

# OPONENTSKÝ POSUDEK DISERTAČNÍ PRÁCE

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

Autor: MUDr. Eva Kociánová

Pracoviště: Univerzita Palackého v Olomouci, Lékařská fakulta,  
I. interní klinika – kardiologická

Práce čítá 137 stran, 24 tabulek, 13 obrázků a 96 citací odborné literatury, z toho 1 citace je v zahraničním časopise s hodnotným IF, kde MUDr. Kociánová je uvedena jako prvoautor. Vlastní práce je bazálně rozčleněna do 9 základních kapitol – úvod, literární přehled současné problematiky, cíle práce, soubor nemocných, metodika, výsledky, diskuse, závěr a literatura.

## I. Téma práce

Kardiovaskulární nemoci jsou celosvětově nejčastější příčinou úmrtí a hypertenze je nejčastějším rizikovým faktorem kardiovaskulárních komplikací. Normalizace tlaku je relativně snadno dosažitelná a časná léčba hypertenze významně snižuje výskyt kardiovaskulárních komplikací a tím zásadně ovlivňuje morbiditu i mortalitu. V současné době jsou jasné důkazy, že léčba hypertenze je stále nedostatečná a zkoumání příčin tohoto stavu včetně nápravných opatření pokládám za téma vysoce aktuální.

## II. Metodika zpracování

Autorka prokázala velmi dobré znalosti v problematice diagnostiky a léčby všech forem arteriální hypertenze se speciálním zaměřením na rezistentní arteriální hypertenzi. Ve vlastní práci cíleně zkoumala vzájemné souvislosti orgánového poškození a léčby hypertenze. Na základě odborných znalostí zvolila správné pracovní metody, celý soubor má dostatečný počet probandů (447), což je základní předpoklad validity výsledků pro zdárné splnění cílů práce. Statistické hodnocení výsledků bylo rovněž provedeno správně. Spis je po vědecké i formální stránce dobře zpracován, provázen srozumitelnou grafickou dokumentací, ukazující i na pedagogické schopnosti autorky. Lze najít zanedbatelné formální nedostatky ve smyslu ojedinělých překlepů, chybí vysvětlení zkratk pod tabulkami.

## III. Výsledky disertační práce

Non-adherence byla zjištěna u 28,2 % pacientů. Neadherentní pacienti byli signifikantně mladší, měli vyšší systolický tlak, vyšší tepovou frekvenci a užívali více antihypertenziv. Neadherentní pacienti měli statisticky významně vyšší LV mass index než adherentní. U adherentních pacientů bez diabetu byl významně nižší poměr albumin/kreatinin proti neadherentním. Signifikantně vyšší albuminurie byla přítomná u pacientů neadherentních k indapamidu a amlodipinu a tento efekt nebyl závislý na výši krevního tlaku. U pacientů neadherentních k medikaci betablokátoru byla významně vyšší tepová frekvence. Pomocí specifické analýzy byla stanovena hranice tepové frekvence v ordinaci pro non-adherenci  $\geq 75,5$  tepů/min., která identifikuje non-adherenci s 62,5% senzitivitou a 86,8% specificitou. V oddělené analýze pro jednotlivé druhy betablokátorů byla nalezena rozdílná hranice tepové frekvence pro nonadherenci – nejnižší hranice byla u bisoprololu ( $\geq 68,5$  tepů/min.), zatímco nejvyšší hranice byla u nebivololu ( $\geq 81,5$  tepů/min.).

## IV. Splnění cíle disertační práce

Disertační práce svými výsledky splnila stanovené cíle a způsobem provedení autorka prokázala schopnost a připravenost k samostatné tvořivé vědecké činnosti.

## V. Význam pro společenskou praxi nebo pro další rozvoj věd

Non-adherence k medikaci představuje jeden z faktorů nedostatečné léčby hypertenze a tepová frekvence je snadným a senzitivním ukazatelem non-adherence medikace betablokátoru. Originalita práce spočívá v potvrzení korelace známek orgánového poškození se sérovými hladinami antihypertenziv a korelace tepové frekvence se sérovými hladinami betablokátorů, čímž se doposud žádné práce nezabývaly. V praxi to umožňuje rychlou orientaci při pátrání po příčinách nedostatečné

léčby hypertenze a adekvátní apel na adherenci pacienta k medikaci ke snížení morbidity a mortality.

**VI. Otázka pro autora**

1. Jaký byl podíl sekundárních hypertenzí v rámci celého souboru a neprovedli jste porovnání adherence u primární hypertenze proti adherenci u sekundární hypertenze?
2. Jaká doporučení by byla optimální pro management pacientů s diagnostikovanou nonadherencí?

**VII. Doporučení k obhajobě**

Na základě výše uvedeného doporučuji disertační práci *MUDr. Evy Kociánové* k obhajobě a dále na základě úspěšné obhajoby k udělení akademického titulu Ph.D. dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

 I. interní klinika - kardiologická  
Fakultní nemocnice Olomouc

V Olomouci dne 23.2.2021

Prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.  
Předseda oborové rady DSP Vnitřní nemoci  
LF Univerzity Palackého v Olomouci

Mgr. Eva Hrouzková  
Referát pro vědu a výzkum  
LF Univerzity Palackého v Olomouci  
Hněvotínská 3  
779 00 Olomouc  
[eva.hrouzkova@upol.cz](mailto:eva.hrouzkova@upol.cz)

Oponentský posudek na disertační práci

Autorka: MUDr. Eva Kociánová

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

Disertační práce MUDr. Evy Kociánové je sestavena z teoretické části, která zahrnuje literární přehled problematiky včetně kapitoly o orgánovém poškození u hypertenze, a z části věnované vlastnímu výzkumu. Práce má celkem 137 stran, z toho vlastní práce zahrnuje 91 stranu a dále seznam zkratk, seznam tabulek a obrázků, seznam použité literatury a přehled publikační aktivity autorky.

Teoretická úvodní část je věnována problematice arteriální hypertenze včetně hypertenze rezistentní, metodám diagnostiky, dále problematice farmakoterapie, další část se pak soustřeďuje na hlavní zájem autorky. Velmi pěkně a přehledně je rozpracována problematika adherence pacientů s arteriální hypertenzí k režimovým opatřením, k farmakoterapii a možnosti diagnostiky non-adherence nemocných. Subkapitola o orgánovém poškození u hypertenze se zaměřuje na možnosti diagnostiky poškození srdce a ledvin včetně hodnocení orgánového poškození u pacientů s arteriální hypertenzí a diabetes mellitus.

V části věnované vlastnímu výzkumu se MUDr. Kociánová věnovala posouzení vztahu non-adherence k terapii a stupni orgánového poškození u arteriální hypertenze. Ke stanovení non-adherence použila autorka metodu vyšetření sérových koncentrací léčiv, k posouzení orgánového poškození pak měření hmotnosti levé komory pomocí echokardiografie a měření albuminurie. Vyšetření byla provedena u souboru 442 pacientů z Centra pro léčbu hypertenze I. interní-kardiologické kliniky FN a LF Univerzity Palackého v Olomouci.

Non-adherence byla identifikována u 28 % pacientů v souboru. Autorka prokázala rozdíl v charakteristikách pacientů s adherencí a non-adherentních nemocných k farmakoterapii arteriální hypertenze. Pacienti s non-adherencí měli vyšší stupeň orgánového poškození, včetně pacientů bez diabetes mellitus. Autorka dále zjistila hranici tepové frekvence v identifikaci non-adherence u pacientů užívajících betablokátor.

V části „Diskuse“ se MUDr. Kociánová věnuje vlastním výsledkům a porovnává je s dosavadními znalostmi o dané problematice.

V „Závěru“ shrnuje zásadní výsledky své vlastní vědecké práce

Posudek:

Zvolené téma disertační práce je aktuální a velmi přínosné pro obor Vnitřní nemoci.

Metody zpracování byly zvoleny správně. Disertace splnila sledovaný cíl.

Výsledky práce MUDr. Kociánové přinesly nové poznatky. Zejména je to vztah mezi non-adherencí pacientů k terapii arteriální hypertenze a stupni orgánového poškození a dále stanovení hranice tepové frekvence při detekce non-adherence u pacientů užívajících betablokátor.

Práce MUDr. Kociánové má nejen vysokou vědeckou úroveň, ale také význam pro každodenní klinickou praxi. K přehlednosti, formální úpravě a jazykové úrovni disertační práce nemám připomínek. MUDr. Kociánová prokázala bohatou publikační aktivitu, mimo jiné oceňuji pravidelnou aktivní účast na národních i mezinárodních konferencích, kde prezentuje výsledky vlastní práce jako hlavní autorka.

K práci mám tyto otázky:

1. 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?
2. 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?

Závěr posudku:

Studentka MUDr. Eva Kociánová prokázala tvůrčí schopnosti a její práce splňuje požadavky kladené na disertaci v daném oboru. Doporučuji práci k obhajobě podle § 47 VŠ zákona 111/98 Sb.

Doporučuji proto, aby jí byl na základě úspěšné obhajoby udělen titul PhD.

V Praze dne 11.2.2021

Prof. MUDr.  
Ambulance s:  
Kardiovaskul  
Nemocnice Na Homolce  
Roentgenova 2  
Praha 5, 150 30  
tel. 257273286  
[Filip.Malek@homolka.cz](mailto:Filip.Malek@homolka.cz)

# **Oponentský posudek na disertační práci MUDr. Evy Kocianové**

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

Disertační práce má 135 stránek, 24 tabulek, 13 grafů, literatura má 96 citací. Práce autorky související s tématem disertační práce byla publikována v časopisech - jako prvoautorka 8x a spoluautorka 2 x a jako prvoautorka prezentovala problematiku na odborných kongresech 24x.

### **Úvod:**

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

### **Populace a metody:**

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

### **Výsledky:**

Non-adherence v našem souboru byla zjištěna u 28,2 % pacientů. Průměrná míra adherence byla 82,8 %. Neadherentní pacienti byli signifikantně mladší, měli vyšší systolický tlak, vyšší tepovou frekvenci a užívali více antihypertenziv. Průměrná hodnota LVMI u adherentních vs. neadherentních pacientů byla 106 g/m<sup>2</sup> (IQR 88; 130) vs. 89 g/m<sup>2</sup> (IQR 98; 138),  $p=0,019$ . U diabetiků byl vyšší průměrný LVMI než u nediabetiků, 114 g/m<sup>2</sup> (96; 131) vs. 106 g/m<sup>2</sup> (87; 130),  $p=0,016$ .

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

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

### **Závěr:**

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

#### **Celkové hodnocení:**

- a) Aktuálnost zvoleného tématu. Téma je aktuální, hypertenze patří mezi nejrozšířenější kardiovaskulární onemocnění a její léčba je stále předmětem výzkumu.
- b) Zvolené cíle byly autorkou v práci splněny.
- c) Zvolené metody sledování jsou adekvátní.
- d) Autorka přinesla nové poznatky v diagnostice adherence k AH léčbě a její vliv na poškození orgánů (HMOD)
- e) Význam pro společenskou praxi nebo další rozvoj vědy: Zlepšení sledování adherence nemocných k AH léčbě
- f) Připomínky a dotazy

#### **Dotazy:**

1. Jaké metody k dodržování adherence autorky používá u nemocných, kteří neberou betablokátory?
2. Pozorovala autorka mezi rozdíl podávanými betablokátory, který byl zvláště nemocnými odmítán s ohledem na vedlejší účinky?

#### **Závěr:**

Disertační práci MUDr. Evy Kociánové hodnotím jako práci s aktuálním tématem, vhodně zvolenými cíli, odpovídající metodikou, kvalitním zpracováním výsledků, a s potenciálem dalšího výzkumu i přenosu poznatků do klinické praxe. Práci považuji za velmi kvalitní. Dr. Kociánová splnila publikační i přednáškovou činnost pro obhajobu disertační práce. **Autorka jednoznačně prokázala tvůrčí schopnosti v dané oblasti výzkumu a práce splňuje požadavky kladené na disertaci standardně v daném oboru.**

Práci jednoznačně doporučuji a navrhuji, aby byl **MUDr Evě Kociánové** udělen akademický titul doktor ve zkratce **Ph.D.**, dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

#### **v oboru vnitřního lékařství**

V Brně 8.2.2021

prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc.  
I. Interní kardioangiologická klin.  
FN U sv. Anny Pekařská 53  
656 91 Brno