H₀ je, že úroveň znalostí hypertoniků s vysokým a velmi vysokým KV rizikem o jejich chorobě a léčbě zůstane u obou pohlaví stejná.

H_A je, že se tato úroveň u obou pohlaví statisticky významně zvýší (kohorta C).

Použit byl Mannův-Whitneyův U test.

XV.

H₀ je, že není rozdíl v nákladech na 5 - letou antihypertenzní léčbu a na 3 hospitalizace hypertonika s vysokým či velmi vysokým KV rizikem.

H_A je, že náklady na 5 – letou antihypertenzní léčbu jsou nižší než náklady na 3 hospitalizace hypertonika s vysokým či velmi vysokým KV rizikem.

2. 3. Výsledky studie

Výsledky jsem seřadil tak, aby bylo okamžitě zřejmé, analýzou které z kohort bylo jednotlivých výsledků dosaženo.

2. 3. 1. Výsledky- kohorta A

Základní výsledky statistické analýzy (charakteristiky polohy a variability pro věk, STK a DTK) jsou uvedeny v tabulce č. 14. Dle otestování statistickým programem měly všechny proměnné s výjimkou SF negaussovské rozdělení, proto byl jako charakteristika polohy použit medián a jako charakteristika variability jeho 95% meze spolehlivosti (68, s. 191 + 94, 69). K testování rozdílu mediánů byl použit neparametrický Mannův-Whitneyův U test (70). Mediány hodnot TK v celém souboru, u mužů a u žen ve srovnání s cílovými hodnotami TK jsou znázorněny v grafu č. 1, mediány hodnot TK u všech hypertoniků s DM, u mužů s DM a u žen s DM ve srovnání s cílovými hodnotami TK znázorňuje graf č. 2.

Wilcoxonův znaménkový test prokázal (66, 68, s. 195), že hodnoty STK jsou v celém souboru statisticky významně vyšší než 120 mm Hg ($p < 0,0005$). Wilcoxonův znaménkový test též prokázal, že hodnoty DTK jsou v celém souboru statisticky významně vyšší než 70 mm Hg ($p < 0,0005$). Poté jsme přistoupili k otestování cílové hodnoty průměrného 24 h TK, která dle současných doporučení platí pro všechny hypertoniky, tedy 130/80. Hodnoty STK jsou dle Wilcoxonova znaménkového testu v celém souboru statisticky významně vyšší než 130 ($p = 0,0007$). Statisticky významně vyšší hodnota DTK než 80 mm Hg v celém souboru nalezena nebyla ($p = 1,000000$). Cílových hodnot TK platných pro hypertoniky s vysokým rizikem tedy dosaženo nebylo. Jelikož k dosažení cílové hodnoty TK platné pro všechny hypertoniky je nutné, aby bylo dosaženo jak diastolického, tak systolického cílového TK, lze uzavřít, že ani této méně přísné hodnoty dosaženo nebylo.

Tím byl splněn **primární cíl I:**

V našem souboru bylo zjištěno, že jak hodnota STK tak i hodnota DTK je u hypertoniků s vysokým a velmi vysokým KV rizikem statisticky významně vyšší ($p = 0,0007$) než hodnota cílová.

Před otestováním závislosti jednotlivých proměnných bylo potřebné otestovat, zda se jednotlivá pohlaví neliší věkem.

Ve věku obou pohlaví byl dle Mannova-Whitneyova U testu prokázán statisticky významný rozdíl ($p = 0,026$). H_0 byla proto zamítnuta ve prospěch H_A – mezi muži a ženami našeho souboru byl prokázán statisticky významný rozdíl ve věku v závislosti na pohlaví.

Dle téhož testu bylo prokázáno, že ženy kohorty A byly statisticky významně starší než muži ($p = 0,0130$), H_0 byla tedy zamítnuta ve prospěch alternativní H_A – ženy kohorty A byly statisticky významně starší než muži.

V případě STK nebyl pomocí Mannova-Whitneyova U testu prokázán statisticky významný rozdíl v závislosti na pohlaví ($p = 0,17$), a nulová hypotéza nemohla být proto odmítnuta. V případě DTK však ano ($p < 0,0005$).

Tím byl splněn **sekundární cíl IV:** *U žen sice nebyl zjištěn významný rozdíl v hodnotě STK, oproti mužům však byla zjištěna statisticky významně nižší ($p < 0,0005$) hodnota DTK.*

Dle Wilcoxonova znaménkového testu byl STK oproti hodnotě 120 mm Hg u obou pohlaví statisticky významně vyšší ($p < 0,0005$).

Hodnota STK však u žen na rozdíl od mužů statisticky významně vyšší než hodnota 130 mm Hg nebyla ($p = 0,0892$), a to u žen s DM i bez DM ($p \geq 0,0524$).

U žen také na rozdíl od mužů nebyla dle Wilcoxonova znaménkového testu hodnota DTK statisticky významně vyšší než hodnota 70 mm Hg bez ohledu na to, zda šlo o ženy s DM či bez DM ($p \geq 0,2517$).

Hodnoty STK jsou dle Wilcoxonova znaménkového testu statisticky významně vyšší než 120 mm Hg u hypertoniků s DM i bez DM ($p < 0,0005$), *hodnoty STK jsou statisticky významně vyšší než 130 mm Hg u hypertoniků s DM ($p < 0,0005$), ne však u hypertoniků bez DM ($p = 0,1027$)*. Hodnoty DTK jsou dle téhož testu významně vyšší než 70 mm Hg u hypertoniků s DM i bez DM ($p < 0,0005$), tyto hodnoty jsou však jak u hypertoniků s DM, tak u hypertoniků bez DM statisticky významně nižší než hodnota 80 mm Hg ($p < 0,0005$).

Tím bylo dosaženo **sekundárního cíle V:**

U diabetiků jsou hodnoty STK významně ($p < 0,0005$) vyšší než u nediabetiků.

Charakteristiky polohy a variability pro srdeční frekvenci v kohortě A shrnuje tabulka č. 15.

Dle dvouvýběrového t-testu statisticky významný rozdíl v srdeční frekvenci (SF) mezi hypertoniky s DM a bez DM nalezen byl ($p = 0,0012$). SF byl u diabetiků statisticky významně vyšší ($p = 0,0058$).

Tím bylo dosaženo **sekundárního cíle VI:**

V našem souboru byla u diabetiků zjištěna statisticky významně ($p = 0,0012$) vyšší hodnota srdeční frekvence.

Výskyt fenoménu dipping v celém souboru, u mužů, u žen, u hypertoniků s DM a u žen a mužů s DM shrnuje graf č. 3. Fenomén dipping byl zaznamenán u 47 % nemocných z celé kohorty A.

Dle oboustranného Fisherova přesného testu a χ^2 – kvadrát testu korigovaného dle Yatese statisticky významný rozdíl ve výskytu fenoménu dipping u hypertoniků bez DM oproti hypertonikům s DM prokázán nebyl ($p \geq 0,6056$) (64, s. 298 + 346, 66).

Tím bylo dosaženo **sekundárního cíle VII:**

V našem souboru nebylo možno odmítnout nulovou hypotézu: rozdíl ve výskytu fenoménu dipping v závislosti na přítomnosti DM prokazatelný nebyl ($p \geq 0,6056$).

Tab. 14. Charakteristiky polohy a variability pro věk, STK a DTK v kohortě A

	Celý soubor			Muži			Ženy		
	Věk	STK	DTK	Věk	STK	DTK	Věk	STK	DTK
Medián	63	133	74	61	135	76	65	132	71
95% DMS	61	131	71	59	131	74	63	129	69
95% HMS	65	136	76	63	138	77	67	136	74

Legenda k tab. 14:

Věk – roky, STK, DTK – průměrný 24 h STK a průměrný 24 h DTK v mm Hg, 95%

DMS – 95% dolní mez spolehlivosti, 95% HMS – 95% horní mez spolehlivosti

Tab. 15. Charakteristiky polohy a variability pro SF

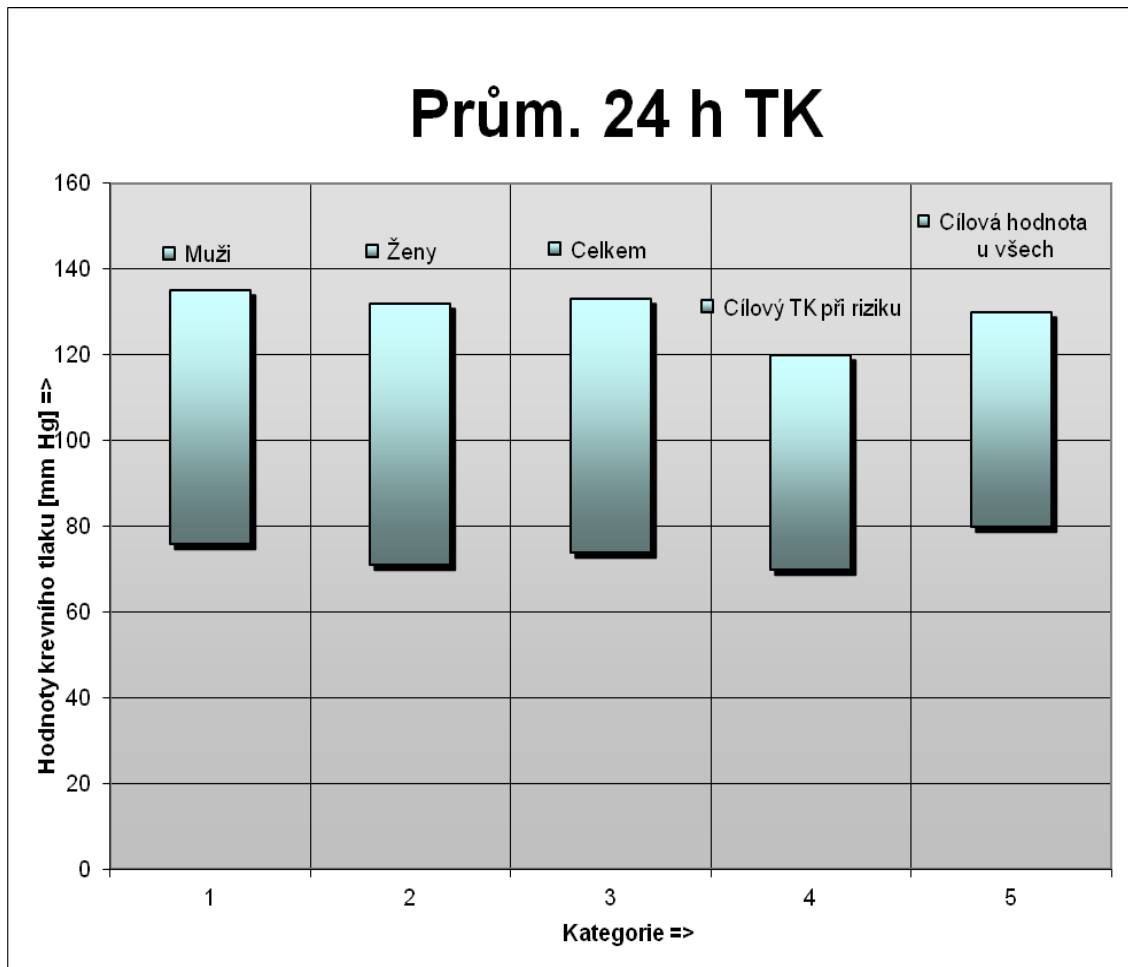
	Celkem	DM+	DM-
\bar{x} či \tilde{x}	$\bar{x} = 71$	$\bar{x} = 73$	$\tilde{x} = 67$
95% DMS	67	70	65
95% HMS	72	75	70

Legenda k tab. 15:

\bar{x} = aritmetický průměr, \tilde{x} = medián, DM+: diabetici, DM-: nediabetici, 95% DMS –

95% dolní mez spolehlivosti, 95% HMS – 95% horní mez spolehlivosti

Graf 1. Hodnoty průměrných 24 h TK v celé kohortě A, u žen a u mužů ve srovnání s hodnotami doporučenými

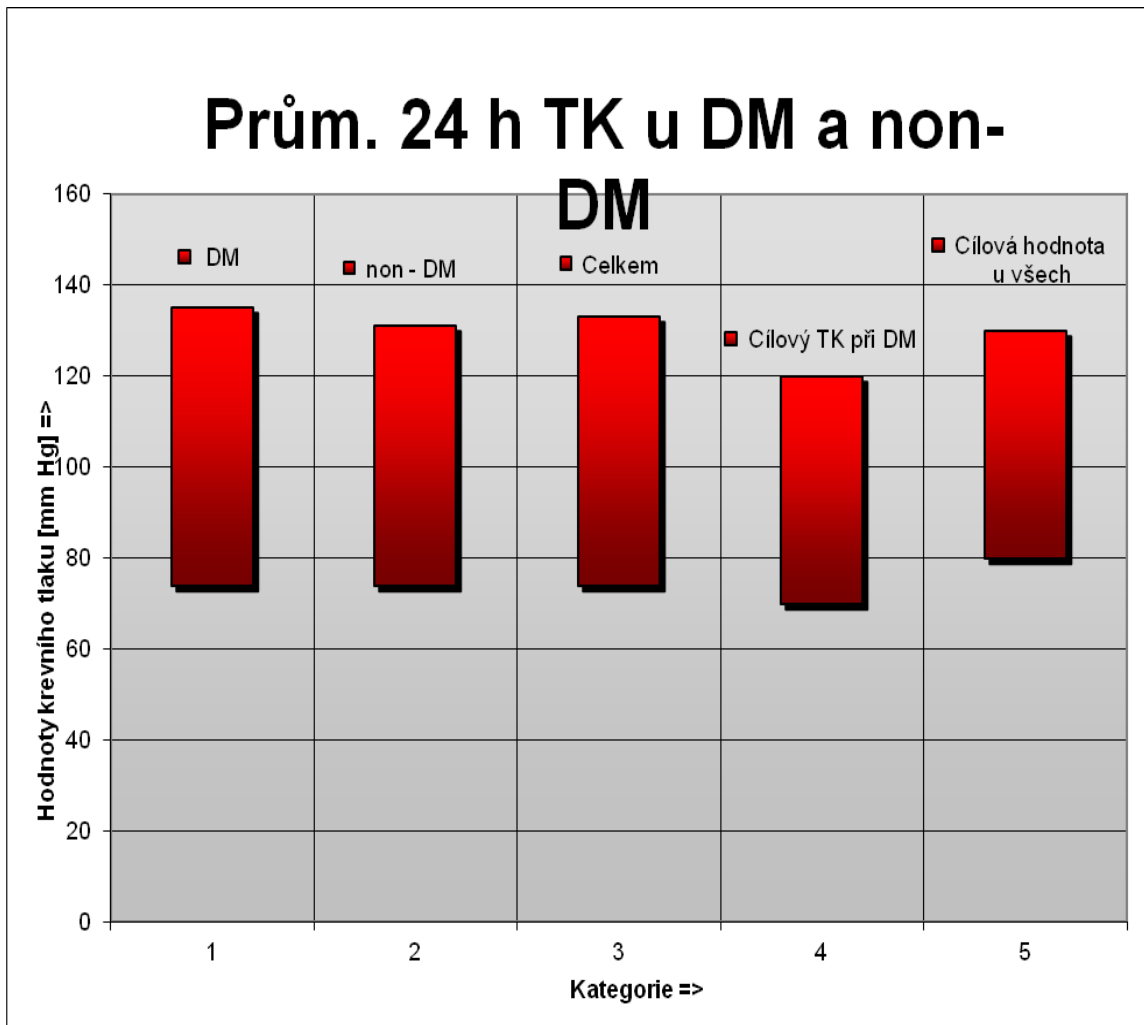


Legenda ke grafu 1.

Cílový TK při riziku = cílová hodnota průměrného 24 h TK odvozená dle současných doporučení u hypertoniků s vysokým a velmi vysokým KV rizikem

Cílová hodnota u všech = cílová hodnota průměrného 24 h TK doporučovaná dle současných doporučení u všech hypertoniků (zpracováno podle - 71).

Graf 2. Hodnoty průměrných 24 h TK v celé kohortě A, u diabetiků a nediatetiků ve srovnání s hodnotami doporučenými



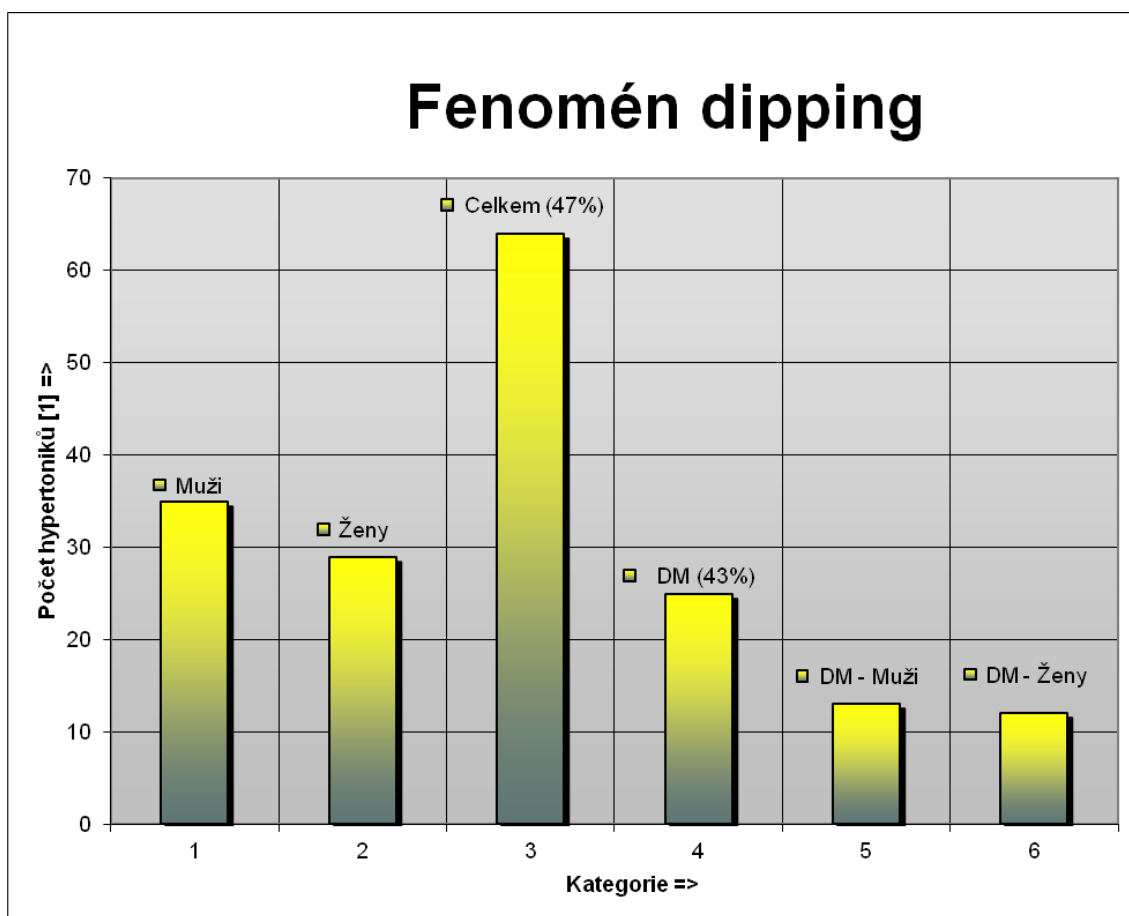
Legenda ke grafu 2.

Cílový TK při DM = cílová hodnota průměrného 24 h TK odvozená dle současných doporučení u hypertoniků s DM

Cílová hodnota u všech = cílová hodnota průměrného 24 h TK doporučovaná dle současných doporučení u všech hypertoniků

(zpracováno podle – 71).

Graf 3. Výskyt fenoménu dipping u mužů, u žen, v celé kohortě A, u diabetiků, u diabetiků - mužů a diabetiček – žen



Legenda ke grafu 3.:

Celkem (47 %) = u 47 % z celku, tedy ze 137 hypertoniků, se vyskytl fenomén dipping.
 DM (43 %) = u 43 % diabetiků ze všech diabetiků v souboru, tedy z 58, se vyskytl fenomén dipping (zpracováno podle – 71).

2. 3. 2. Výsledky - kohorta B

Získané hodnoty průměrných 24 h TK (STK i DTK) a jejich charakteristiky polohy a variability ve všech 3 vyšetřeních shrnuje tabulka č. 16. Dle otestování statistickým programem měly proměnné STK i DTK negaussovské rozdělení, proto byl jako charakteristika polohy použit medián a jako charakteristika variability jeho 95% meze spolehlivosti (68, s. 191 + 94, 69). Mediány získaných hodnot průměrných 24 h TK jsou znázorněny v grafu č. 4, s cílovými hodnotami TK jsou porovnány v grafu č. 5.

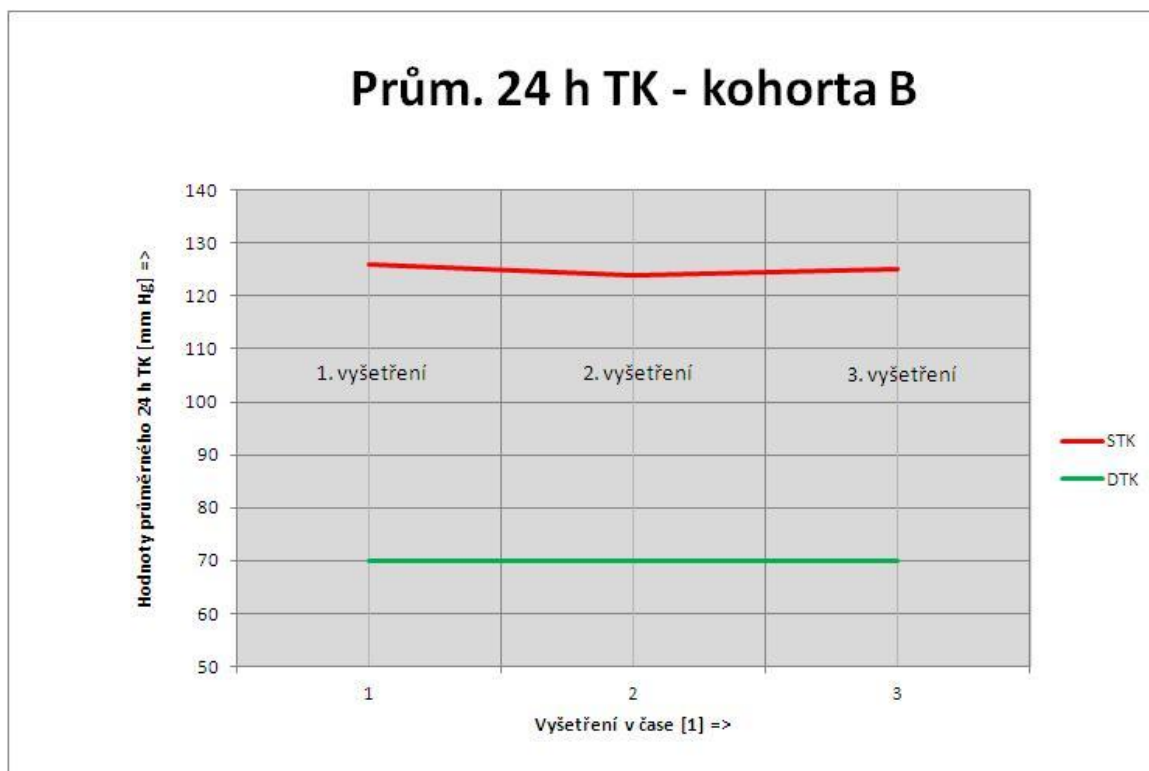
Tab. 16. Charakteristiky polohy a variability pro STK a DTK

	STK1	DTK1	STK2	DTK2	STK3	DTK3
Medián	126	69	124	69	124	69
95% DMS	120	67	120	66	120	67
95% HMS	135	75	131	73	132	75

Legenda k tab. 16:

STK1, 2, 3, DTK1, 2, 3 – průměrný 24 h STK a prům. 24 h DTK v mm Hg při 1., resp. při 2., resp. při 3. AMTK, 95% DMS – 95% dolní mez spolehlivosti, 95% HMS – 95% horní mez spolehlivosti

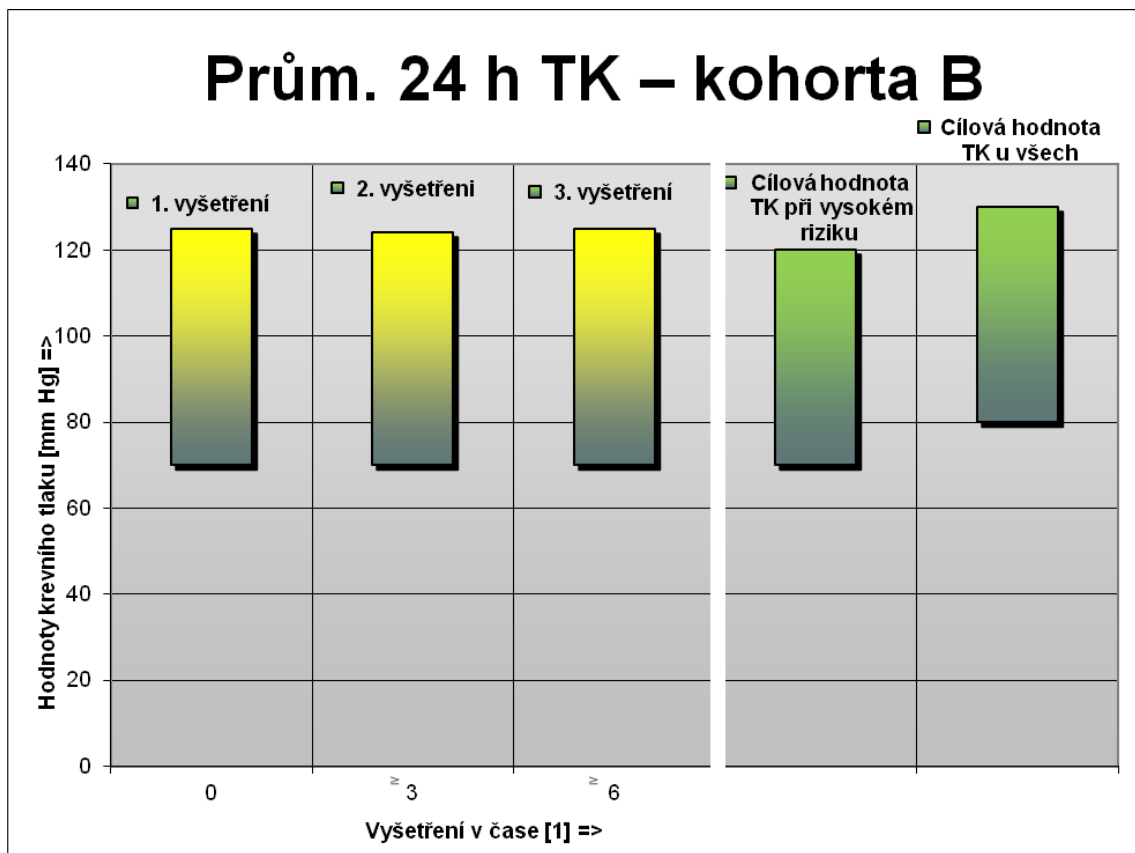
Graf 4. Mediány průměrných hodnot TK při všech vyšetřeních v kohortě B – spojnicový graf



Legenda ke grafu 4:

1. vyšetření – 1. AMTK provedeno v čase 0
2. vyšetření – 2. AMTK provedeno nejméně za 3 měsíce
3. vyšetření – 3. AMTK provedeno nejméně za další 3 měsíce

Graf 5. Mediány průměrných hodnot TK při všech vyšetřeních v kohortě B ve srovnání s hodnotami doporučenými - sloupcový graf



Legenda ke grafu 5:

1. vyšetření – 1. AMTK provedeno v čase 0
2. vyšetření – 2. AMTK provedeno nejméně za 3 měsíce
3. vyšetření – 3. AMTK provedeno nejméně za další 3 měsíce

Wilcoxonův znaménkový test prokázal, že mediány hodnot STK jsou ve všech třech vyšetřeních statisticky významně vyšší než 120 mm Hg ($p \leq 0,006$). Dle Wilcoxonova znaménkového testu se mediány hodnot DTK od hodnoty 70 mm Hg statisticky významně nelišily ($p \geq 0,3247$). Poté bylo přistoupeno k otestování cílové systolické hodnoty průměrného 24 h TK, která dle současných doporučení platí pro všechny hypertoniky, tedy 130 mm Hg. Cílová diastolická hodnota průměrného 24 h TK 80 mm Hg testována nebyla, neboť výsledek testování hodnoty 70 mm Hg již prokázal, že tato hodnota je ve všech třech vyšetřeních statisticky významně nižší než 80 mm Hg. Hodnoty STK se v žádném ze třech vyšetření od hodnoty 130 mm Hg statisticky významně nelišily ($p \geq 0,1060$).

Dále bylo přistoupeno ke srovnání hodnoty průměrného 24 h TK kohorty A s kohortou B při posledním, 3. vyšetření, tyto hodnoty jsou zaznamenány v tabulce č. 17. Vzhledem k negaussovskému rozložení proměnných obou souborů byl opět použit neparametrický Mannův-Whitneyův U test.

Tab. 17. Hodnoty průměrného 24 h TK kohorty A ve srovnání s průměrným 24 h TK kohorty B při 3. Vyšetření

	Kohorta A		Kohorta B	
	STK	DTK	STK3	DTK3
Medián	133	74	124,5	70
95% DMS	131	71	120	67
95% HMS	136	76	132	75

Legenda k tab. 17:

STK, DTK – průměrný 24 h STK a průměrný 24 h DTK v mm Hg v kohortě A, STK3, DTK3 – průměrný 24 h STK a průměrný 24 h DTK v mm Hg v kohortě B při 3. AMTK, 95% DMS – 95% dolní mez spolehlivosti, 95% HMS – 95% horní mez spolehlivosti

Hodnota STK kohorty A se dle Mannova-Whitneyova U testu statisticky významně lišila od hodnoty STK kohorty B při 3. vyšetření ($p = 0,0177$), byla statisticky významně vyšší ($p = 0,008856$). Hodnota DTK kohorty A se dle Mannova-Whitneyova U testu od hodnoty DTK kohorty B při 3. vyšetření statisticky významně nelišila ($p = 0,0680$).

Hodnoty STK i DTK při všech měřeních kohorty B byly otestovány též Friedmanovým testem (64, s. 360 + 367). Hodnoty prům. 24 h STK při 1., 2. a 3. vyšetření se dle Friedmanova testu statisticky významně nelišily ($p = 0,703$), ani hodnoty prům. 24 h DTK při 1., 2. a 3. vyšetření dle téhož testu nevykazovaly statisticky významný rozdíl ($p = 0,476$).

Těmito testy bylo dosaženo **primárního cíle II:**

Hodnota STK je u hypertoniků kohorty B v každém z provedených měření statisticky významně ($p \leq 0,006$) vyšší než hodnota cílová.

Před otestováním hodnot TK v závislosti na pohlaví byl otestován věk hypertoniků v kohortě B v závislosti na pohlaví (charakteristiky polohy a variability jsou uvedeny v tabulce 18). Za tímto účelem byl vzhledem k negausovskému rozložení dat použit Mannův-Whitneyův U test, statisticky významný rozdíl ve věku v závislosti na pohlaví nalezen nebyl ($p = 0,05$). Hodnoty TK u jednotlivých pohlaví jsou uvedeny v tabulkách 19 A + B, znázorněny jsou v grafu 6. Vzhledem k negausovskému rozložení všech dat (STK i DTK při 1., 2. i 3. vyšetření) byl k otestování statistické významnosti rozdílu těchto hodnot použit Mannův-Whitneyův U test. Hodnoty STK při 1., 2. i 3. vyšetření v závislosti na pohlaví nedosáhl zjištěný rozdíl statistické významnosti ($p \geq 0,0516$), hodnoty DTK při 1., 2. a 3. vyšetření v závislosti na pohlaví však statisticky významně odlišné jsou ($p \leq 0,0157$), hodnoty DTK jsou u žen nižší ($p \leq 0,0078$).

Tím bylo dosaženo **sekundárního cíle VIII:**

Při srovnání hodnot STK a DTK u mužů a u žen v průběhu času byly u mužů zjištěny vyšší hodnoty. Rozdíl dosáhl statistické významnosti ($p \leq 0,0157$) u DTK ve všech třech měřeních.

Tab. 18. Věkové složení kohorty B

	Celkem	Muži	Ženy
Medián	65	62	65
95% DMS	60	54	60
95% HMS	67	67	70

Legenda k tab. 18:

95% DMS – 95% dolní mez spolehlivosti, 95% HMS – 95% horní mez spolehlivosti

Tab. 19 A. Hodnoty TK u mužů kohorty B

	STK1	DTK1	STK2	DTK2	STK3	DTK3
\tilde{x}	129	75	130	72	132	75
95% DMS	122	71	121	69	122	72
95% HMS	136	77	132	76	139	77

Legenda k tab. 19 A:

\tilde{x} - medián, STK1, 2, 3, DTK1, 2, 3 – průměrný 24 h STK a průměrný 24 h DTK v mm Hg při 1., resp. při 2., resp. při 3. AMTK, 95% DMS – 95% dolní mez spolehlivosti, 95% HMS – 95% horní mez spolehlivosti

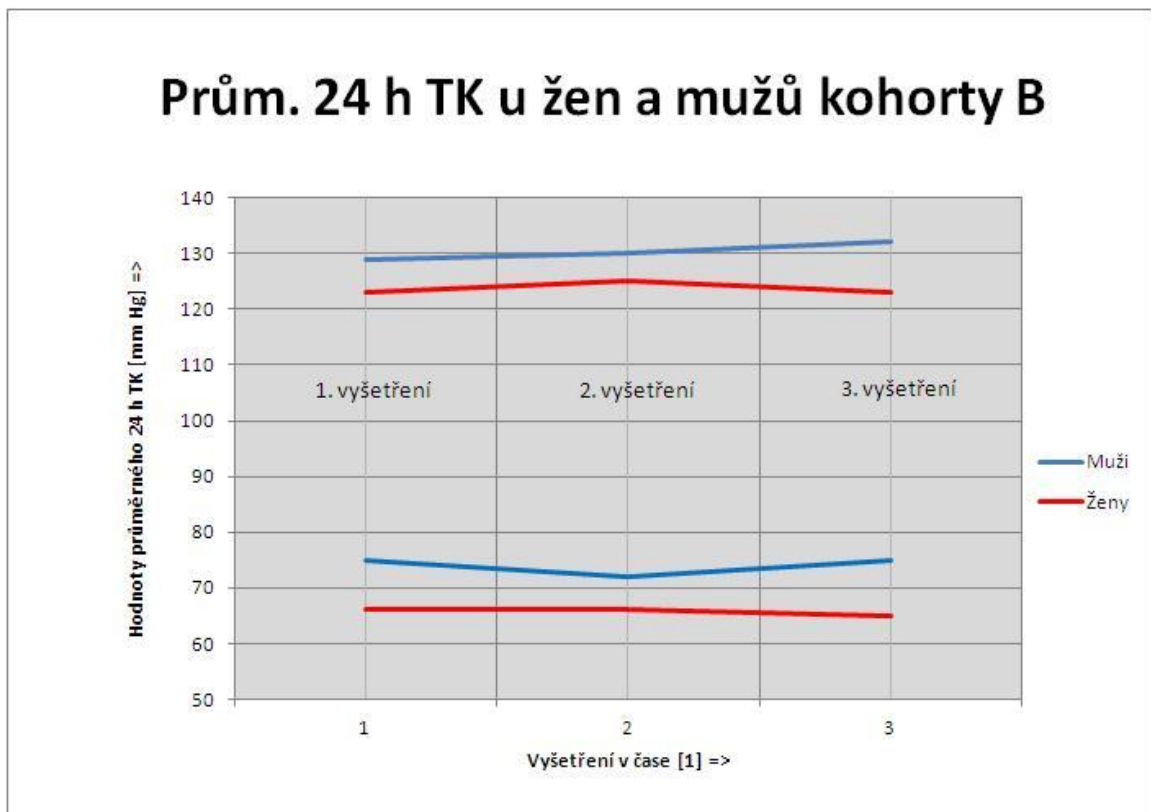
Tab. 19 B. Hodnoty TK u žen kohorty B

	STK1	DTK1	STK2	DTK2	STK3	DTK3
\tilde{x}	123	66	121	66	122	65
95% DMS	117	64	116	63	117	62
95% HMS	139	69	129	71	128	69

Legenda k tab. 19 B:

\tilde{x} - medián, STK1, 2, 3, DTK1, 2, 3 – průměrný 24 h STK a průměrný 24 h DTK v mm Hg při 1., resp. při 2., resp. při 3. AMTK, 95% DMS – 95% dolní mez spolehlivosti, 95% HMS – 95% horní mez spolehlivosti

Graf 6. Mediány hodnot průměrných hodnot TK při všech vyšetřeních u žen a mužů v kohortě B – spojnicový graf



Legenda ke grafu 6:

1. vyšetření – 1. AMTK provedeno v čase 0
2. vyšetření – 2. AMTK provedeno nejméně za 3 měsíce
3. vyšetření – 3. AMTK provedeno nejméně za další 3 měsíce

Počty nemocných, jejichž léčba odpovídala při 1., 2. a 3. vyšetření současným doporučením, a počet nemocných s fenoménem dipping při 1., 2. a 3. vyšetření shrnuje tabulka č. 20.

Tab. 20. Léčba odpovídající doporučením

	1. vyš.	2. vyš.	3. vyš.
Počet – léčba+	5	11	14
Dipping+	20	22	18

Legenda k tab. 20:

1. vyš, 2. vyš., 3. vyš. – 1., resp. 2., resp. 3. vyšetření. Počet – léčba+: počet nemocných, u kterých léčba současným doporučením odpovídala. Dipping+: počet nemocných s fenoménem dipping.

Ke zjištění, zda je změna ve výskytu fenoménu dipping ve srovnání všech vyšetření statisticky významná, byl užit χ – kvadrát test, pomocí kterého byla otestována statistická významnost rozdílu mezi 1. a 2. vyšetřením, dále mezi 2. a 3. vyšetřením (68, s. 298). Statisticky významná změna ve výskytu fenoménu dipping nalezena nebyla ($p = 0,5547$, resp. $0,2831$).

Tím bylo dosaženo **sekundárního cíle IX:**

V našem souboru nebylo možno odmítnout nulovou hypotézu: nebyl zjištěn významný rozdíl ($p \geq 0,2831$.) ve výskytu fenoménu dipping v průběhu sledování nemocných.

Kohorta B zahrnovala též 14 hypertoniků s DM (viz tab. 13). V tabulce č. 21 A + B jsou uvedeny hodnoty STK a DTK ve všech vyšetřeních v závislosti na přítomnosti či nepřítomnosti DM. Graficky jsou hodnoty TK u diabetiků a nediabetiků znázorněny v grafu 7. Hodnoty STK i DTK ve všech vyšetřeních byly jako proměnné rozloženy negaussovsky, proto byly k otestování použity testy neparametrické (68, s. 191 + 94-94, 69). Statisticky významný rozdíl v závislosti na přítomnosti DM byl nalezen v případě STK při 1. + 2. vyšetření ($p = 0,0387$, resp. $0,0478$), ne již při 3. ($p = 0,195$). Statisticky významné rozdíly DTK při 1., 2. a 3 vyšetření v závislosti na přítomnosti DM nalezeny nebyly ($p \geq 0,1766$).

Tím bylo dosaženo **sekundárního cíle X:**

Při měřeních provedených v průběhu času byl v prvních dvou měřeních zjištěn u diabetiků statisticky významně vyšší ($p \geq 0,0387$) STK než u nediabetiků.

Tab. 21. A. Hodnoty získané u hypertoniků s DM

	STK1	DTK1	STK2	DTK2	STK3	DTK3
	\tilde{x}	\tilde{x}	\tilde{x}	\tilde{x}	\tilde{x}	\tilde{x}
\tilde{x}	136,5	75,5	130,5	71	130,5	73
95% DMS	120	66	120	63	117	59
95% HMS	143	77	145	78	143	77

Legenda l tab. 21 A:

\tilde{x} - medián, STK1, 2, 3, DTK1, 2, 3 – průměrný 24 h STK a průměrný 24 h DTK v mm Hg při 1., resp. při 2., resp. při 3. AMTK, 95% DMS – 95% dolní mez spolehlivosti, 95% HMS – 95% horní mez spolehlivosti

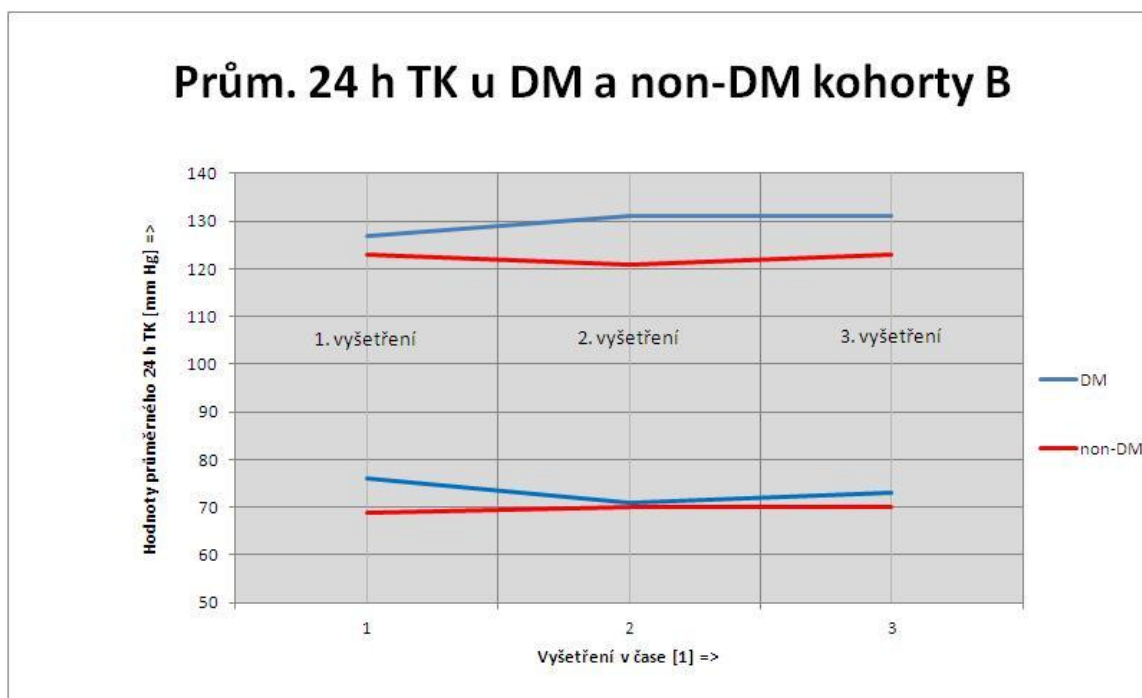
Tab. 21. B. Hodnoty získané u hypertoniků bez DM

	STK1	DTK1	STK2	DTK2	STK3	DTK3
	\tilde{x}	\tilde{x}	\tilde{x}	\tilde{x}	\tilde{x}	\tilde{x}
\tilde{x}	123	69	121	70	123	70
95% DMS	118	65	117	64	119	67
95% HMS	134	75	127	72	132	75

Legenda l tab. 21 B:

\tilde{x} - medián, STK1, 2, 3, DTK1, 2, 3 - průměrný 24 h STK a průměrný 24 h DTK v mm Hg při 1., resp. při 2., resp. při 3. AMTK, 95% DMS - 95% dolní mez spolehlivosti, 95% HMS - 95% horní mez spolehlivosti

Graf č. 7. Mediány hodnot průměrných hodnot TK při všech vyšetřeních u hypertoniků s DM a bez DM v kohortě B – spojnicový graf



Legenda ke grafu 7:

1. vyšetření – 1. AMTK provedeno v čase 0
2. vyšetření – 2. AMTK provedeno nejméně za 3 měsíce
3. vyšetření – 3. AMTK provedeno nejméně za další 3 měsíce

Ke zjištění, zda došlo k statisticky významné změně v počtu nemocných, jejichž léčba odpovídala současným doporučením, byl užit χ^2 - kvadrát test, pomocí kterého byla otestována statistická významnost rozdílu mezi 1. a 2. vyšetřením, dále mezi 2. a 3. vyšetřením (počty nemocných, u kterých léčba při jednotlivých vyšetřeních odpovídala současným doporučením, udává tab. č. 20 uvedená výše). Tento test statistickou významnost ve změně léčby ve prospěch léčby odpovídající současným doporučením neprokázal ($p = 0,9865$, resp. $0,9196$).

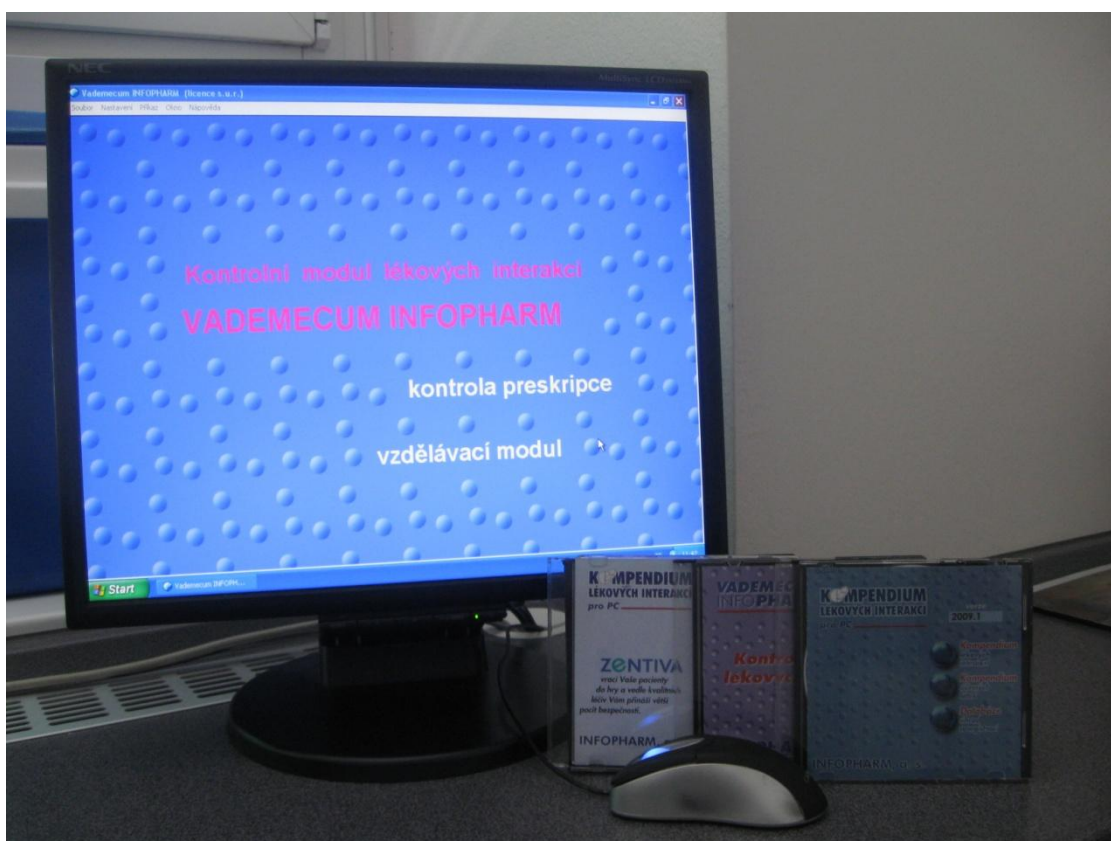
Tím byl splněn **sekundární cíl XI**:

Nulovou hypotézu nebylo v našem souboru možno odmítnout: V průběhu léčby nedošlo ke zvýšení ($p \geq 0,9196$) počtu nemocných, jejichž léčba odpovídala současným doporučením.

V kohortě B byly pomocí programu Compendium Infopharm společnosti Infopharm, a. s. (10 - viz obr. č. 9) zjištěny potenciální známé LI, které se vyskytly v medikaci nemocných po celou dobu sledování. Tyto interakce shrnuje tabulka č. 22, tak byl splněn **sekundární cíl XII**:

V průběhu času se v souboru vyskytují i potenciálně závažné známé LI.

Obr. 9. Program Compendium Infopharm – aktuální verze v počítači, CD s předchozími verzemi tohoto programu umístěny na stole před monitorem



Tab. 22.

Významnost lékové interakce	Počet v souboru	Konkrétní interakce
1	9	Aliskiren + metformin 1x Glimepirid + warfarin

		<p>Metoprolol + ASA</p> <p>Metoprolol + ranitidin</p> <p>Omeprazol + prednison</p> <p>Omeprazol + teofylin 2x</p> <p>Teofylin + cetirizin</p> <p>Warfarin + furosemid</p>
2	27	<p>Allopurinol + karbamazepin</p> <p>Analog inzulínu + ASA 1x</p> <p>ASA + ACE-i 9x</p> <p>ASA + ginkgo 2x</p> <p>Atorvastatin + aliskiren</p> <p>Fenytoin + ranitidin</p> <p>Furosemid + ramipril 2x</p> <p>Furosemid + teofylin 2x</p> <p>Karbamazepin + levetiracetam</p> <p>Omeprazol +disulfiram</p> <p>Paracetamol + ASA</p> <p>Spirolakton + ASA 3x</p> <p>Spirolakton + warfarin</p> <p>Verapamil + teofylin</p>
3	27	<p>Amlodipin + karbamazepin</p> <p>ASA + diklofenak</p> <p>ASA + ibuprofen</p> <p>ASA + verapamil 2x</p> <p>Atorvastatin + ezetimib</p> <p>Clopidogrel + ASA</p> <p>Disulfiram + teofylin</p> <p>Fenytoin + amlodipin</p>

		Furosemid + ASA 5x Hydrochlorothiazid + karbamazepin Kalium šetřící diuretika + ACE-i: 8x Kalium chloratum + losartan Ramipril + diklofenak Warfarin + metformin Warfarin + rosuvastatin
4	7	Lovastatin + fenofibrát Verapamil + atorvastatin 4x Warfarin+ kortikoid 2x
5	0	

Legenda k tab. č. 22:

Analog inzulínu – Insulinum aspartum (Novomix), Insulinum glulisinum (Apidra)

ASA – Acidum acetylosalicylicum

Kortikoid – prednisonum, metylprednisolon

ACE-i – perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril

Kalium šetřící diuretika – spironolakton, amilorid

Tabulka č. 23 ukazuje výskyt LI v závislosti na počtu léků v chronické medikaci nemocných kohorty B.

Tab. č. 23. Výskyt lékových interakcí v závislosti na počtu léků v chronické medikaci

	I	II	III	Celkem
Počet nemocných	11	17	6	34
Počet lékových interakcí	9	39	22	70

Legenda k tab. 23:

I – nemocní užívající v chronické medikaci 0 - 5 léků

II – nemocní užívající v chronické medikaci 6 - 10 léků

III – nemocní užívající v chronické medikaci 11 - 15 léků

Počet LI – počet potenciálních lékových interakcí, které byly u nemocného zaznamenány

Aby mohlo být Fisherovým přesným testem otestováno, zda se riziko výskytu LI zvyšuje s počtem pravidelně užívaných léků, byla zjednodušením tabulky č. 23 vytvořena tabulka č. 24. V tab. č. 24 je zaznamenáno pouze, u kolika nemocných z jednotlivých kategorií se vyskytla alespoň jedna LI a u kolika nemocných se nevyskytla žádná LI.

Tab. 24. Výskyt lékových interakcí („bud“ - anebo“) v závislosti na počtu léků v chronické medikaci

	I	II	III	Celkem
LI+	6	14	6	26
LI-	5	3	0	8
Celkem	11	17	6	34

Legenda k tab. 24:

LI+ - počet nemocných, u kterých se vyskytla alespoň 1 léková interakce

LI- - počet nemocných, u kterých se žádná léková interakce nevyskytla

- I – nemocní užívající v chronické medikaci 0 - 5 léků
- II – nemocní užívající v chronické medikaci 6 - 10 léků
- III – nemocní užívající v chronické medikaci 11 - 15 léků

Fisherův přesný test statisticky významnou souvislost mezi výskytem LI a počtem léků v chronické medikaci neprokázal ($p = 0,121$)

Aby mohla být při otestování případné závislosti výskytu LI na počtu užívaných léků zohledněna i četnost výskytu LI, byla vytvořena tabulka č. 25. Pomocí přesného Fisherova testu byly otestovány četnosti v kategorii II a III, statisticky významný rozdíl ve výskytu LI v závislosti na počtu léků v chronické medikaci nalezen nebyl ($p = 0,539$).

Tak byl splněn **sekundární cíl XIII:**

H₀ nebylo možno odmítnout. V závislosti na počtu užívaných léků nedošlo prokazatelně ($p = 0,121$, resp. $0,539$) k vyššímu výskytu známých LI.

Tab. 25.

Kategorie I		Kategorie II		Kategorie III	
počet	četnost	počet	četnost	počet	četnost
1	4	1	5	1	1
2	1	2	2	2	1
3	1	3	2	3	0
		4	2	4	2
		5	2	5	1
		6	1	6	1

Legenda k tab. 25:

Kategorie I – nemocní užívající v chronické medikaci 0 - 5 léků

Kategorie II – nemocní užívající v chronické medikaci 6 - 10 léků

Kategorie III – nemocní užívající v chronické medikaci 11 - 15 léků

2. 3. 3. Výsledky- kohorta C

Vzhledem k negaussovskému rozložení počtů dosažených bodů byl jako charakteristika polohy použit medián a jako charakteristika variability jeho 95% meze spolehlivosti. Výsledky dotazníkového šetření v rámci kohorty C jsou obsaženy v tabulce č. 26 a v grafu č. 8.

Tab. č. 26.

	Celkem 1	Celkem 2	Ženy 1	Ženy 2	Muži 1	Muži 2
Medián	14	16	14	17	14	16
95% DMS	13	15	13	14	13	14
95% HMS	15	17	15	17	16	17

Legenda k tab. 26:

Celkem 1, 2 – všichni respondenti vyplňující dotazník před edukací (1), resp. po edukaci (2)

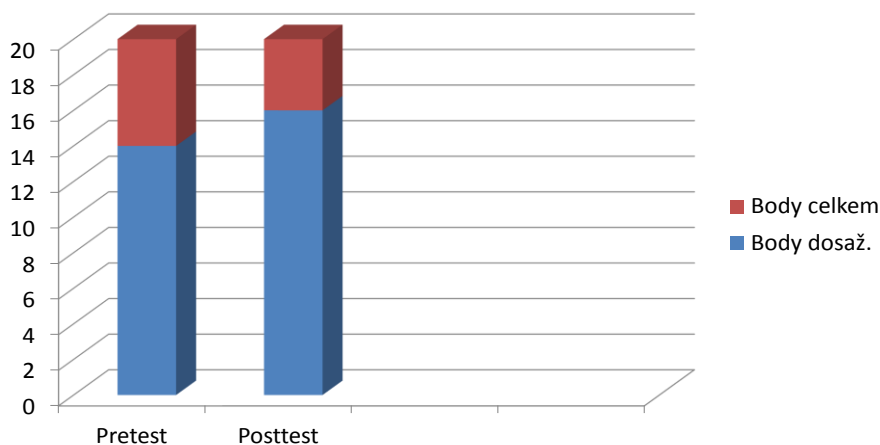
Ženy 1, 2 – respondentky – ženy vyplňující dotazník před edukací (1), resp. po edukaci (2)

Muži 1, 2 – respondenti – muži vyplňující dotazník před edukací (1), resp. po edukaci (2)

Medián – medián získaných bodů

95% DMS – 95% horní mez spolehlivosti, 95% HMS – 95% horní mez spolehlivosti

Dotazníkové šetření



Legenda ke grafu 8:

Body celkem – počet možných dosažených bodů = 20

Body dosaž. – medián dosaženého počtu bodů = 14 v pretestu, resp. 16 v posttestu

Mannův-Whitneyův U test prokázal, že rozdíl mediánů získaných bodů před a po edukaci byl statisticky významný, bodů dosažených po edukaci bylo statisticky významně více ($p = 0,0006$) - předpokladem při jednostranné alternativní hypotéze bylo, že rozdíl bodů bude záporný.

Tak byl splněn **primární cíl III:**

Úroveň znalostí o chorobě a léčbě se u hypertoniků s vysokým a velmi vysokým KV rizikem v průběhu léčby statisticky významně ($p = 0,0006$) zvýšila.

Mannův-Whitneyův U test prokázal, že i u mužů byl rozdíl mediánů získaných bodů před a po edukaci statisticky významný, bodů dosažených po edukaci bylo i u mužů statisticky významně více ($p = 0,0298$). Tentýž test prokázal, že i u žen byl rozdíl mediánů získaných bodů před a po edukaci statisticky významný, i u žen bylo bodů dosažených po edukaci statisticky významně více ($p = 0,0038$). Při porovnání mediánů

bodů dosažených při pretestu i posttestu nebyl mezi muži a ženami nebyl pomocí Mannova-Whitneyova U testu nalezen statisticky významný rozdíl ($p = 0,7652$, resp. $0,2728$).

Tak byl splněn **sekundární cíl XIV**:

Úroveň znalostí o jejich chorobě a léčbě se u hypertoniků s vysokým a velmi vysokým KV rizikem významně ($p \leq 0,0298$) zvýšila u obou pohlaví.

XV. sekundárním cílem bylo zjistit finanční náročnost antihypertenzní léčby v současné době a provést analýzu poměru nákladů a přínosů (cost-benefit analysis, CBA) (49, s. 111). Průměrným léčebným schématem k dosažení cílových hodnot TK je trojkombinace antihypertenziv (53). U hypertoniků s vysokým KV rizikem je k ceně antihypertenzní medikace třeba připočíst i cenu statinu a antiagregančního přípravku. Běžně užívanými originálními přípravky jsou (v indikaci uvedené výše - *vynechám*) léčivé přípravky Betaloc SR 200mg (metoprolol tartarát), Prestarium Neo Combi 10 mg/2,5 mg (perindopril arginin + indapamid), Sortis 10 mg (atorvastatin) a Anopyrin 100 mg (kyselina acetylsalicylová). Tyto přípravky, jejich maximální ceny výrobce a ceny jejich DDD vypočtené z maximální ceny výrobce shrnuje tabulka č. 27 (72, 73). Roční léčba touto medikací tedy stojí maximálně 14 556,2,- Kč, 5 - letá léčba by tedy v případě zachování stálých cen stála maximálně 72781,- Kč. Průměrná cena jedné hospitalizace je v současné době v 80 - 90 % nemocnic v ČR 24615,- Kč (74).

Tak byl splněn **sekundární cíl XV**:

U hypertonika s vysokým či velmi vysokým KV rizikem jsou náklady na 5 – letou antihypertenzní léčbu nižší než náklady na 3 hospitalizace.

Uvádí se, že rozšíření indikací AMTK brání ekonomická náročnost tohoto vyšetření (2, s. 82), proto jsem dále zjistil a srovnal bodové ohodnocení za AMTK a dispenzární péči praktickým lékařem a specialisty. Pořizovací cena přístroje k AMTK se pohybuje v desítkách tisíců Kč, k jeho provozu a vyhodnocení jsou zapotřebí 4 baterie a 1,5 V a funkční počítač. Lékař vykazuje AMTK pomocí kódu 17 129, který je ohodnocen 533 body (76). V mé studii byl u každého hypertonika proveden AMTK 3× ročně. Pokud ošetřující lékař vyšetří nemocného v rámci dispenzární péče, vykazuje zdravotní pojišťovně kód cíleného vyšetření (77, s. 18). Pokud se provede porovnání bodové

ohodnocení cíleného vyšetření praktickým a odborným lékařem (kardiologem, internistou, diabetologem či nefrologem) s bodovým ohodnocením AMTK, pak je bodové ohodnocení 3 AMTK za rok přibližně stejné jako 3 návštěvy u praktického a 3 návštěvy u odborného lékaře ročně - viz tab. č. 28 (76). Výše uvedená frekvence návštěv u lékaře v rámci dispenzarizace jistě není u nemocného s vysokým KV rizikem přemrštěná, přitom však AMTK poskytne o HCH nemocného více informací než návštěva nemocného v ordinaci. Pokud by se tedy cílená vyšetření alespoň z části nahradily AMTK, k navýšení nákladů na péči o nemocného by nedošlo. Tímto způsobem by mohlo být oprávněné využití AMTK i z hlediska ekonomického.

Tab. 27.

Léčivý přípravek	Balení (počet tablet)	MC/balení (Kč)	MC DDD (Kč)	MC/DDD/rok (Kč)
Betaloc SR 200 mg	100	314,96	3,15	1149,75
Prestarium Neo Combi 10 mg/2,5 mg	90	1379,42	15,33	5595,45
Sortis 10 mg	100	2023,75	20,24	7387,6
Anopyrin 100 mg	60	69,78	1,16	423,4
<i>Celkem</i>			39,88	14556,2

Legenda k tab. 27:

MC = maximální cena výrobce

MC DDD = maximální cena výrobce definované denní dávky v Kč (zaokrouhлено)

MC/DDD/rok = cena DDD za rok při maximální ceně výrobce v Kč (zaokrouhлено)

Tab. 28.

Výkon	Kód	Bodové ohodnocení	Úhrada ZP (Kč)
24 h AMTK	17 129	533	485,03
Cílené vyšetření praktickým lékařem	01023	167	151,97
Cílené vyšetření internistou	11022	433	394,03
Cílené vyšetření kardiologem	17022	355	323,05
Cílené vyšetření diabetologem	13022	329	299,39
Cílené vyšetření nefrologem	18022	329	299,39

2. 4. Diskuze

2. 4. 1. Primární cíle

Cílovou hodnotu kazuálního TK 130/80 u hypertoniků s vysokým a velmi vysokým KV rizikem udávají česká i evropská doporučení z roku 2007 (1, 7), americká doporučení udávají tuto hodnotu jako cílovou u hypertoniků s DM a s chronickým renálním onemocněním (5). Česká diabetologická společnost doporučuje cílovou hodnotu TK u diabetiků bez proteinurie též pod 130/80, u diabetiků 2. typu s proteinurií nad 1 g/24h a u diabetiků 1. typu se zvýšenou MAU hodnotu TK pod 125/75 (78).

Přehodnocení evropských doporučení však konstatuje, že dosažení cílové hodnoty TK pod 130/80 u hypertoniků s vysokým KV rizikem včetně diabetiků není v současné době jednoznačně podpořeno klinickými studiemi (30).

Studie ACCORD BP uveřejněná v roce 2010 zkoumala efekt dosažení cílového STK 120 mm Hg ve srovnání s cílovým STK 140 u diabetiků 2. typu a u hypertoniků s vysokým KV rizikem. Intenzivní kontrola hypertenze dle této studie sice nevedla ke snížení primárního kompozitního cíle (nefatální infarkty myokardu, nefatální CMP, úmrtí z KV příčin) ani ke snížení úmrtí z jakýchkoli příčin, vedla však k významnému snížení výskytu CMP, všech i nefatálních (79). Přísnější cílové hodnoty cituje stále i recentní literatura (13, s. 143, 80, s. 50, 81). Vzhledem k výše uvedenému byla v této práci uplatněna cílová hodnota průměrného 24 h TK 120/70, která je odvozena od doporučované kazuální hodnoty TK 130/80.

Zcela recentní česká doporučení z letošního roku sice tuto hodnotu kazuálního TK u všech hypertoniků s vysokým KV rizikem neuvádějí, nicméně předpokládají, že přibližně tato hodnota může být cílovou hodnotou kazuálního TK u hypertoniků s DM 2. typu, 1. typu se zvýšenou MAU, s RI, po CMP a obecně s manifestní aterosklerózou (82).

I. primárním cílem bylo zjistit, zda hodnota TK u hypertoniků s vysokým a velmi vysokým KV rizikem v kohortě A odpovídá doporučované cílové hodnotě. Zjištěno bylo, že hodnota TK je u hypertoniků v této kohortě vyšší než hodnota cílová. Systolická hodnota průměrného 24 h STK při AMTK však byla v celé kohortě A dokonce vyšší než cílová hodnota platná pro všechny hypertoniky, která je méně přísná, tedy hodnota 130 mm Hg.

Tento výsledek je v souladu se skutečností uváděnou v amerických doporučeních, že dvě třetiny hypertoniků jsou kompenzovány neuspokojivě (5). Situaci v Evropě u nemocných s ICHS mapovala studie EUROASPIRE III (European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events III) (83). Tato studie probíhala v letech 2006 - 2007 ve 22 evropských zemích včetně ČR a získala data od 8966 nemocných mladších 70 let, kteří prodělali koronární příhodu nejméně 6 měsíců před zařazením do studie. 56 % těchto nemocných mělo kazuální TK $\geq 140/90$, popř. $\geq 130/80$, pokud se jednalo o diabetiky (84). Oproti studii EUROASPIRE I mapující situaci u nemocných s ICHS v letech 1995 až 1996 tedy ke zlepšení kompenzace hypertenze nedošlo, množství nemocných s ICHS a zvýšeným TK se významně nezměnilo (55,4 % ku 56 %) (83, 84).

V ČR nedosahovalo dle studie Post-MONICA v letech 2000 - 2001 cílových hodnot TK až 80 % hypertoniků ve středním věku, tato studie též potvrdila vysokou prevalenci hypertenze se vzestupem u mužského pohlaví (80). Obdobného výsledku publikovaného v roce 2005 bylo dosaženo analýzou kontroly hypertenze v ordinacích 150 praktických lékařů v ČR, kdy cílových hodnot TK dosahovalo jen 18,3 % hypertoniků (86).

Současnou situaci v zemích střední i východní Evropy mapuje studie BP - CARE, která dle kazuálních TK v ČR prokázala uspokojivou kompenzaci u zhruba poloviny hypertoniků, ve všech zemích pak u méně než jedné třetiny – za cílovou hodnotu byla brána hodnota kazuálního TK rovna či menší než 140/90. 70 % všech nemocných zařazených do studie mělo KV riziko velmi vysoké. Jedna pětina všech nemocných zařazených do studie byla vyšetřena též pomocí AMTK, hypertenze byla u této skupiny

neuspokojivě kompenzována u téměř dvou třetin – za cílovou hodnotu TK při AMTK byla považována hodnota průměrného 24 h TK rovna či menší než 130/80 (64).

II. primárním cílem bylo zjistit, zda hypertonici s neuspokojivě korigovanou hypertenzí a s vysokým a velmi vysokým KV rizikem v kohortě B dosahují doporučeného cílového TK v průběhu času. Bylo zjištěno, že hodnoty STK jsou u hypertoniků v této kohortě ve všech třech měřeních vyšší než hodnota cílová (120 mm Hg), hodnoty DTK se od cílové hodnoty (70 mm Hg) neliší. Jelikož hypertenze je korigována, pokud cílových hodnot dosahují obě veličiny (STK i DTK), lze konstatovat, že ani časem nebylo dosaženo přísnějších cílových hodnot.

Hodnoty STK se však v kohortě B v žádném ze 3 vyšetření statisticky významně nelišily od hodnoty 130 mm Hg. Hodnoty průměrného 24 h STK i DTK při 1., 2. a 3. vyšetření se statisticky významně nelišily ani navzájem.

Méně přísné cílové hodnoty 130/80 tedy hypertonici dosahovali již od začátku sledování, tento stav se v průběhu času již neměnil. Provedené intervence, ke kterým patřily časté kontroly pomocí AMTK, edukace nemocných a doporučení ošetřujícím lékařům, k významnému posunu hodnot TK směrem k cílovým hodnotám tedy nevedly. Pokud však vezmeme v úvahu celosvětově neuspokojivou situaci v kompenzaci hypertenze, jak byla zmíněna výše, lze i dosažení a udržení cílových hodnot platných pro všechny hypertoniky považovat za úspěch.

Porovnání průměrného 24 h TK kohorty A se 3., tedy posledním vyšetřením v kohortě B prokázalo v kohortě A statisticky významně vyšší průměrný 24 h STK. Tento výsledek ukazuje, že intervence v kohortě B určitý pozitivní význam měly.

Je třeba uvést, že i ve velkých studiích léčby hypertenze je cílových hodnot DTK dosahováno u 90 % nemocných, cílového STK však jen u 30 – 40 % nemocných (2, s. 427). I výsledky mé práce prokazují, že dosažení cílových hodnot STK je obtížnější než dosažení cílových hodnot DTK. AMTK není indikováno u všech hypertoniků, neboť lepší kompenzace hypertenze díky tomuto vyšetření dosud prokázána nebyla, oproti kazuálnímu TK však těsněji koreluje s orgánovými změnami a prognózou (2, s. 82).

III. primárním cílem bylo zjistit, zda lze edukací zvýšit úroveň znalostí hypertoniků s vysokým a velmi vysokým KV rizikem o jejich chorobě a léčbě. Rozdíl mediánů získaných bodů před a po edukaci v kohortě C statisticky významný byl, bodů dosažených po edukaci bylo více.

Znalosti o hypertenzní chorobě a její léčbě jsou nezbytným předpokladem compliance nemocného. Nízká adherence nemocného k léčbě znamená, že nemocný užívá léky nepravidelně či vůbec, v případě hypertenze se objevuje asi u jedné třetiny nemocných. Nízká adherence nemocných k léčbě může být způsobena absencí systematické a kontinuální péče, kdy je nemocný k léčbě nedostatečně motivován, chybí mu informace o rizikovosti neléčené hypertenze a naopak o prospěšnosti správně léčené hypertenze. Ke zhoršení compliance nemocných s léčbou přispívá i malá korelace mezi závažností hypertenze a symptomy u hypertoniků, cerebrovaskulární či koronární příhoda může být prvním klinickým symptomem neléčené či neuspokojivě korigované hypertenze (2, s.432). Nízká adherence hypertoniků k léčbě je příčinou nedosažení uspokojivých hodnot TK podle některých autorů u jedné třetiny až poloviny nemocných (2, s. 428, 38). Zhoršenou adherenci k léčbě lze předpokládat u nemocných s chronickým abusem nikotinu či alkoholu, popř. obou těchto drog, odmítnutí doporučené léčby však k právu nemocného patří a lékař by se v tomto případě měl vyvarovat nařizování i „trestání“ nemocného, léčebný postup by měl pouze doporučovat a závažné odmítnutí si nechat stvrdit podepsáním tzv. negativního reverzu (2, s. 428, 50, s. 210). Pokud si lékař získá důvěru nemocného, získá na cílenou otázku ohledně dodržování režimu pravdivou odpověď a může tak posoudit adherenci nemocného k léčbě. Dále je možno kontrolovat počet spotřebovaných tablet, kontrolovat předpisy léků podle terminů návštěv či stanovovat přítomnost některých léků v plasmě či v moči. K nepřímým známkám zhoršené adherence k léčbě patří absence zpomalení SF u nemocných léčených betablokátory, absence perimaleolárních otoků při léčbě Ca blokátory, větší diuréza při léčbě diuretiky či absence obstipace při léčbě verapamilem (2, s. 429).

Jedním z faktorů, který ovlivňuje adherenci nemocných k léčbě, je složitost dávkovacího režimu. Čím je dávkovací režim jednodušší, tím je adherence nemocných k léčbě lepší (38, 82). Adherenci nemocných tedy zvyšuje fixní kombinace antihypertenziv, v současnosti se diskutuje, zda by bylo racionální doporučit fixní dávku tří antihypertenziv (91).

U seniorů se na zhoršené adherenci k léčbě může podílet porucha kognitivních funkcí, zejména paměti. Určitou roli v non-compliance mohou hrát finanční náklady na léčbu (2, s. 429, 5). Má práce založená na kontrole dodržování současných doporučení mohla přispět i ke změně přístupu ošetřujících lékařů k léčbě hypertenze.

U praktických lékařů není dostatečná snaha energickou léčbou hodnoty TK normalizovat. Častým problémem je pseudorezistence, která je charakterizována

setrváním lékaře na monoterapii, tato je však schopna docílit doporučených hodnot TK jen u 8 – 14 % nemocných (2, s. 430, 5).

2. 4. 2. Sekundární cíle

IV. sekundárním cílem bylo zjistit, zda v kohortě A existuje statisticky významný rozdíl v hodnotách TK v závislosti na pohlaví. Zjištěno bylo, že rozdíl v hodnotě TK v kohortě A v závislosti na pohlaví je. U žen kohorty A jednak nebyl prokázán vyšší STK než 130 mm Hg, jednak se hodnota DTK u žen na rozdíl od mužů statisticky významně nelišila od hodnoty 70 mm Hg. V dospělosti jsou hodnoty STK i DTK vyšší u mužů než u žen, vzestup TK je však v dospělosti strmější u žen než u mužů (2, s. 44-45). V mé studii byli však sledováni již léčení hypertonici a nemáme důkazy o tom, že by byla antihypertenzní léčba u žen účinnější než u mužů. Doporučení USA uvádějí, že hypertenze žen je kontrolována častěji než u mužů (5). V ČR došlo ve sledovaném období 15 – 16 let (v letech 1985 – 2000/01) k poklesu TK u obou pohlaví, u žen je však pokles vyjádřen více (na hodnotu $125,9 \pm 18,05$ mm Hg oproti hodnotě 131,9 16,8 mm Hg u mužů). Dle průřezových šetření v období uvedeném výše o onemocnění HCH ženy věděly častěji než muži, častěji též užívaly antihypertenzní medikaci (procentuelní vzrůst počtu mužů užívajících léčbu z 21,1 % na 41,8 %, žen z 38,9 % na 59,1 %) (2, s. 567). Tento rozdíl je vysvětlován lepší adherencí žen k léčbě oproti mužům. Dále literatura uvádí, že TK stoupá v rozvinutých konzistentně s věkem (2, s. 43, 5). S věkem též stoupá podíl ISH na prevalenci hypertenze. Asi dvě třetiny všech hypertoniců ve věku 60 let trpí ISH, ve věku 70 let jsou to dokonce asi tři čtvrtiny (5). Nižší hodnota průměrného 24 h STK u hypertoniců v kohortě A byla zapříčiněna pravděpodobně intenzivnější léčbou i lepší adherencí žen k léčbě. Dle mediánu věku žen v kohortě A (65 let – viz tab. č. 14) byly ženy starší než muži (61 let – opět viz tab. č. 14), což může částečně vysvětlit nižší hodnotu DTK, neboť u žen se mohla častěji vyskytovat ISH, typická pro starší věk (5).

V. sekundárním cílem bylo zjistit, zda v kohortě A existuje statisticky významný rozdíl v hodnotách TK v závislosti na přítomnosti DM, tento rozdíl zjištěn byl, hodnoty STK byly u diabetiků vyšší. Evropská doporučení uvádějí, že u diabetiků je farmakologická léčba hypertenze účinná méně (7). Hypertenze se u nemocných s DM

vyskytuje 1,5 - 2× častěji a většina hypertoniků potřebuje ke kontrole hypertenze kombinaci antihypertenziv (2, s. 549, 554). Jestliže není kontrola hypertenze v populaci uspokojivá, situace hypertoniků s DM je ještě horší. Ve studii kontroly hypertenze v praxích 150 českých praktických lékařů bylo též 403 diabetiků, cílových hodnot TK dosahovalo pouhých 4,7 % z nich 2, s. 572). Podobná studie prokázala v praxích italských praktických lékařů dosažení cílových hodnot TK pouze u 3 % hypertoniků s DM (2, s. 573). Nález rozdílu STK u hypertoniků s DM kohorty A jsou tedy v souladu s literárními údaji uvedenými výše.

VI. sekundárním cílem bylo zjistit, zda v kohortě A existuje statisticky významný rozdíl v hodnotách srdeční frekvence (SF) v závislosti na přítomnosti DM. Hodnota SF u nemocných s DM byla statisticky významně vyšší než u nemocných bez DM. Tento výsledek představuje horší prognózu diabetiků kohorty A oproti jiným hypertonikům s vysokým a velmi vysokým KV rizikem, neboť nižší SF je spojena s redukcí KV morbidity i mortality (98, p. 60-61). Též ve studii FHS znamenala klidová SF 83/min významně vyšší riziko smrti a KV příhod než SF nižší (5).

Cílem práce dánských autorů bylo zjistit, zda diskomfort způsobený tlakem manžety při AMTK není příčinou vyšší hodnoty SF. Autoři této práce porovnávali AMTK s holterovským monitorováním SF u nemocných s chronickou renální insuficiencí a došli k závěru, že 24 h AMTK hodnotu SF signifikantně nezvyšuje (99).

VII. sekundárním cílem bylo zjistit, zda v kohortě A existuje statisticky významný rozdíl ve výskytu fenoménu dipping v závislosti na přítomnosti DM, tento rozdíl nalezen nebyl. Tento výsledek je v rozporu s literárním údajem udávajícím, že u diabetiků se fenomén non-dipping vyskytuje častěji než u jiných hypertoniků (2, s. 85, 90). Význam tohoto výsledku je však opět omezen tím, že vychází pouze z jednoho AMTK, fenomén dipping má být ověřen nejméně dvěma AMTK (2, s. 85).

VIII. sekundárním cílem bylo zjistit, zda existuje statisticky významný rozdíl v hodnotách TK dosažených v průběhu času v závislosti na pohlaví i v kohortě B. V této kohortě se hodnoty STK v závislosti na pohlaví v průběhu času nelišily, hodnoty DTK však ano, tyto hodnoty byly u žen při všech vyšetřeních významně nižší. V dospělosti jsou hodnoty STK i DTK vyšší u mužů než u žen, vzestup TK je však v dospělosti strmější u žen než u mužů (2, s. 44-45). V mé studii byli však sledováni již léčení

hypertonici a u žen není antihypertenzní léčba účinnější než u mužů. U žen je však popsána vyšší adherence k léčebně preventivním opatřením (2, s. 567). V kohortě B nebyl na rozdíl od kohorty A potvrzen statisticky významný věkový rozdíl mezi pohlavími, nižší hodnoty DTK u žen tedy nemohly být zapříčiněny vyšším výskytem ISH (mediány věku kohorty B viz tab. č. 18).

IX. sekundárním cílem bylo zjistit, zda v kohortě B v průběhu času dochází ke statisticky významnému rozdílu ve výskytu fenoménu dipping. Tento rozdíl v průběhu času nalezen nebyl. Provedené intervence tedy výskyt fenoménu dipping nezvýšily, což představuje určité zklamání, neboť fenomén dipping je spojen s lepší prognózou. Nepříznivé výsledky zjistila i studie autorů v britském Chesterfieldu, kteří zjišťovali u 1187 hypertoniků vyšetřených pomocí AMTK výskyt prognosticky nepříznivých příznaků, mezi jinými i fenoménu non-dipping. Tito autoři nenalezli žádný z těchto příznaků pouze u 6,9 % hypertoniků v souboru (99). V tomto souboru byla nalezena statisticky významná spojitost mezi fenoménem non-dipping a výskytem CMP (101). Podle jedné malé brazilské studie sledující diabetiky pomocí AMTK fenomén non-dipping predikoval zvýšené riziko diabetické nefropatie (102). Friedman a další autoři zjistili ve své studii pomocí AMTK významně vyšší prevalenci fenoménu non-dipping u hypertoniků s refrakterní hypertenzí oproti normotonikům a nemocným s hypertenzí kontrolovanou uspokojivě (103).

X. sekundárním cílem bylo zjistit, zda se hodnoty TK dosažené časem v diabetiků kohorty B liší od těchto hodnot u ostatních hypertoniků této kohorty. Tento rozdíl byl nalezen v případě STK při 1. + 2. vyšetření, ne již při 3. vyšetření, statisticky významné rozdíly DTK při 1., 2. a 3. vyšetření u diabetiků oproti ostatním nalezeny nebyly. Příznivým výsledkem je, že u diabetiků na rozdíl od celé kohorty B při posledním, 3. vyšetření ke snížení STK došlo. Intervence provedené v kohortě B tedy měly smysl zejména u diabetiků.

Výše uvedený příznivý konečný výsledek, kterého bylo dosaženo u diabetiků v kohortě B, nepotvrzuje randomizovaná a kontrolovaná britská práce sledující v průběhu jednoho roku 1534 diabetiků, která měla za cíl zjistit efekt intenzivní intervence k cílové hodnotě 140/80. Na této intervenci se podíleli jak praktičtí lékaři ve 42 praxích, tak jejich zdravotní sestry, žádné zlepšení v hodnotách kazuálního TK oproti kontrolní

skupině však dosaženo nebylo (94). Edukace zdravotními sestrami též nevedla ke zlepšení kontroly hypertenze u diabetiků v pilotní, prospektivní a randomizované americké studii s 54 nemocnými (kontrolní skupinou byli hypertonici dispenzarizovaní běžným způsobem) (95).

Zajímavý je v této souvislosti výsledek prospektivní, randomizované a kontrolované americké studie s 402 nemocnými s neuspokojivě korigovanou hypertenzí, která pomocí AMTK prokázala lepší kontrolu hypertenze, pokud ošetřující lékaři spolupracovali s klinickými farmaceuty (96).

Již brzy mají být publikovány výsledky studie HARMONY, která má za cíl prokázat pomocí AMTK snížení TK u hypertoniků 1. stupně redukcí stresu. Této redukce má být dosaženo u hypertoniků ještě bez antihypertenzní terapie pomocí relaxační skupinové terapie (97).

AMTK u diabetiků zlepšuje dle některých studií jak výsledek léčby, tak kvalitu života, toto vyšetření by tedy mohlo být integrální součástí péče o tyto nemocné. U diabetiků totiž kontrola hypertenze měřením kazuálního TK často selhává. Tento fakt může být dán efektem bílého pláště (zvýšení kazuálního TK díky emoční reakci na měření TK v ordinaci lékaře), maskovanou hypertenzí (normální kazuální TK a hypertenze v domácích podmínkách) i placebo efektem (snížení kazuálního TK díky očekávání odpovědi na antihypertenzní léčbu nemocným). AMTK též dovede odhalit fenomén non-dipping, jehož prevalence u diabetiků dosahuje 30 % a který je zapříčiněn autonomní dysfunkcí. Díky AMTK lze též stanovit standardní odchylku průměrného 24 h, denního i nočního TK, díky této odchylce lze posoudit variabilitu TK, která je u diabetiků často zvýšena. Jelikož v současnosti není možné AMTK indikovat u každého nemocného s DM, lze toto vyšetření doporučit u diabetiků ještě neléčených pro hypertenzi v případě hraničních hodnot kazuálního TK, dále v případě přítomnosti příznaků orgánového poškození, u diabetiků léčených pro hypertenzi pak v případě epizodické hypotenze i epizodického zvýšení TK, v případě příznaků orgánového poškození, zejména renálního, v případě příznaků autonomní dysfunkce a při suspektním syndromu spánkové apnoe (obezita, chrápání, somnolence přes den) (87). Mezinárodní federace pro diabetes mellitus (IDF, International Diabetes Federation) doporučuje AMTK v případě suspektní hypertenze bílého pláště, doporučení Americké asociace pro diabetes mellitus (ADA, American Diabetes Association) však vyjádření k indikaci AMTK neudává (88, 89). Japonský autor a uznávaná vědecká autorita Kazuo Eguchi doporučuje zhotovení AMTK v průběhu „managementu“ hypertenze u obézních

diabetiků alespoň jedenkrát (90). Dosud též nebylo dosaženo celosvětového konsensu v otázce, zda je AMTK vhodné k diagnostice hypertenze. Převládá názor, že prognózu většiny nově zachycených hypertoniků lze určit správným měřením kazuálního TK obdobně jako při užití AMTK a AMTK se v této indikaci tedy nevyplatí (91). Současná britská doporučení z roku 2011 však nově AMTK k diagnostice hypertenze doporučují, pokud je kazuální TK 140/90 a vyšší, v případě netolerance AMTK pak jako jeho alternativu doporučují domácí měření TK (92). Kanadská doporučení z roku 2010 uvádějí, že k diagnostice hypertenze může být AMTK užito, jde však o doporučení stupně C ze škály A až D, tedy doporučení na základě studií zkoumajících zástupné, tedy méně validní a méně klinicky relevantní bioindikátory („surrogate endpoints“) (93, 42, s. 86).

XI. sekundárním cílem bylo zjistit, zda existuje v průběhu času v kohortě B statisticky významný rozdíl v počtu hypertoniků, jejichž farmakologická léčba odpovídá současným doporučením, zda se tento počet v průběhu času zvýší. Takovýto rozdíl zaznamenán nebyl, k nárůstu v počtu hypertoniků, jejichž farmakologická léčba odpovídá současným doporučením, tedy nedošlo. Tento nepříznivý výsledek je v souladu se studií EUROASPIRE III, podle které nemocní s ICHS užívali antiagregační terapii v 91 %, betablokátory v 80 %, ACE-i či ABR v 71 %, statiny v 78 % a Ca blokátory ve 25 % (82). Na výše uvedeném výsledku mé studie se jistě odráží i fakt, že v některých případech bylo nasazení medikace dle současných doporučení kontraindikováno, jako např. nasazení antiagregační terapie u většiny nemocných s perorální antikoagulační léčbou. Nasazení antiagregační terapie též není doporučováno v případě neuspokojivě korigované hypertenze (1, 2, s. 252). Kromě antihypertenzní a antiagregační léčby jsou hypertonikům s vysokým KV rizikem doporučovány též statiny, které snižují KV morbiditu i mortalitu (2, s. 476, 490-491). Dle randomizované, placebem kontrolované a dvojité slepé italské studie PHYLLIS neměl pravastatin u hypertoniků přídatný antihypertenzní efekt. Kontrola hypertenze nemocných zařazených do této studie byla sledována jak měřením kazuálního TK, tak pomocí AMTK (104).

XII. sekundárním cílem bylo zjistit v kohortě B výskyt a závažnost potenciálních známých lékových interakcí (LI), které představuje medikace hypertoniků s vysokým a

velmi vysokým KV rizikem v průběhu času. Potenciálně závažné známé LI se v souboru vyskytly. V kohortě B bylo nalezeno 27 potenciálních LI celkově hodnocených stupněm 3 ze škály 1 – 5 a o 7 potenciálních LI celkově hodnocených stupněm 4 ze škály 1 – 5 (celkové hodnocení je stanoveno na základě kvality dokumentace o dané LI a klinické závažnosti dané LI). Komedikaci představující riziko LI uvedených výše podávat lze, vždy je však doporučována opatrnost, pečlivá monitorace a poučení takto léčených nemocných (10).

XIII. sekundárním cílem bylo zjistit, zda bude v kohortě B s množstvím užívaných léků statisticky významně stoupat i výskyt potenciálních známých LI. S množstvím užívaných léků se však výskyt potenciálních známých LI v kohortě nezměnil. Tento výsledek lze přičíst pravděpodobně malému počtu nemocných v souboru, neboť fakt, že riziko LI vzrůstá s počtem užívaných léků, byl prokázán již před lety velkými studiemi a je stále citován autoritami (105, 8, 9). Taktéž však nelze vyloučit, že současná antihypertenzní léčba je co do rizika lékových interakcí bezpečnější než antihypertenzní léčba před téměř 40 lety, kdy nemocní kromě diuretik užívali léčivé přípravky obsahující metyldopu, hydralazin, guinethidin a reserpin, tedy antihypertenziva dnes opsolentní a neužívaná (s výjimkou metyldopy v těhotenství) (5, 8).

XIV. sekundárním cílem bylo zjistit pomocí dotazníku, zda se v kohortě C statisticky významně zvýší úroveň znalostí o hypertenzi a její léčbě jak u žen, tak u mužů.

Úroveň znalostí o hypertenzní chorobě a její léčbě se dle testu (viz příloha 4.) zvýšila u žen i u mužů. Znalost nemoci a její léčby je předpokladem adherence nemocného k medikamentózní léčbě i k dodržování režimových opatření. Studie EUROASPIRE III prokázala, že jedna pětina nemocných s ICHS stále kouří (20,3 % nemocných ve studii EUROASPIRE I oproti 18,2 % v EUROASPIRE III) (83, 84). Zanechání kouření je totiž nejvýznamnějším krokem, jak může nemocný snížit své KV riziko (2, s. 194). Procento obézních lidí stále stoupá, přitom však redukce váhy může vést v případě mírné hypertenze k normalizaci TK (2, s. 194, 83). Hypertonicí se při vyplňování dotazníku též dozvěděli, že by měli ve stravě zvýšit příjem draslíku. Tento prvek snižuje STK i DTK, má protektivní efekt na vznik cévních mozkových příhod a může mít i

kardioprotektivní efekt (6, s. 94-96). Nedávno bylo uveřejněno zjištění, že existuje spojitost hypertenze s periodontitidou. Kromě této spojitosti, která byla prokázána u Afričanek ve středním věku, byl vyšší TK a vyšší výskyt periodontitidy spojen s nízkým obsahem draslíku ve stravě (106).

Neuspokojivá situace v oblasti diagnostiky a kontroly HCH vedla ve Spojených státech amerických k založení koordinačního výboru Národního vzdělávacího programu pro vysoký tlak (National High Blood Pressure Education Program), který si vzal za cíl zvýšit v populaci povědomí o HCH a o její prevenci, léčbě a kontrole. Tento program dosáhl významného úspěchu, povědomí o HCH se u obyvatel USA při srovnání intervalů let 1976 - 1980 a 1999 - 2000 zvýšilo z 51 % na 70 %, procento nemocných léčených pro HCH se zvýšilo z 31 % na 59 % a procento nemocných s HCH a s TK pod 140/90 se zvýšilo z 10 % na 34 %. Tyto změny sebou přinesly velice příznivé trendy v morbiditě i mortalitě asociované s HCH, které se projevíly nezávisle na věku, pohlaví, rase či socioekonomickém statutu. Od roku 1972 do roku 2000 došlo k poklesu mortality na CMP o 60 % a k poklesu mortality na ICHS o 50 %, mezi léty 1980 a 2000 došlo též k významnému snížení hospitalizační mortality na srdeční selhání (5). Přesto není ani v USA situace zcela uspokojivá, přibližně 30 % dospělých hypertoniků o své chorobě neví, více než 40 % hypertoniků není léčeno vůbec a téměř 70 % hypertoniků navzdory léčbě nedosahuje hodnot TK pod 140/90 mmHg (5). Též v Kanadě několik odborných společností každoročně vydává výukový program pro zdravotníky (Canadian Hypertension Education Program), který si klade za cíl „vyzbrojit“ profesionály znalostmi a materiály pro edukaci svých pacientů (107).

XV. sekundárním cílem bylo zjistit finanční náročnost antihypertenzní léčby v současné době a provést analýzu účelnosti nákladů. Bylo zjištěno, že náklady na 5 - letou antihypertenzní léčbu jsou nižší než náklady na 3 hospitalizace hypertonika s vysokým či velmi vysokým KV rizikem. Vyvarovat se léčby nemocného s HCH za hospitalizace představuje významnou finanční úsporu.

Je prokázáno, že antihypertenzní léčba se vyplatí i z finančního hlediska, neboť náklady na neléčeného hypertonika jsou dle údajů zdravotních pojišťoven z Evropy i z USA trojnásobné ve srovnání s běžně léčeným hypertonikem, a dokonce pětinasobné ve srovnání s optimálně léčeným hypertonikem (53). Provedená analýza poměru nákladů a

přínosů (cost-benefit analysis, CBA) s použitím současných finančních relací potvrzuje, že antihypertenzní léčba se vyplatí i z ekonomického hlediska.

Jedním z důvodů, proč není vyšetření AMTK indikováno u všech hypertoniků, je aspekt finanční, dle recentních ekonomických analýz však přináší použití AMTK do zdravotnictví finanční úspory, což se nejvýznamněji projevuje u nemocných s nedávno zjištěnou hypertenzí (2, s. 82, 108). Britští autoři srovnávali kazuální TK a AMTK u 374 hypertoniků v primární péči. U 115 z těchto hypertoniků byla díky AMTK diagnostikována hypertenze bílého pláště a 21 nemocných bylo dle AMTK léčeno nedostatečně, ač dosahovali cílových hodnot kazuálního TK. Dle této práce představuje AMTK navýšení nákladů o 13,790 £ ročně, na klinických vyšetřeních a antihypertenzní léčbě u jedinců s hypertenzí bílého pláště prokázanou pomocí AMTK lze však ušetřit 10,178 £, finanční navýšení činí tedy jen 3,612 £ ročně (109). Mé porovnání bodového ohodnocení prokazuje, že AMTK provedené ve stejné frekvenci, jako v mé studii, vyšší finanční zátěž představovat nutně nemusí.

Limitací všech výše uvedených výsledků je pravděpodobně nenáhodné zařazení nemocných jak do kohorty A, tak do kohorty B i C. Do kohorty A byli zařazení nemocní hypertonici s vysokým a velmi vysokým KV rizikem indikovaní k AMTK na našem pracovišti. Lze se domnívat, že k tomuto vyšetření ošetřující lékaři indikovali nemocné spíše problematické, s hůře korigovatelnou hypertenzí již anamnesticky.

Do kohorty B byli zařazení hypertonici s vysokým a velmi vysokým KV rizikem, kteří s účastí ve studii souhlasili. Nemocní bez souhlasu pochopitelně zařazení být nemohli. Tento fakt je též příčinou nenáhodného výběru. Hypertonici v kohortě C, kteří byli požádáni o vyplnění dotazníků a o vyslechnutí edukace, byli osloveni převážně v nemocničním prostředí.

Hypertonici jak v kohortě A, tak v kohortě B i C tedy pravděpodobně netvořili náhodně vybraný reprezentativní vzorek hypertoniků s vysokým a velmi vysokým KV rizikem.

Další limitací představuje fakt, že někteří diabetici 2. typu zařazení do kohorty A byli léčeni pouze dietou a jejich diagnóza DM 2. typu byla známá pouze z anamnestických dat uvedených v dokumentaci v nemocničním informačním systému. Tato diagnóza tedy nebyla blíže ověřována. Dva diabetici na dietě zařazení do kohorty B však splňovali diagnostická kritéria pro DM, což bylo možno v jejich dokumentaci ověřit.

Závěr

Hypertenze patří vedle ischemické choroby srdeční k nejčastějším kardiovaskulárním onemocněním. Léčbou HCH lze předcházet závažným komplikacím, význam léčby se zvyšuje s KV rizikem nemocných. Má práce se týkala hypertoniků s vysokým a velmi vysokým KV rizikem, tito nemocní byli vyšetřováni pomocí AMTK.

Cílem práce bylo zejména zjistit, zda tito hypertonici dosahují cílových hodnot, zda těchto hodnot dosahují v průběhu času a zda u těchto hypertoniků lze edukací zvýšit úroveň jejich znalostí o jejich chorobě a její léčbě.

K dosažení výše uvedených cílů byla retrospektivně získána data hypertoniků s vysokým a velmi vysokým KV rizikem vyšetřených pomocí AMTK, tento soubor byl označen jako kohorta A, dále data hypertoniků rizikových obdobně a sledovaných prospektivně pomocí opakovaných vyšetření AMTK, tento soubor byl označen jako kohorta B. Do kohorty C pak byli zařazeni hypertonici též s vysokým a velmi vysokým KV rizikem, kteří byli ochotni vyplnit dotazník před a po edukaci ohledně hypertenze a její léčby.

V kohortě A byla hodnota STK průměrného 24 h TK statisticky významně vyšší než hodnota 120 mm Hg, cílová hodnota odvozená ze současných doporučení, též statisticky významně vyšší než 130 mm Hg, což je cílová hodnota STK doporučovaná u všech hypertoniků.

V kohortě A byla hodnota DTK průměrného 24 h TK významně vyšší než hodnota 70 mm Hg (cílová hodnota DTK odvozená ze současných doporučení), hodnota DTK průměrného 24 h TK však statisticky významně vyšší než 80 mm Hg (cílová hodnota DTK doporučovaná u všech hypertoniků) nebyla. Tato část studie potvrzuje, že hypertenze nemocných s vysokým a velmi vysokým KV rizikem zůstává korigovaná neuspokojivě, ať už použijeme kritéria přísnější či kritéria platná pro všechny hypertoniky. Stále tedy existují rezervy jak ve farmakologické léčbě, tak v adherenci hypertoniků k léčbě a k dodržování režimových opatření.

Výše uvedený fakt platí zejména pro hypertoniky muže, neboť u žen kohorty A nebyl průměrný 24 h STK statisticky významně vyšší než 130 mm Hg, ani hodnota průměrného 24 h DTK nebyla statisticky významně vyšší než přísnější hodnota 70 mm

Hg. Tyto výsledky lze částečně vysvětlit lepší adherencí k léčbě u žen, též však vyšším věkem žen oproti mužům kohorty A.

U diabetiků kohorty A byl průměrný STK statisticky významně vyšší než STK nediabetiků, což může být zapříčiněno tím, že u diabetiků je farmakoterapie hypertenze oproti jiným hypertonikům účinná méně a většina diabetiků potřebuje k dosažení cílových hodnot kombinaci antihypertenziv (2, s. 558, 7, 93). Dle tohoto výsledku jsou časté kontroly, důsledná farmakoterapie a edukace zejména u diabetiků nutné.

V kohortě A byla nalezena statisticky významně vyšší srdeční frekvence u diabetiků při srovnání s nediabetiky. Tento fakt může svědčit pro horší prognózu diabetiků oproti ostatním hypertonikům s vysokým KV rizikem.

Statisticky významný rozdíl ve výskytu fenoménu dipping v závislosti na přítomnosti a nepřítomnosti DM oproti očekávání nalezen nebyl. Tento výsledek neodpovídá literárním údajům, podle kterých je u diabetiků s hypertenzí oproti ostatním hypertonikům fenomén non-dipping častější.

V prospektivně sledované kohortě B byly hodnoty STK průměrného 24 h TK statisticky významně vyšší než 120 mm Hg, tyto hodnoty však v průběhu celého sledování nebyly statisticky významně vyšší než hodnota 130 mm Hg. Hodnota DTK průměrného 24 h TK se v kohortě B statisticky významně nelišila od hodnoty 70 mm Hg. Vzhledem k tomu, že i ve velkých studiích je cílových hodnot STK dosaženo ve 30 – 40 %, lze výsledky TK kohorty B považovat za úspěch.

Navíc byl nalezen statisticky významný pokles v hodnotě STK kohorty A ve srovnání s hodnotou STK při posledním měření v kohortě B, takže provedené intervence určitý význam měly.

Statisticky významný rozdíl v hodnotách TK v závislosti na pohlaví byl nalezen i v kohortě B, a to v hodnotách DTK při všech vyšetřeních, které byly u žen oproti mužům statisticky významně nižší. V kohortě B však na rozdíl od kohorty A statisticky významný rozdíl ve věku v závislosti na pohlaví nalezen nebyl. Tyto výsledky lze pravděpodobně vysvětlit lepší adherencí žen k léčbě.

Statisticky významný rozdíl v SF v průběhu času v kohortě B oproti očekávání nalezen nebyl. Jde o výsledek nepříznivý, neboť je prokázáno, že jedinci s nižší srdeční frekvencí mají nižší KV morbiditu i mortalitu (89, p. 60-61).

Dalším výsledkem s nepříznivými implikacemi je zjištění, že v kohortě B v průběhu času ke statisticky významnému rozdílu ve výskytu fenoménu dipping nedošlo, příznivé by bylo zvýšení výskytu tohoto fenoménu. Fenomén non-dipping je totiž spojen s vyšším rizikem poškození cílových orgánů (2, s. 85).

Hodnoty STK při 1. a 2. vyšetření byly u diabetiků kohorty B statisticky významně vyšší než u nediabetiků, při 3. vyšetření však tato hodnota oproti očekávání statisticky významný rozdíl nevykazovala. Diabetici dosahovali vyšších hodnot STK tedy jak v kohortě A, tak v kohortě B při 1. a 2. vyšetření, překvapivě příznivý je však výsledek STK při 3. vyšetření. Dle tohoto výsledku má intervence v průběhu času smysl zejména u diabetiků. Statisticky významné rozdíly DTK při 1., 2. a 3 vyšetření v závislosti na přítomnosti DM nalezeny nebyly.

Neuspokojivé je rovněž zjištění, že v průběhu sledování nemocných kohorty B nedošlo k významnému rozdílu v počtu hypertoniků, jejichž farmakoterapie odpovídá současným doporučením. Tento zjištěný fakt nelze vysvětlit pouze tím, že existovali nemocní, u nichž bylo nasazení současně doporučené farmakoterapie kontraindikováno.

U hypertoniků s vysokým a velmi vysokým KV rizikem se podle očekávání vyskytly i potenciálně závažné LI stupně 4 ze škály 1-5, nepodařilo se však ověřit, že by počet potenciálních LI stoupal s počtem léků v chronické medikaci, což bylo zapříčiněno zřejmě relativně malým počtem hypertoniků v kohortě B.

Antihypertenzní léčba se z ekonomického hlediska vyplatí i v současné době, dle mé práce by se jak z medicínského, tak z ekonomického hlediska vyšetření AMTK zejména u hypertoniků s vysokým a velmi vysokým rizikem mohlo využívat častěji.

Úroveň znalostí hypertoniků o jejich chorobě a léčbě edukací statisticky významně zvýšit lze, a to u všech rizikových hypertoniků, u mužů i u žen. Správná a účinná

edukace je předpokladem adherence k medikamentózní léčbě a motivací k dodržování režimových opatření.

Z výše uvedených výsledků disertační práce vyplývá, že u hypertoniků s vysokým a velmi vysokým KV rizikem nejsou běžně užívanou léčbou zajištěny cílové hodnoty TK. Praktičtí lékaři i specialisté by měli vyvíjet soustavnou snahu, aby cílových hodnot dosaženo bylo. AMTK může sloužit jako metoda, která verifikuje dosažení stanovených cílů s vysokou spolehlivostí.

Seznam použitých zdrojů:

1. Doporučení České společnosti pro hypertenzi: Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2007. *Cor Vasa*, 2008; 50 (1): K5-K22.
2. WIDIMSKÝ, J., et al. 3. vyd. *Hypertenze*. Praha: Triton 2008. 705 s. ISBN 978-80-7387-077-5.
3. ASCHERMANN, M., et al.: *Kardiologie*, Praha: Galén 2004. 1478 s. ISBN 80-7262-290-0.
4. CAMM, A., J., LÜSCHER, F., T., SERRUY, W., P., et al. *The European Society of Cardiology Textbook of Cardiovascular Medicine*. Oxford: Blackwell Publishing Ltd., 2006. Chapter 10, p. 271- 292. ISBN-13: 978-1-4051-2695-3.
5. CHOBANIAN, V., A., BAKRIS, L., G., BLACK, R., H., et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA*, 2003; 289: 2560-71.
6. WIDIMSKÝ, J., et al. 2. vyd. *Hypertenze*. Praha: Triton 2004. 590 s. ISBN 80-7254-515-9.
7. MANCIA, G., DE BACKER, G., DOMINICZAK, A., et al. The European Society of Cardiology (ESC) and European Society of Hypertension (ESH). 2007 Guidelines for Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*, 2007; 25: 1105-1187.
8. MAY, F., E., STEWART, R., B., CLUFF L., E. Drug interactions and multiple drug administration. *Clin Pharmac Ther*, 1977; 22: 322-328.
9. KVĚTINA, J., GRUNDMANN, M. Farmakologické interakce. *Klin Farmakol Farm*, 2003; 1, 17-21.
10. INFOPHARM, a. s. *Compendium Infopharm* [počítačový program – CD-ROM]. Ver. 2011. Praha, 2011. Počítačový program lékových interakcí [citováno 2012-12-13]. Dostupné z <http://www.drugagency.cz/index2.php>.
11. GUIDELINES COMMITTEE. 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*, 2003; 21: 1011-53.
12. KLENER, P., et al. *Vnitřní lékařství*. 2. vyd. Praha: Galén, 2001. 949 s. ISBN 80-7262-101-7.
13. ČEŠKA, R., DÍTĚ, P., ŠTULC, T., et al. *Interna*. Praha: Triton, 2010. 855 s. ISBN 978-80-7387-423-0.

14. SLANAŘ, O. Genetický polymorfismus metabolismu léčiv. *Postgraduální medicína* 2002; 4 (3), 324-330.
15. QUACK, I., RUMP, C., L. Niere und Hypertonie. *Internist*, 2009; 50 (4): 410-422.
16. HENNERSDIRF, M., SCHANNWELL, M., C., MOTZ, W. Hochdruck und Herz. *Internist*, 2010; 51 (7): 815-825.
17. LÜDERS, S., SCHRADER, J. Prävention des Schlaganfalls. Was ist evidenzbasiert? *Internist*, 2009; 50 (12): 1337-1344.
18. KECSKEMÉTHY, Z., HOLÝ, J. Atipikus vénáz trombozis. *Háziorvos Továbbképző Szemle*, 2011; 16 (4): 48-50.
19. KECSKEMÉTHY, Z., HOLÝ, J. May – Turner – szindróma. *Orv Hetil*, 2011; 152: 143-145.
20. CÍFKOVÁ, R. Návrh doporučení pro diagnostiku a léčbu České společnosti pro hypertenzi [citováno 2012-09-13]. Dostupné na http://www.hypertension.cz/casopis/2_99/8.html
21. JANKŮ, I., KREBS, V., MODR, Z. Nomogramy a tabulky pro úpravu dávkování léčiv při snížení ledvinných funkcí. *Farmakoterapeutické zprávy Spofa, Supplementum*, 1985; 2.
22. HILLEGE, H., L., FIEDLER, V., DIERCKS, G., F., H., et al. For the Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106: 1777-1782.
23. BULVAS, M. Doporučení pro diagnostiku a léčbu ischemické choroby dolních končetin. *Cor Vasa*, 2009; 51 (2): 145-163.
24. KARETOVÁ, D., ROZTOČIL, K., HERBER, O. Doporučený postup: Ischemická choroba dolních končetin. [citováno 2012-09-13] Dostupné na http://www.svl.cz/Files/nastenka/page_4771/Version1/ICHDK-2011.pdf
25. HIRSCH, A., T., HASKAL, Z., J., HERTZER, N., R., et al. ACC/AHA 2005 Guidelines for Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic): Executive Summary. *JACC*, 2006; 47: 1239-31.
26. ARAIN, A., A., COOPER, T., L. Peripheral Arterial Disease: Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc.*, 2008; 83(8): 944-950.

27. ŠTVRTINOVÁ, V., ŠEFRÁNEK, V., MURÍN, J., et al. Odporúčania pre diagnostiku a liečbu periférneho artériového ochorenia končatin [citováno 2012-09-28]. Dostupné na http://www.niton.sk/documents/47-121-3243-th_pao_odpor_sas.pdf
28. REDON, J., CÍFKOVÁ, R., LAURENT, S., et al. The metabolic syndrome in hypertension: European society of hypertension position statement. *J Hypertens*, 2008; 26 (10): 1891-1900.
29. ČEŠKA, R., et al. *Cholesterol a ateroskleróza, léčba dyslipidémií*. 1. vyd. Praha: Triton, 2005. 343 s. ISBN 80-7254-738-0.
30. MANCIA, G., LAURENT, S., AGABITI-ROSEI, E., et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*, 2009; 27: 2121-2158.
31. ŘEŠETKA, M. *Anglicko-český, česko-anglický slovník*. 8. vyd. Olomouc: FIN PUBLISHING, 2004. 1311 s. ISBN 80-86002-79-9.
32. TRČKA, V. Původní kardiovaskulární látky Výzkumného ústavu pro farmacii a biochemii a jejich uplatnění v léčebné praxi. *Československá fyziologie*, 2005; 54, 214.
33. LÜHLLMANN, H., MOHR, K., WEHLING, M. *Farmakologie a toxikologie*. 1. české vyd. Praha: Grada Publishing, 2002. 694 s. ISBN 80-7169-976-4.
34. RAM, S., V., C., FENVES, A. Clinical pharmacology of antihypertensive drugs. *Cardiology Clinics*, 2002; 20, (2): p. 265-280.
35. WIDIMSKÝ, J. Vývoj léčby hypertenze. *Kardiologie v primární péči*, 2007; 2 (2): 45-51.
36. POULTER, N. *Combination Therapy in Hypertension*. Abdon: Nova Professional Media Ltd., 2010. 126 p. 11 PC 1006 BA.
37. HAVRÁNEK, P. Co přinesla nová doporučení BHS (British Hypertension Society) pro léčbu hypertenze? *Interní Med.*, 2006; 11: 482-484.
38. WIDIMSKÝ, J. Léčba hypertenze v každodenní praxi. *Intern Med.*, 2010; 12(5): 236-246.
39. KACÍŘOVÁ, I., GRUNDMANN, M. „Farmakorezistentní“ hypertenze. *Klin Farmakol Farm*, 2003; 1: 46-47.
40. HOLÝ, J., KECSKEMÉTHY, Z., PŘÁDNÁ, J., HAVRÁNEK, P. An unusual presentation of celiac disease in a middle – aged man treated for hypertension: a case report. *Gastroenterol Nurs.*, 2012; 35 (1), 65-68.
41. SCHIRPENBACH, C., REINCKE, M. Epidemiologie und Ätiologie der therapie – resistenten Hypertonie. *Internist*, 2009; 50 (1): 7-16.

42. MARTÍNKOVÁ, J., CHLÁDEK, J., MIČUDA, S., et al. *Obecná farmakologie jako základ studia farmakologie experimentální a klinické*. 1. vydání, Hradec Králové: Olga Čermánková, 2001. 72 s. ISBN 80-902883-4-0.
43. BECKETT, N., S, PETERS, R., FLETCHER, A., E., et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887-98.
44. PETERS, R., BECKETT, N., FORETTE, F., et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2008; 7: 683-689.
45. THE HEART OUTCOMES PREVENTION EVALUATION STUDY INVESTIGATORS. Effects of an Angiotensin-Converting – Enzyme Inhibitor, Ramipril, on Cardiovascular Events in High-Risk Patients. *N Engl J Med*, 2000; 342:145-153.
46. TASC II – Inter – Society Consensus for Management of Peripheral Arterial Disease (PAD) [citováno 2012-09-16]. Dostupné na: <http://www.tasc-2-pad.org/upload/SSRubriqueProduit/Fichier2/597.pdf>
47. HOLÝ, J., HOLÝ, M., KECSKEMÉTHY, Z., et al. Farmakoterapie chronických forem ischemické choroby dolních končetin podle současných doporučení. *Via practica*, 2012; 9 (3) - v tisku.
48. BRAUNWALD, E., FAUCI, S., A., KASPER, L., D., et al. *Harrison's principles of internal medicine*. New York: 15th ed. The McGraw - Hill Companies. 2001. 1442 p. ISBN: 0-07-118319-1.
49. PERLÍK, F. *Klinická farmakologie v praxi*. 1. vyd. Praha: Triton, 1999. 150 s. ISBN 80-7254-044-0.
50. MAREK, J., KALVACH, Z., SUCHARDA, P., et al. *Propedeutika klinické medicíny*. Praha: Triton, 2001. 652 s. ISBN 80-7254-174-9.
51. MALINA, A., DRBAL, C., STOLÍNOVÁ, J., et al. *Studijní materiály k problematice veřejného zdravotnictví s důrazem na zdravotnickou legislativu pro ověřování znalostí při kvalifikačních atestacích vyššího stupně*. Praha: Ediční odd. IPVZ, 2004. 98 s.
52. HOŘEJŠÍ, J. Slovník farmakoekonomických pojmů. *Remedia*, 1996; 6 (1), 76-78.
53. BULTAS, J. Farmakoekonomický pohled na léčbu a profylaxi kardiovaskulárních chorob. *Remedia*, 2006; 16 (3): 294-297.

54. PRÁZNOVCOVÁ, L., BOOTMAN, L., J. Farmakoekonomika antihypertenzní léčby. *MediNews časopis pro lékaře*, 2003; 2 (3), 200-201.
55. MZČR. 49. Směrnice o posuzování zdravotní způsobilosti k práci [citováno 2012-09-16]. Dostupné na: http://www.mzcr.cz/obsah/1967_1776_11.html
56. ALUŠÍK, Š., LEJSKOVÁ, M., KASALICKÝ, P., et al. *Klinické projevy nežádoucích účinků léků*. 1. vyd. Praha: Triton, 2001. 171 s. ISBN 80-7254-206-0.
57. KREUTZ, R. Besonderheiten der Pharmakotherapie beim älteren Hypertoniker. *Internist*, 2009; 50 (4): 442-454.
58. KATZUNG, G., B. *Základní a klinická farmakologie*. 8. vydání, 2. české. Jinočany: H & H Vyšehradská, s. r. o., 2006. Kapitola 34. s. 544-545. ISBN 80-7319-056-7.
59. HOLÝ, J., HAVRÁNEK, P. Zvýšení antikoagulačního účinku warfarinu s krvácivou komplikací vlivem interakce s fluvastatinem – kazuistika. *Postgrad Med*, 2008; 10 (8), 860-862.
60. HOLÝ, J., HAVRÁNEK, P. – Krvácení do trávicího traktu v důsledku lékové interakce warfarinu s ciprofloxacinem – kazuistika *Klin Farmakol Farm*, 2011; 25(2): 92-94.
61. ZIEGLMEIER, M., HEIN, T. *Lékové interakce. Farmakoterapie v klinické praxi*. 1. vyd. Praha: Triton, 2006. 318 s. ISBN 80-7254-755-0.
62. FRANĚK, J. 50 let od zahájení Framinghamské studie. *MEDICÍNA, odborné fórum lékařů a farmaceutů*, 1998; 5 (11): 1.
63. CÍFKOVÁ, R., SOUČEK, M. Co nového v problematice hypertenze? *Kapitoly z kardiologie pro praktické lékaře*, 2011; 3(1): 3-7.
64. GRASSI, G., CIFKOVA, R., LAURENT, S., et al. Blood pressure controle and cardiovascular risk profile in hypertensive patients form central and eastern European countries: results of the BP – CARE study. *Eur Heart J* 2011; 32: 218–225.
65. SIMPLICITY HTN-2 INVESTIGATORS. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2-trial): a randomized controlled trial. *Lancet*, 2010; 377 (9756): 1903-1909.
66. WIDIMSKÝ, P., FILIPOVSKÝ, J., WIDIMSKÝ, J. jr., et al. Odborné stanovisko České kardiologické společnosti a České společnosti pro hypertenzi k provádění katetizačních renálních denervací v České republice [citováno 2012-09-28]. Dostupné na http://www.hypertension.cz/index.php?id_document=8276
67. Statistical & Power Analysis software [citováno 2012-09-17]. Dostupné na: www.ncss.com

68. HENDL, J. *Přehled statistických metod zpracování dat*. 2. vyd. Praha: Portál, s. r. o., 2006. 583 s. ISBN 80-7367-123-9.
69. KOMÁREK, A., RYBÁŘ, M. Lékař statistikem, nebo spíše statistika pro lékaře? *Interní Med.* 2010; 12(2): 114-116
70. Mann-Whitney U test [citováno 2012-09-17]. Dostupné na: <http://www.experiment-resources.com/mann-whitney-u-test.html>
71. HOLÝ, J., STRÁNSKÝ, P., POKORNÁ, J., HAVRÁNEK, P. Hodnoty arteriálního krevního tlaku u hypertoniků s vysokým a velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem v praxi ve srovnání s hodnotami doporučenými. *Interní Med.*, 2012; 14 (3), 47-51.
72. Státní ústav pro kontrolu léčiv: Databáze léků – Ceny a úhrady [citováno 2012-09-17]. Dostupné na <http://www.sukl.cz/modules/medication/>
73. Automatizovaný informační systém léčivých přípravků (AISLP) - CD ROM Verze [citováno 2012-09-18]. Dostupné na www.aislp.cz
74. Všeobecná zdravotní pojišťovna ČR. Péče v nemocnicích je placena důsledně podle úhradové vyhlášky [citováno 2012-09-18]. Dostupné na: <http://www.vzp.cz/poskytovatele/infoservis-a-akcent-infoservis/>
75. MZČR: Metodika DRG kontraktu [citováno 2012-09-18]. Dostupné na: www.mzcr.cz/
76. Nemocniční informační systém FONS Akord, STAPRO [citováno 2012-08-4]. Dostupné na: [Nemcb.cz/programy/NIS FONS Akord/Hospitalizace NIS Akord](http://Nemcb.cz/programy/NIS_FONS_Akord/Hospitalizace_NIS_Akord)
77. MZČR. Seznam zdravotních výkonů s bodovými hodnotami 2012. Aktualizované vydání seznamu zdravotních výkonů s bodovými hodnotami. EZ Centrum s. r. o., 608 s.
78. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu [citováno 2012-09-18]. Dostupné na: http://www.diab.cz/dokumenty/dm2_2011.pdf
79. CUSHMAN, W., C, EVANS, G., W., BYINGTON, R., P., et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. The ACCORD Study Group. *N Engl J Med.* 2010; 362(17): 1575-1585.
80. BOUČEK, P. *Diabetická nefropatie*. Praha: Maxdorf, 2011. Kapitola 4. s. 50-52. ISBN 978-80-7345-246-9.
81. HALUZÍK, M. Léčba hypertenze u diabetika. *Interní Med.*, 2010; 12 (5): 247-251.
82. FILIPOVSKÝ, J., WIDIMSKÝ, J. jr., CERAL, J., et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2012. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Hypertenze & kardiovaskulární prevence*, 2012; 1(3): 1-16.

83. KOTSEVA, K., WOOD, D., DE BACKER, G., et al.; EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2009; 16(2): 121-137.
84. EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events. *Eur Heart J* 1998; 19(2): 356-357.
85. CÍFKOVÁ, R., ŠKODOVÁ, Z., LÁNSKÁ, V., et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the Czech Republic: results of two nationwide cross-sectional surveys in 1997/1998 and 2000/2001, Czech Post-MONICA study. *Journal of Human Hypertension*, 2004; 18(8): 571-579.
86. WIDIMSKÝ, J., SACHOVÁ, M., SOUČEK, M., et al. Vysoká prevalence a špatná kontrola hypertenze v ordinacích praktických lékařů. *Vnitřní Léč.* 2005; 51: 1087-1095.
87. PARATI, G., GRZEGORZ, B. Should 24 - h ambulatory blood pressure monitoring be done in every patient with diabetes? *Diabetes Care*, 2009; 32(2): S298-S304.
88. HOME, P. Global guideline for typu 2 diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care. *Diabetic Medicine*, 2006; 23 (6): 579-593.
89. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2010; 34 (supl. 1): S62-S69.
90. EGUCHI, K. Ambulatory blood pressure monitoring in diabetes and obesity - a review. *International Journal of Hypertension*, 2011; Volume 2011, Article ID 954757, 8 p.
91. NAINGGOLAN, L. Ideal blood-pressure goals? "We have no idea" [citováno 2012-08-4]. Dostupné na <http://theheart.org/article/1392925/>.
92. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE. Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults [citováno 2012-08-4]. Dostupné na <http://guidance.nice.org.uk/>.
93. QUINN, R., R., HEMMELGARN, B., R., PADWAL, S., R., et al. The 2010 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: Part I – blood pressure measurement, diagnosis and assessment of risk. *Can J Cardiol*, 2010; 26(5), 241-248.

94. BEBB, CH., KENDRICK, D., COUPLAND, C., et al. A cluster randomized controlled trial of the effect of a treatment algorithm for hypertension in patients with type 2 diabetes. *Br J Gen Pract.*, 2007; 57(535): 136-143.
95. DEJESUS, S., R., CHAUDHRY, R., LEUTINK, J., D., et al. Effects of efforts to intensify management on blood pressure control among patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: A pilot study. *Vascular Health and Risk Management*, 2009; 5: 705-711.
96. CARTER, L., B., ARDERY, G., DAWXON, D., J., et al. Physician/pharmacist collaboration to improve blood pressure control. *Arch Intern Med.*, 2009; 169(21): 1996-2002.
97. BLOM, K., HOW, M., DAI, M., et al. Hypertension analysis of stress reduction using mindfulness meditation and yoga (the HARMONY Study): study protocol of a randomised control trial [citováno 2012-09-28]. Dostupné na: <http://bmjopen.bmj.com/content/2/2/e000848.full>
98. FOX, K., FERRARI, R., BÖM, M., et al. *Slow the heart, beat the disease*. Chichester (UK): John Wiley and Sons Ltd., 2011. 73 p.
99. SKOV-MADSEN, M., SVENSSON, M., CHRISTENSEN, H., J. Cuff inflation during ambulatory blood pressure monitoring and heart rate. *Integrated Blood Pressure Control*, 2008; 1: 15-19.
100. MADIN, K., IQBAL, P. Twenty four hour ambulatory blood pressure monitoring: a new tool for determining cardiovascular prognosis. *Postgrad Med J*, 2006; 82: 548-551.
101. IQBAL, P., STEVENSON, L. Cardiovascular outcomes in patients with normal and abnormal 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Int J Hypertens.*, 2011; 2011: 786912, 4 p.
102. FELÍCIO, S., J., DE SOUZA, B., C., A., C., KOHLMANN, N. Nocturnal blood pressure fall as predictor of diabetic nephropathy in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology*, 2012; 9(36): doi:10.1186/1475-2840-9-36.
103. FRIEDMAN, O., LOGAN, G., A. Nocturnal blood pressure profiles among normotensive, controlled hypertensive and refractory hypertensive subjects. *Can J Cardiol*, 2009; 25(9): e312-e315.
104. MANCIA, G., PARATI, G., REVERA, M., et al. Statins, antihypertensive treatment, and blood pressure control in clinic and over 24 hours: evidence from

PHYLLIS randomised double blind trial. *BMJ*, 2010; 340: c1197 doi: 10.1136/bmj.c1197.

105. SMITH, J., W., SEIDL, L. G., CLUFF, L., E. Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. V. Clinical factors influencing susceptibility. *Ann Intern Med*, 1966; 65, 629-640.

106. VELASCO, M., ISRAILI, Z. Hypertension: from epidemiology to therapeutics. *Int J Hypertens.*, 2012; 2012: 908431. Doi: 10.1155/2012/908431.

107. STEERING COMMITTEE. Canadian Hypertension Education Program. *Can Fam Physician*, 2008; 54(11): 1539-1542.

108. KRAKOFF, L., R. Cost-effectiveness of ambulatory blood pressure, a reanalysis. *Hypertension*, 2006; 47, 29-34.

109. LORGELLY, P., SIATIS, I., BROOKS, A., et al. Is ambulatory blood pressure monitoring cost-effective in the routine surveillance of treated hypertensive patients in primary care? *Br J Gen Pract.*, 2003, 53 (459): 794-796.

Klíčová slova

hypertenze - krevní tlak – kardiovaskulární riziko – diabetes mellitus – lékové interakce

Seznam zkratek

ABI – ankle - brachial pressure index

ABPM – Ambulatory Blood Pressure Monitoring

ABR – blokátor angiotenzinového receptoru

ACE-i – inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu

ACCORD BP – Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes – Blood – Pressure - lowering arm

ACTH – adrenokortikotropní hormon

ANOVA – Analysis of Variance

AMTK – ambulantní monitorování krevního tlaku
AP – angina pectoris
ATS – ateroskleróza
AV blok – atrioventrikulární blok
BTL – akciová společnost vyrábějící zdravotnickou techniku
Ca blokátory – blokátory kalcia
CBA – Cost-benefit analysis
CD – Compact Disc – kompaktní disk
CEA – Cost effectiveness analysis
CMA – Cost-minimization analysis
CMP – cévní mozková příhoda
CT – computed tomography
CUA – Cost-utility analysis
Č. B. – České Budějovice
ČR – Česká republika
DASH – Dietary Approaches to Stop Hypertension
DM – diabetes mellitus
DTK – diastolický krevní tlak
EBM – evidence based medicine
EDRF/NO – endothelium-derived relaxing factor/nitric oxide
EKG – elektrokardiografie
EPH – gestóza – syndrom nazvaný dle základních symptomů - edémy, proteinurie a hypertenze
EUROASPIRE I, III – European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events I, III
FDA – Federal Drug Administration
FE – farmakoekonomika
FHS – Framingham Heart Study
FLAIR – fluid attenuated inversion recovery
FS – fibrilace síní
GF – glomerulární filtrace
 H_0 – nulová hypotéza
 H_A – alternativní hypotéza
HDL - cholesterol – high density lipoprotein cholesterol

Hg – hydrargyrum, rtuť
HCH – hypertenzní choroba
HELLP – název syndromu tvořený počátečními písmeny názvů symptomů v angličtině
– hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets
CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc
IGD – insulin - like growth factor
ICHDK – ischemická choroba dolních končetin
ICHS – ischemická choroba srdeční
KV – kardiovaskulární
LDL- cholesterol – low density lipoprotein - cholesterol
LI – léková interakce
LIFE - The Losartan Intervention For Endpoint reduction (LIFE) in Hypertension study
LKS – levá komora srdeční
LSD – lysergic acid diethylamide
MAU – mikroalbuminurie
MDRD – Modification of Diet in Renal Disease
MRI – magnetic resonance imaging
mm – milimetr
MS – metabolický syndrom
např. – například
NHANES - National Health and Nutrition Examination Survey
odd. – oddělení
OTC – over the counter – označení volně prodejného léčivého přípravku
PN – pracovní neschopnost
popř. – popřípadě
PREVEND – Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease Study
QALY – Quality-adjusted life year
PROGRESS - Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study
RAAS – systém renin – angiotenzin – aldosteron
RH – rezistentní hypertenze
RI – renální insuficience
SCORE – Systematic Coronary Risk Estimation Project
SF – srdeční frekvence
SHEP – Systolic Hypertension in the Elderly Program

SPC – Summary of Product Characteristics, souhrn údajů o přípravku

STK – systolický krevní tlak

TK – krevní tlak

tzn. – to znamená

V – Volt

WHO – World Health Organization, Světová zdravotnická organizace

USA – United States of America, Spojené státy americké

USB – Universal Serial Bus – univerzální sériová sběrnice

ZZ – zdravotní způsobilost

Přílohy

1. Informovaný souhlas (kohorta B)
2. 24 – hodinové ambulantní monitorování krevního tlaku – hlavní výsledky – příklad
3. Program lékových interakcí Compendium Infopharm - výsledky - příklad
4. Dotazník – cvičná verze

Příloha 1.

Vážená paní, vážený pane,

dovoluji si Vám nabídnout účast na disertační práci (vědeckém pojednání), které se věnuji v rámci svého studia na Fakultě zdravotnických studií Univerzity Pardubice. Tato práce má za cíl sledovat především hodnoty Vašeho krevního tlaku nejen jednorázově v ordinaci, ale též pomocí přístroje, který měří krevní tlak po dobu 24 hodin (ambulantní 24 - hodinové monitorování krevního tlaku, tzv. holterovské monitorování krevního tlaku). Patříte totiž k nemocným, kteří trpí chorobou vysokého tlaku (hypertenzní chorobou) a mají vysoké (případně velmi vysoké) riziko chorob srdce a cév. Dosáhne-li Váš krevní tlak optimálních hodnot, toto riziko se sníží. 24 - hodinové ambulantní měření krevního tlaku je metodou přesnou a spolehlivou. Přístroj, který Vám do druhého dne zapůjčíme, Vám bude automaticky v pravidelných intervalech měřit krevní tlak i srdeční frekvenci. Krevní tlak si můžete nechat změřit tímto přístrojem také sama (sám), zejména budete-li pociťovat nějaké zdravotní obtíže. Měření bude pokračovat i v noci, intervaly měření však budou delší. Jednotlivá měření se budou ukládat do paměti přístroje, všechny získané údaje pak přeneseme do počítače. Během vyšetření zaznamenávejte prosím do diáře Vaše aktivity, zejména neobvyklé události, začátek a konec spánku, popřípadě noční probouzení. Nevýhodou této metody je zejména nepohodlí v noci, Váš spánek bude zřejmě rušen nafukováním manžety. Touto metodou zjistíme zejména průměrný krevní tlak z celé doby měření, též průměrný denní a noční krevní tlak. Z těchto hodnot máme možnost zjistit, zda v noci došlo k poklesu krevního tlaku, což by pro Vás znamenalo příznivější předpověď do budoucnosti. Na základě zjištěných výsledků bych Vašemu lékaři případně doporučil změnu léčby. Současně bychom Vás při každé návštěvě vyšetřili celkově, změřili, zvážili, případně provedli laboratorní vyšetření z krevního séra a z moče a natočili elektrokardiogram, pokud tato vyšetření u Vás nebyla v nedávné době již provedena. Jde totiž o vyšetření, která jsou u nemocných, ke kterým patříte, doporučena odbornou společností. Vašeho lékaře bych případně upozornil též na další opatření, která vyplývají ze současných doporučení odborné společnosti. Během naší spolupráce bych si Vás dovilil informovat o správné životosprávě a povzbuzovat Vás k ní, neboť tato je pro zlepšení Vašeho zdraví kromě léků významná též.

Další informace Vám sdělí naše zdravotní sestřičky, které Vás s přístrojem seznámí a uvedou jej v činnost. Na ně se také obračejte s dalšími případnými dotazy, které jsme neprobrali při rozhovoru se mnou.

Toto měření bychom provedli v nejméně 3 -měsíčních intervalech celkem 3x.

Prosím, abyste si při každé návštěvě našeho pracovišti s sebou vzal(a) seznam léků či jiných léčebných přípravků, potřebujeme si je zaznamenat. Vás i Vašeho lékaře bych pak informoval, zda Vaše léčba nepředstavuje riziko vzájemného ovlivnění, popřípadě jaké z toho vyplývá doporučení.

Zároveň s prvním vyšetřením bych Vás požádal o vyplnění dotazníku, pomocí kterého bych chtěl zjistit Vaši informovanost o Vaší chorobě a její léčbě. Vyplněný dotazník prosím nepodepisujte, sdělte prosím jen své pohlaví. O vyplnění téhož dotazníku bych si Vás dovolil požádat i poté, co si o Vaší chorobě a její léčbě spolu popovídáme.

Bude-li to možné, rádi bychom od Vás získali telefonický kontakt, abychom Vás mohli informovat o případných změnách sjednaných termínů (například kvůli technické poruše).

Touto studií nechci v žádném případě zasahovat do péče Vašeho praktického či odborného lékaře (například internisty, diabetologa, či kardiologa) a přebírat Vás do své lékařské péče. Po dobu Vaší účasti ve studii Vám však chci být k dispozici a odpovídat na Vaše případné dotazy. Svůj souhlas s účastí v této studii můžete kdykoliv odvolat bez udání důvodu.

Děkuji za Vaši ochotu seznámit se s touto informací.

Na spolupráci se těší

MUDr. Jiří Holý

Se svou účastí ve výše uvedené studii souhlasím, což stvrzuji svým podpisem:

.....



Standardní zpráva

Pacient: _____

Datum narození: 04.11.1963 Výška: 180 cm Váha: 98 kg Rodné číslo: _____ BMI 30,25

PSC: _____ Kraj: _____

Město: _____ Adresa: _____

Telefon: _____

Lékař: ECHO pracoviště interní odd ambulance

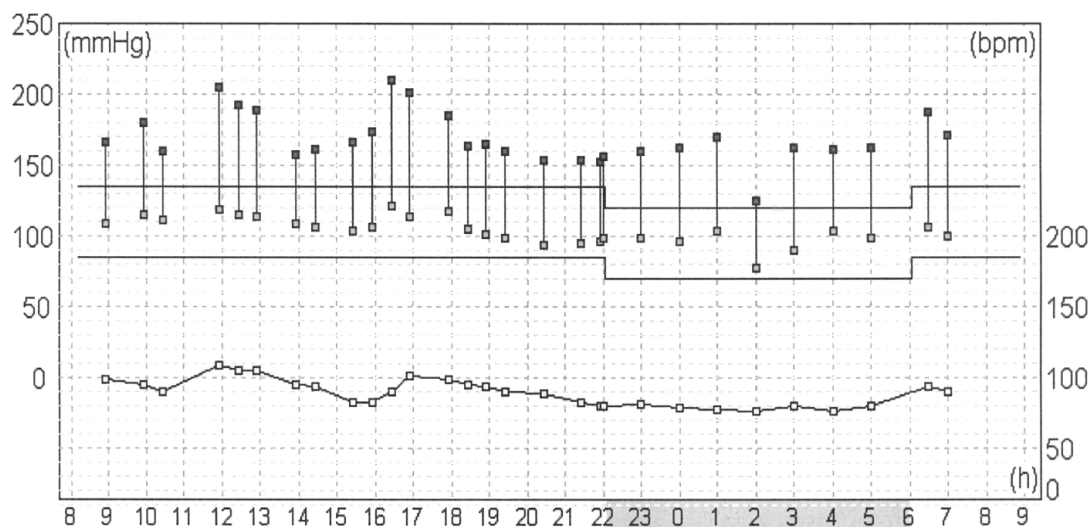
Oddělení: Interní oddělení Nemocnice Č.Bud. a.s.

PSC: 370 01 Kraj: jihočeský

Město: České Budějovice Adresa: B. Němcové 54

Telefon: 387875327

23.11.2010 08:25 - 24.11.2010 08:25



Statistika

	Kompletní data				Den				Spánek				Speciál				
	SYS	DIA	MAP	PP	SYS	DIA	MAP	PP	SYS	DIA	MAP	PP	SYS	DIA	MAP	PP	
Průměr	169	98	122	71	---	---	---	---	169	98	122	71	---	---	---	---	mmHg
Max	211	116	148	95	---	---	---	---	211	116	148	95	---	---	---	---	mmHg
Min	123	70	88	53	---	---	---	---	123	70	88	53	---	---	---	---	mmHg
SD	19	10	13	12	---	---	---	---	19	10	13	12	---	---	---	---	mmHg
DI	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	%
PTE	100	100	100	---	---	---	---	---	100	100	100	---	---	---	---	---	%
Zátěž	1060	610	754	---	---	---	---	---	1060	610	754	---	---	---	---	---	mmHg*h
HR Průměr	79	---	---	---	---	---	---	---	79	---	---	---	---	---	---	---	/min
Max	99	---	---	---	---	---	---	---	99	---	---	---	---	---	---	---	/min
Min	65	---	---	---	---	---	---	---	65	---	---	---	---	---	---	---	/min
SD	10	---	---	---	---	---	---	---	10	---	---	---	---	---	---	---	/min

Posudek

Tisknuto: 13.12.2012

2

BTL-08 ABPM software

© 2000 BTL Medical Technologies Heleny Malirove 11, 169 00 Prague 6, Czech Republic Phone:+420/2/33354473, Fax:+420/2/20515520

E-mail:sales@btlnet.com Home page:http://www.btlnet.com

Příloha 3.

Vademecum INFOPHARM (licence s.u.r.)

13.12.2012 12:49

Kontrola preskripce [] [Data KLI k 1.10.2011]

[pc0814]

Osobní údaje

Jméno :

Příjmení : muž

PIN(...): věk 61 let

Lékové interakce

ANOPYRIN 100 MG	2	ANOPYRIN 100 MG (B01AC06 ++)
EBRANTIL 30 RETARD		EBRANTIL 30 RETARD (C02CA06)
INDAP		INDAP (C03BA11)
LIPANTHYL 200 M	5	LIPANTHYL 200 M (C10AB05)
LOKREN 20 MG	3	LOKREN 20 MG (C07AB05)
LUSOPRESS		LUSOPRESS (C08CA08)
MILURIT 100	1	MILURIT 100 (M04AA01)
NOVOMIX 30 FLEXPEN 100 U/ML	3	NOVOMIX 30 FLEXPEN (A10AD05)
RASILEZ 150 MG	1	RASILEZ 150 MG (C09XA02)
ROSUCARD 10 MG POTAHOVANÉ TABLE	5	ROSUCARD 10 MG PO (C10AA07)TABLE
SIOFOR 1000	1	SIOFOR 1000 (A10BA02)
TRITACE 1,25	2	TRITACE 1,25 (C09AA05)

12 léků - 8 známých interakcí s hodnocením 0-5

Potravinové interakce

ANOPYRIN 100 MG	3	Alkoholické nápoje (alkohol)
		Obvyklá potrava
LUSOPRESS	4	Grapefruitová šťáva
RASILEZ 150 MG	5	Pomerančová šťáva
		Ostatní nápoje
		Tučná potrava
ROSUCARD 10 MG POTAHOVANÉ TABLE	4	Třezalka
		Ostatní nápoje
SIOFOR 1000	1	Tučná potrava

Příloha 4.

Dotazník

Správná je vždy pouze 1 odpověď.

(správné odpovědi jsou v této cvičné verzi podtrženy)

Osobou vyplňující tento dotazník je

- a) žena
- b) muž

1. K ovlivnitelným rizikovým faktorům chorob způsobených kornatěním tepen nepatří:

- a) kouření
- b) zvýšení tuků v krvi, zejména celkového cholesterolu
- c) choroba vysokého tlaku – zejména první udávaná hodnota krevního tlaku, tedy tzv. systolická hodnota
- d) věk

2. Nejčastěji má choroba vysokého tlaku tento příznak:

- a) bolest hlavy
- b žádný
- c) poruchu zraku

3. Může vést snížení tělesné hmotnosti k normalizaci krevního tlaku?

- a) v případě mírné hypertenze ano
- b) ne, tímto opatřením nelze snížení krevního tlaku dosáhnout
- c) ne, k poklesu krevního tlaku dochází tímto opatřením jen výjimečně

4. Nejrizikovější pro vznik chorob způsobených kornatěním tepen je obezita s nahromaděním tukové tkáně

- a) v oblasti zátylku
- b) v oblasti hýždí
- c) v oblasti břicha

5. K režimovým opatřením u nemocného s chorobou vysokého tlaku nepatří:

- a) tělesná aktivita
- b) omezení příjmu tekutin
- c) dieta

6. Přestat kouřit je pro nemocného s chorobou vysokého krevního tlaku důležité, protože

- a) toto opatření vede ke snížení krevního tlaku
- b) toto opatření sice neovlivní výši krevního tlaku, sníží však hladinu tuků v krvi
- c) toto opatření sice neovlivní výši krevního tlaku, sníží však významně riziko choroby způsobené kornatěním věnčitých tepen srdce

7. Nemocný s chorobou vysokého tlaku by měl omezit:
- příjem draslíku
 - příjem hořčíku (magnézia)
 - příjem chloridu sodného (jedlé soli)
8. Nemocný s chorobou vysokého krevního tlaku by naopak měl zvýšit:
- příjem draslíku (obsažen v ovoci a zelenině)
 - příjem chloridu sodného (jedlé soli)
 - příjem jódu (v mořských rybách)
9. Snížení množství živočišných tuků ve stravě u nemocného s chorobou vysokého tlaku
- sníží riziko chorob způsobených kornatěním tepen
 - sníží hodnotu krevního tlaku
 - nemá už žádný význam
10. Které maso je pro nemocného s chorobou vysokého krevního tlaku nejvhodnější?
- kuřecí
 - rybí
 - netučné hovězí
11. Nemocný s chorobou vysokého krevního tlaku by měl alkohol:
- neužívat vůbec
 - omezit
 - užívat výhradně červené víno
12. Která pohybová aktivita je pro nemocného s chorobou vysokého tlaku nevhodná:
- zvedání břemen
 - turistika
 - vytrvalostní plavání
13. Léčba choroby vysokého tlaku snižuje nejvíce riziko:
- infarktu myokardu (odumření části srdečního svalu)
 - cévní mozkové příhody (mozkové mrtvice)
 - selhání ledvin
14. K domácímu měření krevního tlaku je nejvhodnější použít přístroj, který krevní tlak měří
- na paži
 - na zápěstí
 - na prstech

15. Pro vzájemné ovlivnění účinku jednoho léku jinou látkou, které nazýváme lékovou interakcí, platí

- a) že jde pouze o teoretický problém
- b) že pokud se v lidském organismu projeví, pak vždy nevýznamně
- c) že někdy může být i život ohrožující

16. Riziko lékových interakcí, tedy vzájemného ovlivnění účinku jednoho léku druhým, se s počtem užívaných léků:

- a) nemění
- b) snižuje
- c) zvyšuje

17. Léky volně prodejné, k jejichž získání nepotřebují recept od lékaře:

- a) nepředstavují žádné riziko lékových interakcí (pojem vysvětlen výše), proto můj lékař nemusí vědět, že je užívám
- b) mohou představovat riziko lékových interakcí, proto je třeba o jejich užívání informovat mého lékaře
- c) představují riziko lékových interakcí zcela výjimečně, takže svého lékaře o jejich užívání budu informovat jen v případě, že se vyskytnou

18. Lék známý pod názvem Brufen (jiným, pro odborníky srozumitelnějším názvem ibuprofen) a léky z téže lékové skupiny:

- a) snižují účinek léků na vysoký krevní tlak
- b) ovlivňují vliv léků na vysoký tlak zcela výjimečně
- c) zvyšují účinek léků na vysoký krevní tlak

19. K nejvýznamnějším složkám potravy, které mohou ovlivňovat účinek různých léků, patří:

- a) mléko, alkohol a grapefruitová šťáva
- b) šlehačka, slunečnicový olej a třapatka nachová - echinacea
- c) příliš sladké potraviny, vlašské ořechy a ostropestřec mariánský

20. Který z uvedených čajů má největší význam - co se týče interakcí s léky?

- a) čaj černý, obsahující kofein
- b) čaj z Třezalky tečkované, zvané též svatojánská bylina, užívaný zejména proti úzkosti
- c) mátový čaj, který uvolňuje dýchací cesty

Děkuji Vám za úsilí a čas strávený vyplňováním tohoto dotazníku.