



UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI
LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Děkanát, Hněvotínská 3, 779 00 Olomouc

Zápis o konání obhajoby disertační práce v oboru Vnitřní nemoci

MUDr. Eva Kociánová, sekundární lékařka I. interní kliniky-kardiologické LF UP a FNOL, studentka prezenční formy doktorského studijního programu *Vnitřní nemoci* na LF UP v Olomouci.

Téma práce: „**Závislost vybraných klinických a laboratorních parametrů na sérových hladinách antihypertenziv a jejich význam v hodnocení adherence**“

Obhajoba se konala v Olomouci dne 15. dubna 2021 ve 14:00 hod.

předseda: prof. MUDr. Pavel Horák, CSc. ✓
místopředseda: prof. MUDr. Josef Zdražil, CSc. ✓
členové: prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc. ✓
prof. MUDr. Karel Indrák, DrSc. ✓
doc. MUDr. Tomáš Skála, Ph.D., FESC ✓
doc. MUDr. Luděk Pour, Ph.D.
doc. MUDr. Ondřej Urban, Ph.D.
prof. MUDr. Eliška Sovová, Ph.D., MBA ✓
MUDr. Naděžda Petejová, Ph.D., MSc. ✓

Oponenti:

prof. MUDr. Filip Málek, Ph.D., MBA *online*
Kardiovaskulární centrum Nemocnice na Homolce Praha
prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc. ✓
I. interní kardiologická klinika FNUSA Brno
doc. MUDr. Petr Heinc, Ph.D. ✓
I. interní klinika – kardiologická LF UP a FNOL

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

Předseda komise přednesl stručnou charakteristiku uchazeče, hodnocení školitele a vedoucího školicího pracoviště. Poté uchazeč vyložil podstatný obsah své disertace. Oponenti přednesli své posudky. Ve vědecké rozpravě vystoupili: viz příloha – zápis o diskusi.

Hlasování se účastnilo 7 členů komise. Kladně hlasovalo 7 členů, záporně 0 členů, neplatných lístků bylo odevzdáno 0.

Usnesení:

Přítomní členové komise tajným hlasováním rozhodli, že **MUDr. Eva Kociánová** obhájila/~~neobhájila~~* disertační práci a doporučili/~~nedoporučili~~* udělení akademického titulu doktor ve zkratce Ph.D. dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

.....
prof. MUDr. Pavel Horák, CSc. -
předseda komise

*nehodící se škrtněte

Obhajoba MUDr. Eva Kociánová
zápis z průběhu obhajoby 15.4. 2021

V průběhu obhajoby byly položeny otázky oponentů a byly zodpovězeny následovně:

Prof. Málek:

Změnila Vaše práce dosavadní klinickou praxi na Vašem pracovišti?

Provádíte vyšetření sérových koncentrací léčiv u všech pacientů s rezistentní hypertenzí a podezřením na non-adherenci k terapii arteriální hypertenze?

Odpověď: Ano, změnila. Všem pacientům měříme TF při každé klinické kontrole. Non-adherenci zvažujeme u každého pacienta. Všechny pacienty se ptáme na každé kontrole na užívání léků. V případě zjištění non-adherence s pacienty dále pracujeme. U všech pacientů skrínujeme hypertenzí mediované orgánové poškození a u těch s pozitivními nálezy jsme ostražití.

Ve výsledcích Vaší práce jste ukázala, že pacienti s adherencí k léčbě indapamidem a amlodipinem mají nižší stupeň orgánového poškození (zejména nižší albuminurii). Čím si tento fakt vysvětlujete?

Odpověď: V literatuře jsou dohledatelná data o albuminurii redukujícím efektu jak u indapamidu, tak u amlodipinu. Většina studií ale byla prováděna v diabetické populaci a s kombinacemi léčiv. Doposud žádná nám známá studie nebyla provedena na populaci "true takers" - pacientů, kteří prokazatelně lék užívali (hladina nebo metabolit v krvi) a tímto je naše práce unikátní. Vzhledem k tomu, že efekt samotného snížení krevního tlaku jsme vyloučili, považujeme tento výstup za důležitý a hodný dalšího studia. Naše studie nebyla designovaná k potvrzení této hypotézy, pacienti užívali kombinace léčiv, a bylo by třeba provést studii další.

Prof. Vítovec:

Jaké metody k dodržování adherence autorka používá u pacientů, kteří neberou betablokátory?

Pozorovala autorka mezi rozdíl podávanými betablokátory, který byl zvláště nemocnými odmítán s ohledem na vedlejší účinky?

Odpověď: Za nejúčinnější metodu zlepšení adherence považujeme samotnou konfrontaci pacienta s důkazem non-adherence. Vždy se snažíme pátrat po odstranitelných příčinách, pacienty zevrubně edukujeme o prospěchu léčby a následcích jejího nedodržení. V případě problematické snášenlivosti léčiv se snažíme o adekvátní změnu medikace s důrazem na spokojenost pacienta. Pacienty frekventněji kontrolujeme.

Míra non-adherence byla nejvyšší u nebivololu, nejvyšší u betaxololu. Jako možné příčiny lze uvažovat disperzní způsob metabolizace nebivololu (rychlí a pomalí metabolizátoři) a z toho vyplývající nadměrný účinek léku, dále bolesti hlavy v důsledku vazodilatačního efektu nebivololu anebo chybějící rebound fenomén, který umožní pacientům lék vynechat bez nepříjemné tachykardie.

Doc. Heinc:

Jaký byl podíl sekundárních hypertenzí v rámci celého souboru a neprovedli jste porovnání adherence u primární hypertenze proti adherenci u sekundární hypertenze?

Jaká doporučení by byla optimální pro management pacientů s diagnostikovanou nonadherencí?

Odpověď: Sekundární hypertenzi jsme identifikovali u 27,5%. Nejčastější byl primární hyperaldosteronismus (58%), renovaskulární hypertenze (18,8%) a renoparenchymatosní hypertenze (5,6%). Nepozorovali jsme rozdíl v adherenci ani orgánovém poškození u esenciální a sekundární hypertenze.

Optimální doporučení: 1. vyhradit si více času na rozhovor. 2. pokusit se najít příčinu non-adherence (intenční/neintenční). 3. pečlivě vysvětlit riziko zanedbání léčby. 4. přizvat pacienta k managementu léčby - HBPM, rozhodování o terapii 5. zajistit častější kontroly včetně skříníku HMOD a zpětné vazby

Vědecká rozprava:

Prof. Sovová: *Pozorovali jste zlepšení adherence užíváním fixních preparátů? Jaký byl poměr počtu pacientů ve skupině, která užívala nebivolol a betaxolol.*

Odpověď: V našem souboru jsme potvrdili zlepšení adherence po zjednodušení léčby. Nebivolol užívalo 21% pacientů, betaxolol 18% pacientů.

Prof. Zadražil: *Čím si vysvětľujete vysoký podíl sekundární hypertenze ve Vašem souboru. Kolik pacientů jste indikovali k endovaskulární léčbě?*

Odpověď: Naše Centrum pro hypertenzi funguje jako terciární centrum, soustředí se na pacienty s rezistentní hypertenzí, mezi kterými je četnost nálezů sekundární etiologie hypertenze vyšší než v běžné populaci. V literatuře je incidence sekundárních příčin u pacientů s rezistentní hypertenzí podobný našemu záchytu.

K endovaskulární léčbě indikujeme pacienty v souladu s doporučenými postupy, s ohledem na rezistenci hypertenze z našeho souboru téměř všechny.

Prof. Indrák: *Komentář: Nonadherence a adherence častá příčina proč léčba nefunguje. Spojením ROC TF+ACR byste dosáhli vyšší specifity a senzitivity. Pozorovali jste u skupiny pacientů medikující metoprolol zvýšený výskyt metabolického syndromu (obezita, glykémie...)?*

Odpověď: Děkuji za námět k dalšímu zpřesnění možnosti záchytu non-adherence kombinací zkoumaných parametrů. Míru obezity a vztah glykémie k medikaci metoprololu jsme neprováděli.

Doc. Skála: *Byl by přesnější vztah průměrné TF měřené pomocí EKG Holtru místo jednorázového měření TF v ordinaci ve vztahu k hladině betablokátorů?*

Odpověď: 24 h průměr jsme ve vztahu k non-adherenci testovali, nicméně TF v ordinaci vykazoval těsnější korelaci. Vysvětľujeme si to zamezením stresové tachykardie v ordinaci, což je efekt pozorovaný u pacientů medikujících

betablokátor a také efekt využívaný v praxi (antistresový účinek betablokátorů u řečníků a umělců).

Prof. Vítovec: Jaký je Váš názor na renální denervace a pohled na indikaci? Komu a kdy?

Odpověď: Renální denervace byla jako rutinní léčba rezistentní hypertenze opuštěna po publikaci studie Symplicity-3. Je možné, že jen nesprávně identifikujeme respondery této metody a teprve další výzkum v této oblasti může metodu vrátit do praxe.

Prof. Horák: Byli pacienti informováni ohledně odběru hladiny antihypertenziv?

Odpověď: Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas s použitím biologických vzorků a výsledků klinického vyšetření pro vědecké účeli. Bezprostředně před odběrem upozornění nebyli. Tento způsob etického ošetření nám umožnil odstranit bias odmítnutí testu neadherentními pacienty, který je běžný při nutnosti podepisovat informovaný souhlas bezprostředně před testem.

Jak probíhala konfrontace s prokázanou non-adherencí?

Odpověď: Všichni pacienti byli překvapeni. Reagovali pak různě, někteří přiznali non-adherenci, což nám usnadnilo následné ošetření problému. Většina pacientů ale non-adherenci nepřizná.

Uvažovali jste v hodnocení hladin rozdílů ve vstřebávání antihypertenziv a lékové interakce?

Odpověď: Uvedené faktory jsou nevýhodou samotné metody a nelze je adekvátně hodnotit. Proto jsme pro definici non-adherence zvolili nulovou hladinu léku v krvi, což by mělo vlivy vstřebávání a interakcí eliminovat.

Jaké jsou hlavní důvody nonadherence pacientů k léčbě?

Odpověď: Důvody mohou být neintenční - jako je např. zapomínání anebo intenční, jako je například nedůvěra k efektu léčiv nebo strach z nežádoucích účinků.

Prof. Indrák: Pozorovali jste ekonomický vliv na nonadherenci pacientů?

Odpověď: Ekonomické problémy jsou s ohledem na ochranný limit málo časté a pacienti je většinou dobře komunikují, tedy se dají i řešit.

V Olomouci 20.4. 2021

MUDr. Eva Kociánová