

Masarykova univerzita a II. interní klinika FN u svaté Anny v Brně

Přednosta: Profesor MUDr. Miroslav Souček, CSc.

**24hodinové ambulantní monitorování krevního tlaku  
28 let klinické praxe a výzkumu.**

MUDr. Ivan Řiháček, Ph.D.

Habilitační práce

Brno, duben 2019

## PODĚKOVÁNÍ

Na tomto místě bych chtěl poděkovat především panu profesorovi Miroslavu Součkovi, CSc., za dlouhodobou klinickou a vědeckou spolupráci, za to, že mě přivedl k léčbě hypertenze, k ambulantnímu monitorování krevního tlaku a také za to, že mi umožnil tuto práci nejprve jako vedoucí hypertenzní poradny na I. interní klinice a následně jako přednosta II. interní kliniky vykonávat. Dále moje poděkování patří všem mým spolupracovníkům v Excellence centru pro hypertenzi (MUDr. Jaroslav Julínek †, MUDr. Petr Fráňa, Ph.D., MUDr. Martin Plachý, Ph.D., MUDr. Lea Janáková, Ph.D., zdravotní sestry Stáňa Vitásková, Jaroslava Náplavová a Marta Parkanská). Za jazykovou kontrolu práce velice děkuji paní Zdeně Hégrové. V neposlední řadě bych chtěl poděkovat svým nejbližším rodinným příslušníkům, kteří mě podporovali a také mi umožnili, abych se vědecké a výzkumné práci mohl bez překážek věnovat. Manželce Petře, synu Michalovi a dceři Evě.

# OBSAH

POUŽITÉ ZKRATKY .....	1
SOUHRN .....	3
ABSTRACT .....	4
1 ÚVOD .....	5
2 CÍLE PRÁCE .....	7
3 HISTORICKÉ POZNÁMKY .....	8
4 ROZDÍL MEZI KAZUÁLNÍM MĚŘENÍM TK A AMTK .....	10
5 PŘÍSTROJE A SOFTWARE .....	12
5.1 Výběr přístroje .....	12
5.2 Princip měření .....	12
5.3 Validace přístroje, přesnost měření a kalibrace .....	12
5.4 Software .....	13
5.5 Standardní protokol, minimální požadavky na kvalitu a validace měření AMTK .....	14
5.6 Cena přístroje .....	17
5.7 Úhrada pojišťovnou a kód vyšetření .....	17
5.8 Poměr cena/užitek vyšetření .....	17
6 POUŽITÍ PŘÍSTROJE V KLINICKÉ PRAXI .....	18
6.1 Popis přístroje, technické parametry .....	18
6.2 Programování přístroje .....	19
6.3 Instalace a sejmутí přístroje .....	20
6.4 Výběr vhodné manžety .....	21
6.5 Instrukce pro vyšetřovaného .....	21
6.6 Deník pacienta .....	22
7 VÝSLEDKY MĚŘENÍ AMTK A JEJICH HODNOCENÍ .....	23
7.1 Základní parametry AMTK používané v běžné klinické praxi .....	23
7.1.1 Jednotlivé a průměrné hodnoty TK a TF během monitorace .....	23
7.1.2 Diurnální variabilita TK (dipping) .....	26
7.1.2.1 Typy křivek při AMTK .....	28
7.1.3 Hypertenze bílého pláště, maskovaná hypertenze .....	31
7.1.3.1 Hypertenze bílého pláště .....	31
7.1.3.2 Efekt bílého pláště .....	32
7.1.3.3 Maskovaná hypertenze .....	32
7.1.3.4 Maskovaná nekontrolovaná hypertenze .....	32
7.2 Rozšířené výsledky měření a stanovené prahové hodnoty .....	33

7.2.1	Hodnoty středního arteriálního a pulzního tlaku.....	33
7.2.1.1	Střední arteriální tlak .....	33
7.2.1.2	Pulzní tlak.....	33
7.2.2	Index tlakové zátěže.....	34
7.2.3	Krátkodobá 24hodinová variabilita TK .....	35
7.2.4	Ranní zvýšení TK .....	36
7.2.5	Syndrom obstrukční spánkové apnoe .....	37
7.3	Další parametry měření.....	38
7.3.1	Tep-tlak parametr (TTP).....	38
7.3.2	Cévní indexy .....	38
8	AMTK U DĚTÍ A ADOLESCENTŮ .....	40
8.1	Stanovení hraniční hodnoty TK pro hypertenzi .....	40
8.2	Manžety používané u dětí a adolescentů.....	41
9	SOUČASNÉ INDIKACE AMTK.....	42
10	KONTROLA LÉČBY HYPERTENZE POMOCÍ AMTK A JEJÍ HODNOCENÍ .....	43
10.1	Pokles krevního tlaku při léčbě.....	43
10.2	Dostatečná 24hodinová účinnost léku.....	44
10.2.1	Trough/peak poměr.....	44
10.2.2	Smoothness index .....	46
10.2.3	RDH index .....	48
10.2.3.1	Populační RDH index.....	48
10.2.3.1.1	Populační RDH index – parametrický.....	49
10.2.3.1.2	Populační RDH index – neparametrický.....	50
10.2.3.2	Individuální RDH index .....	52
10.2.3.2.1	Individuální RDH index – parametrický .....	52
10.2.3.2.2	Individuální RDH index – neparametrický .....	53
10.3	Vliv léčby na ranní vzestup TK .....	54
10.4	Vliv léčby na diurnální variabilitu TK.....	54
10.5	Vliv léčby na krátkodobou 24hodinovou variabilitu TK.....	55
11	AMTK V KLINICKÉM VÝZKUMU, DATABÁZE A REGISTRY.....	56
11.1	Klinický výzkum.....	56
11.2	Registry a databáze AMTK .....	56
12	IMPLEMENTACE AMTK DO BĚŽNÉ KLINICKÉ PRAXE .....	58
13	INTERPRETACE A VALIDACE AMTK U SPECIÁLNÍCH POPULACÍ .....	59
13.1	Děti.....	59
13.2	Těhotenství.....	59

13.3	Hypertenze starších osob .....	59
13.4	Arytmie .....	59
13.5	Obezita .....	59
13.6	Ledvinné onemocnění .....	60
13.7	Vysoké kardiovaskulární riziko .....	60
13.8	Cukrovka .....	60
13.9	Hypertenze u parkinsonovy nemoci a při poruchách sympatiku .....	61
13.10	Endokrinní hypertenze .....	61
13.11	Příliš nízké hodnoty TK, epizody hypotenze .....	61
14	KDY SE MÁ PROVÁDĚT KONTROLNÍ AMTK .....	62
15	MOŽNÉ KOMPLIKACE PŘI AMTK .....	63
16	ZÁVĚR .....	64
	LITERATURA .....	65
	LITERATURA NAŠICH PUBLIKACÍ .....	71

## **POUŽITÉ ZKRATKY**

AAMI – Association for the Advancement of Medical Instrumentation

AASI – ambulatory arterial stiffness index

AMTK – neinvazivní 24hodinové ambulantní monitorování tlaku

ARV – average real variability

BSH – British Society of Hypertension

CHAT – Circadian Hyper–Amplitude–Tension

CMP – cévní mozková příhoda

CV – koeficient variability

ČR – Česká republika

D – dippers

DMTK – domácí měření krevního tlaku

DTK – diastolický tlak

ED – excesivní dippers

EKG – elektrokardiogram

EPH – edém-proteinurie-hypertenze

ESH – Evropská společnost pro hypertenzi

ESH-IP – International Protocol European Society of Hypertension

HBP – hypertenze bílého pláště

HLK – hypertrofie levé komory srdeční

CHRI – chronické selhání ledvin

IBA – Institut biostatistiky a analýz

ICHDKK – ischemická choroba dolních končetin

ICHS – ischemická choroba srdeční

KV – kardiovaskulární

KVO – kardiovaskulární onemocnění

KVR – kardiovaskulární riziko

MH – maskovaná hypertenze

ND – nondippers

NHANES-I – First National Health and Nutrition Examination Survey

nSI – normalizovaný smoothness index

OSA – obstrukční spánková apnoe

PCO – poškození cílových orgánů

R – risers

RA – revmatoidní artritida

RDH index – Reduction, Duration, Homogeneity index

SAT – střední arteriální tlak

SD – směrodatná odchylka

SI – smoothness index

SS – srdeční selhání

STK – systolický tlak

TF – tepová frekvence

TK – krevní tlak

T/P poměr – poměr trough/peak

TTP – parametr tep-tlak

wSD – vážená 24hodinová směrodatná odchylka

## SOUHRN

Hypertenze je nejčastější ovlivnitelnou příčinou kardiovaskulárních onemocnění. Diagnóza hypertenze je stanovena měřením krevního tlaku. Krevní tlak je měřen v ambulanci lékaře nebo v domácím prostředí. 24h ambulantní monitorování krevního tlaku má lepší korelaci s poškozením cílových orgánů než měření v ambulanci lékaře. Je prokázáno, že 24h ambulantní monitorování také lépe koreluje s nemocností a úmrtností a je citlivějším prediktorem kardiovaskulárních příhod, jako je koronární onemocnění, fatální infarkt myokardu a cévní mozková příhoda. Kromě systolického, diastolického, pulzního a středního arteriálního tlaku, jejich průměrných 24h, denních a nočních hodnot, máme k dispozici další důležité parametry: krátkodobou a diurnální variabilitu krevního tlaku, index tlakové zátěže, parametr tep-tlak a index arteriální tuhosti tepen. 24h měření může také detekovat hypertenzi bílého pláště, maskovou hypertenzi, ranní vzestup krevního tlaku a podílí se na diagnostice obstrukční spánkové apnoe. Umožňuje lépe posoudit efekt léčby hypertenze a to jak ve výzkumu, tak v klinické praxi. Cílem práce je vytvořit přehlednou a srozumitelnou publikaci o současných technických možnostech, indikacích, posuzovaných klinických i vědeckých parametrech 24h ambulantního monitorování krevního tlaku, která zatím není v české verzi dostupná. Do práce zahrnout své 28leté zkušenosti za využití našich a spoluautorských publikovaných výsledků.

**Klíčová slova:** hypertenze; měření krevního tlaku; 24h ambulantní monitorování krevního tlaku; technické parametry; klinická praxe; výzkum.



## **ABSTRACT**

Hypertension is the major preventable cause of cardiovascular disease. Screening and the diagnosis of hypertension is made by blood pressure measurement. Outpatient office or home blood pressure measurement are routinely performed and available. 24-hour ambulatory blood pressure monitoring is a better predictor of hypertension mediated organ damage than the office blood pressure. 24-hour ambulatory blood pressure mean has consistently been shown to have a closer relationship to morbid or fatal events, and is more sensitive risk predictor than office BP of cardiovascular outcomes such as coronary artery disease or fatal events and stroke. Apart from individual systolic, diastolic, pulse and mean arterial blood pressure and average 24-hour, day and night values, we further obtain other important parameters such as short-term and diurnal variability of blood pressure, blood pressure load, pulse-pressure parameter and arterial stiffness index. Moreover, the 24-hour measurement detect white coat hypertension, masked hypertension, morning surge of blood pressure, and is involved in diagnosing obstructive sleep apnoea. It allows better assessment of the effect of hypertension treatment in both research and clinical practice. The aim of this work is to create a clear and comprehensible publication describing current technical possibilities, indications, assessed clinical and scientific parameters of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring, as there is no available overview publication in Czech yet. This publication is based on our 28 years of daily clinical practice and includes our own and co-authored published results.

**Key words:** hypertension; blood pressure measurement; 24-hour ambulatory blood pressure monitoring; technical parameters; clinical practice; research.

# 1 ÚVOD

V roce 1991, po absolvování I. atestace z vnitřního lékařství, jsem se rozhodoval, kterému oboru vnitřního lékařství se budu dále odborně i vědecky věnovat. Vybral jsem si systémovou hypertenzi. V posledních 30 letech nastal v této oblasti velký rozvoj diagnostických i léčebných metod. Snížením hodnot krevního tlaku (TK) a zlepšenou kontrolou hypertenze, došlo po dlouhé době (v podstatě od 50. let 20. století) ke snížení kardiovaskulární (KV) mortality v naší populaci. Jsem velmi rád, že se na tomto úspěchu mohu spolu se svými kolegy podílet.

Cíleně jsem se zabýval novým způsobem měření TK, neinvazivním 24hodinovým ambulantním monitorováním (AMTK), které bylo v 90. letech v České republice úplnou novinkou a se kterým se i specializovaní lékaři teprve seznamovali. Existovalo pouze málo dat o technice měření, programování přístroje, vyhodnocení naměřených parametrů a jejich klinickém a vědeckém posouzení. Byla a je to stále oblast hypertenze, ve které se dá vědecky pracovat. V posledních letech nabývají na významu velké národní a mezinárodní databáze AMTK, ze kterých se dají získat relevantnější data o stratifikaci rizika, nemocnosti a úmrtnosti ve vztahu k parametrům AMTK. Menší studie z klinické praxe se již mnohem obtížněji publikují v impaktovaných časopisech. Přesto zůstává řada klinických veličin, které se dají zkoumat i na menších souborech, nebo jako pilotní studie (rizikové populace, hypertenze a přidružená onemocnění, genetika, vliv léčby na specifické parametry AMTK).

Hypertenze je nejčastějším kardiovaskulárním onemocněním (KVO). V roce 2010 byla její prevalence v České populaci 43,6 %. <sup>1,2</sup> Hypertenze je současně jedním z nejdůležitějších rizikových faktorů invalidizujících KVO. Má velmi úzký vztah k riziku cévní mozkové příhody (CMP), ischemické choroby srdeční (ICHS), srdečnímu selhání (SS), chronickému selhání ledvin (CHRI), ischemické chorobě dolních končetin (ICHDKK) a v tomto kontextu i ke KV a celkové mortalitě naší populace<sup>3</sup>. Včasná diagnostika a léčba hypertenze snižuje kardiovaskulární riziko (KVR) a úmrtnost na KVO. V diagnostice a léčbě hypertenze je nejdůležitějším parametrem správné měření TK. Vývoj technik měření a postup zdokonalování přístrojů bude uveden níže v historickém shrnutí. Mezi novější metody měření TK patří domácí měření TK pacientem (DMTK) a AMTK. Oproti standardnímu měření TK v ambulanci lékaře (tzv. kazuální měření TK), poskytují novější metody řadu výhod.

DMTK u dobře poučeného a mentálně schopného pacienta, pomáhá získat větší počet měření TK mezi jednotlivými klinickými návštěvami (obvykle jsou 1x za 3-6 měsíců). Získané hodnoty nejsou zatíženy vlivem nemocničního prostředí, jsou měřeny v předem určených obdobích dne, umožňují posoudit variabilitu hodnot TK, účinnost léčby, zjistit fenomén bílého pláště a hypertenzi bílého pláště (HBP). Pacient je více zapojen do léčebného režimu a má lepší přístup k léčbě. <sup>4,5</sup> K měření TK jsou doporučovány plně automatické přístroje s manžetou umístěnou na paži. Požadavky na validaci přístrojů jsou stejné jako u AMTK, jak bude uvedeno dále. V současné době je používán 7denní protokol DMTK. TK je měřen pacientem za standardních podmínek ráno a večer po dobu 7 dnů, nejlépe před následující kontrolou v ambulanci lékaře. První den měření se vymaže a ze zbývajících dní se spočítají průměrné

hodnoty ranního a večerního měření jako denní průměr. Hraniční hodnota pro hypertenzi odpovídá hraniční hodnotě TK při AMTK v době bdění – 135/85 mmHg. <sup>4,5</sup>

AMTK běžně zaznamenává 70 až 100 měření TK během 24 hodin. Výsledné hodnoty TK a tepové frekvence (TF) jsou uloženy do paměti a zpracovány počítačovým programem. Sledovaný je měřen ve svém běžném pracovním a domácím prostředí s vyloučením vlivu zdravotnického zařízení. Jsou zaznamenány hodnoty TK v době bdění, spánku a ranního vstávání. Počítačové zpracování naměřených hodnot TK, umožňuje zjištění a využití dalších parametrů, které nemáme k dispozici při kazuálním měření (HBP, maskovaná hypertenze, neadekvátní ranní vzestup TK, krátkodobá a diurnální variabilita TK, tlaková zátěž). Všechny tyto parametry vedou ke zlepšení diagnostiky a k optimalizaci léčby u hypertoniků. AMTK má mnohem lepší korelaci k poškození cílových orgánů u hypertenze (hypertrofie levé komory, albuminurie, ztlustění stěny karotid, subklinické poškození mozku, hypertenzní retinopatie) než kazuální TK. <sup>6,7,8,9</sup> V neposlední řadě umožňuje AMTK sledovat efekt léčby hypertenze v klinických studiích a dobře umí posoudit i 24hodinový účinek léků. <sup>10</sup> Proto je AMTK metodou, která se stále více používá v široké klinické praxi a její indikace a hodnocení by měli znát všichni lékaři zabývající se léčbou hypertenze. V nedávné minulosti bylo AMTK v České republice (ČR) hrazeno zdravotními pojišťovnami pouze v interních a kardiologických ambulancích, přestože většina hypertoniků je léčena praktickými lékaři. V současnosti jej mohou provádět i praktičtí lékaři. Chybí však přehledná publikace, která by jasně a srozumitelně shrnula význam a vztah měřených parametrů AMTK ke KVR a k léčbě hypertenze v běžné klinické praxi. Publikace, která by byla návodem, jak hodnotit výslednou křivku AMTK, a především kdy a jak upravit stávající léčbu hypertenze dle těchto parametrů. K dispozici jsou přehledné články v češtině a několik přednášek na celostátních konferencích, většinou kardiologicky zaměřených. Zahraniční doporučení (evropská, australská) jsou psána pouze v angličtině. <sup>5,6,9,10</sup> Lékař v běžné klinické praxi tedy nemá ucelený a jasný zdroj informací. V roce 2010 byla vydána v češtině kniha „Monitorování krevního tlaku s podtitulkem v klinické praxi a biologické rytmy“ autorů Homolka a kolektiv. <sup>11</sup> Díky za ni, je první knihou o této problematice u nás. Je velmi dobře napsaná, nicméně je tam řada přísně vědeckých poznatků, komentářů a chronobiologických dat, které se v běžné klinické praxi standardně nepoužívají.

Údaje publikované v mojí práci vycházejí zejména z dobře zpracovaných posledních Evropských doporučení o AMTK <sup>5</sup>. Jsou rozšířeny a upraveny o vlastní pozorování, poznatky a komentáře z naší klinické i vědecké práce.

## **2 CÍLE PRÁCE**

1. Vytvořit přehlednou a srozumitelnou publikaci o současných technických možnostech, indikacích, měřených a posuzovaných klinických i vědeckých parametrech a léčebných doporučeních u AMTK, která není zatím v české verzi dostupná.

2. Do práce zahrnout své 28leté zkušenosti s AMTK za využití publikovaných výsledků vlastních a spoluautorských vědeckých prací.

3. Práce by měla být podkladem pro sepsání publikace v českém jazyce. Vytvoření stručného a přehledného návodu k pochopení, posouzení a vyhodnocení základních parametrů AMTK, pro všechny lékaře v běžné klinické praxi.

### 3 HISTORICKÉ POZNÁMKY

Počátky kvantitativního měření TK jsou doloženy již v roce 1733 (Stephen Hales, invazivní metoda u zvířecích modelů, první obrazová dokumentace v dobové kronice).<sup>12</sup>

Největším mezníkem je však práce Korotkovova z roku 1905, který poprvé popsal neinvazivní auskultační metodu měření TK pomocí rtuťového sfygmomanometru.<sup>13</sup> Od té doby se přístroje k měření TK neustále zdokonalují. Auskultační metoda byla doplněna o oscilometrické měření, kdy hodnota největší oscilace (chvění) v pažní tepně, odpovídá střednímu arteriálnímu TK (SAT).  $SAT = diastolický\ TK + (systolický\ TK - diastolický\ TK) \cdot 0,3$ .<sup>1</sup> Systolický TK (STK) a diastolický TK (DTK) se zjišťují nepřímo pomocí empiricky odvozeného algoritmu. Tento algoritmus se může lišit přístroj od přístroje i v rámci jedné firmy. Proto je velmi důležitá validace každého typu přístroje. Fyzická aktivita a méně i arytmie (nejčastěji fibrilace síní) většinou znemožní správné změření TK. Nejnovější přístroje jsou schopny správně změřit hodnoty TK i u jedinců s fibrilací síní. V poslední době se pro měření TK začínají využívat upravené laserové snímače.<sup>14,15</sup> Oscilometrická metoda je používána u přístrojů na domácí měření TK a při AMTK. Přístroje mohou být poloautomatické (je nutné ruční nafouknutí a vyfouknutí manžety) nebo plně automatické (nafouknutí i vyfouknutí je elektronické).

V roce 1922 Addis poprvé zavedl v literatuře pojem příležitostný nebo kazuální TK. Dnes takto nazýváme TK změřený lékařem při ambulantní kontrole. V roce 1940 doporučili Ayman a Goldshin do klinické praxe měření TK samotným pacientem nebo zacvičeným členem rodiny. Umožnili tak lékařům získat více hodnot TK mezi jednotlivými klinickými kontrolami.<sup>16,17</sup>

Kontinuální intraarteriální měření TK poprvé v klinické praxi použil Bevan. Snímač byl zaveden v tepně a měřil hodnoty TK při každém srdečním cyklu. Za 24 hodin bylo k dispozici okolo 100 000 měření.<sup>18</sup> Invazivní metoda se však nedala použít v běžné klinické praxi, proto byly postupně vyvíjeny poloautomatické a automatické přístroje k domácímu použití.<sup>16</sup> **Tabulka 1.**

První přenosný plně automatický přístroj byl vyvinut v NASA (Schneider) a byl použit během letů ve vesmíru. První plně automatické tlakové monitory s pamětí byly uvedeny do klinické praxe v roce 1985 firmou Squibb (Weber). V tomto roce byly také použity k ambulantnímu hodnocení účinků antihypertenziv (Smeps).<sup>16,19</sup> V roce 1966 popsal Sokolow lepší korelaci AMTK s poškozením cílových orgánů než při běžném kazuálním měření TK tonometrem.<sup>20</sup>

První zmínka o použití AMTK v klinické praxi v Československu je od Dukáta a spol. z roku 1988.<sup>21</sup> První 2 AMTK monitory SpaceLabs 90207 s jednoduchou programovací hlavou a tiskárnou na termopapír, zakoupil do naší hypertenzní poradny při I. interní klinice Fakultní nemocnice u Sv. Anny Profesor MUDr. Miroslav Souček, CSc. na konci roku 1991. Byly to první přístroje v Brně. Po počátečních zkušenostech s AMTK, jsme v roce 1993 s profesorem MUDr. Jirím Váchou, DrSc. a profesorkou MUDr. Annou Vašků, CSc. z Katedry patologické fyziologie, zakoupili další 2 přístroje a zahájili jsme společně první grantový klinický výzkum: Polymorfismy genů pro angiotensinogen a angiotensin I konvertázu u esenciální hypertenze (GA306/93/2192).<sup>22</sup> Tyto přístroje již byly schopny

komunikovat s počítačovým software, bylo možno uložit data ve stolním počítači, na přenosných médiích (diskety) a tisknout je na běžné tiskárně.

Výsledkem naší spolupráce bylo několik publikací i v prestižních mezinárodních časopisech. (3-6)

V klinické a vědecké práci jsme pokračovali i po přechodu na II. interní kliniku Fakultní nemocnice u Sv. Anny v roce 2003. Používáme stále přístroje SpaceLabs 90207 a 90217 (menší a lehčí typ, viz dále), vybavené moderním počítačovým softwarem. Naše hypertenzní poradna je od roku 2009 zařazena mezi vybraná Excellence centra Evropské společnosti pro hypertenzi (ESH).

### **Tabulka 1**

*Základní historická data o měření TK. Upraveno podle Dukáta<sup>18</sup>*

<b>Autor</b>	<b>Rok</b>	<b>Technický princip</b>
Korotkov	1905	Auskultační měření TK rtuťovým sfygmomanometrem
Addis	1922	Zavedení pojmu kazuální TK
Ayman, Goldshin	1940	Domácí měření TK
Schneider	1968	Plně automatický přenosný monitor (NASA-vesmír)
Bevan	1969	Kontinuální intraarteriální měření TK
Marshfield	1979	Přenosný záznam TK na pásce
Weber	1985	Automatický přístroj s reprodukovatelnou pamětí
Smeps	1985	Ambulantní studie na hodnocení účinnosti léků
Dukát	1988	První seznámení s AMTK v Československu
Souček	1991	První AMTK monitor Brno, tiskárna na termopapír
Souček, Vašků	1993	Software s propojením monitoru a stolního PC

## 4 ROZDÍL MEZI KAZUÁLNÍM MĚŘENÍM TK A AMTK

TK a TF nejsou konstantní. Kolísají vlivem krátko-, středně- i dlouhodobě působících regulačních mechanismů v důsledku změn vnitřního i zevního prostředí. Pokud jsou tyto základní regulační parametry narušeny, dochází ke změně hemodynamických biorytmů. Tyto změny zvyšují KVR daného jedince. Nejjednodušší kontrolou základních parametrů biorytmů je měření TK a TF. TK i TF běžně měříme v ambulanci lékaře pomocí palpáce tepu a sfygmomanometru. Získáme tak základní údaje z ohraničeného časového úseku dne – takzvaný kazuální TK a TF. Vzhledem k velkému kolísání hodnot TK a TF během 24 hodin a vlivu nemocničního prostředí během měření, přináší tato metoda méně údajů a menší korelaci s celkovým KVR a poškozením cílových orgánů u hypertenze. Korelační koeficient mezi kazuálním TK a AMTK je zřídka vyšší než 0,50.<sup>23</sup> AMTK nám umožňuje získat podstatně více údajů než kazuální měření TK sfygmomanometrem.

AMTK umožňuje získat data průměrně ze 70-100 měření TK během 24 hodin. Zachycuje období nočního spánku, ranního vstávání, běžné denní činnosti včetně vlivu jídla, stresů v zaměstnání, fyzické zátěže, případné odpolední siesty nebo vlivu nemocničního prostředí, období před a po užití léků. Vyšší počet měření umožňuje získat více statistických údajů během 24 hodin. Kromě průměrných hodnot TK v různých denních činnostech (bdění, spánek, ranní vstávání), také diurnální (bdění, spánek) a krátkodobou variabilitu hodnot TK (kolísání TK při jednotlivých měřeních). Umožňuje zjistit HBP a maskovanou hypertenzi (MH). Všechny tyto údaje umožňují lepší korelaci s rizikem poškození cílových orgánů u hypertenze a s KVO, jak bude uvedeno dále.<sup>5,23</sup> Výhody a nevýhody AMTK oproti DMTK a kazuálnímu měření TK, jsou uvedeny v **Tabulce 2**.

**Tabulka 2**

*Výhody a nevýhody AMTK oproti DMTK a kazuálnímu měření TK<sup>4,5,6,10</sup>*

Kategorie	Kazuální měření	DMTK	AMTK
Cena	levné	dražší	nejdražší
Čas	dle počtu měření	2 měření, 7 dní	24 hodin
Chyba měření	častá	méně častá	nejméně častá
Edukace	lékaře, sestry	pacienta	obojí
Validace	tonometru	problematická	nejlepší
Předpovědní hodnota KVO	nejhorší	lepší	nejlepší
Měření variability	mezi vizitami	mezi dny	24h, diurnální, mezi vizitami
Noční TK	nelze	nelze	ano
Ranní zvýšení TK	nelze	nelze	ano
Syndrom bílého pláště	nelze	limitovaně	ano
Rezistentní hypertenze	nelze	limitovaně	ano
Hypotenze	nejhorší	lepší	nejlepší

Kazuální měření má výhodu v tom, že je levné a rychlé. Vyžaduje pouze validaci tonometru, edukaci lékaře a sestry. Převažují však nevýhody. Je zatíženo vysokým rizikem chyby toho, kdo měření provádí (standardní podmínky, výběr manžety, nafouknutí manžety, rychlost vypouštění, sluch, zrak, zaokrouhlování hodnot TK, atd.) Dalšími problémy jsou vliv nemocničního prostředí a nízký počet měření během roku. Nelze měřit parametry nočního TK, ranního zvýšení TK, zjistit rezistenci na léčbu a HBP nebo MH, nelze detekovat excesivní hypo a hypertenzní hodnoty TK.

DMTK má výhodu oproti kazuálnímu měření ve větším počtu hodnot TK mezi jednotlivými vizitami a v méně časté chybě měření (automatické přístroje). Má lepší předpovědní hodnotu ve stratifikaci rizika KVO, limitovaně lze detekovat HBP a rezistenci na léčbu. Pozitivní je také lepší přístup k léčbě u pacientů, kteří využívají DMTK. Nevýhodou je vyšší cena, velké množství nevalidovaných přístrojů na trhu a také časté používání zápěstových místo doporučených pažních monitorů. Při DMTK nelze detekovat hodnotu TK v době spánku, ranní zvýšení TK a epizody hypotenze a hypertenze v průběhu celých 24 hodin. <sup>4,5,6,10</sup>



## 5 PŘÍSTROJE A SOFTWARE

### 5.1 VÝBĚR PŘÍSTROJE

Existuje velké množství přístrojů pro AMTK a jejich počet narůstá se zlepšujícími se technickými možnostmi. Pro výběr vhodného přístroje se musíme rozhodnout na základě několika zásadních faktorů. Nejdůležitější jsou: princip měření, validace a přesnost, vhodný software a cena.

### 5.2 PRINCIP MĚŘENÍ

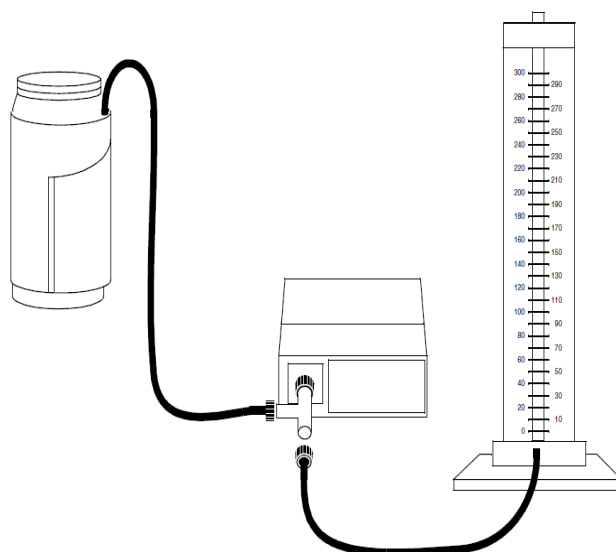
Některé přístroje snímají TK auskultačně přes mikrofon a TK je zaznamenávám podle Korotkovových ozev. Častěji je používán oscilometrický princip (viz výše). Některé přístroje kombinují obě metody. Nejnovější přístroje snímají TK pomocí laseru, zatím však nejsou validovány. V naší ambulanci používáme oscilometrické přístroje a jsme s nimi velmi spokojeni.

### 5.3 VALIDACE PŘÍSTROJE, PŘESNOST MĚŘENÍ A KALIBRACE

Dalším důležitým faktorem při výběru je to, zda je přístroj validován. Validace nás informuje o přesnosti měření přístroje a o korelaci naměřených hodnot k jinému typu měření, nejčastěji auskultačnímu tonometru. Validace je velmi důležitá, pokud přístroje používáme ke klinickému výzkumu, sdílíme data v mezinárodních databázích nebo chceme publikovat v recenzovaných časopisech. Je také důležitá s pohledu různých subpopulací hypertoniků (těhotné ženy, děti a adolescenti, starší pacienti, fibrilace síní), viz kapitola 13. Některé přístroje jsou validovány pro větší šíři vyšetřovaných osob, jiné pouze pro dospělé jedince. Validace se provádí podle různých protokolů, nejznámější a zřejmě nejvíce používaný je Mezinárodní protokol Evropské společnosti pro hypertenzi (European Society of Hypertension International Protocol - ESH-IP).<sup>24</sup> Dalšími uznávanými protokoly jsou protokol Britské společnosti pro hypertenzi (British Society of Hypertension - BSH) a americký AAMI (Association for the Advancement of Medical Instrumentation).<sup>25,26</sup> Podle BSH jsou přístroje rozděleny do čtyř kategorií A-D. Pro STK a DTK musí přístroj splňovat normu A/A minimálně B/B. Podle AAMI je přístroj vhodný k měření pokud splňuje podmínku, že naměřené hodnoty přístroje se neliší o více než 5 mmHg (STK i DTK) od standardizovaného sfygmomanometru. ESH-IP protokol zahrnuje oba tyto parametry. Spolehlivé údaje o validaci tonometrů lze nalézt na internetových stránkách [www.dableducational.org](http://www.dableducational.org) nebo na [www.pressionearteriosa.net](http://www.pressionearteriosa.net). Více o validaci přístrojů u specifických populacích lze najít v kapitole 13. Kalibrace přístroje by měla být prováděna jedenkrát ročně oproti auskultačnímu manometru. Ke kalibraci je potřeba T spojka a pevný válec, na který se namotá manžeta. Manžeta se nafoukne na stanovenou hodnotu TK (u monitorů SpaceLabs na 165 mmHg) a stanoví se rozdíl TK na monitoru přístroje a na stupnici připojeného manometru. Hodnota by se neměla lišit o více než 2 % nebo 3 mmHg. Pokud se hodnota liší, je nutno kontaktovat odborný servis kalibrovaného přístroje.<sup>27</sup> **Obrázek 1.**

## Obrázek 1

*Schéma kalibrace AMTK monitoru SpaceLabs<sup>27</sup>*



## 5.4 SOFTWARE

V současnosti neexistuje všeobecně uznávaný, srovnatelný a korespondující systém zpracování a grafického vyjádření výsledku měření AMTK. Software, který zpracovává údaje z monitoru, se liší přístroj od přístroje. Výsledky jsou navíc závislé na použitém matematickém algoritmu stanovení hodnot TK. Existují základní data (24hodinový průměr TK, hodnoty TK v době bdění a spánku, výpočet hodinových průměrů TK), která jsou zahrnuta do softwaru většiny přístrojů. Přesto se jejich zpracování může lišit a byly zaznamenány odlišnosti ve statistických údajích externě vypočtených z jednotlivých hodnot TK v monitoru a hodnot získaných pomocí vloženého softwaru.<sup>5</sup> Další odlišnosti jsou ve zpracování podrobnějších statistických údajů, například jako je měření krátkodobé a diurnální variability TK, SAT a správný výpočet průměrných hodnot TK na základě tzv. vážených hodinových průměrů (model zohledňuje počet měření TK v jednotlivých hodinových intervalech). Software data zpracovává do tabulek a grafů, které mohou mít charakter křivek nebo histogramů. Výsledkem může být i 8 až 10 stránkový protokol o výsledku měření, který je značně složitý. Širší využití AMTK v klinické praxi bude vyžadovat sjednocení těchto protokolů, jejich zjednodušení a standardizaci. Standardizace softwaru umožní jednodušší posouzení výsledků u různých typů přístrojů, bezproblémovou výměnu dat mezi lékaři primární péče a odbornými ambulancemi, sdílení dat v různých databázích a v konečném důsledku i validaci vytištěného protokolu podpisem provádějícího lékaře. Základní parametry měření doporučené při běžném klinickém vyšetření AMTK jsou uvedeny ve standardním protokolu v kapitole 5.5.

Software, užívaný při výzkumu, umožňuje zpracovat mnohem širší spektrum parametrů, než jsou uvedeny ve standardním protokolu (krátkodobou 24hodinovou a diurnální variabilitu TK, časově-váženou krátkodobou variabilitu TK, index tlakové zátěže, trough/peak poměr a smoothness index,

index tuhosti tepen atd.). Podrobnější údaje jsou uvedeny v kapitole 7. Software musí umět uložit data ve formátu, který se dá použít pro další statistické zpracování a analýzy. Data z monitorů SpaceLabs bývají uložena v souborech mon a raw. Lze je převést pomocí konvertoru do Excelu, MS Wordu nebo PDF. Některé softwary ukládají data do těchto souborů automaticky. Výzkumné a studijní protokoly mohou mít vícestránkový tištěný výpis podle počtu hodnocených parametrů.

Existují přístroje se složitějším softwarem, které zaznamenávají navíc elektrokardiogram (EKG), rychlost šíření pulsní vlny, hodnoty centrálního aortálního TK, polohu těla, fyzickou aktivitu atd. U těchto přístrojů je velmi obtížná validace přídatných funkcí a zatím jsou používány spíše k výzkumným účelům.<sup>5</sup> Software také umožňuje vypnout display přístroje během monitorace, aby vyšetřovaný jedinec nebyl stresován naměřenými hodnotami TK. Software by měl umět porovnat hodnoty při kontrolním AMTK vyšetření, zobrazit trend základních parametrů AMTK a umožnit tak například posoudit vliv zavedené léčby.

## 5.5 STANDARDNÍ PROTOKOL, MINIMÁLNÍ POŽADAVKY NA KVALITU A VALIDACE MĚŘENÍ AMTK

Ve standardizovaném jednostránkovém protokolu o měření AMTK podle O'Brien a Omboniho by měly být uvedeny tyto základní údaje.<sup>5,28</sup> Stručné shrnutí je uvedeno v **Tabulce 3**.

### Tabulka 3

*Stručné shrnutí požadavků na standardní jednostránkový protokol měření AMTK. Upraveno podle O'Brien a Omboni<sup>5,28</sup>*

Jméno, logo nebo razítko zařízení
Údaje o vyšetřovaném pacientovi
Údaje o vyšetřující osobě
Zhodnocení kvality a validity záznamu
Záznam hodnot TK a TF obsahující: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Výpis jednotlivých měření TK a TF</li> <li>– Grafický záznam jednotlivých měření TK a TF</li> <li>– Grafický záznam hodinových průměrů TK a TF (volitelně)</li> </ul>
Celkové zhodnocení a diagnóza

Údaje o vyšetřované osobě: jméno, příjmení, rodné číslo nebo datum narození, telefonní číslo, věk, výška, hmotnost, pohlaví, rasa, kód zdravotní pojišťovny, trvání doby měření, datum a hodina nasazení a sejmutí přístroje. Užívaná medikace s časem dávkování léků.

Údaje o vyšetřující osobě: nejlépe 24 hodin dostupný telefon, jméno zdravotníka nasazujícího přístroj, jméno vyšetřujícího lékaře a jméno odesílajícího lékaře.

List všech změřených hodnot STK, DTK, PT a TF s časovým údajem hodiny a minuty měření. Měly by být uvedeny časové údaje o nevalidních záznamech a o poruchách měření způsobených přístrojem s kódem označujícím charakter chyb, zaznamenaný mimořádně automaticky i manuálně

spouštěná měření, celkový počet měření TK, procento validních měření během 24hodin, v době bdění a spánku. Volitelně může být uveden minimální a maximální počet měření za hodinu. Minimální požadavky na validitu měření při 24hodinovém AMTK jsou uvedeny v **Tabulce 4**.

#### Tabulka 4

*Minimální požadavky na validitu měření při 24hodinovém AMTK*

Perioda nejméně 21 hodin validních hodnot TK
Nejméně 70 % očekávaného počtu měření TK
Přístroj bývá standardně programován na měření: – po 15-20 min v době bdění a po 30 minutách v době spánku
Nejméně 20 validních měření v době bdění a nejméně 7 v době spánku

Grafické znázornění všech změřených hodnot TK ve formě křivky, kde na ose x je čas měření a na ose y hodnoty TK. Graf má obsahovat vyznačení horní hranice normálních průměrných hodnot TK pro vybrané období: 24hodin, bdění a spánek. Období bdění a spánku by mělo být zjištěno z deníku pacienta nebo je předem nastaveno v monitoru, jak bude uvedeno v následujících kapitolách 6 a 7. Data musí být zobrazena pro hodnotu STK, DTK PT a TF. Volitelně mohou být zobrazeny i hodnoty SAT a průměrné hodinové hodnoty STK, DTK a TF.

Souhrnná statistika pro časově vážené průměrné hodnoty STK, DTK, PT a TF pro 24hodinové hodnoty, hodnoty v době bdění a spánku, bývá uvedena v přehledné tabulce. U všech period měření by měl být uveden počet měření, směrodatná odchylka (volitelně vážená směrodatná odchylka) nebo koeficient variability. Protokol by měl obsahovat procentuální pokles hodnot STK, DTK, PT a TF v období spánku. Záznam by měl obsahovat také index tlakové zátěže pro 24hodinový, v době bdění a noční STK a DTK. Blíže viz kapitola 7.2.

Kromě výše uvedených základních údajů, může protokol obsahovat softwarově zpracovanou interpretaci výsledků, kde je již uvedeno, zda zjištěné hodnoty jsou normální nebo patologické a zda byl dostatečný počet měření, aby výsledky byly validní. Software by měl automaticky umět analyzovat a vyloučit extrémní hodnoty, které jsou mimo stanovené krajní parametry. **Tabulka 5**. Součástí protokolu je deník pacienta, kam vyšetřovaný zaznamenává specifické údaje z průběhu měření TK. Blíže v kapitole 6.6.

#### Tabulka 5

*Fixní hranice pro automatickou detekci extrémních hodnot TK a TF při AMTK<sup>28</sup>*

Systolický TK	50 až 300 mmHg
Diastolický TK	40 až 150 mmHg
Pulsní TK	10 až 150 mmHg
Srdeční frekvence	40 až 150 tepů za minutu
Systolický TK vyšší než diastolický TK	

Na konci protokolu by mělo být uvedeno shrnutí a zhodnocení (většinou jej napíše hodnotící lékař). Minimálně by mělo obsahovat posouzení kvality záznamu a validity dat (v negativním případě doporučení k opakování vyšetření). Zhodnocení hodnot TK v době bdění a spánku, stanovení diagnózy hypertenze. Vyjádření k diurnální variabilitě hodnot TK (dippers, nondippers).

Příklad první stránky standardního tištěného protokolu z přístroje SpaceLab 90207 a 90217 v naší ambulanci je na **Obrázku 2**. Bohužel zatím nemáme software na kompletní tisk jednostránkového protokolu (obsahoval by navíc výpis všech hodnot STK, DTK, PT a TF a jejich grafické zobrazení).

## Obrázek 2

*Příklad první stránky standardního tištěného protokolu z přístroje SpaceLab 90207 a 90217*

Fakultní nemocnice u Svaté Anny Pekařská 53 656 91 Brno						
Název: Identifikační znak: Datum narození: Stáří: 47 Roky Léky: Prázdný			<b>Informace pacienta</b> Pohlaví: Muž Výška: 175 Centimetry Váha: 101 Kilogramy Rasa: Bílá Lékař: Fráňa, Petr, MUDr. Zdravotní sestra/Pomočný pracovník: Parkanská, M... Trvání: 23:42 Začátek snímání: 07.09.2010 07:17 Úte Konec snímání: 08.09.2010 06:59 Stř Úspěšné/á měření: 78 98%			
Dávka: Čas:			Indikace:			
Celkový souhrn						
Systolický tlak:	PRM	STD	mmHg	Min	MAX	Pokles tlaku
Diastolický tlak:	144	13,42		119 (23:44 Úte)	181 (06:17 Stř)	9,6%
SAT:	89	9,03	mmHg	73 (02:44 Stř)	118 (15:14 Úte)	5,6%
Tlaková amplituda pulsu:	108	11,06	mmHg	87	144	6,5%
Pulsová frekvence:	55	8,35	mmHg	36	78	
	86	13,31	p/min	64	152	
Procento systolického tlaku nad limity:				Měření	Čas:	
Procento diastolického tlaku nad limity:				87,2%	88,0 %	
				78,2%	81,4 %	
Období probuzení 06:00 - 22:00						
Systolický tlak:	PRM	STD	mmHg	Min	MAX	
Diastolický tlak:	147	12,18		121 (09:59 Úte)	181 (06:17 Stř)	
SAT:	90	9,28	mmHg	74 (10:29 Úte)	118 (15:14 Úte)	
Tlaková amplituda pulsu:	109	11,24	mmHg	88	144	
Pulsová frekvence:	57	7,31	mmHg	42	78	
	89	12,18	p/min	73	152	
Procento měření systolického tlaku > 135mmHg:				Měření	Čas:	
Procento měření diastolického tlaku > 85mmHg:				85,5%	86,7 %	
				72,6%	75,0 %	
Počet měření období probuzení: 62						
Období spánku 22:00 - 06:00						
Systolický tlak:	PRM	STD	mmHg	Min	MAX	
Diastolický tlak:	133	11,68		119 (23:44 Úte)	155 (05:44 Stř)	
SAT:	85	6,26	mmHg	73 (02:44 Stř)	95 (05:44 Stř)	
Tlaková amplituda pulsu:	102	8,43	mmHg	87	118	
Pulsová frekvence:	48	8,50	mmHg	36	65	
	72	6,97	p/min	64	83	
Procento měření systolického tlaku > 120mmHg:				Měření	Čas:	
Procento měření diastolického tlaku > 70mmHg:				93,8%	93,3 %	
				100,0%	100,0 %	
Počet měření období spánku: 16						
Interpretace						
Denní a noční hypertenze, systolicko diastolická, porušený diurnální rytmus - non dippers v hodnotě ŠTK i DTK, normální variabilita ŠTK. Vyšetření je validní.						
Podepsal MUDr. Ivan Řiháček, Ph.D			Datum 8.9. 2010			
Vytlačeno: 10 07 2010 10 52 11 Úte	Systolický tlak	Diastolický tlak	SAT	TA	PP	
Max limit autorizace	240	150	200	150	200	
Min limit autorizace	70	40	40	20	20	
© Copyright 2004-2009, SpaceLabs Healthcare/DPI 600 V0 0 0 0						
Strana 1						

## 5.6 CENA PŘÍSTROJE

Důležitým faktorem při výběru přístroje je jeho cena. Ceny nejlevnějších monitorů začínají na 7500 Kč bez dalšího příslušenství. Průměrná cena kvalitního monitoru s počítačovým příslušenstvím a základními manžetami se pohybuje mezi 20-40 tisíci korunami.

Tyto přístroje jsou nejvhodnější pro běžnou klinickou praxi. Je předpoklad, že s technickým pokrokem se ceny budou dále snižovat. Přístroje, které kromě TK, zaznamenávají i EKG, centrální aortální TK, mají senzory pohybu, případně senzory vzpřímené polohy a polohy vleže, jsou dražší.

## 5.7 ÚHRADA POJIŠŤOVNOU A KÓD VYŠETŘENÍ

V ČR si již mohou vyšetření AMTK nasmlouvat praktičtí lékaři, internisté a kardiologové. Zdravotní pojišťovny hradí 337 bodů za jedno vyšetření AMTK pod kódem 17129. Povoleny jsou 4 vyšetření ročně na 1 pacienta. Specialisté (kardiologové, hypertenzní poradny) vyšetření dokáží většinou sami dobře vyhodnotit a uplatnit výsledky měření v dalším postupu u vyšetřeného jedince. U praktických lékařů a internistů jsou zkušenosti mnohem menší, někteří si data z AMTK nechávají zhodnotit specialisty. V ČR neexistuje ucelený, stručný a dobře pochopitelný návod (učební text) ke klinickému použití AMTK i k jeho praktickému vyhodnocení. Jedním z cílů této práce je takový text vytvořit a poskytnout jej širokému spektru lékařů v běžné klinické praxi.

## 5.8 POMĚR CENA/UŽITEK VYŠETŘENÍ

V České republice neexistují ekonomická data o přínosu/nevýhodnosti vyšetření pomocí AMTK stejně tak jako o DMTK. V zahraničí tato data existují. Nelze je však přenést do našeho prostředí z důvodu jiné ceny práce lékaře a středních zdravotních pracovníků, jiných socioekonomických důsledků KV nemoci a úmrtnosti a v neposlední řadě i z důvodů jiné ceny provedeného vyšetření. Liší se i ceny základních anihypertenziv a tedy celkové náklady na léčbu hypertenze a jejích komplikací. Na základě farmakoekonomických údajů, indikují ve Velké Británii vyšetření AMTK u všech pacientů s čerstvě zjištěnou hypertenzí (poslední doporučení pro léčbu hypertenze, NICE 2011, aktualizace 2014 a 2016).<sup>6</sup> AMTK umožňuje již před léčbou zjistit HBP a tím ponechat bez léčby asi 20-30 % pacientů s normální hodnotou TK v domácím prostředí. Ekonomický efekt je pozitivní ve snížení nákladů zdravotních pojišťoven na léky. O podobné indikaci uvažují v USA a v Austrálii. Nově máme tuto indikaci AMTK společně s DMTK v Evropských doporučeních (2018) u pacientů ve Stupni 1 hypertenze při kazuálním měření TK bez přítomnosti orgánových změn a u jedinců s vysokým normálním TK při kazuálním měření s přítomností orgánových změn nebo ve vysokém KVR. V našich doporučeních tato indikace zatím není.<sup>29,30</sup>

## 6 POUŽITÍ PŘÍSTROJE V KLINICKÉ PRAXI

Rychlý technický pokrok a miniaturizace elektroniky umožnily snížení hmotnosti a velikosti přístrojů spolu s rozšířením počítačového softwaru.

### 6.1 POPIS PŘÍSTROJE, TECHNICKÉ PARAMETRY

Hmotnost monitoru se pohybuje mezi 200-350 gramy, rozměry v rozmezí 100-120 mm délka, 70-80 mm šířka a 27-32 mm tloušťka. Porovnání námi užívaného monitoru SpaceLab 90207 a 90217 s propisovací tužkou je na **Obrázku 3**. Napájení je zajištěno 2-4 nikl-kadmiovými nebo lithiovými bateriemi typu AA. <sup>11</sup> Na 24-48 hodinové monitorování TK lze používat dobíjecí baterie, které šetří náklady na vyšetření. Při delším měření (7 denní monitorování TK) je nutno baterie vyměnit. V přístroji je umístěna udržovací baterie pro paměť monitoru, lze tedy výměnu baterie provést bez obav ze ztráty dat, stejně tak jako naprogramovaný přístroj lze před použitím vypnout. U některých přístrojů je nutno tuto baterii po určité době vyměnit, u některých (SpaceLabs 90217 to již nutné není).

Rozsah měření se může lišit přístroj od přístroje, pro STK je rozmezí od 60 do 300 mmHg, pro DTK 40 až 160 mmHg, pro TF 30 až 200 tepů za minutu. Doporučené provozní podmínky bývají od 0 st C až do 40 st C, vlhkost 10 až 95 %.

K přístroji je dodáváno příslušenství k propojení se stolním počítačem. U starších přístrojů pomocí USB kabelu, u novějších monitorů již bezdrátově, například pomocí bluetooth. Do počítače se nahraje přiložený software, většina spolehlivě funguje jak v prostředí Windows tak Mac. Pomocí softwaru je monitor programován a jsou z něj stažena data zpět do PC, kde mohou být vytištěna a jsou uložena do databáze.

Spolu s panem profesorem Ševčíkem a s MUDr. Kristianem Bratem z Fakultní nemocnice Brno Bohunice, jsme se zabývali testováním a spolehlivostí přístrojů SpaceLabs 20100 v extrémních podmínkách geologické mise naší univerzity v Antarktidě. Oba výše jmenovaní se účastnili jako lékaři těchto misí, profesor Ševčík v roce 2011 a doktor Brat v roce 2012. Provedli opakovaná měření AMTK u účastníků mise v Antarktidě. Kontrolní vyšetření v běžných podmínkách v ČR jsem provedl u první mise já, u druhé doktor Brat. Výsledky prvních měření jsem prezentoval na naší celostátní konferenci o hypertenzi v Mikulově 2013 a na Evropském hypertenzním kongresu v Aténách v roce 2014. (8, 9) Rozšířenou práci o data z druhé mise publikoval doktor Brat v časopise s impact faktorem *Neuroendocrinology Letters*. (10)

Závěrem práce z první mise bylo že: přístroj SpaceLabs 20100 má vysokou míru spolehlivosti měření v extrémních podmínkách. V extrémních podmínkách byly statisticky vyšší hodnoty 24hodinového STK, SAT a PT, variabilita STK měřená standardní odchylkou a ranní vzestup TK.

Závěrem práce z druhé mise bylo že: MESSORY STK, DTK a TF byly signifikantně vyšší v Antarktidě než v České republice. Stejně tak hodnoty dvojitě amplitudy 12hodinové komponenty STK a DTK. V Antarktidě byla zjištěna vysoká prevalence CHAT (Circadian Hyper-Amplitude-Tension) u

8/24 účastníků = 33 %. V České republice byla zjištěna CHAT pouze u 2 osob ( $x_2=3,945$ ,  $P=0,047$ ). Delší pobyt v Antarktidě podstatně ovlivňuje některé chronobiologické parametry TK a TF.

### Obrázek 3

*Monitor SpaceLab 90207 v porovnání s tužkou*



## 6.2 PROGRAMOVÁNÍ PŘÍSTROJE

Přístroj je programován pomocí počítačového softwaru. Některé údaje jsou v přístroji naprogramovány trvale a nemusí se při každé inicializaci měnit (maximální, minimální hodnota STK, DTK a TF, datum a čas). Programování může provést dobře poučený střední zdravotní pracovník (zdravotní sestra), nebo jiný technický zdravotní pracovník. Nejprve zadáme údaje o pacientovi (jméno, příjmení, datum narození, výšku, hmotnost, zdravotní pojišťovnu). Lze zadat i další údaje, například jméno odesílajícího lékaře, medikaci užívanou pacientem a její dávkování v době vyšetření. Následně programujeme počet měření za hodinu a také časové úseky s různým cílovým TK (doba bdění a spánku). Nejsou jednoznačně stanoveny počty měření za hodinu a časové období doby bdění a spánku. Příliš časté měření obtěžuje pacienta, málo časté měření zvyšuje riziko delšího výpadku údajů o hodnotě TK v dané periodě a zhoršuje statistickou výtěžnost vyšetření. Období bdění a spánku se liší u různých etnik i věkových kategorií osob, je závislé na pracovní době a individuálních zvyklostech vyšetřovaného. Obvykle se TK měří 2-4x za hodinu (15-30 minutový interval) v době bdění a 1-2x za hodinu (30-60 minutový interval) v době spánku. K vyloučení možných interferujících faktorů (období nasazení přístroje ve zdravotnickém prostředí, velmi individuální doba usínání a ranního vstávání), se přístroje programují v době bdění od 9 do 21 hodin a v době spánku od 1 do 6 hodin. V době bdění je sledovaný jedinec upozorňován zvukovým signálem na počátek měření a následně charakteristickými zvuky, zda bylo měření úspěšné nebo zda se bude opakovat. V období spánku jsou z důvodu možného rušení zvuky vypnuty. Pro správnou interpretaci výsledku AMTK je považováno za minimální 70 % měření během 24 hodin, 20 validních měření během bdění a 7 během spánku, měření TK nejméně v 30 minutových



intervalech. **Tabulka 4.** Pro vědecké účely jsou nutná alespoň 2 validní měření za hodinu během bdění a 1 během spánku. <sup>5</sup>

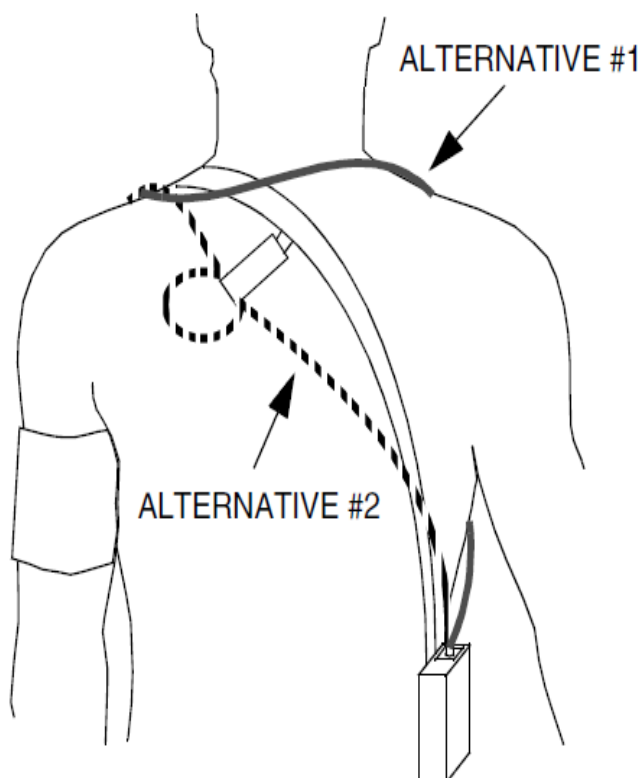
V našem centru programujeme monitor v době denní periody 6-22 hodin po 15 minutách a v době nočního spánku 22-6 hodin po 30 minutách. Období bdění a spánku zjišťujeme podle údajů z deníku pacienta (záznam o době usínání a ranního vstávání), viz níže odstavec 6.6.

### 6.3 INSTALACE A SEJMUTÍ PŘÍSTROJE

Přístroj nasazuje a edukaci může provádět vyškolený zdravotní pracovník, není to nutně lékař. Lékař musí vyhodnotit výsledky měření a na jejich základě informovat pacienta, vyvodit diagnostické a léčebné závěry. Na instalaci přístroje a edukaci pacienta je potřeba počítat v časovém rozvrhu alespoň s 10-15 minutami času. Nejprve se v přístroji vymění baterie. Zapne se tlačítkem. Následně se propojí s PC a provede se naprogramování viz výše oddíl 6.2. Po naprogramování se může opět vypnout a zapne se až před nasazením pacientovi. Přístroj se umísťuje pomocí opasku nebo popruhů v plátěné brašně u pasu na opačné straně těla, než je manžeta tlakoměru. Manžeta se umísťuje většinou na nedominantní paži (pokud je rozdíl STK mezi pažemi více než 10 mmHg, umísťuje se manžeta na paži s vyšší hodnotou STK). Výběr správné manžety bude diskutován níže, odstavec 6.4. Manžeta musí být snímačem centrována na pažní tepnu. Přívodní hadička vzduchu do manžety je vedena přes šíji k přístroji, kde je fixována v otvoru na horní straně viz **Obrázek 4.**

#### Obrázek 4

*Příklad instalace přístroje pacientovi*



Provede se manuální vypnutí LCD displeje (pacient nebude stresován výsledky jednotlivých měření přístroje). Po instalaci přístroje se provedou 1-2 manuálně spuštěná měření v ambulanci pro kontrolu správnosti instalace a funkce. Následně již přístroj měří automaticky dle svého programu. Po skončení měření, nejčastěji za 24 až 25 hodin po instalaci přístroje, se v ambulanci přístroj odpojí od manžety, vyjme se z brašny a vypne vypínacím tlačítkem. Následně je sejmuta manžeta a popruhy s brašnou. Manžeta by se měla před následujícím vyšetřením umýt a dezinfikovat. Po připojení přístroje k počítači a jeho zapnutí jsou stažena data do instalovaného softwaru.

## 6.4 VÝBĚR VHODNÉ MANŽETY

Velikost manžety je vybírána podle obvodu paže. Dětská (13-20 cm), malá (17-26 cm), střední (24-32 cm), velká (32-42 cm) a extra velká (38-50 cm) dospělá manžeta. Tabulka 6. Pro obézní hypertoniky s kónickým tvarem paže se používá kónický typ manžety, která nebývá součástí vybavení a musí se objednat. Správný výběr manžety má velmi důležitý vliv na přesnost měření. Menší manžeta nadhodnocuje hodnoty zejména STK, větší manžeta je podhodnocuje a měření není validní.<sup>5</sup>

### Tabulka 6

*Standardně dodávané manžety k monitorům SpaceLabs*

Typ manžety	Obvod paže (cm)
Dětská	13 – 20
Malá dospělá	17 – 26
Střední dospělá	24 – 32
Velká dospělá	32 – 42
Extra velká dospělá	38 – 50

## 6.5 INSTRUKCE PRO VYŠETŘOVANÉHO

Pacient by měl být schopen porozumět vyšetření a základnímu zacházení s přístrojem. Pokud tomu tak není, je nutno zvážit provedení vyšetření z důvodu neadekvátního měření nebo dokonce poškození přístroje. Měl by provádět všechny základní denní aktivity s výjimkou extrémních sportovních výkonů. Musí být poučen, že při měření by měl zůstat v klidu stát, nebo sedět (neřídít auto, nepracovat s měřenou rukou...) a mít paži v klidu ve výši srdce. Po změření TK se opět může věnovat běžné činnosti. Neměl by se během vyšetření sprchovat nebo koupat. Pro případ uvolnění manžety by měl být označen průběh pažní tepny. V případě poruchy přístroje by měl mít k dispozici 24hodinové telefonní číslo s možností konzultace školeného pracovníka nebo být poučen, jak přístroj sejmout a vypnout. Během vyšetření by měl mít k dispozici předtištěný deník pacienta. Viz níže odstavec 6.6.

## 6.6 DENÍK PACIENTA

Během monitorace TK, by měl mít pacient k dispozici deník pacienta. Zde mohou být předtištěny některé údaje (například kontakty na pracoviště, základní popis instalace a sejmутí přístroje, připojení manžety ale i další údaje uvedené níže). Vyšetřený je poučen, že má zadat do deníku údaje důležité k následnému vyhodnocení naměřených výsledků. Zaznamenává se údaj o době ranního vstávání a večerního ulehnutí ke spánku a o době usnutí. Zaznamenává se údaj o době užívání léků, o větší fyzické aktivitě (delší chůze, jízda na kole, běh) nebo naopak údaj o denním spánku (například odpolední siesta), údaj o době hlavních jídel – snídaně, oběd večere, údaje o vyšetření u lékaře nebo jiné stresové situaci. Důležitá je informace o kvalitě spánku, nočním probuzení (návštěva WC). Deník pacienta je s ním při sejmутí přístroje konzultován a případně doplněn. Je součástí protokolu o vyšetření a přiložen k tištěnému záznamu.

## 7 VÝSLEDKY MĚŘENÍ AMTK A JEJICH HODNOCENÍ

### 7.1 ZÁKLADNÍ PARAMETRY AMTK POUŽÍVANÉ V BĚŽNÉ KLINICKÉ PRAXI

Tyto základní parametry jsou součástí softwaru přístrojů pro AMTK a lze je získat stažením dat z přístroje do počítačového programu. Jsou také základními údaji vytištěnými na protokolu o vyšetření.

#### 7.1.1 Jednotlivé a průměrné hodnoty TK a TF během monitorace

Jsou základními údaji, ze kterých se získávají další statistická data o vyšetřovaném jedinci. AMTK zaznamenává průměrně 70-80 hodnot STK, DTK a TF během 24 hodin. Počet hodnot závisí na nastavení přístroje (intervaly měření) a na spolehlivosti měření (nutnost opakování, chybná měření). Jednotlivé hodnoty TK a TF nám poskytují aktuální hodnotu TK a TF v určitém čase. Některé mohou být extrémní (vysoké nebo příliš nízké). Důvodem může být chyba měření, ortostatická hypotenze, nebo naopak krátkodobá fyzická aktivita a vzácně záchvatovité zvýšení TK při některých onemocněních (feochromocytom, epilepsie). Je velmi vhodné porovnat časové období těchto extrémních hodnot s deníkem pacienta. Pokud nebyly přítomny klinické příznaky nebo větší fyzická zátěž, jedná se zřejmě o chybu měření. Chyba měření vznikne nejčastěji při nedodržení uvolnění paže a při fyzické aktivitě (např. i pokračování v hovoru) během měření. Jednotlivé hodnoty TK a hodinové průměry jsou zaznamenávány a následně vytištěny jak písemně, tak v grafické podobě. Při grafickém záznamu jsou na ose X údaje o času, na ose Y hodnoty STK, DTK, PT, (někdy vypočtené hodnoty SAT) a TF. Graf bývá doplněn o vyznačené mezní hodnoty TK (doba bdění 135/85 mmHg, doba spánku 120/70 mmHg). Z grafu je pak dobře patrné, které hodnoty přesahují tuto arbitrární hranici a které jsou pod ní. Základními statistickými údaji, které bývají vytištěny nad grafickou křivkou nebo pod ní, jsou průměrné hodnoty TK a TF za celé období monitorace (nejčastěji 24 hodin), v době bdění a spánku. Záznam má obvykle podobu tabulky s minimální, průměrnou a maximální hodnotou STK, DTK, PT, SAT, a TF. Dále je v tabulce uvedena hodnota indexu tlakové zátěže (viz níže kapitola 7.2.2.), směrodatná odchylka průměrných hodnot TK a TF, nejvyšší a nejnižší naměřená jednotlivá hodnota TK s uvedením denního času a data. V tabulce bývá také procentuální hodnocení dippingu STK a DTK. **Obrázek 2.** Nejdůležitějšími údaji pro klinickou praxi jsou průměrné hodnoty TK během 24 hodin, v době bdění, v době spánku a procentuální hodnocení dippingu STK. Dipping bude rozebrán v kapitole 7.1.2. Dle aktuálních doporučení pro léčbu hypertenze (ESH 2018 a ČR 2017) je optimální hodnota kazuálního TK u dospělého jedince pod 120/80 mmHg. Hodnoty mezi 120-140/80-90 mmHg jsou označovány jako normální nebo vysoký normální TK. Jedinci s těmito hodnotami TK nejsou hypertenici, ale mají vyšší KVR, než jedinci s TK pod 120/80 mmHg.<sup>29,30</sup> Optimální hodnoty AMTK pro dospělé populaci (mimo TK v těhotenství, bude uvedeno dále) uvádí pouze australská doporučení. Není zde ovšem uvedeno srovnání s odpovídajícími kazuálními hodnotami TK.<sup>10</sup> **Tabulka 7.** Arbitrárně stanovené hranice hypertenze pro AMTK, které odpovídají hodnotě TK 140/90 mmHg při měření sfygmomanometrem, jsou 24hodinový průměrný TK 130/80 mmHg, TK v době bdění 135/85 mmHg a TK v době spánku

120/70 mmHg. Průměrné hodnoty TK za 24 hodin jsou nižší, protože je zde zahrnuta i hodnota TK v době spánku, kdy fyziologicky dochází k poklesu aktivity sympatického nervového systému a zvýšení aktivity parasymptiku. Hodnota TK v době bdění je také nižší než kazuální TK v ambulanci, a to z důvodu snížení vlivu stresujícího nemocničního prostředí. Odpovídá arbitrárně stanovené hranici hypertenze při DMTK, která je také 135/85 mmHg. **Tabulka 8.** K dispozici máme arbitrárně stanovené hodnoty AMTK odpovídající jednotlivým stupňům hypertenze podle klasifikace Evropské společnosti pro hypertenzi (ESH) <sup>10,31</sup> **Tabulka 9.**

#### Tabulka 7

*Normální hodnoty AMTK pro dospělou populaci. <sup>10</sup>*

24hodinový průměr	< 115/75 mmHg
AMTK v době bdění	< 120/80 mmHg
AMTK v době spánku	< 105/65 mmHg

#### Tabulka 8

*Odpovídající hraniční hodnoty TK kazuálnímu TK < 140/90 mmHg při různých typech měření. <sup>30</sup>*

Typ měření TK	Hraniční hodnota hypertenze
Kazuální TK	< 140/90 mmHg
DMTK průměr hodnot	< 135/85 mmHg
AMTK 24hodinový průměr	< 130/80 mmHg
AMTK v době bdění průměr	< 135/85 mmHg
AMTK v době spánku průměr	< 120/70 mmHg

#### Tabulka 9

*Odpovídající hodnoty kazuálního TK a AMTK u jednotlivých stupňů klasifikace hypertenze dle ESH. <sup>10,31</sup>*

Stupeň hypertenze	Kazuální TK (mmHg)	Odpovídající průměrný AMTK (mmHg)		
		24hodinový	bdění	spánek
Stupeň 1	140/90	133/84	136/87	121/76
Stupeň 2	160/100	148/93	152/96	139/84
Stupeň 3	180/110	163/101	168/105	157/93

Také existují arbitrárně stanovené hodnoty pro další kategorie TK měřené sfygmomanometrem, jako je AMTK odpovídající dřívější cílové hodnotě kazuálního TK u pacientů s vysokým KVR 130/80 mmHg a AMTK odpovídající kazuálnímu TK u pacientů s nefropatií a proteinurií nad 1g/24 hodin 125/75 mmHg. <sup>10</sup> **Tabulka 10.**

## Tabulka 10

Odpovídající hodnoty kazuálního TK a 24hodinového AMTK pro různé cílové hodnoty kazuálního TK u specifických populací hypertoniků.<sup>10,31</sup>

Specifická populace	Kazuální TK (mmHg)	Odpovídající průměrný AMTK (mmHg)		
		24hodinový	bdění	spánek
Vysoké KVR	130/80	125/76	128/78	112/67
Proteinurie > 1g/den	125/75	121/71	124/74	107/63

Specifická z hlediska posuzování hodnot TK je hypertenze v těhotenství. Těhotné ženy mají častější výskyt HBP než běžná populace. Proto je provedení AMTK doporučeno u všech těhotných žen s hypertenzí. Důvodem je potvrzení diagnózy nebo zjištění HBP a tím eliminace zbytečné (vyšší riziko poškození plodu) léčby až u 30 % vyšetřených. Další indikací vyšetření je gestační hypertenze a preeklampsie, kdy AMTK může zjistit poruchu diurnálního rytmu a zvýšení hodnot TK v době spánku nad 120/75 mmHg, které je spojeno s vyšším rizikem renálního a jaterního poškození matky a nižší porodní hmotností plodu. Průměrné hraniční hodnoty AMTK v době bdění u žen v různém stadiu těhotenství jsou uvedeny v **Tabulce 11**.<sup>5,10</sup>

## Tabulka 11

Průměrné hraniční hodnoty AMTK u žen v různém stadiu těhotenství.<sup>5,10</sup>

Těhotenství	24-hodinový AMTK	TK v době bdění	TK v době spánku
9-17 týden	< 121/73 mmHg	< 125/76 mmHg	< 110/64 mmHg
18-25 týden	< 126/76 mmHg	< 132/79 mmHg	< 114/66 mmHg
26-30 týden	< 128/78 mmHg	< 133/81 mmHg	< 117/68mmHg
31-40 týden	< 131/82 mmHg	< 135/86 mmHg	< 123/72 mmHg

Z klinického hlediska je dále podstatné, že nejlepší korelaci s poškozením cílových orgánů u hypertenze má průměrná hodnota AMTK v době spánku, následuje hodnota AMTK během bdění a nejnižší korelaci má průměrná hodnota 24h TK.

Všechny výše uvedené korelace jsou lepší než korelace při DMTK nebo při měření kazuálního TK v ambulanci.<sup>4,5,6,10,30,31</sup>

Co se týče arbitrárních hodnot AMTK u dospělých bylo zjištěno, že s věkem hodnoty STK stoupají, hodnoty DTK zůstávají stejné. Ve věku od 18 do 80 let se zvyšuje hodnota STK na jednu dekádu o 1,6 mmHg. Na druhé straně u starších osob je častější HBP (jsou relativně nadhodnoceny hodnoty kazuálního STK). Konečným důsledkem je to, že se zvyšujícím se věkem je arbitrární hodnota STK při AMTK o 1 mmHg nižší na každou dekádu věku, pokud má odpovídat hodnotě kazuálního STK 140 mmHg. Ženy mají obecně AMTK o 2-3 mmHg nižší než muži.<sup>32</sup>

Prakticky ve všech svých výzkumech jsme hodnotili průměrné hodnoty TK při AMTK a/nebo vliv léčby na tyto parametry (1-4, 7-9, 11-16, 25-28, 29). Speciální publikací bylo stanovení hodnot

AMTK u pacientů s kazuálním TK 130/80 mmHg, která byla v té době cílovou hodnotou TK u pacientů s hypertenzí a vysokým KVR a zůstává stále doporučenou hodnotou u některých rizikových hypertoniků.<sup>29,30</sup> Práce byla publikována v našem časopise i v zahraničním časopise s impact faktorem a přednesena na několika národních i mezinárodních konferencích (11-16). Měli jsme k dispozici velký soubor pacientů (832), ze kterého jsme vybrali křivky u jedinců s kazuálním TK 128-132/88-92 mmHg. Vyloučili jsme jedince s MH a HBP. Zjistili jsme průměrné hodnoty AMTK odpovídající kauzálnímu TK 130/80 mmHg: 24 hodinový průměr 122/73 mmHg, v době bdění 125/76 mmHg a v době spánku 109/63 mmHg. Tyto hodnoty odpovídají publikovaným hodnotám z australského konsenzu (viz **Tabulky 7 a 10**), které v době přípravy publikace ještě nebyly k dispozici. Přínosem článku je zjištění cílových hodnot AMTK a dalších statistických parametrů (SAT, PP, TF, krátkodobá a diurnální variabilita STK, ranní zvýšení STK atd.) u hypertoniků s kazuálním TK 130/80 mmHg. Některé z těchto parametrů ještě nejsou zpracovány, nebyly publikovány a nejsou v dostupné literatuře k dispozici. V našich (2017) a také v nových evropských doporučeních z roku 2018, je opět stanovena cílová hodnota kazuálního TK ke 130/80 mmHg u vysoce rizikových hypertoniků. Výše uvedené parametry nabývají na významu také v zrcadle výsledků studie SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial).<sup>33</sup> Tato studie u 9300 randomizovaných pacientů s hypertenzí a vysokým KVR (kromě diabetiků) prokázala, že intenzivní léčba hypertenze (cílový kazuální TK pod 120 mmHg, dosaženo během sledování 121,6 mmHg) oproti standardně léčené skupině (cílový TK pod 140 mmHg, dosaženo během sledování 136,2 mmHg), významně snižovala celkovou mortalitu o 27 % i primární složený KV cíl o 25 %. Měření TK však bylo prováděno v ambulanci za zavřenými dveřmi, bez přítomnosti lékaře, pomocí oscilometrického přístroje, což zatím není standardní. Přesto tato studie opět rozvířila diskuzi o arbitrárních cílových hodnotách TK jak v Evropě, tak v USA. V návaznosti na výsledky výše uvedené studie jsme s kolegy s dalších Excellence center pro hypertenzi v ČR zkoumali rozdíly v hodnotách TK naměřených u pacientů bez přítomnosti lékaře v ambulanci (přístroj BP Tru, změří TK 6krát a vypočte průměr druhého až šestého měření), oproti standardnímu měření TK v ambulanci (kazuální TK, výsledkem byl průměr tří měření) a oproti AMTK. Podle výsledků studie bylo vysoké intraindividuální kolísání hodnot TK při měření BP Tru. Závěrem práce bylo, že měření BP Tru nemůže nahradit AMTK. Dvě publikace z této studie byly přijaty v prestižním časopise Blood Pressure. (18, 19)

Hodnoty TF jsou součástí tištěného protokolu. Jsou zaznamenány stejně jako u TK: minimální, střední a maximální hodnota, směrodatná odchylka a TF během 24 hodin, v době bdění a spánku. Z přístroje lze odečíst případnou tachykardii nebo významnou bradykardii zejména v noci. Nemůže ale nahradit speciální vyšetření EKG Holterem. Jak bylo uvedeno výše, některé přístroje jsou vybaveny i elektrodami s možností monitorace EKG a zachycení arytmií (fibrilace síní, brady a tachyarytmie).

### 7.1.2 Diurnální variabilita TK (dipping)

Fyziologicky je během denní činnosti TK vyšší než v době klidného spánku. Pro tento fyziologický poklesu TK ve spánku (dípp) byl z angličtiny zaveden pojem dipping. **Obrázek 5.**

Arbitrárně se v současnosti za fyziologický považuje pokles TK ve spánku o 10-19 %. Tito jedinci jsou označeni jako dippers (D). Jedinci s poklesem TK o 20 % a více jsou označováni jako excesivní dippers (ED). **Obrázek 6.** Jedinci s poklesem TK ve spánku v rozmezí 0-9 % jsou označováni jako nondippers, někdy logicky lépe jako „mild dippers“ (mírní, nedostateční dippers), protože existuje ještě další kategorie a to jedinci se zvýšením TK ve spánku, kteří bývají označováni jako risers (R). **Obrázek 8.** Někdy bývají D a ED označováni jednotně jako dippers a ND a R jako nondippers. Není to přesné označení, protože každá skupina jedinců má jiné KVR. <sup>5</sup> Procentuální hodnoty dippingu pro STK a DTK bývají uvedeny v souhrnné tabulce při tisku protokolu AMTK. **Obrázek 2.** Stav dippingu lze také orientačně hodnotit podle vytištěného protokolu graficky znázorněných individuálních i hodinových hodnot AMTK. (viz **Obrázky 5-8**)

Nejnižší KVR mají D, kteří mají fyziologický pokles TK ve spánku o 10-19 %. ED (zejména u starších léčených hypertoniků) mají vyšší riziko sníženého prokrvení mozku ve spánku a s tím související zhoršení kognitivních funkcí. Stejně tak existuje vyšší riziko ortostatické hypotenze, zhoršeného prokrvení srdce s rizikem ischemických arytmí a možnost progresu glaukomu. <sup>5,9</sup> Nondipping nebo nedostatečný dipping je častější u pacientů s onemocněním ledvin, cukrovkou a některými formami sekundární hypertenze (renální, endokrinní, těhotenskou – hrozící EPH gestóza). Je přítomen u nemocných se syndromem obstrukční spánkové apnoe (OSA), hypertrofií levé komory srdeční (HLK), zhoršením kognitivních schopností a stenózou koronárních tepen u mužů. Risers mají velmi často poruchu autonomního nervového systému, akcentované všechny výše uvedené rizikové faktory a onemocnění spolu s vysokým rizikem ICHS a CMP. Nedostatečný pokles TK ve spánku a hypertenze v době spánku mají největší předpovědní hodnotu k riziku poškození cílových orgánů a i k celkovému KVR. Hypertenze v době spánku má nejlepší korelaci při opakovaném měření. Má větší předpovědní hodnotu než TK v době bdění nebo během celých 24 hodin, které bývají výrazně ovlivněny charakterem činnosti během dne a nejsou tak dobře reprodukovatelné při opakovaném měření. <sup>5</sup>

Izolovaná hypertenze ve spánku (zvýšení TK během spánku nad stanovený limit 120/70 mmHg, při normální hodnotě TK během bdění, splňuje kritéria R) je přítomna asi u 7 % vyšetřených a upozorňuje nás na možné přidružené onemocnění, nejčastěji OSA.

Při sledování diurnální variability TK si musíme být vědomi určitých úskalí jejího hodnocení. Reproducibilita dippingu při opakovaném měření AMTK je poměrně nízká. 25-30 % jedinců změni při opakovaném měření profil křivky TK z dippers na nondippers a naopak. <sup>34</sup> Je tomu tak z důvodu rozdílných podmínek při opakovaném měření, špatné definici období spánku a bdění a svoji roli hraje také adaptace na přístroj. Musíme tedy pečlivě poučit sledovaného jedince o zapsání časů usínání a ranního vstávání, dotázat se na eventuální rušení nočního spánku během měření a při opakovaném měření zajistit podobné podmínky během bdění jako u předchozího vyšetření. Správné posouzení charakteru dippingu tedy klade značné nároky na spolupráci nemocného, zejména vedení záznamu pacienta o 24hodinové aktivitě. Statistikou metodou hodnocení dippingu při opakovaném měření je Mc Nemarův test, který sleduje změny počtu dippers na nondippers a naopak.



V řadě našich prací jsme se zabývali dippingem a to jak při populačním zkoumání tak při hodnocení účinnosti léků. Provedli jsme AMTK u pacientů před a po ortotopické transplantaci srdce, kdy jsme zkoumali vliv na hodnoty TK a diurnální variabilitu TK před, těsně po transplantaci a s odstupem 1 roku po transplantaci srdce (Dr. Orban). Řada prací byla přijata jako posterová sdělení na našich a mezinárodních konferencích a některé byly publikovány v recenzovaných časopisech. Hodnocení dippingu bylo i součástí méj disertační práce. (1, 2, 8, 9, 10, 17, 21-23) Jedna publikace, na které jsem se podílel, byla přijata do časopisu s impact faktorem (Dr. Brat, Antarktida), další, která se zabývá AMTK u pacientů s revmatoidní artritidou (mimo jiné vlivem nesteroidních antirevmatik, prednisonu a methotrexatu na diurnální variabilitu TK) byla přijata do revmatologického časopisu. (20) Spolu z inženýrem Daniele Schwarzem z Institutu biostatistiky a analýz (IBA) jsme se zabývali možností matematicky definovat pokles hodnot TK ve spánku (neparametrickou, dvojitou logistickou analýzou křivek AMTK), aniž bychom přesně znali čas ulehnutí a vstávání. Metodika vycházela z experimentální práce Heada a spol., kteří prováděli podobná měření na laboratorních potkanech.<sup>35,36</sup> Práce zatím nebyla publikována.

#### 7.1.2.1 Typy křivek při AMTK

Jak již bylo uvedeno v kapitole 7.1.2, můžeme podle hodnot TK při AMTK rozdělit výsledné grafické křivky do několika základních typů. Orientačně můžeme typ křivky běžným prohlédnutím stanovit ihned po vytištění běžného protokolu AMTK. V některých případech to může být obtížné (například při nestabilní hypertenzi a velkém kolísání hodnot TK). V tomto případě může pomoci prohlédnutí grafu s tlakovou křivkou vytvořenou na základě hodinových průměrů TK. Hodinové průměry eliminují extrémní hodnoty a jejich zprůměrováním křivku zjednoduší. Křivky mají svůj specifický tvar, jak u nemocných s hypertenzními hodnotami TK, tak při monitoraci normotenzních jedinců. Typů křivek je velmi mnoho, závisí na monitorované populaci, jestli je normotenzní nebo hypertenzní, zda se jedná o mladší, (vyšší DTK) nebo starší jedince (vyšší STK). Pro potřebu běžné klinické praxe u vyšetřovaných hypertoniků stačí těchto 5 základních křivek.

1. Normální hodnoty TK při AMTK. Křivka má normální průměrné hodnoty TK během 24 hodin, v době bdění i spánku. Většinou má normální dipping (10-19% pokles TK v době spánku), nicméně křivka může mít i ED nebo ND. **Obrázek 5.**

2. Denní hypertenze. Křivka má zvýšeny průměrné hodnoty TK během 24 hodin a v době bdění, má normální hodnoty TK v době spánku. Může mít normální nebo ED. **Obrázek 6.**

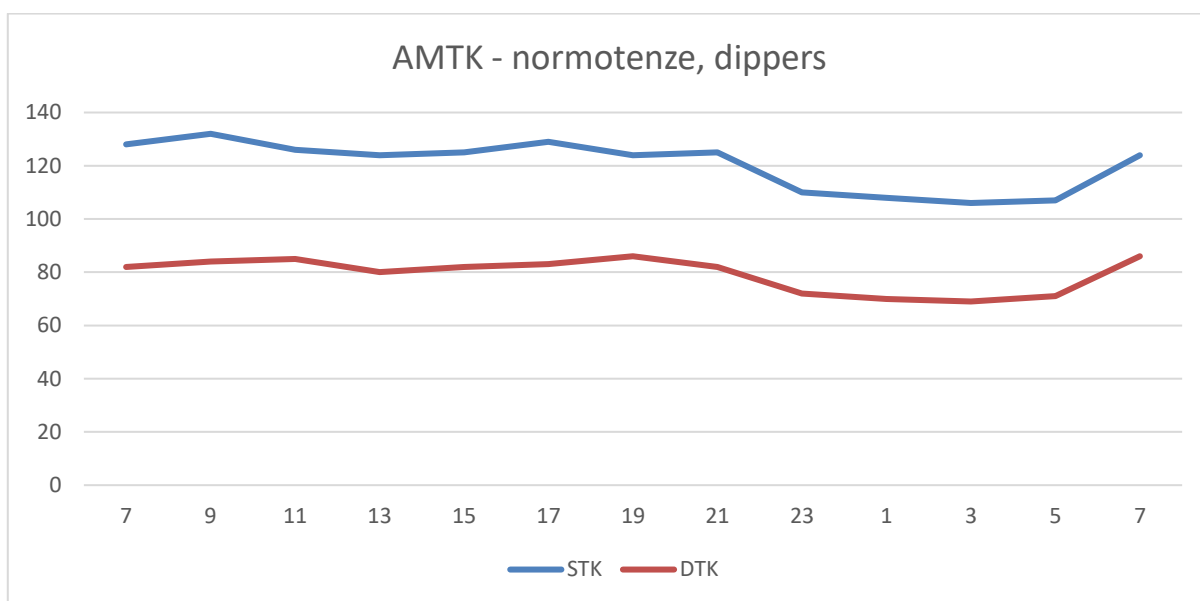
3. Denní a noční hypertenze. Křivka má zvýšeny všechny průměrné hodnoty TK (24hodinové, v době bdění i spánku). Může mít charakter D, ND, ED i R. Křivka charakteru ND je na **Obrázku 7.**

4. Izolovaná noční hypertenze. Křivka má zvýšeny průměrné hodnoty TK v době spánku. Hodnoty během 24 hodin a v době bdění jsou normální. **Obrázek 8.** Jedinec je R.

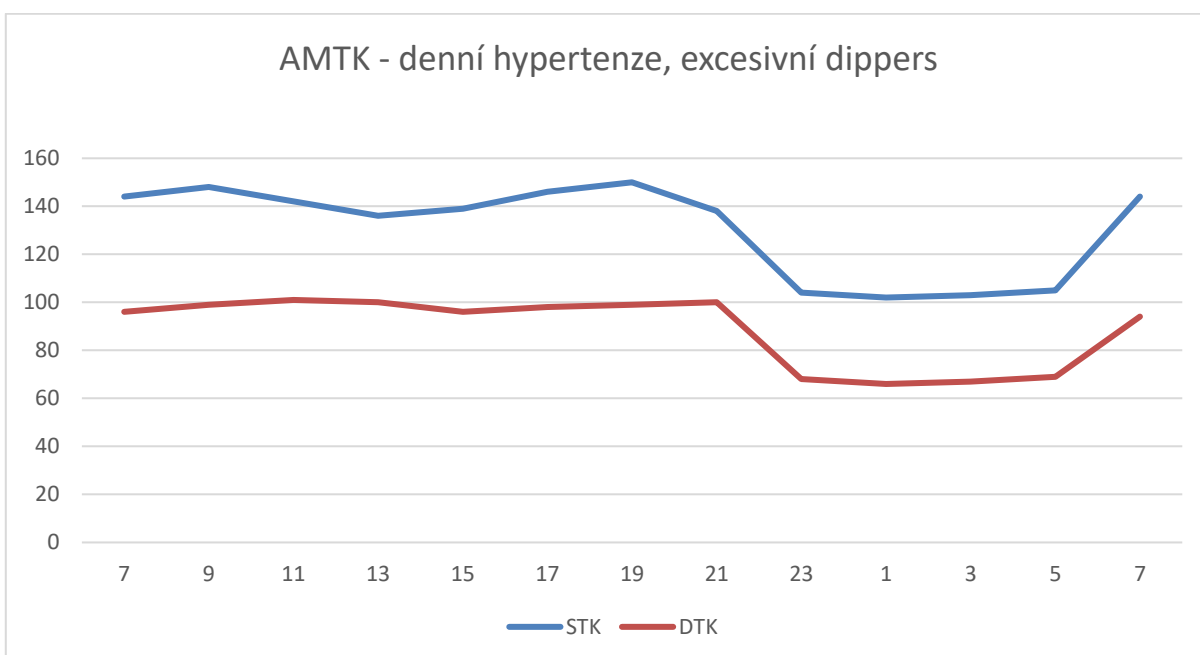
5. Výrazné ranní zvýšení TK (viz kapitola 7.2.4). Křivka má patrný velký rozdíl mezi nízkými hodnotami TK v době spánku a výrazným vzestupem hodnot TK v prvních 2-3 hodinách po ranním vstávání. Vyloučeny by měly být hodnoty v nemocničním prostředí a při snímání přístroje. Jedinci mohou být hypertenzní nebo i normotenzní, nejčastěji D nebo ED. Pro klinické hodnocení ranního zvýšení TK, se používá hodnota STK. **Obrázek 9.**

V jedné práci z roku 1996 jsme publikovali v Praktickém lékaři naše výsledky ve vztahu k typům křivek u pacientů s čerstvě zjištěnou hypertenzí. Je to jedna z mála publikací na toto téma v ČR. (1)

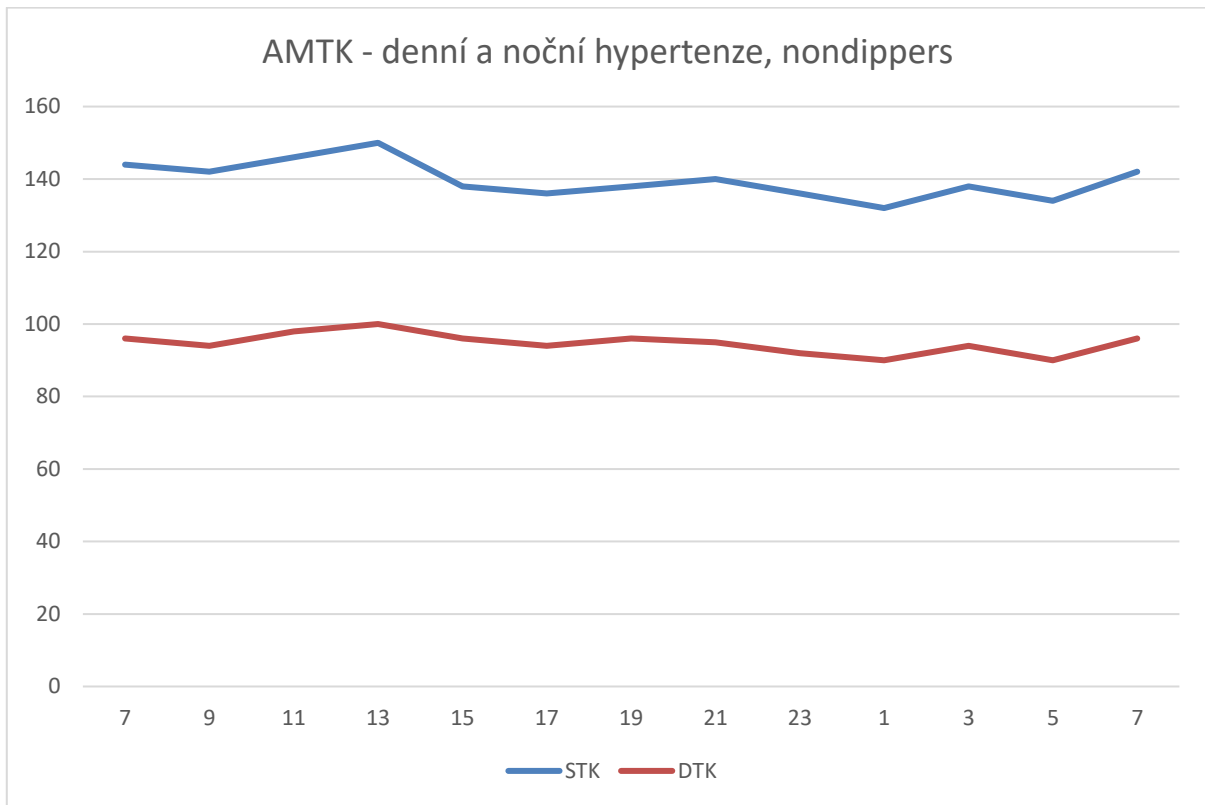
**Obrázek 5**



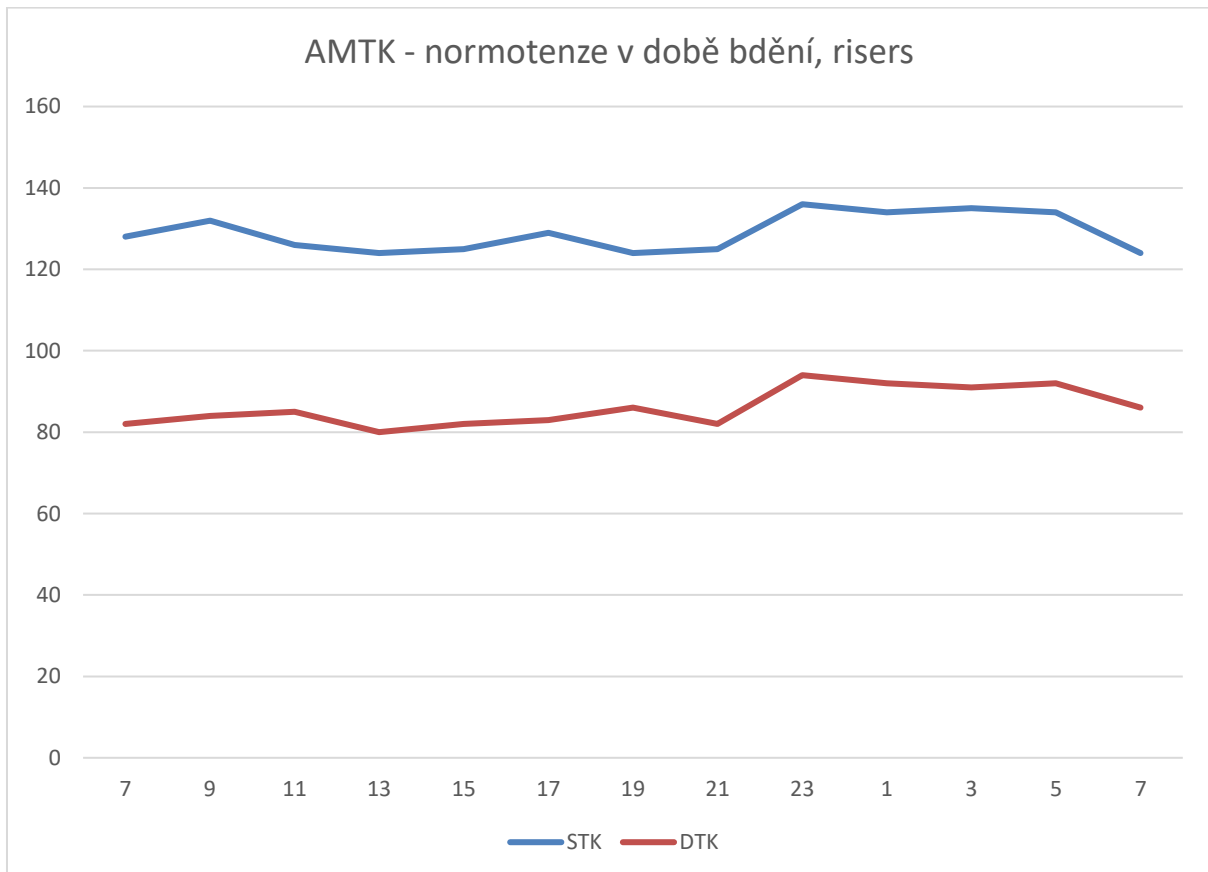
**Obrázek 6**



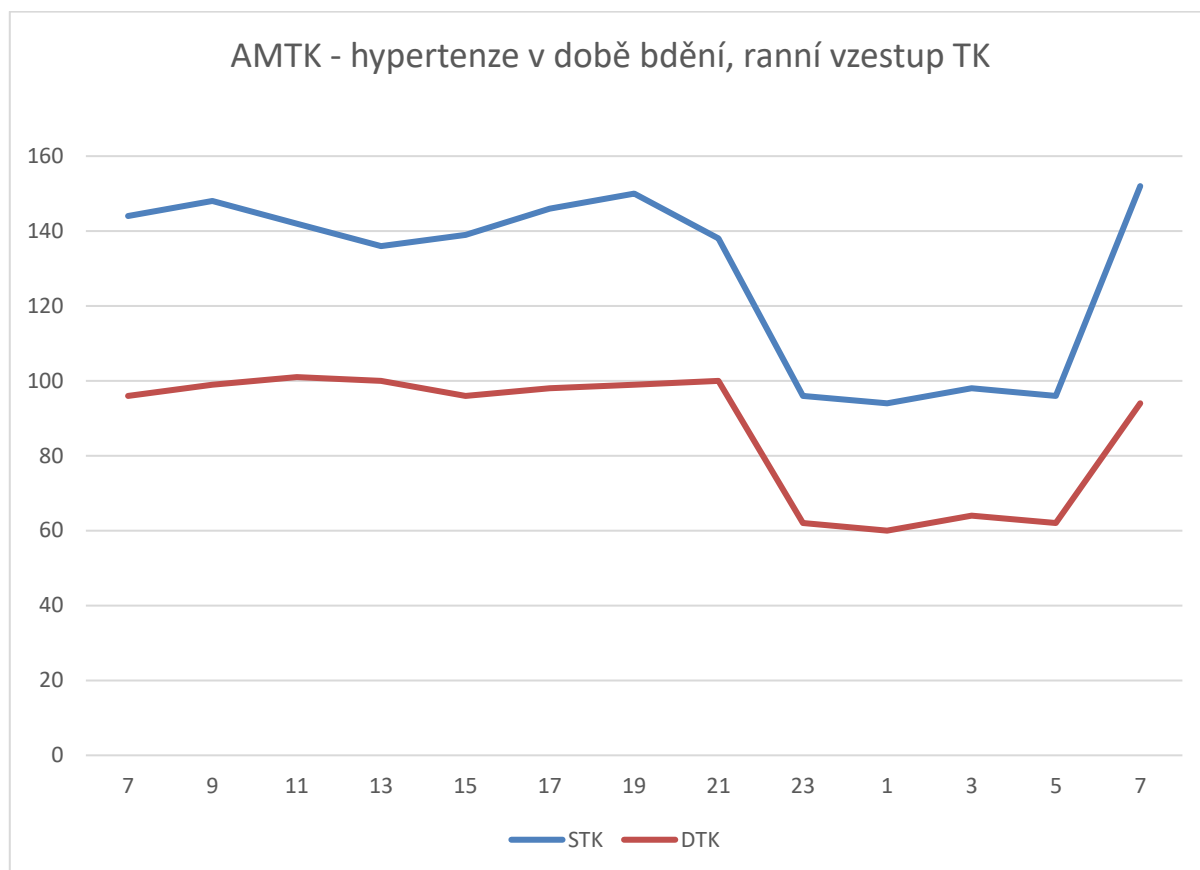
Obrázek 7



Obrázek 8



Obrázek 9



### 7.1.3 Hypertenze bílého pláště, maskovaná hypertenze

#### 7.1.3.1 Hypertenze bílého pláště

HBP (nověji také izolovaná hypertenze v ambulanci lékaře) je definována jako zvýšení TK u neléčeného jedince při měření v ambulanci lékaře (zvýšení kazuálního TK > 140/90 mmHg) a zároveň normální hodnoty při AMTK (denní TK pod 135/85 mmHg nebo 24hodinový TK pod 130/80 mmHg). Pro definování syndromu je důležité, že pacienti s HBP nesmí mít žádné známky orgánového poškození hypertenzí. Prognóza těchto nemocných je jen mírně horší než u normotenzní populace. Až 15 % pacientů s HBP má při echokardiografii HLK. Tito nemocní pro změnu cílového orgánu z definice HBP vypadávají. Jejich riziko je zřejmě vyšší než u pacientů bez HLK. U pacientů s normotenzí (jak při AMTK tak při měření sfygmomanometrem) je přítomna HLK jen u 4 %. HBP můžeme zjistit jen pomocí AMTK, její prevalence je okolo 20-25 %, stoupá s věkem a je častější u gravidních žen.<sup>37,38,39</sup> Zatím není jasné, zda je u pacientů s HBP indikována léčba. V současnosti je doporučeno léčit jen nemocné s přidruženými rizikovými faktory a KVO (HLK, albuminurie/proteinurie, snížená glomerulární filtrace, atd.). U ostatních jsou doporučena nefarmakologická opatření, kontrolní AMTK za 3-6 měsíců a následně 1x ročně nebo DMTK k vyloučení setrvalé hypertenze. Vzhledem k velkému počtu hypertoniků, kteří nemusí být léčeni, je tento postup v řadě západních zemí finančně levnější než medikamentózní léčba.<sup>40</sup> Tento předpoklad platí i pro ČR, nicméně nákladovost není k dispozici.

Ve Velké Británii je dle posledních doporučení (NICE 2011) jako v první zemi na světě indikováno AMTK u všech neléčených nemocných s čerstvě zjištěnou hypertenzí k vyloučení HBP. <sup>6</sup>

### 7.1.3.2 Efekt bílého pláště

Je definován jako zvýšení TK v ambulanci lékaře (nebo obecně v lékařském prostředí) o  $\geq 20$  mmHg STK a/nebo  $\geq 10$  mmHg DTK oproti AMTK v době bdění, bez ohledu na to, zda se jedná o neléčené nebo léčené pacienty. Na rozdíl od HBP je tedy efekt bílého pláště širší pojem. Pokud má pacient při AMTK normální nebo jen lehce zvýšené hodnoty TK, má klinicky výrazně nižší riziko než by odpovídalo naměřenému vysokému kazuálnímu TK v ambulanci. Někdy se tyto jedinci označují jako pseudorezistentní na antihypertenzní léčbu. Je velmi vhodné tyto pacienty diagnostikovat a zabránit tak nepřiměřenému zvyšování dávek antihypertenziv na základě vysokých hodnot kazuálního TK. Ty mohou způsobit výraznější pokles TK v nelékařském prostředí, nežádoucí účinky z vysokých dávek léků a finančně zatěžují zdravotní systém. Efekt bílého pláště je příčinou zvýšení AMTK v nemocničním prostředí při nasazení a sejmutí přístroje. Tyto hodnoty by neměly být zahrnovány do statistického zpracování monitorace.

### 7.1.3.3 Maskovaná hypertenze

MH je definována jako reverzní HBP – neléčený nemocný má normální hodnoty TK při měření sfygmomanometrem v ambulanci lékaře (TK pod 140/90 mmHg) ale má zvýšené hodnoty při AMTK (denní TK  $\geq 135/85$  mmHg nebo nověji 24hodinový průměr  $\geq 130/80$  mmHg). Prevalence HLT u těchto nemocných je okolo 14 % a celkové KVR mají vyšší než pacienti s normotenzí nebo s HBP. Problém MH spočívá v obtížné diagnostice, která bývá spíše náhodná (DMTK, výzkumné AMTK, příznaky poškození cílových orgánů sdružené s hypertenzí u kauzálního normotonia). MH se vyskytuje v populaci asi v 10-30 %. U dospělých je zvýšené riziko poškození cílových orgánů. U dětí, adolescentů a mladých dospělých se MH vyskytuje až ve 40 %. V této věkové kategorii je častější u jedinců s normálním vyšším TK, s vyšší TF, obezitou, vyššími hladinami cholesterolu, pozitivní zátěží hypertenze u obou rodičů. Je častější u diabetiků, u jedinců s nadměrnou hypertenzní reakcí na zátěž, u OSA, u zvýšeného příjmu alkoholu a u kuřáků.<sup>5</sup> Opět zůstává otázkou, zda tyto osoby léčit (postup by měl být zatím stejný jako u HBP) a zejména jak kontrolovat dosažení cílového TK při léčbě. Zde bude zřejmě nutno v budoucnosti rozšířit indikace AMTK.

### 7.1.3.4 Maskovaná nekontrolovaná hypertenze

Je přítomna u nemocných s již léčenou hypertenzí, normálním TK v ambulanci lékaře a zvýšeným TK při AMTK. Tito nemocní mají vyšší KVR a měla by u nich být upravena stávající léčba. Problémem je opět jak tento stav diagnostikovat a zejména jak kontrolovat dosažení cílových hodnot při léčbě. Kontroly by měly být prováděny opakovaným AMTK. Není jasná frekvence kontrol ani indikační kritéria. Definice HBP, MH a maskovaná nekontrolovaná hypertenze je přehledně uvedena v **Tabulce 12**. V některých našich publikacích jsme se zabývali i hodnocením HBP a MH. (11, 13, 25, 29)

## Tabulka 12

Definice HBP, MH a maskované nekontrolované hypertenze

Definice	Kazuální TK (mmHg)	DMTK (mmHg)	AMTK 24hod (mmHg)
Normotenze (léčení i neléčení)	< 140/90	< 135/85	< 130/80
HBP (neléčení)	≥ 140/90	< 135/85	< 130/80
MH (neléčení)	< 140/90	≥ 135/85	≥ 130/80
MH nekontrolovaná (léčení)	< 140/90	≥ 135/85	≥ 130/80

## 7.2 ROZŠÍŘENÉ VÝSLEDKY MĚŘENÍ A STANOVENÉ PRAHOVÉ HODNOTY

### 7.2.1 Hodnoty středního arteriálního a pulzního tlaku

#### 7.2.1.1 Střední arteriální tlak

SAT se vypočítá orientačně podle vzorce  $DTK + (STK - DTK) \cdot 3^{-1}$ . Přesné hodnoty SAT by musely být zjištěny kontinuálním invazivním monitorováním. Pro klinickou praxi je důležité, že při normální tepové frekvenci a nepřítomnosti centralizace oběhu odpovídá SAT hodnotám vypočteným dle výše uvedeného vzorce. Hodnota SAT udává stav prokrvení tkání, včetně životně důležitých orgánů. Fyziologická hodnota při kazuálním měření je v rozmezí 70-110 mmHg. Nižší hodnoty mohou způsobit snížení prokrvení mozku, koronárních tepen a ledvin, vysoké hodnoty mohou způsobit zvýšení intrakraniálního tlaku s rozvojem encefalopatie. Například u pacientů s koronárními stenózami mohou nízké hodnoty DTK a SAT vést k ischemii myokardu se všemi dalšími důsledky (pokles EF, anginózní záchvaty, vznik maligních arytmií). Nízké hodnoty SAT vedou k poklesu glomerulární filtrace s rizikem selhání ledvin. SAT bývá někdy uveden v souhrnné tabulce při tisku protokolu AMTK. Arbitrární hodnoty normotenze a hypertenze pro SAT u AMTK nejsou stanoveny.

V našich pracích jsme ve většině případů zaznamenávali i hodnotu SAT. (2, 8-14, 16-17, 23-26) Asi nejvýznamnější prací bylo stanovení odpovídajících hodnot SAT při AMTK u hypertoniků s kazuálním TK 130/80 mmHg. (11)

#### 7.2.1.2 Pulzní tlak

PT se vypočítá z rozdílu mezi STK a DTK.  $PT = STK - DTK$ . Hodnotu PT lze automaticky získat počítačovým zpracováním dat z AMTK dle použitého softwaru a bývá uveden v souhrnné tabulce při tisku protokolu AMTK. Bývá zvýšen u starších pacientů a u nemocných s postižením velkých tepen aterosklerózou. Také bývá zvýšen u obézních osob a diabetiků. Podobně jako STK má zejména ve vyšším věku lepší korelaci k riziku KVO. Američtí autoři sledovali 5571 jedinců po dobu průměrně 16,5 roků z kohorty First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I) z hlediska KVO a smrti. Každý nárůst o 10 mmHg v hodnotě PT zvýšil riziko kardiovaskulární smrti o 26 % ve věku 25-45 roků a o 10 % ve věku 46-77 roků.<sup>41</sup> V tomto případě ale i v práci autorů Gu a spol., jak bude uvedeno

níže, se jedná o relativní riziko. To je sice u mladších jedinců vyšší, nicméně mnohem méně osob v této věkové kategorii má kardiovaskulární příhodu. Naopak u starších pacientů je výskyt KV příhod několikrát vyšší. Optimální hodnota PT při AMTK byla arbitrárně stanovena na méně než 53 mmHg bez rozlišení věku.<sup>42</sup> V doporučeních ESH z roku 2013 byla stanovena hodnota kazuálního PT, která významně zvyšuje KVR na 60 mmHg a 24hodinového PT na 50 mmHg.<sup>43</sup> Poslední práce autorů Gu a spol. ze sledování velké populace pacientů ve studii IDACO, našla mnohem menší vztah mezi KVR a hodnotou PT. U jedinců pod 60 roků bylo zvýšené riziko KV příhod při 24hodinovém PT nad 60 mmHg, ale nedalo se využít ke stratifikaci. U jedinců nad 60 roků bylo vysoké riziko kardiovaskulárních příhod při PT nad 65 mmHg a dalo se využít ke stratifikaci.<sup>44</sup> Hodnotu PT bude zřejmě nutno posuzovat ve vztahu k dalších rizikovým faktorům, jako je cukrovka, nefropatie nebo prodělaný IM a CMP. Dále je nutno podotknout, že periferní PT nemusí odpovídat hodnotám centrálního PT, který je měřen v aortě a má zřejmě vyšší předpovědní hodnotu ke KVR. Navíc periferní PT je vůči centrální TK podhodnocen a také záleží na typu měření (oscilometrické nebo auskultační).

V našich pracích jsme se zabývali i zjišťováním hodnot PT. (2, 8, 10, 14, 16, 20, 23-26) Nejvýznamnější práce byly tři. Stanovení odpovídajících hodnot PT při AMTK u hypertoniků s kazuálním TK 130/80 mmHg, stanovení PT u pacientů s hypertenzí a revmatoidní artritidou (RA), kde jsme zjistili pouze mírně vyšší hodnoty PT než by odpovídalo běžné hypertenzní populaci pacientů a zjištění zvýšených hodnot PT při AMTK v extrémních podmínkách Antarktidy oproti AMTK v běžných podmínkách v ČR. (9, 11-13, 17, 20, 24)

### 7.2.2 Index tlakové zátěže

Je definován jako procento měření STK a DTK, které v daném období (24 hodin, doba bdění a doba spánku) při AMTK přesahuje arbitrárně stanovenou hranici hypertenze (130/80, 135/85 a 120/70 mmHg dle definice výše). Tento index je součástí softwaru AMTK a je uveden v souhrnné tabulce při tisku protokolu AMTK. **Obrázek 2.** Koresponduje s hodnotou průměrného TK při AMTK a s krátkodobou variabilitou TK. Je lepším prediktorem PCO u hypertenze než kazuální TK a než samotný průměrný TK při AMTK.<sup>10</sup> Na druhé straně má určité limitace – není jasné, zda průměrné arbitrárně definované hranice hypertenze mají nějaký prognostický význam, pokud jsou aplikovány na jedno měření TK. Kolísání hodnot TK při AMTK může být lépe zhodnoceno stanovením krátkodobé 24hodinové variability TK (viz 7.2.3) a konečně index tlakové zátěže v sobě nezahrnuje informaci, o kolik překročily procentuální hodnoty definovanou hranici TK.<sup>5</sup> Normální hodnota indexu tlakové zátěže pro STK i DTK při hraničních definicích hypertenze (130/80, 135/85 a 120/70 mmHg) je menší než 30 %. Hodnoty mezi 30-50 % jsou hraniční a hodnoty nad 50 % jsou spojeny s rizikem vzniku PCO u hypertenze. Pro demonstraci, hodnotě průměrného 24hodinového STK 120 mmHg odpovídá index tlakové zátěže 20 %, 130 mmHg 50 % a 140 mmHg 85 %. **Tabulka 13.** Zatím nebylo prokázáno, že by index tlakové zátěže byl lepším prediktorem PCO než průměrné hodnoty TK při AMTK.

### Tabulka 13

Hodnoty 24hodinového průměrného STK při AMTK a odpovídající hodnoty indexu tlakové zátěže STK

Průměrný 24hodinový STK při AMTK	Index tlakové zátěže STK
120 mmHg	20 %
130 mmHg	50 %
140 mmHg	85 %

### 7.2.3 Krátkodobá 24hodinová variabilita TK

AMTK nám podává informace o několika typech variability TK. Krátkodobá variabilita TK, diurnální variabilita TK (viz kapitola 7.1.2) a dlouhodobá variabilita TK (opakované vyšetření AMTK za 6 měsíců, nebo jedenkrát ročně). Krátkodobá variabilita STK koreluje s KVR, diurnální variabilita s poškozením cílových orgánů (PCO).<sup>10</sup> Krátkodobá variabilita TK se jednoduše zjistí stanovením hodnoty směrodatné odchylky (SD) průměrné hodnoty TK při AMTK. Její hodnota je součástí softwaru AMTK přístrojů a je uvedena v souhrnné tabulce při tisku protokolu AMTK. **Obrázek 2.** Pro stratifikaci rizika se nejčastěji používá SD STK v jednotlivých obdobích měření (24h, bdění, spánek). Hodnota SD 24hodinového STK 15 mmHg a více je považována za rizikovou ve smyslu vyššího KVR. Ještě lépe korelujícím parametrem je koeficient variability (CV), který se vypočítá ze vzorce  $CV = SD/TK * 100$ . Normální hodnoty tohoto koeficientu jsou pod 10 %. **Tabulka 14.**

Pro správné hodnocení krátkodobé variability při AMTK je nutný určitý počet měření za časovou jednotku. Ideální je kontinuální měření TK, které pro svoji invazivitu nelze použít v domácím prostředí. Při použití AMTK by byla vhodná nejméně 3 až 4 měření za hodinu. Tato frekvence měření se zejména v době spánku nepoužívá z důvodu častého nafukování manžety a rušení spánku. Podle recentní studie je minimální počet měření za 24 hodin 48.<sup>45</sup> Starší publikace, zabývající se AMTK ve velkých populačních souborech (studie PIUMA), zjistila pozitivní korelaci mezi krátkodobou variabilitou TK a poškozením cílových orgánů (HLK, albuminurie, rozšíření medie karotických tepen, pokles glomerulární filtrace).<sup>46</sup> Pro lepší korelaci a odfiltrování vlivu diurnální variability STK na krátkodobou variabilitu STK (fyziologicky nižší hodnoty nočního STK paradoxně zvyšují 24hodinovou SD STK), byl autory Billo a spol. navržen nový parametr měření krátkodobé variability STK: vážená (weighted) SD STK (wSD). Vypočítá se ze vzorce:  $wSD\ STK = (SD\ v\ době\ bdění\ x\ počet\ hodin\ bdění) + (SD\ v\ době\ spánku\ x\ počet\ hodin\ v\ době\ spánku) / (počet\ hodin\ v\ době\ bdění + počet\ hodin\ v\ době\ spánku)$ .<sup>47</sup> Jiným doporučovaným parametrem měření krátkodobé variability TK je takzvaná Average real variability (ARV) autorů Mena a kol.<sup>48</sup> Vzorec lze najít v odkazu. Její hodnota udává průměr absolutních rozdílů jednotlivých měření STK během 24hodin. Podmínkou je alespoň 4 měření za hodinu, což je v běžných podmínkách zejména v době spánku problematické. Ačkoliv tedy existují důkazy, že krátkodobá variabilita TK může být využita ke stratifikaci rizika (a to jak před léčbou hypertenze tak její hodnocení po léčbě), zatím neexistují všeobecně akceptované stanovené hranice normálních a patologických hodnot a také všeobecně uznávaný a intervenčními studii ověřený



parametr jejího hodnocení. Proto zatím není hodnocení krátkodobé variability zavedeno v běžné klinické praxi.<sup>5</sup> Ve studii PIUMA byla považována za rizikovou hraniční hodnotu SD STK v době bdění 13,6 mmHg a v době spánku 11,9 mmHg.<sup>46</sup> **Tabulka 14.**

#### Tabulka 14

*Současné parametry hodnocení krátkodobé variability TK při AMTK<sup>47,48</sup>*

Parametr	Hraniční hodnota
SD 24h STK	< 15 mmHg
CV 24h STK	< 10 %
SD STK v době bdění (PIUMA)	< 13,6 mmHg
SD STK v době spánku (PIUMA)	< 11,9 mmHg
ARV, wSD	mmHg, není stanoveno

Ve svých výzkumech jsme hodnotili parametry (SD a CV) u jedinců v extrémních podmínkách Antarktidy (vyšší variabilita TK v Antarktidě než v ČR) a před léčbou a po léčbě sartany u pacientů s metabolickým syndromem. Po účinné léčbě hypertenze došlo ke snížení krátkodobé variability STK. (8, 9, 25) Taktéž jsme stanovili odpovídající hodnoty krátkodobé variability STK při AMTK u hypertoniků s kazuálním TK 130/80 mmHg a u pacientů s hypertenzí a RA, kde jsme zjistili vyšší hodnoty krátkodobé variability STK stanovením CV až u 50 % vyšetřených, což je vyšší procento než by odpovídalo běžné hypertenzní populaci pacientů (11, 17, 20).

#### 7.2.4 Ranní zvýšení TK

AMTK umožňuje zaznamenat hodnoty TK během spánku a také zvýšení hodnot TK po probuzení a v prvních ranních hodinách po vstávání. **Obrázek 9.** V tomto období dochází k aktivaci sympatického nervového systému se zvýšením TK a TF, je nejvyšší hladina kortizolu. Aktivace sympatiku a vyšší hladiny kortizolu samy o sobě, ale i prostřednictvím dalších cytokinů, vedou ke zvýšení prokoagulační aktivity krve a ke zvýšené srážlivosti krevních destiček. Do určité míry je tato aktivace fyziologická. U některých jedinců a zejména u pacientů s hypertenzí však dochází k podstatně vyššímu nárůstu TK, TF a sympatické aktivity. S tím souvisí nejvyšší výskyt akutních koronárních syndromů, náhlé srdeční smrti a CMP v tomto období (1-3 hodiny po ranním vstávání, v našich podmínkách mezi 6-9 hodinou ranní). Nejlepší korelaci ke KVR mají hodnoty STK (KVR je nejvyšší u starších pacientů, kteří mají vyšší hodnoty STK). Ranní zvýšení STK je významným prediktorem zejména rizika CMP.<sup>5,10,49</sup> Existují dva způsoby výpočtu ranního zvýšení STK. Prvním je tzv. sleep-trough ranní zvýšení STK, které se vypočítá z nejnižšího hodinového průměru STK v době spánku (pokud je měření v době spánku po 30 minutách) nebo z průměru nejnižší hodnoty STK během spánku a hodnoty jí předcházející a následující. Tyto hodnoty se odečtou od průměrné hodnoty STK v prvních 2 hodinách po ranním vstávání. Druhým je tzv. preawakening ranní zvýšení STK, které se vypočítá z průměrných hodnot TK 2 hodiny před ranním stáváním a odečte se od průměrné hodnoty STK 2

hodiny po ranním vstávání.<sup>49,50,51</sup> Hodnota ranního zvýšení STK zjištěná prvním způsobem bývá o něco vyšší než druhá. Obecně je shoda, že pokud je hodnota ranního zvýšení STK nižší než 20 mmHg, není zvýšeno KVR. KVR je zvýšeno, pokud je hodnota ranního zvýšení STK  $\geq 35$  mmHg. KVR je velmi vysoké, pokud hodnota přesáhne 55 mmHg.<sup>50</sup> **Tabulka 15.** Při zkoumání účinnosti léků umožňuje AMTK posoudit i ovlivnění ranního zvýšení TK zavedenou léčbou.

V našich publikacích jsme posuzovali hodnotu ranního zvýšení STK před léčbou a po léčbě sartany (27, 28) a také máme data o průměrné hodnotě ranního zvýšení STK u pacientů s kazuálním TK 130/80 mmHg (zatím nebylo publikováno). Zjistili jsme rizikové ranní zvýšení STK u pacientů s léčenou hypertenzí a RA a to v rozmezí 35-55 mmHg u 40 % a nad 55 mmHg u 8 % vyšetřených. Ranní zvýšení STK u těchto pacientů může být jednou z příčin zvýšeného KVR u pacientů s RA. (17, 24, další práce byla odeslána k publikaci a je v recenzním řízení). Ranním zvýšením TK v evropské a japonské populaci se zabývala recentní práce autorů z projektu a databáze AMTK – Artemis. Naše Excellence centrum je součástí této databáze a máme na publikaci autorský podíl. Autoři zjistili významný etnický rozdíl v sleep-trough ranním zvýšením STK mezi japonskou (40,1 mmHg; 95 % konfidenční interval 39,0 – 41,2 mmHg) a evropskou populací (23,0 mmHg; 95% konfidenční interval 22,4 – 23,5 mmHg,  $P < 0,001$ ). Hodnoty byly adjustovány na věk.<sup>52</sup> Tyto rozdíly by mohly v tomto případě vysvětlovat vyšší KVR japonské populace ke vzniku obou typů CMP.

### Tabulka 15

*Ranní zvýšení STK a kardiovaskulární riziko, současné arbitrární hranice*

Ranní zvýšení TK v mmHg	Kardiovaskulární riziko
20-34 mmHg	Nízké
35-55 mmHg	Zvýšené
Nad 55 mmHg	Vysoké

### 7.2.5 Syndrom obstrukční spánkové apnoe

OSA je charakterizována jako periodicky se opakující epizody uzavření horních dýchacích cest v oblasti hltanu a hrtanu s hypoxií a následnou hyperventilací během spánku. Je doprovázena chrápáním v době spánku, únavou a usínáním v době bdění. V populaci je častější u pacientů s vyšším KVR (obezita, cukrovka, metabolický syndrom). OSA je možno diagnostikovat pomocí polysomnografie. Změna kvality nočního spánku a částečné probuzení následující po hypoxii, se projevuje změnami v parametrech TK a TF během spánku, zvýšenou aktivitou sympatiku, porušenou baroreflexní senzitivitou a zvýšenými hladinami aldosteronu. Většina pacientů s OSA má zvýšené hodnoty AMTK v období spánku s křivkou charakteru ND nebo R. Je častá rezistence k léčbě, u 85 % rezistentních hypertoniků se zjistí OSA. Je vyšší krátkodobá i dlouhodobá variabilita TK a TF a již výše uvedená porucha diurnálního rytmu.<sup>5</sup> Všechny tyto faktory zvyšují KVR. AMTK je jedním z prostředků k diagnostice OSA a také umožňuje kontrolu účinku léčebných opatření a normalizace diurnálního

rytmu hodnot TK po úspěšné léčbě. V terapii OSA pomáhají operační zákroky v oblasti hltanu a měkkého patra a léčba pomocí kontinuálního pozitivního ventilačního tlaku.<sup>5</sup> Pro klinickou praxi je důležité myslet na možnost OSA u rizikových pacientů s porušeným diurnálním rytmem a zvýšenými hodnotami TK v době spánku. Tyto jedince je vhodné odeslat na příslušné vyšetření (polysomnografie).

### 7.3 DALŠÍ PARAMETRY MĚŘENÍ

Existují ještě další parametry, které lze získat z hodnocení AMTK. Většina z nich se používá ve vědeckém výzkumu. Nejsou součástí softwaru AMTK přístrojů a ani jejich hodnoty nejsou uvedeny v sumarizační tabulce výsledků AMTK. Některé z nich, pokud bude jejich spolehlivost a korelace ke KVR ověřena ve větších souborech pacientů, mohou být v budoucnosti součástí stratifikace rizika hypertoniců. Jiné se již ve vědeckém výzkumu používají a jsou všeobecně akceptovány.

#### 7.3.1 Tep-tlak parametr (TTP)

Tento index se jednoduše vypočítá ze vzorce  $TTP = TF \cdot STK \cdot 10^{-2}$  a má hodnotu mmHg x tep/minutu. Je používán jako parametr práce srdečního svalu během zátěže a má prognostickou korelaci.<sup>53</sup>

#### 7.3.2 Cévní indexy

Z naměřených parametrů AMTK lze zjistit informace o tuhosti stěny velkých tepen, která má prognostické informace. Zvýšená tuhost tepen (při ztrátě elasticity například při počínající ateroskleróze) vede k výraznějšímu zvýšení hodnot STK oproti DTK a zvyšuje se tak hodnota PT. Jedním z těchto parametrů je ambulantní index tuhosti tepen, AASI (z anglického názvu Ambulatory Arterial Stiffness Index). AASI má dobrou korelaci ke KVR, lepší než samotná hodnota PT. AASI se vypočítá ze vzorce 1- sklon regrese křivky hodnot DTK na STK (vypočítá se u každého individuálního pacienta z hodnot AMTK pomocí lineární regrese). V podstatě tento index udává, kolik procent STK tvoří hodnota DTK. Výsledky nemají jednotku a hodnoty se pohybují v rozmezí 0-1. Se zvyšující se hodnotou AASI se zvyšuje KVR. Hraniční hodnota pro vysoké KVR jedince ve věku 20 let je okolo 0,53, ve věku 80 let 0,72.<sup>54</sup> AASI má přímou korelaci s měřenými parametry při stanovení karotido-femorální rychlosti šíření pulsní vlny. Existují ještě další modifikace AASI, které zatím nemají stanovenou prognostickou hodnotu. **Tabulka 16.**

Měřeními AASI jsme se zabývali v jedné z posledních prací. Zjišťovali jsme hodnotu AASI před a po jednom roce léčby losartanem a telmisartanem u pacientů s čerstvě diagnostikovanou hypertenzí a metabolickým syndromem. Přes významný pokles PT po léčbě jsme u sledovaných souborů nezjistili významný rozdíl v hodnotě AASI před a po léčbě. Hodnota AASI byla před i po léčbě v rozmezí nízkého rizika – losartan 0,38 respektive 0,38, telmisartan 0,37 respektive 0,38. (35, 36) Stejně tak jsme stanovili index tuhosti tepen u pacientů s RA a hypertenzí. (37)

**Tabulka 16***AASI index, jeho hraniční hodnoty ke stratifikaci KVR*

AASI	Kardiovaskulární riziko
Věk 20-50 roků pod 0,53 nad 0,53	Nízké riziko Vysoké riziko
Věk 50-80 roků pod 0,72 nad 0,72	Nízké riziko Vysoké riziko

## 8 AMTK U DĚTÍ A ADOLESCENTŮ

Protože pracujeme v ambulanci dospělých osob (mladistvé od 16 roků v ambulanci také ojedinele vyšetříme), nemáme s vyšetřením dětí pomocí AMTK vlastní zkušenosti. Stejně tak nemáme speciální vybavení pro toto vyšetření (manžety, popruhy). V posledních letech se objevila řada nových údajů a doporučení pro AMTK v této věkové kategorii.<sup>55,56,57</sup> AMTK je mimo jiné doporučeno pro zjištění HBP a MH, která je u dětí a mladistvých mnohem častější než v dospělosti. MH předchází rozvoji trvalého zvýšení TK a je spojena s rizikem rozvoje HLK. U dětských diabetiků I. typu umožňuje AMTK posoudit diurnální hodnoty TK, přičemž nondipping a noční hypertenze představují riziko rozvoje albuminurie.<sup>5</sup>

### 8.1 STANOVENÍ HRANIČNÍ HODNOTY TK PRO HYPERTENZI

Stanovení hraničních hodnot TK, se kterými je již spojeno zvýšené KVR, je u dětí a mladistvých velmi obtížné. V tomto věkovém období je KVR velmi nízké a validní data se velmi obtížně získávají. Proto byly referenční hodnoty AMTK získány z vyšetření velkého počtu dobrovolníků, kteří byli rozděleni do skupin podle věku, pohlaví a tělesné výšky. **Tabulka 17.**

**Tabulka 17**

*Hranice 95 percentilu hodnot AMTK pro děti a mladistvé.<sup>5</sup>*

Výška (cm)	Chlapci (mmHg)		Děvčata (mmHg)	
	<i>Bdění</i>	<i>Spánek</i>	<i>Bdění</i>	<i>Spánek</i>
120	125/82	106/83	120/82	106/65
125	125/82	108/63	121/82	107/66
130	126/82	110/64	122/82	108/66
135	126/82	111/65	123/82	109/66
140	126/82	113/65	124/82	110/66
145	127/81	114/66	125/82	112/66
150	128/81	116/66	126/80	113/66
155	130/81	117/66	128/82	114/66
160	133/81	118/66	129/82	114/66
165	135/82	119/66	130/82	114/66
170	138/82	121/66	131/82	115/71
175	140/83	122/66	131/82	115/66
180	142/83	124/66		
185	144/84	125/66		

Stejný postup platí i pro získání hodnot kazuálního TK v ambulanci. V obou případech se za hypertenzní považuje hodnota TK překračující 95 percentil hodnot v dané kategorii. Referenční hodnoty pro různé kategorie kazuálního TK, rozlišení HBP a MH při AMTK jsou podle amerických doporučení uvedeny v **Tabulce 18.**

## Tabulka 18

Referenční hodnoty AMTK pro různé kategorie kauzálního TK <sup>57</sup>

Klasifikace TK (mmHg)	Kazuální TK	Průměrný 24h STK	Tlaková zátěž STK*
Normální TK	< 95 percentil	< 95 percentil	< 25 %
HBP	> 95 percentil	< 95 percentil	< 25 %
MH	< 95 percentil	> 95 percentil	> 25
Prehypertenze	> 95 percentil	< 95 percentil	25-50 %
AMTK hypertenze	> 95 percentil	> 95 percentil	25-50 %
Těžká AMTK hypertenze	> 95 percentil	> 95 percentil	> 50 %

\* – Procento hodnot STK nad 95 percentil pro daný věk, výšku a pohlaví

## 8.2 MANŽETY POUŽÍVANÉ U DĚTÍ A ADOLESCENTŮ

Pro získání přesných hodnot AMTK je nutný výběr validovaného přístroje pro děti a mladistvé (informace lze získat na internetové adrese <http://www.dablededucational.org>) nebo na stránkách ESH. Přístrojů validovaných pro tuto věkovou kategorii je mnohem méně než pro dospělé. Důvodem je větší kolísání TK během jednotlivých měření, jiné referenční meze a rozdílné nároky na přesnost měření ve srovnání s dospělými. Velmi důležité je vybrat správnou šíři a délku manžety. Manžeta musí splňovat obě kritéria: délku 80-100 % obvodu paže a šířku 40 % obvodu paže. **Tabulka 19.**

## Tabulka 19

Doporučené velikosti manžety pro AMTK u dětí a mladistvých

Obvod paže (cm)	6 – 8	10 – 12	14 – 18	19 – 24
Manžeta (cm)	4 x 8	6 x 12	9 x 18	10 x 24

## 9 SOUČASNÉ INDIKACE AMTK

Podobně jako u ostatních doporučení (například cílové hodnoty TK v evropských, amerických, anglických, nefrologických a diabetologických doporučeních se od sebe liší) se také indikace AMTK v různých doporučeních liší. Je to způsobeno různou cenou vyšetření, hrazením či nehrazením vyšetření zdravotními pojišťovnami a především obtížným porovnáním ceny a užítku vyšetření v dané populaci či státě. Je předpoklad, že se snižováním ceny přístrojů, poklesem úhrady za AMTK vyšetření a prokázáním pozitivního přínosu ke snížení KVR, se indikace budou dále rozšiřovat. Příkladem mohou být anglická doporučení z roku 2011, které indikují AMTK u všech čerstvě zjištěných neléčených hypertoniků. <sup>6</sup> (viz kapitola 7). Indikace AMTK v Českých doporučeních z roku 2017 jsou v **Tabulce 20**.<sup>29</sup>

### Tabulka 20

*Indikace AMTK dle českých doporučení z roku 2017.*<sup>29</sup>

Zvýšená variabilita TK
Rozdíl mezi kazuálním TK a TK v domácím prostředí
Rezistence na léčbu hypertenze
Podezření na chybění nočního poklesu TK
Podezření na epizody hypotenze (zejména diabetici a starší osoby)
Zvýšení TK v těhotenství a podezření na eklampsii

Evropská doporučení pro DMTK a AMTK z roku 2018 jsou poněkud širší a jednoznačnější, na druhé straně se mohou zdát složitější. Jsou uvedena v **Tabulce 21**.<sup>30</sup>

### Tabulka 21

*Indikace AMTK dle evropských doporučení pro AMTK z roku 2018*<sup>30</sup>

Situace, kdy je častá hypertenze bílého pláště: <ul style="list-style-type: none"><li>- Stupeň 1 hypertenze při kazuálním měření</li><li>- Vyšší kazuální TK bez známek poškození cílových orgánů</li></ul>
Situace, kdy je častá maskovaná hypertenze: <ul style="list-style-type: none"><li>- Vysoký normální tlak při kazuálním měření</li><li>- Normální kazuální tlak a přítomnost známek poškození cílových orgánů nebo vysoké KVR</li></ul>
Posturální a postprandiální hypotenze u léčených i neléčených osob
Vyšetření rezistentní hypertenze Vyšetření a kontroly léčených pacientů s velmi vysokým KVR Nepřiměřené zvýšení TK při fyzické zátěži
Pokud je výrazná variabilita hodnot při kazuálním měření TK
Vyšetření symptomů hypotenze během léčby
Specifická indikace pro AMTK místo DMTK <ul style="list-style-type: none"><li>- Vyšetření dippingu a hodnot ve spánku při podezření na noční hypertenzi, OSA, endokrinní hypertenzi, autonomní dysfunkci a u diabetiků a osob s renální insuficiencí</li></ul>

## 10 KONTROLA LÉČBY HYPERTENZE POMOCÍ AMTK A JEJÍ HODNOCENÍ

### 10.1 POKLES KREVNÍHO TLAKU PŘI LÉČBĚ

Cílem léčby hypertenze, je snížení TK pod arbitrárně stanovené hodnoty. Jak bylo uvedeno výše, cílové hodnoty se mohou lišit v jednotlivých doporučeních, podle věku, u přidružených onemocnění a podle KVR. V našich a evropských doporučeních jsou cílové hodnoty kazuálního TK u jedinců pod 80 roků pod 140/90 mmHg a nad 80 roků pod 150/90 mmHg.<sup>5,29</sup> V případě AMTK jsou cílové hodnoty ve většině doporučení stanoveny pod hranici hodnot pro stanovení diagnózy hypertenze a měly by odpovídat kazuálnímu TK pod 140/90 mmHg: 24hodinový TK pod 130/80 mmHg, TK v době bdění pod 135/85 mmHg (stejně jako u DMTK), TK v době spánku pod 120/70 mmHg.<sup>5</sup> V některých doporučeních existují i odpovídající cílové hodnoty AMTK pro jiné kazuální hodnoty TK viz kapitola 7. Jak bylo uvedeno výše AMTK nám podává mnohem více údajů než kazuální měření. Kromě hodnocení poklesu TK, můžeme hodnotit i další parametry po léčbě (krátkodobou a diurnální variabilitu TK, hodnoty SAT a PT, ranní zvýšení TK, index tlakové zátěže, AASI a další). Velmi důležité je zjištění maskované nekontrolované hypertenze a efektu bílého pláště (viz kap 7.). V prvním případě je možno upravit nedostatečnou léčbu a zlepšit prognózu hypertoniků, v druhém případě stanovit diagnózu pseudorezistence, léčbu zbytečně nezvyšovat, snížit výskyt nežádoucích účinků a tím zlepšit kvalitu života a přístup k léčbě.

V řadě našich prací jsme se zabývali snížením hodnot TK po léčbě (2, 3, 23, 25, 26, 27), srovnávali jsme účinnost dvou antihypertenziv ze stejné třídy a i jejich dostatečnou 24hodinovou účinnost na snížení TK při podání 1x denně. Jednalo se vždy o léky z běžné praxe s výsledným klinickým závěrem, zda je opravdu možno je dávkovat jedenkrát denně a jak jsou při léčbě dané populace efektivní. Zkoumali jsme samozřejmě i některé parametry po léčbě, jak bylo uvedeno výše (krátkodobou a diurnální variabilitu TK, hodnoty SAT a PT, ranní zvýšení TK, výskyt efektu bílého pláště a maskovanou hypertenzi). Ovlivnění těchto parametrů má při adekvátní léčbě další pozitivní vliv na snížení KVR, přestože jejich arbitrární cílové hodnoty zatím nejsou jasně stanoveny. Jedním ze zkoumaných parametrů byl i AASI u pacientů s metabolickým syndromem a hypertenzí. AASI podává informaci o tuhosti tepen. U pacientů s metabolickým syndromem je vyšší riziko aterosklerotického poškození tepen (obezita, hyperlipidémie, porucha glycidové tolerance), kterému odpovídá i vyšší KV morbidita a mortalita. U hypertenzních pacientů s metabolickým syndromem a čerstvě zjištěnou hypertenzí jsme potvrdili statisticky významný pokles PT (je také ukazatelem tuhosti tepen) po léčbě sartany, ale neprokázali jsme vliv jednorocní léčby na hodnoty AASI. (35, 36) Také se nám nepodařilo prokázat zvýšené hodnoty AASI u pacientů s RA a hypertenzí. (37)



## 10.2 DOSTATEČNÁ 24HODINOVÁ ÚČINNOST LÉKU

Mezi základní požadavky na moderní antihypertenziva patří jejich dávkování jedenkrát denně a zároveň dostatečný 24hodinový účinek. Dávkování jedenkrát denně zlepšuje přístup k léčbě pacienta (nemusí myslet na další denní dávky, nezapomíná na jednu ranní dávku). Dostatečný 24hodinový účinek takto dávkovaných léků je zase důležitý z hlediska dosažení cílových hodnot TK po celých 24 hodin, proporcionálního snížení ranního vzestupu TK a TK v době bdění a spánku. Léky, které tohoto efektu nedosahují, zvyšují zejména riziko nedostatečného poklesu TK v době spánku a následného výraznějšího ranního vzestupu TK. Nedokáží snížit KVR tak jako léky s dostatečným 24hodinovým efektem. Kromě posouzení absolutních hodnot snížení TK, které není možno dobře statisticky hodnotit, bylo vypracováno několik sofistikovanějších metod stanovení dostatečného 24hodinového účinku léku. Stanovení je možné u jednotlivce i u populačních souborů.

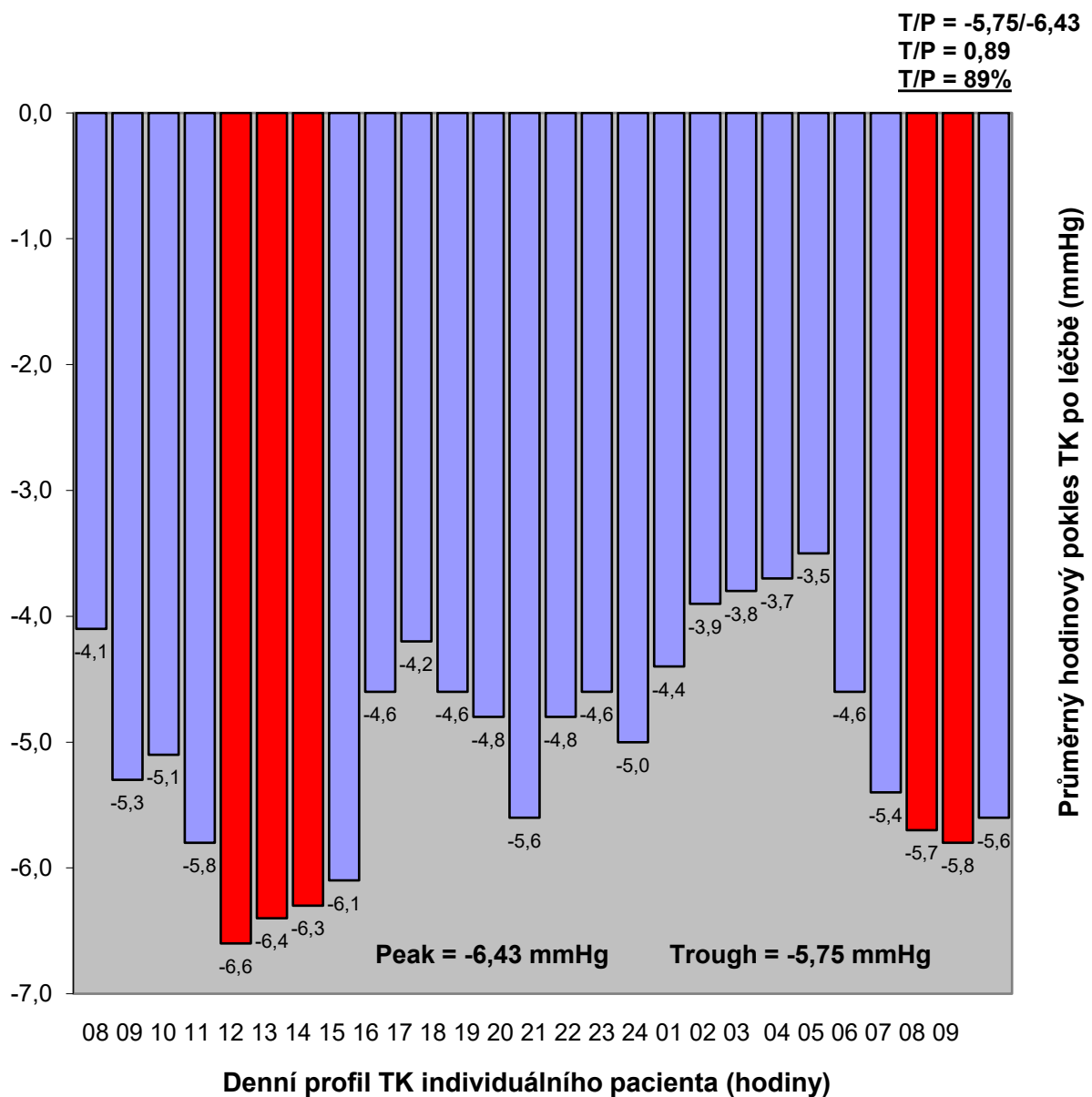
### 10.2.1 Trough/peak poměr

U většiny léků stoupne jejich plazmatická koncentrace na maximální hodnotu během první až třetí hodiny po podání, maximální účinek na snížení TK se projeví ve třetí až šesté hodině po užití. Tento průběh často platí již při prvním podání léku, je však průkaznější v případě, že byl lék užíván týden a déle a ustavil se rovnovážný stav. Z klinického hlediska je pak důležité jaký účinek má lék na konci dávkovacího období, pokud je podáván jedenkrát denně, tedy před další denní dávkou. V roce 1988 byl v USA Úřadem pro potraviny a léky (Food and Drug Administration, FDA) zaveden poměr trough/peak (T/P) k hodnocení 24hodinové účinnosti léků. Dle definice FDA může být lék podáván 1x denně, pokud má poměr trough (účinnost na konci dávkovacího období – nejčastěji 24 hodin po podání) k peak (nejvyšší účinek léku po podání, nejčastěji ve třetí až šesté hodině po užití) větší než 50-66 %.<sup>59</sup> K měření poměru T/P používáme nejčastěji AMTK. Problematika měření T/P však od počátku nebyla zcela jednoduchá. Byla zde celá řada otázek v definování poměru T/P, vlivu denních činností na měřené hodnoty TK, vlivu nemocničního prostředí, ranního vstávání s významným zvýšením adrenergní aktivity po spánku a v době podání testovaného léku.<sup>60,61</sup> Ideální by bylo, pokud by T/P poměr léku byl 100 %. Z dostupných novějších klinických poznatků pak vyplývá, že pro nová antihypertenziva podávaná jedenkrát denně, je doporučen poměr T/P nad 70 %.<sup>62</sup> Pro snížení vlivu nemocničního prostředí, variability hodnot TK a nadhodnocení maximálního účinku léku po jeho užití bylo stanoveno, aby za hodnotu peak byl použit průměrný TK z intervalu 3-6 hodin po podání léku. Pro snížení vlivu noční parasimpatikotonie, ranního probouzení, vstávání a vlivu nemocničního prostředí při sejmutí monitoru, bylo stanoveno, aby za hodnotu trough byl použit průměrný TK ve 23. až 25. hodině po užití, půl hodiny po ranním vstávání s vyloučením vlivu nemocničního prostředí.<sup>61</sup> Při hodnocení poměru T/P je tedy vhodné naplánovat AMTK na celkovou dobu 26-27 hodin. Ve výzkumu by měl být poměr T/P vypočítáván na základě placebo kontrolovaných, překřížených studií. Hodnota poklesu TK po podání placebo by měla být odečtena od hodnoty poklesu TK při podání sledovaného léku. Výsledky lze hodnotit jak individuálně tak u všech pacientů. Je třeba brát v úvahu, že ne všichni léčení nemocní

odpovídají adekvátním poklesem TK na podání sledovaného léku a v hodnocení souborů nemocných tito jedinci mohou snižovat hodnotu poměru T/P sledovaného léčiva. Za pozitivní odezvu na podávanou léčbu se považuje průměrný pokles TK v čase peak o  $\geq 5$  mmHg. Osoby s menším poklesem lze označit jako adekvátně nereagující na léčbu a vyřadit je z klinického sledování.<sup>62</sup> Ve statistickém hodnocení jedinců se používají průměrné hodinové hodnoty TK ve výše uvedených intervalech trough a peak. V hodnocení populačních vzorků pak poměr T/P jako medián individuálních hodnot T/P společně s 5. a 95. percentilem hodnot. Základní metodologické požadavky nutné k výpočtu poměru T/P jsou uvedeny v **Tabulce 22**, příklad navrženého postupu k určení poměru T/P při použití AMTK je v **Tabulce 23**. Grafické zobrazení výsledku měření T/P poměru je na **Obrázku 10**.

### Obrázek 10

Grafické znázornění výsledku měření poměru T/P



## Tabulka 22

Metodologické požadavky k výpočtu poměru T/P při AMTK

4 měření TK za hodinu v době bdění
2 měření TK za hodinu v době spánku
Zaznamenat čas ulehnutí ke spánku a čas ranního vstávání
Celková doba monitorace 26 hodin
Vymazat prvních a posledních 30 minut měření
Randomizovaná placebová kontrola

## Tabulka 23

Příklad výpočtu poměru T/P při AMTK a ranním užití léku

Návštěva ordinace a nasazení monitoru	8:00 hodin (1. den)
Vzít ranní medikaci	8:00 hodin
Maximální účinek (peak)	11:00 až 14:00 hodin
Ranní vstávání	6:30 hodin (2. den)
Minimální účinek (trough)	7:00 až 9:00 hodin
Návštěva ordinace a sejmutí monitoru	9:30 hodin

### 10.2.2 Smoothness index

Měření smoothness indexu (SI) zavedli do klinické praxe italští autoři Rizzoni a Parati.<sup>63,64</sup> Je používán při hodnocení účinku léků při AMTK. Pro domácí měření nebo měření TK v ambulanci lékaře se tato metoda technicky a časově nedá použít. Jedním z důvodů pro zavedení nové metody hodnocení 24hodinového účinku léků byla vysoká variabilita hodnot TK během jednotlivých hodin i v delších úsecích měření TK během bdění i spánku.

Dalším důvodem byl fakt, že poměr T/P je získáván jen ze dvou krátkých segmentů 24hodinového profilu TK (období trough obvykle dvouhodinový interval, období peak obvykle tříhodinový interval). Tyto důvody společně s nenormálním rozdělením hodnot poměru T/P limitují reprodukovatelnost poměru T/P v klinických výzkumech.<sup>63,64</sup> Optimálně působící antihypertenzní lék by měl nejen dostatečně snižovat průměrný 24hodinový TK, ale měl by proporcionálně ovlivňovat hodnoty TK během bdění i spánku a snižovat i krátkodobou variabilitu TK. SI vychází ze všech 24hodinových průměrů TK, má menší variabilitu kolísání hodnot a lepší reprodukovatelnost. Využívá individuální průměrný hodinový pokles hodnot TK po léčbě, který je dělen směrodatnou odchylkou těchto hodinových poklesů. Nízká hodnota SI může ukazovat, buď na nízký průměrný pokles hodnot TK, nebo na vysokou proměnlivost těchto poklesů v průběhu 24 hodin.<sup>64</sup> Ke stanovení SI nejprve vypočítáme individuální průměrné hodinové změny TK po léčbě (průměrná hodinová hodnota TK před léčbou minus průměrná hodinová hodnota TK po léčbě). Potom vypočítáme průměrnou hodnotu těchto změn za celých 24 hodin ( $\Delta H$ ). Nakonec vydělíme  $\Delta H$  vlastní směrodatnou odchylkou ( $SD\Delta H$ ).

$$\text{Vzorec: } SI = \Delta H \cdot SD\Delta H^{-1}$$

Schematické znázornění SI je uvedeno na **Obrázku 11**.

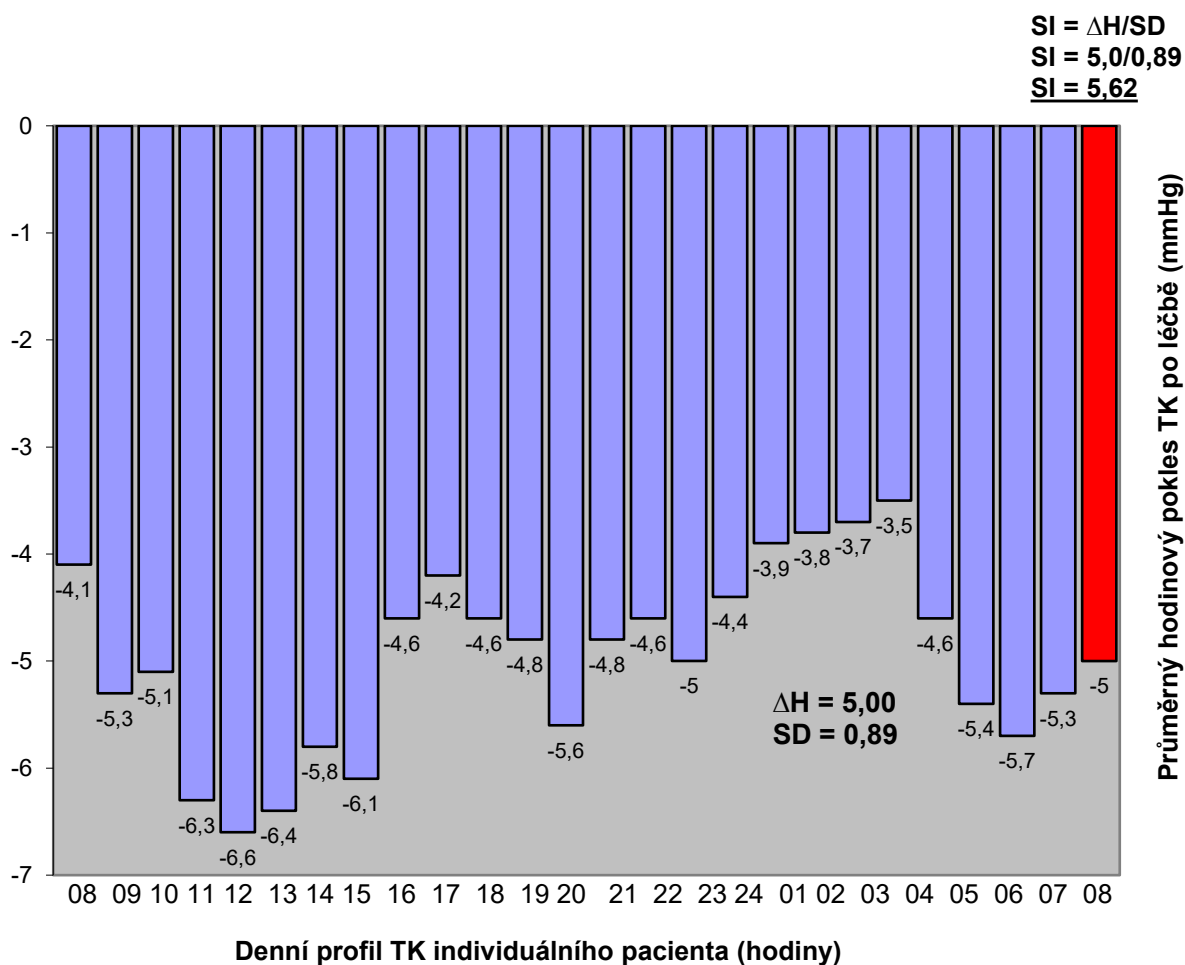
Stanovení průměrného poklesu TK při hodnocení SI je velmi důležité, protože SI nemůže být bez této informace správně interpretován. V případě velmi homogenního poklesu TK (velmi nízká SD průměrného poklesu TK, ukazuje na nízkou proměnlivost těchto poklesů v čase) vypočteme nepřiměřeně vysoké hodnoty SI, i když průměrný pokles TK byl nízký. Tato nevýhodná vlastnost SI byla omezena španělskými a americkými autory, a to úpravou původního vzorce SI. Zavedli nový index, tzv. normalizovaný SI (nSI) přidáním jedničky do jmenovatele. <sup>65</sup>

$$\text{Vzorec: } nSI = \Delta H \cdot (1 + SD\Delta H)^{-1}$$

Hodnoty nSI tak nemohou být větší než  $\Delta H$ , a to i při velmi homogenním časovém průběhu poklesů TK. Schematické znázornění nSI je uvedeno na **Obrázku 12**. SI a nSI jsou vhodnými indexy či parametry k hodnocení antihypertenzního účinku i k vzájemnému srovnání různých lékových režimů. Pro populační hodnocení pomocí SI se stanovuje průměrný SI a střední chyba odhadu průměrného SI pro celou sledovanou skupinu (výpočet střední chyby odhadu průměru viz níže v individuálním RDH indexu). Normální rozdělení hodnot SI či nSI ve zkoumaných populacích, umožňuje použití parametrické metody statistického testování hypotéz ke srovnávání různých lékových režimů.

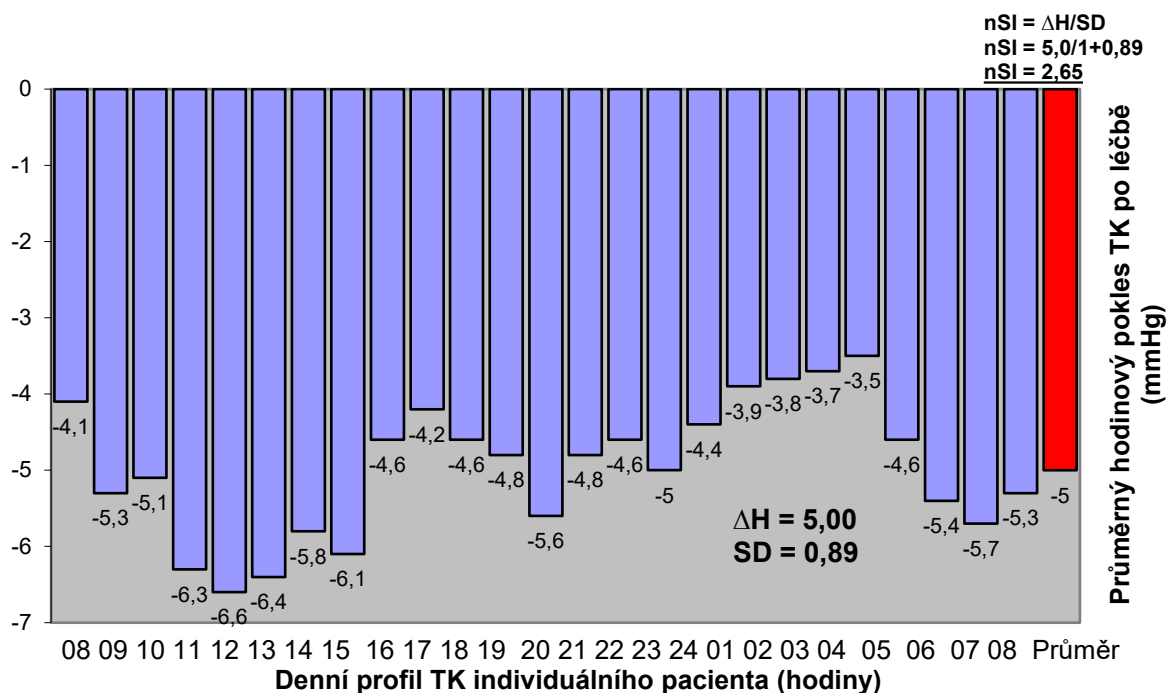
### Obrázek 11

Graficky znázorněný výpočet SI při AMTK



## Obrázek 12

Graficky znázorněný výpočet nSI při AMTK



### 10.2.3 RDH index

RDH index – z angličtiny Reduction – snížení, Duration – trvání a Homogeneity – homogenita. RDH je novou metodou pro statistické posouzení antihypertenzní léčby pomocí AMTK. Je to tříkomponentní vektorový index, který v sobě zahrnuje informace o poklesu, trvání a homogenitě antihypertenzní léčby během 24 hodin, včetně jejich statistické významnosti. Oproti T/P poměru a SI, které v sobě zahrnují analýzu průměrných hodinových poklesů hodnot TK, u RDH indexu je důležitým parametrem ne pouhý průměrný pokles TK, ale i vnitřní variabilita v každém z hodinových poklesů hodnot TK.

Konečným výsledkem je potom ověření hypotézy, zda každý jednotlivý hodinový pokles TK je statisticky významný. T/P a SI jsou komponovány na individuální posouzení sledovaných jedinců a následně jsou tato individuální data zhodnocena jako populační vzorek, RDH index může být buď individuální, nebo je navržený pro celou populaci.<sup>65,66</sup> Individuální i populační RDH index mohou být počítány parametrickou nebo neparametrickou statistickou metodou.

#### 10.2.3.1 Populační RDH index

Jedná se o tříprvkový vektor pro hodnocení antihypertenzní terapie u populací. Význam jednotlivých komponent:

R – reduction – celkový počet statisticky významných redukcí TK.

D – duration – nejvyšší počet po sobě jdoucích statisticky významných redukcí TK.

H – homogeneity – nejvyšší počet po sobě jdoucích statisticky nevýznamných redukcí TK.

### 10.2.3.1.1 Populační RDH index – parametrický

Pro každou hodinu měření se sestrojí vektor čísel, představující průměrné TK u jednotlivých pacientů v dané hodině, přičemž se předpokládá, že pro danou hodinu existuje několik měření.

Modelový příklad: měříme TK v populaci  $J = 50$  pacientů 72x za den, tj. 3 měření za hodinu. Toto měření proběhne před terapií a po ní, a to na stejné populaci. Pro každou hodinu dne máme k dispozici dva 50-ti prvkové vektory:

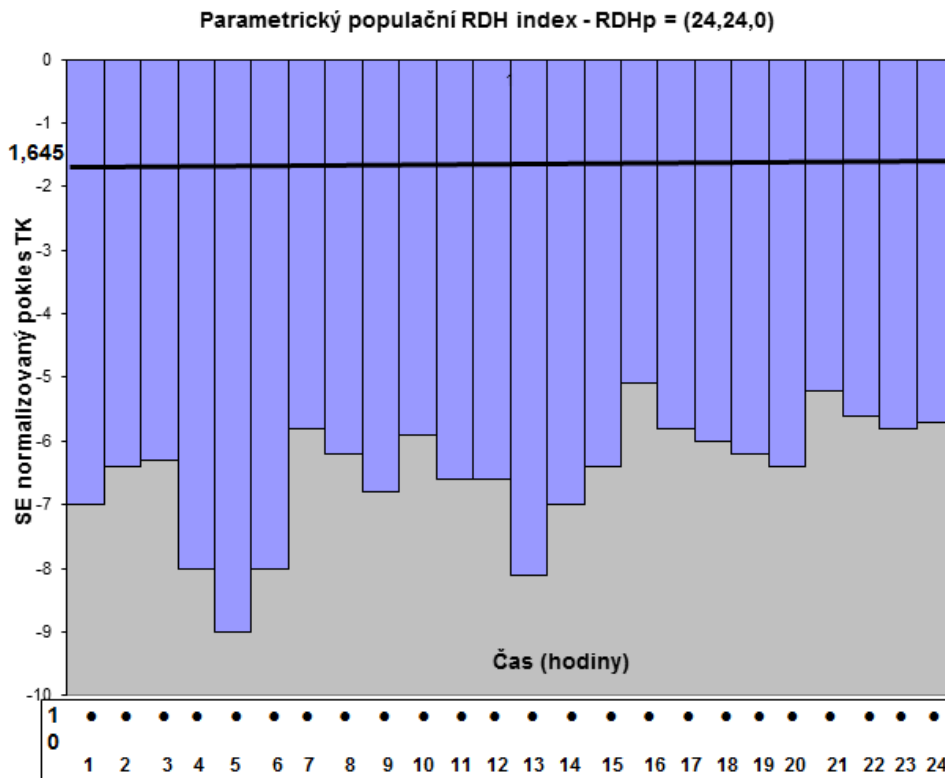
$x$  představuje průměrné TK v dané jediné hodině dne od všech 50 pacientů před terapií,

$y$  představuje průměrné TK v dané jediné hodině dne od všech 50 pacientů po terapii.

Celkem máme k dispozici 24 vektorů  $x$  a 24 vektorů  $y$  o 50 prvcích. Pomocí 24 nezávislých párových jednostranných t-testů se pokusíme vyvrátit 24 nulových hypotéz o tom, že střední hodnota 50-ti prvkového výběru před léčbou je vyšší než střední hodnota 50-ti prvkového výběru po léčbě. Ze dvou vektorů  $x$  a  $y$  pro každou hodinu tedy sestojíme jediný rozdílový vektor  $d = x - y$ , u nějž testujeme, zda je jeho střední hodnota větší než nula. Výsledkem testování hypotéz je 24 hodnot  $t$  statistiky pro stupně volnosti dané počtem pacientů v populaci. Z obdržných 24 hodnot  $t$  statistiky a zvolené hodnoty významnosti sestojíme tříprvkový hodnotící vektor  $RDH = (c_1, c_2, c_3)$ , přičemž význam jeho komponent byl popsán výše. Schematické znázornění parametrického populačního RDH indexu je uvedeno na **Obrázku 13** (statisticky významný pokles TK po léčbě) a na **Obrázku 14** (statisticky nevýznamný pokles TK po léčbě).<sup>65,66</sup>

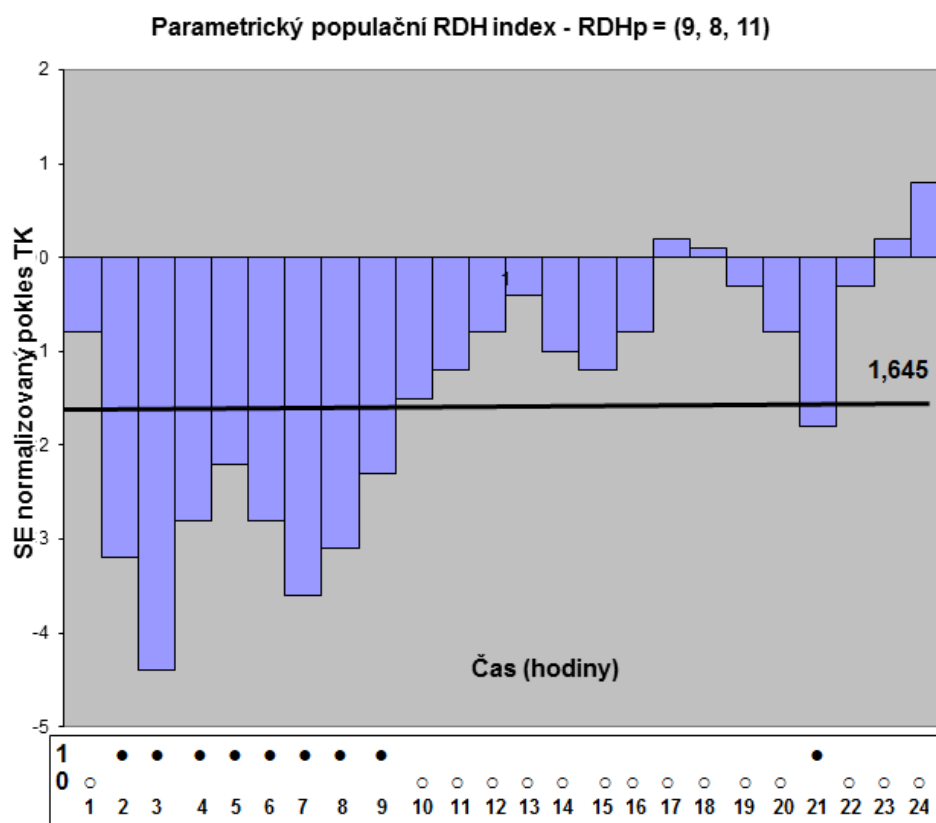
**Obrázek 13**

*Parametrický populační RDH index, statisticky významný pokles TK*



**Obrázek 14**

*Parametrický populační RDH index, statisticky nevýznamný pokles TK*



### 10.2.3.1.2 Populační RDH index – neparametrický

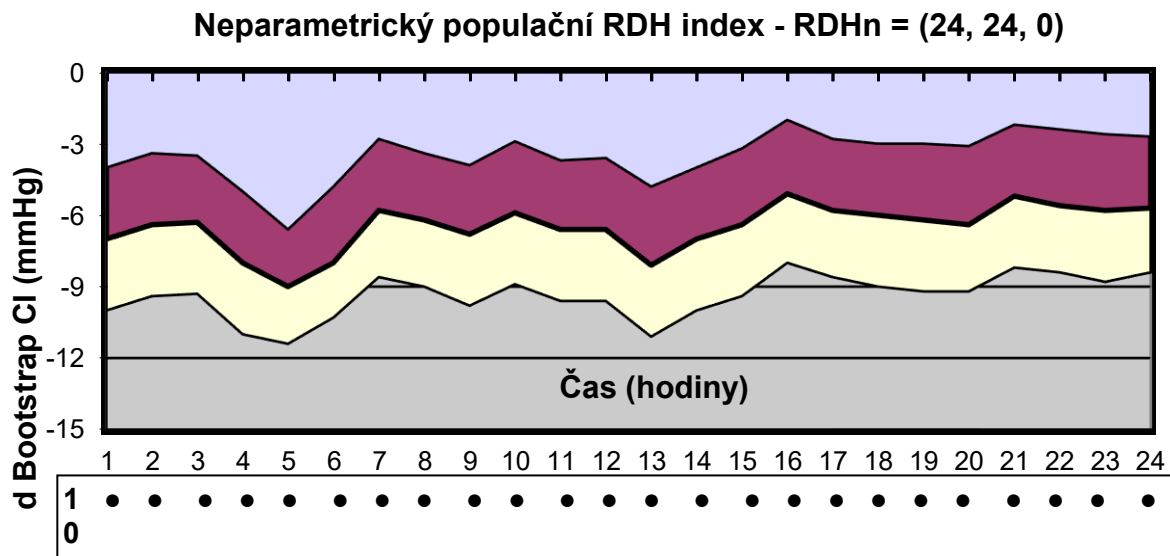
Výhoda konstrukce neparametrické varianty RDH indexu spočívá v tom, že není potřeba přijímat předpoklad normálního rozdělení souboru naměřených hodnot. V případě souborů s neznámým rozdělením je potřeba jejich střední hodnoty odhadnout např. pomocí metody Bootstrap (český ekvivalent slova není zaveden, jedná se o randomizační techniku užívanou pro zjištění nejistoty při odhadu parametrů). Konstrukce neparametrického populačního RDH indexu začíná stejně jako u parametrické varianty, a to sestavením vektorů  $x$ ,  $y$  a  $d$ . Z příkladu viz výše máme tedy 24 vektorů  $d$  obsahující rozdíly TK před a po léčbě. Každý vektor  $d$  obsahuje  $J$  prvků (pro výše uvedený modelový případ  $J = 50$ )

Na rozdíl od výpočtu parametrického RDH indexu, zde neznáme pravděpodobnostní ani distribuční funkci rozdělení, ze kterého pochází výběr  $d$ . Pro určení střední hodnoty poklesu TK v dané hodině náhodně vzorkujeme výběr  $d$ , a to tak, abychom získali hypotetickou populaci průměrů  $d$  o nejméně 1000 vzorcích (co vzorek, to jedna průměrná diference TK před a po léčbě vypočtená z náhodně generovaného, simulovaného výběru z  $d$ ). Celkem je potřeba zkonstruovat 24 histogramů průměrných poklesů TK, tj. pro každou z 24 hodin dne. Z těchto histogramů sestavíme 24 intervalů spolehlivosti středních hodnot poklesů TK, přičemž jejich hranice počítáme ze zvolených percentilů  $100.\alpha$  a  $100.(1 - \alpha)$ , např. 5% a 95%. Výsledné intervaly spolehlivosti dohromady tvoří pás spolehlivosti.

Pokud obsahuje nulu, nelze v dané hodině s jistotou  $1 - 2\alpha$  říci, že se populace ve střední hodnotě poklesu TK liší. Příklad konstrukce neparametrického populačního RDH indexu s využitím metody Bootstrap je na **Obrázku 15** (statisticky významný pokles TK) a na **Obrázku 16** (statisticky nevýznamný pokles TK).<sup>65,66</sup>

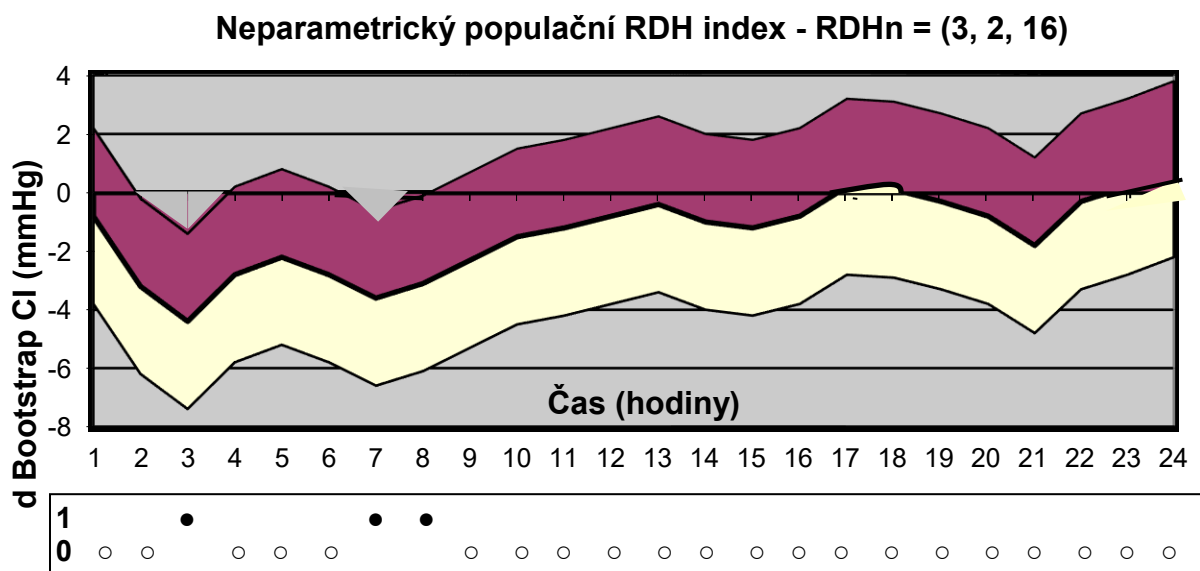
**Obrázek 15**

*Neparametrický populační RDH index, statisticky významný pokles TK (metoda bootstrap)*



**Obrázek 16**

*Neparametrický populační RDH index, statisticky nevýznamný pokles TK (metoda bootstrap)*





### 10.2.3.2 Individuální RDH index

Jedná se o tříprvkový vektor pro hodnocení antihypertenzní terapie u individuálních subjektů. Význam jednotlivých komponent je shodný jako u populačního RDH indexu, viz výše. Ke konstrukci individuálního RDH indexu v jeho parametrické i neparametrické variantě je potřeba sestavit 24 vektorů  $x_k$  s hodnotami TK před léčbou a 24 vektorů  $y_k$  s hodnotami TK po léčbě. Každý jednotlivý vektor  $x_k$  nebo  $y_k$  obsahuje různý počet měření TK. V modelovém případě předpokládejme, že v každé hodině měříme v 10-ti minutových intervalech a máme tedy 6 měření za hodinu, tj. 144 měření za den. Pak budeme mít k dispozici 24 vektorů  $x_k$  o 6 prvcích a 24 vektorů  $y_k$  o 6 prvcích. Pro konstrukci individuálního RDH indexu není nutné, aby byl počet měření v každé hodině stejný – je možné index sestavit, i když pro některé hodiny máme snížený počet měření. Určení nejnižšího možného počtu měření za hodinu bude probráno dále a vztahuje se pouze k neparametrické variantě individuálního RDH. Z výše uvedených 24 vektorů  $x_k$  a  $y_k$  sestavíme dva vektory  $x$  a  $y$  o 24 prvcích. Každý prvek představuje průměrný TK v jedné hodině, vypočítaný z 6 vzorků měření. Podobným způsobem dále sestavíme dva 24prvkové vektory středních chyb odhadů průměrů (střední chyba odhadu průměru je zavedený český ekvivalent k anglickému pojmu standard error of the mean)  $s_{ex}$  a  $s_{ey}$ .

Způsob výpočtu střední chyby odhadu průměru v jedné hodině:

- 1) vypočítat rozptyl z 6 vzorků měření v jedné hodině;
- 2) vydělit rozptyl počtem vzorků, tj. šesti;
- 3) výsledek podílu odmocnit;

Ze dvou 24prvkových vektorů průměrných TK před léčbou  $x$  a po léčbě  $y$  vypočteme 24prvkový rozdílový vektor  $d = x - y$ .

#### 10.2.3.2.1 Individuální RDH index – parametrický

Ze dvou vektorů  $s_{ex}$  a  $s_{ey}$  vypočítáme vektor  $s_{ed}$ , který představuje 24 středních chyb odhadů průměrných poklesů TK vlivem léčby.

Způsob výpočtu  $s_{ed}$ : odmocnina součtu kvadrátů  $s_{ex}$  a  $s_{ey}$ .

Podílem dvou 24prvkových vektorů  $r = d \cdot s_{ed}^{-1}$  získáme ve výsledném vektoru  $r$  statistické významnosti každého z 24 snížení TK. Z obecné definice 90% intervalu spolehlivosti vyplývá, že hodnoty  $r > 1,645$  ukazují na statisticky významný pokles TK, a to za předpokladu, že  $d$  je výběr s normálním rozdělením. Zatímco vektor  $d$  představuje poklesy TK v jednotkách mmHg, vektor  $r$  je v jednotkách  $s_e$ , které byly zavedeny autory RDH indexu. Prahováním  $r$  (např. 1.645 nebo jinou hodnotou prahu dle t-distribuční funkce) se získá binární vektor  $r_T$  jedniček a nul. Z tohoto binárního vektoru se pak sestaví index RDH =  $(c_1, c_2, c_3)$ , kde  $c_1$  je celkový počet jedniček v  $r_T$ ,  $c_2$  je nejvyšší počet po sobě jdoucích (nulou nepřerušovaných) jedniček v  $r_T$ ,  $c_3$  je nejvyšší počet po sobě jdoucích (jedničkou nepřerušovaných) nul v  $r_T$ .<sup>64,65</sup>

### 10.2.3.2.2 *Individuální RDH index – neparametrický*

V případě neparametrického RDH indexu hovoříme o statisticky významných poklesech TK, aniž je potřeba přijímat předpoklad o normálním rozdělení naměřených hodnot TK. Pomocí metody Bootstrap (viz výše) vygenerujeme pro každou hodinu dne zhruba 1000 simulovaných výběrů hodnot TK před a po léčbě, z nichž pak vypočteme bootstrapové průměrné poklesy TK. Simulované výběry generujeme náhodným vzorkováním původních výběrů  $x$  a  $y$ . Výsledkem náhodného vzorkování je nový vektor  $d^*$  s 1000 průměrných poklesů TK. Histogram sestavený z  $d^*$ , představuje odhad pravděpodobnostní funkce průměrných poklesů TK v dané hodině. Celkem je tedy zapotřebí sestavit 24 takovýchto histogramů. Z nich pak počítáme intervaly spolehlivosti, a to zvolenými percentily  $100 \cdot \alpha$  a  $100 \cdot (1 - \alpha)$ , např. 5% a 95%. Pokud některý interval obsahuje nulu, nelze s jistotou  $1 - 2\alpha$  říci, že se výběry naměřených dat ve středních hodnotách v dané hodině liší. Bootstrapové hodinové výběry a jejich průměry získáváme různými kombinacemi z 6 měření (při zvoleném modelovém příkladu měření každých 10 minut). Právě z počtu měření v dané hodině lze pomocí kombinačního čísla určit maximální počet bootstrapových vzorků. Protože pro validní odhad intervalů spolehlivosti potřebujeme alespoň 1000 simulovaných výběrů, dá se odvodit, že nejnížší počet měření v jedné hodině je 4.

Pokud je k dispozici menší počet měření, je nutno slučovat měření z různých hodin – v takovém případě však musíme buď měřit 48 h místo 24 h nebo sloučit několik výsledků měření do jednoho delšího intervalu.<sup>65,66</sup>

V několika našich publikacích jsme hodnotili 24hodinový účinek léčby. Nejprve pomocí T/P poměru metoprololu a betaxololu u pacientů s čerstvě zjištěnou hypertenzí. Cílem práce bylo zjistit dostatečnou 24hodinovou účinnost dvou nejpoužívanějších betablokátorů na našem trhu a to zejména v situaci, kdy byla zpochybněna tato účinnost u referenčního a nejvíce užívaného betablokátoru v dřívějších klinických studiích atenololu. Prokázali jsme dostatečný účinek obou léků a výsledky jsem použil ve svojí disertační práci v roce 2004. Byly taktéž použity v následně publikované práci v časopise Blood Pressure Monitoring s impact faktorem v roce 2006. (26, 29) Pro námitky některých recenzentů o možných metodologických chybách při použití metody T/P jsme výsledky betaxololu zpracovali i za využití SI a SIn. Práce byla publikována v ČR a přednesena na zahraničním kongresu. (30, 34)

V dalším výzkumu jsme se zabývali vyšetřením pacientů s metabolickým syndromem a čerstvě zjištěnou hypertenzí před a po jednorocní léčbě tehdy nejmodernějšími léky na trhu, sartany. Pacienti užívali buď losartan (u kterého byla zpochybněna 24hodinová účinnost a někteří doporučovali dávkování 2xdenně) a telmisartan. U obou léků jsme prokázali dostatečnou 24hodinovou účinnost pomocí SIn a také nejnovější metodou pomocí populačního RDH indexu. Výsledky byly přijaty a publikovány na mezinárodních konferencích a v našich časopisech. (31-33) Celou výše uvedenou problematiku měření dostatečného 24hodinového účinku antihypertenziv jsme zpracovali v kapitole knihy kolegů Homolka a kol.: Monitorování krevního tlaku v klinické praxi a biologické rytmy.<sup>11</sup>

### 10.3 VLIV LÉČBY NA RANNÍ VZESTUP TK

Jak bylo uvedeno výše, neadekvátní ranní vzestup TK lze zaznamenat pouze vyšetřením AMTK. Hodnoty 35-55 mmHg zvyšují celkové KVR vyšetřovaného jedince a hodnoty nad 55 mmHg jsou velmi rizikové, zejména pro vznik ischemických a krvácivých CMP.<sup>5,49,50,51,52</sup> Posouzení ranního vzestupu TK a jeho změna po léčbě mohou mít prognostickou hodnotu při stanovení KV rizika jedince, případně celé populace hypertoniků.

My jsme v několika výzkumech sledovali vliv léčby na ranní zvýšení TK, a to jak u pacientů s čerstvě zjištěnou hypertenzí, tak u pacientů s již léčenou hypertenzí a stabilní léčenou RA, jako speciální populací hypertoniků. (27, 28) V případě santonů u čerstvých hypertoniků s metabolickým syndromem, jsme kromě dostatečného 24hodinového účinku prokázali i vliv na snížení hodnot ranního vzestupu TK (metoda sleep-trough). (28) U pacientů s RA jsme zjistili u 40 % hypertoniků rizikové ranní zvýšení STK mezi 35-55 mmHg a u 8 % zvýšení nad 55 mmHg. Zde byl diskutován možný vliv léčby kortikoidy a NSAID, možný vliv prozánětlivých cytokinů a ranní ztuhlost provázená bolestí při rozcvičení na ranní hodnoty TK. Zvýšenou tuhost tepen (ze zjištěných hodnot PT s možným vlivem předčasné aterosklerózy) jsme neprokázali. Průměrná hodnota PT u hypertoniků s RA byla 55 mmHg při kazuálním měření a 50 mmHg při AMTK. (17, 20, 27) Tyto hodnoty jsou při posuzování KVR pouze hraniční. (viz kapitola 7.2.1.2.)

### 10.4 VLIV LÉČBY NA DIURNÁLNÍ VARIABILITU TK

Při hodnocení dippingu se spíše zaměřujeme na hodnoty STK, které lépe korelují s celkovým KVR. U mladších jedinců, dětí a adolescentů jsou významné i hodnoty dippingu DTK. Obecně lze říci, že antihypertenzní léky snižují tím více hodnotu TK, čím je vstupní TK vyšší. Efekt antihypertenziv je tedy větší u těžších forem hypertenze a předpokládá se větší pokles TK po léčbě. Proto při kontrolním AMTK po léčbě, zaznamenáváme u hypertoniků se zachovaným diurnálním rytmem větší snížení hodnot TK v době bdění než v době spánku (hodnoty v době bdění jsou většinou vyšší než ve spánku a TK je tedy po léčbě snížen více v době bdění). Pokud má lék dostatečnou 24hodinovou účinnost, měl by u zachovaného dippingu křivku dne a noci mírně „oploštět“ ve smyslu většího snížení TK v době bdění než spánku a taktéž by měl mít dostatečný účinek na konci dávkovacího období a snížit tak první ranní hodnoty TK po probuzení. Tím by měl snižovat i hodnotu ranního vzestupu TK (pokles ve spánku menší než v době ranního vstávání). Léčba tedy ovšem zároveň způsobuje pokles hodnot poměru TK v době bdění a spánku – snížení procentuálního vyjádření dippingu, zejména u STK. V některých případech po léčbě pozorujeme dokonce zvýšení počtu ND. Zda je to z hlediska jedince výhodné nebo nevýhodné, zatím nebylo zjištěno. Stejně tak neexistuje stanovení KVR při poklesu ranního zvýšení TK a současném snížení dippingu. Problematika je ještě složitější, když vezmeme v úvahu poměrně nízkou reprodučibilitu diurnálních hodnot TK při kontrolním AMTK. Z hlediska dippingu je velmi důležitá doba trvání účinku léku. Pokud je účinek pouze 12 hodin a lék je podáván 1x denně, dochází

k relativnímu zvýšení TK v době spánku (nebo spíše k nedostatečnému poklesu TK) a výraznějším rannímu vzestupu TK v prvních hodinách po probuzení. Po léčbě tedy zaznamenáme vyšší počet ND a nedostatečně snížené hodnoty ranního TK.

Dalším důležitým parametrem, který lze zjistit jen pomocí AMTK, je nedostatečný pokles, nebo dokonce zvýšení hodnot TK v době spánku. Tito jedinci mají vysoké, respektive velmi vysoké KVR. AMTK umožňuje posoudit vliv léčby při kontrolním vyšetření a zejména možnost posoudit účinnost léků dávkovaných ve večerních hodinách na stav dippingu. U pacientů s nedostatečným poklesem TK ve spánku (ND) je možno upravit dávkování léků. Část dávky se podá ve večerních hodinách s předpokládaným vrcholem účinku léků během spánku. Lze tak docílit úpravy diurnálního rytmu na D. Asi 5 % hypertoniků s velmi vysokým KVR má noční zvýšení TK (R, častěji při autonomním neurologickém postižení a u Parkinsonova syndromu).<sup>5</sup> V naší ambulanci máme také několik takových jedinců. Mají cíleně posunuto dávkování léků na pozdně odpolední a večerní hodiny, protože při AMTK měli hypotenzní hodnoty dopoledne a výrazné zvýšení TK večer a v době spánku. Adekvátním dávkováním se nám podařilo snížit rozdíly mezi denním a nočním TK s dobrým efektem na kvalitu života.

V našem výzkumu jsme se také zaměřili na zjištění stavu dippingu před léčbou a po léčbě. U léčby betablokátory došlo po léčbě k statisticky významnému poklesu dippingu v hodnotě STK u obou sledovaných betablokátorů. Zřejmě zde byl výraznější účinek léčby v době bdění než v době spánku (jak bylo uvedeno výše). (26) Vzhledem k tomu, že se jednalo o mladší hypertoniky, klinický dopad na KVR nebylo možno určit. Při léčbě sartany (losartan, telmisartan) u pacientů s čerstvě zjištěnou hypertenzí a metabolickým syndromem byla při kontrolním AMTK tendence ke snížení hodnot dippingu u STK i DTK, která nedosáhla statistické významnosti. (25, 28)

## **10.5 Vliv léčby na krátkodobou 24hodinovou variabilitu TK**

Vhodně zvolená léčba hypertenze by měla snižovat i krátkodobou variabilitu STK. Z tohoto hlediska jsou nejúčinnější léky podávané jedenkrát denně s dostatečným 24hodinovým efektem. Jak bylo uvedeno v kapitole 7.2.3. zjišťovaným parametrem je buď hodnota SD nebo CV. Snížení krátkodobé variability TK by mělo mít pozitivní prognostický efekt na KVR hypertoniků. Při jejím hodnocení je potřeba mít alespoň 48 měření za 24 hodin.

# 11 AMTK V KLINICKÉM VÝZKUMU, DATABÁZE A REGISTRY

## 11.1 KLINICKÝ VÝZKUM

AMTK má své jisté místo i v klinickém výzkumu. Některé sledované parametry jsme již naznačili v našich výše uvedených kapitolách. V současnosti je AMTK využíváno také ve studiích kontrolujících účinek léků. Efekt každého nového léku by měl být zkoumán využitím kazuálního měření TK i AMTK. AMTK eliminuje vliv efektu bílého pláště, placebového efektu a vyloučí pacienty s HBP. Je možno posoudit dostatečný 24hodinový účinek léků, vliv na ranní zvýšení TK a na diurnální a krátkodobou variabilitu TK. Má větší korelaci s KVR a větší statistickou sílu. Soubory pacientů tak mohou být menší se stejnou statistickou validitou. Negativní stránkou AMTK může být určité procento nevalidních měření. Evropská agentura pro kontrolu léčiv European Medicines Agency (EMA) i americká Food and Drug Administration (FDA) doporučují využití AMTK při zkoumání nových léků. Poslední doporučení FDA jdou ještě dále a doporučují AMTK také při hodnocení nových nekardiologických léků, pro jejich pozitivní nebo negativní vliv na hodnoty TK.<sup>5</sup> Další oblastí využití AMTK jsou observační a morbi-mortalitní studie. KVR mnohem lépe koreluje s AMTK než DMTK nebo kazuálním TK. Bohužel ve většině dosavadních studií bylo AMTK použito pouze u menších vzorků pacientů. V budoucnosti by výsledkové studie měly mít jasný, jednotný a opakovatelný scénář. AMTK by mělo být provedeno před randomizací a potom několikrát během sledování. Současně by měl být kontrolován i kazuální TK.

## 11.2 REGISTRY A DATABÁZE AMTK

Jednotlivá medicínská centra mají své databáze AMTK, které odpovídají spektru vyšetřených pacientů v daném místě a za daných podmínek (etnikum, životní prostředí, nastavení přístroje a zvolené monitorované statistické údaje). K adekvátnímu stanovení specifických AMTK parametrů (cílové hodnoty TK, TF, diurnální variabilita, krátko a dlouhodobá variabilita TK, cévní indexy, hodnoty centrálního aortální TK atd.), jejich hraničních hodnot pro různé věkové kategorie a specifické populace osob (nízké a vysoké KVR, přidružená onemocnění, rasové rozdíly atd.), zejména ve vztahu ke KVR, je potřeba velké množství vyšetření v širokém populačním měřítku. Proto jsou v některých státech ale i nadstátních institucích zřizovány registry a databáze AMTK. Ty se dále navzájem propojují a vyměňují si informace. Cílem těchto registrů je maximálně efektivně využít předností AMTK v klinické praxi i ve výzkumu. Optimální nastavení měřených parametrů a jejich výpovědní hodnota ke stratifikaci KVR. V současné době existují národní registry ve Španělsku (2004), Itálii (2008), Irsku, Japonsku a Austrálii (2008). Mezinárodními registry jsou IDACO (2005, 12 zemí, cílem jsou prospektivní populační studie KVR), ARTEMIS (ESH, 2010, 38 zemí, 5 kontinentů, cílem je stanovení hraničních hodnot základních AMTK parametrů ke KVR, implementace AMTK do široké klinické praxe a implementace výsledků do

nových doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze) a ABP-international database (T. Pickering, 8 klinických studií, účastníci z Evropy, Severní Ameriky, Japonska a Austrálie, cílem je prospektivní sledování fatálních a nefatálních KV příhod u hypertoniků odeslaných do nemocnice pro hypertenzi, kteří měli basální AMTK a stanovení KVR).<sup>5</sup> Menší mezinárodní studie sledují parametry AMTK u konkrétních onemocnění sdružených s hypertenzí (například u akutní CMP, kde neznáme optimální cílové hodnoty jak kazuálního tak AMTK). Naše Excellence centrum pro hypertenzi je součástí databáze AMTK ve studii ARTEMIS.

## 12 IMPLEMENTACE AMTK DO BĚŽNÉ KLINICKÉ PRAXE

Existují velké rozdíly v systému zdravotní péče jednotlivých zemí. Větší část hypertoniků léčí všeobecní praktičtí lékaři. Cílem strategie je umožnit dostupnost vyšetření AMTK všem lékařům, kteří se léčbou hypertenze zabývají. Někteří mohou mít své vlastní přístroje. Tito by měli být edukováni ke správnému využití AMTK (indikace, nastavení přístroje, jeho nasazení a sejmutí, vyhodnocení výsledků, jejich implementace k dalšímu postupu konkrétního jedince). Jiní mohou využít externí servis (odeslat pacienta do specializovaného zařízení, které vyšetření provede, vyhodnotí a případně doporučí i další postup). Tento servis mohou provádět specializovaní lékaři, zdravotnická zařízení nebo lékárny. Budoucí rozšíření AMTK se bude odvíjet od přístupu lokálních regulačních úřadů (v ČR komise ministerstva zdravotnictví) a pojišťoven (soukromých i státních). Jedním z důležitých faktorů je cena vyšetření a jeho úhrada systémem zdravotního pojištění. Ta se velmi liší stát od státu (od 210 Kč v Německu po 5000 Kč u privátních pojišťoven v USA, v ČR je současná úhrada 337 Kč za indikované vyšetření).<sup>5</sup> Cílem strategie některých národních doporučení je zjistit tzv. cost/effectiveness (cena/užitek), zda se vyšetření zdravotnímu systému pro určené indikace vyplatí (NICE, Velká Británie). Jindy jsou indikace převzaty z nadnárodních doporučení a upraveny dle systému zdravotní péče (ESH, ČR). Cílem výše uvedených registrů a databází je připravit vědecky zdůvodněné podklady pro využití AMTK v širší klinické praxi.

## **13 INTERPRETACE A VALIDACE AMTK U SPECIÁLNÍCH POPULACÍ**

AMTK se používá často také u speciálních populací (děti, těhotné ženy, obézní pacienti, starší osoby nad 65 roků, nemocní s arytmiemi, nejčastěji s fibrilací síní, pacienti s renální insuficiencí a s vysokým KVR). Validace přístrojů u těchto populací ve většině případů není k dispozici. Jak bylo uvedeno výše, informace o validaci jednotlivých přístrojů lze získat na [www.dableducational.org](http://www.dableducational.org) nebo na [www.pressionearteriosa.net](http://www.pressionearteriosa.net).

### **13.1 DĚTI**

Existuje několik validovaných přístrojů. Problémem je správná šíře manžety a definice hodnot DTK. Za hypertenzní se považuje hodnota TK převyšující 95 percentil konfidenčního intervalu pro průměrnou hodnotu TK v dané kategorii podle tělesné výšky, viz kapitola 8.

### **13.2 TĚHOTENSTVÍ**

Existuje pouze určitý počet validovaných přístrojů. Problémem je opět definice hodnot DTK. AMTK u hypertenze v těhotenství lépe koreluje s rizikem matky i plodu. Riziko nízké porodní váhy koreluje s hodnotou PT a DTK v době bdění. Podrobnější informace jsou uvedeny v kapitole 7.1.1.

### **13.3 HYPERTENZE STARŠÍCH OSOB**

Validovaná data jsou jen pro přístroj SpaceLabs 90207. Problémem při validaci je vyšší prevalence přidružených nemocí, arytmií (fibrilace síní) a zvýšená tuhost tepen. Také jsou častější rozdíly v tlacích mezi pažemi.<sup>5</sup> U starších osob je častější HBP a sklon k ortostatické hypotenzi. AMTK může v těchto případech přispět k lepšímu posouzení účinku zavedené léčby, případně ke snížení dávky antihypertenziv. Eliminuje zvyšování dávky léků s možným výskytem nežádoucích účinků na podkladě vysokých hodnot kazuálního TK.

### **13.4 ARYTMIE**

Nejčastější arytmií je fibrilace síní. Neexistují validační studie. Na druhé straně lze získat dostatečný počet měření během 24 hodin. Při fibrilaci síní je u elektronických přístrojů zaznamenána tendence k mírnému nadhodnocení DTK. Tito pacienti by neměli být vyloučeni z možnosti měření TK pomocí AMTK.<sup>5</sup>

### **13.5 OBEZITA**

Nejsou validační studie. Problémem je výběr správné šíře a tvaru manžety a zvýšená tuhost tepen. AMTK se u obézních běžně provádí. U kónického tvaru paže je možno objednat speciální typ manžety (kónická manžeta).



## 13.6 LEDVINNÉ ONEMOCNĚNÍ

Validovaný je velmi málo přístrojů. Problémem při validaci je zvýšená tuhost tepen a s ní související obtížné stanovení DTK při oscilometrickém měření, často přítomný A-V shunt, znemožňující měření na jedné paži a častá frekvence dialýz s objemovými změnami vnitřního prostředí, které znemožňují validační studie.<sup>5</sup> U pacientů s nefropatií je častější HBP, MH a nekontrolovaná MH. Pacienti s ledvinným onemocněním mají často poruchu diurnálního rytmu ve smyslu ND. AMTK umožňuje stanovit diurnální profil TK a případně upravit stávající léčbu ke snížení rizikových hodnot TK v době spánku a při nekontrolované MH.

## 13.7 VYSOKÉ KARDIOVASKULÁRNÍ RIZIKO

V současné době se opět u této skupiny nemocných doporučuje snižovat kazuální TK ke 130/80 mmHg. Chybí prospektivní data o benefitu snižování kauzálního TK pod 120/80 mmHg. Taková léčba má zvýšené riziko komplikací při příliš nízkých hodnotách TK (tzv. J křivka). Přesto některé skupiny hypertoniků mají benefit ze snížení hodnot TK i pod tuto hranici. Například riziko CMP klesá se snižující se hodnotou kazuálního STK při léčbě až k 120 mmHg.<sup>30,67</sup> Potvrzují to i výsledky recentní studie SPRINT, diskutované v kapitole 7.1.1.<sup>33</sup> Diabetici mají největší benefit z cílových hodnot kazuálního DTK mezi 80-85 mmHg.<sup>68</sup> Další studie jsou v současnosti v běhu. Pacienti s vysokým KVR mají častěji HBP, MH a nekontrolovanou MH, jsou častěji ND nebo mají zvýšené hodnoty TK v době spánku, zvýšenou variabilitu TK a zvýšené hodnoty ranního vzestupu TK. Výše uvedené parametry může stanovit pouze vyšetření pomocí AMTK a stejně tak může kontrolní AMTK vyšetření posoudit zlepšení těchto parametrů po úpravě léčby. Jak bylo uvedeno v kapitole 7.1.1., máme k dispozici i hraniční hodnoty AMTK pro kazuální TK 130/80 mmHg.

## 13.8 CUKROVKA

Diabetici mají lepší korelaci ke KVR při AMTK než běžná populace hypertoniků. Také reproducibilita měření je lepší než v běžné hypertenzi populaci. Diabetici mají menší výskyt HBP, ale mají častější MH a nekontrolovanou MH. U diabetiků s nefropatií nebo s diabetickou polyneuropatií, je častější zvýšení nočního TK a ND. Diabetici druhého typu s obezitou mají častější výskyt OSA s kratší dobou spánku. To se často projeví v charakteru hypertenze jako ND a R. Děťší a mladí diabetici prvního typu se zvýšenými hodnotami STK v době spánku při AMTK, mají vyšší riziko rozvoje albuminurie a následných KV komplikací. Zvýšená krátkodobá variabilita TK u diabetiků, ukazuje na autonomní diabetickou neuropatii a je prediktorem vyššího rizika KV komplikací. Může se projevit i postprandiální hypotenzí. U diabetiků je častější ranní zvýšení TK, které také může předpovídat vznik diabetické nefropatie. AMTK u diabetiků nás tedy stejně jako u pacientů s vysokým KVR (kam diabetici také patří) informuje i o dalších parametrech kromě hodnot STK a DTK (ranní zvýšení TK, noční hodnoty TK, krátkodobá variabilita, hodnoty PT). Umožňuje diagnostikovat nekontrolovanou MH, která je u

diabetiků častější než v běžné populaci. Všechny tyto údaje nám umožňují adekvátně zareagovat přidáním či úpravou stávající léčby hypertenze a tím snížit riziko KV diabetických komplikací. <sup>5</sup>

### **13.9 HYPERTENZE U PARKINSONOVY NEMOCI A PŘI PORUCHÁCH SYMPATIKU**

AMTK u těchto nemocných zaznamenává obrácený diurnální rytmus charakteru R, sklon k denní, postprandiální a ortostatické hypotenzi, zvýšení TK vleže a v době spánku. Je to způsobeno poruchou autonomního nervového systému a léčbou dopaminergními léky. AMTK umožňuje dle profilu hodnot TK nastavit léčbu hypertenze (většina dávků léků je ve večerních nebo nočních hodinách). <sup>5</sup>

### **13.10 ENDOKRINNÍ HYPERTENZE**

Nejčastější formou endokrinní hypertenze je hyperaldosteronismus. Ostatní příčiny jsou spíše raritní (feochromocytom, Cushingova nemoc, hyperthyreoidismus). U většiny sekundárních endokrinních forem hypertenze (až 70 %) chybí při AMTK noční pokles TK – ND nebo R. U feochromocytomu je navíc zvýšena krátkodobá variabilita TK. Ačkoliv AMTK není specifické pro určitý typ sekundární endokrinní hypertenze, může porucha diurnálního rytmu naznačit možnou souvislost s touto diagnózou a indikovat vyloučení endokrinní hypertenze u těchto jedinců. <sup>5</sup> Porušený diurnální rytmus ve smyslu ND můžeme zachytit také u pacientů léčených dlouhodobými dávkami kortikoidů nebo nesteroidními antirevmatiky. Zvýšený počet ND jsme prokázali i my u pacientů s RA při léčbě kortikoidy a nesteroidními antirevmatiky. (17, 20, 24)

### **13.11 PŘÍLIŠ NÍZKÉ HODNOTY TK, EPIZODY HYPOTENZE**

AMTK umožní potvrdit diagnózu ortostatické nebo postprandiální hypotenze, zejména u starších pacientů s léčenou hypertenzí a s příznaky přechodného motání hlavy a závratí. Umožňuje posoudit hodnoty TK u neléčených mladých žen s nejasnými kolapsovými stavy. Hypotenze je častější u jedinců s poruchou autonomního nervového systému (diabetici, Parkinsonici, jak bylo uvedeno výše) a při užívání některých léků (diuretika, alfa 1 blokátory, nitráty). U starších osob musíme vyloučit efekt bílého pláště, kdy jsou hodnoty kazuálního TK při léčbě vysoké, ale hodnoty AMTK jsou v normě. V tomto případě není nutno zvyšovat dávku antihypertenziv a v některých případech (epizody hypotenze při AMTK) ji dokonce můžeme snížit.

## 14 KDY SE MÁ PROVÁDĚT KONTROLNÍ AMTK

Není jednoznačně stanoveno, zda vůbec a v jaké indikaci má být prováděno kontrolní AMTK. Je to většinou na zvážení indikujícího lékaře. V některých případech (pokud není potřeba znát hodnoty TK během spánku a v časných ranních hodinách) může AMTK nahradit DMTK pacientem. S přibývajícimi informacemi z velkých databází se v budoucnosti dočkáme standardizace postupu při indikaci a opakování AMTK. V současnosti je doporučeno opakované vyšetření v určitých případech. Zvýšená variabilita TK při klinických nebo domácích kontrolách, neadekvátní odpověď na léčbu, podezření na nedostatečnou kontrolu TK v nočních hodinách u rizikových pacientů (cukrovka, ICHS, nefropatie), přetrvávající rozdíly mezi kazuálním TK a DMTK. Při zjištění hraničních hodnot AMTK a při zjištění diagnózy HBP a MH při prvním vyšetření, je doporučeno kontrolní vyšetření AMTK za 3-6 měsíců. Při potvrzení diagnózy HBP bez známek orgánového postižení je doporučeno kontrolní AMTK 1x za rok nebo 1 za 2 roky. Vyšetření se může kombinovat s DMTK. Při potvrzení fenoménu bílého pláště se doporučuje DMTK nebo kontroly AMTK 1x za půl roku. <sup>5</sup> Kontroly TK u MH a nekontrolované MH nejsou stanoveny. Lze alternativně využít DMTK nebo kontroly AMTK jedenkrát za 6 nebo 12 měsíců jako u fenoménu bílého pláště. **Tabulka 24.**

### Tabulka 24

*Situace, ve kterých je doporučováno opakování AMTK*

Zvýšená variabilita kazuálního TK nebo DMTK
Neadekvátní odpověď na správně vedenou léčbu
Podezření na nedostatečnou kontrolu TK v době spánku
Přetrvávající rozdíly mezi kazuálním TK a DMTK
Hraniční hodnoty AMTK, HBP a MH (kontrola za 3-6 měsíců)
HBP bez orgánového postižení (kontrola 1x za 12 až 24 měsíců)
Fenomén bílého pláště (DMTK nebo AMTK 1x za 6 měsíců)
MH a nekontrolovaná MH (DMTK nebo AMTK 1x za 6 až 12 měsíců)

## 15 MOŽNÉ KOMPLIKACE PŘI AMTK

AMTK je dlouhodobě zavedená neinvazivní metoda měření TK, přesto mohou za určitých okolností vzniknout komplikace. Komplikace mohou vzniknout z důvodu poruchy měření, při nespolupráci měřeného jedince a jako nežádoucí účinky použití přístroje. Porucha měření může být způsobena nedostatečným nabitím baterií, vypnutím přístroje při neopatrné manipulaci, uvolněním hadičky manžety tlakoměru při vstupu do monitoru nebo z gumového vaku manžety, zalomením hadičky manžety, poruchou hardware přístroje, prasknutím gumového vaku nafukovací manžety, posunutím nebo uvolněním manžety ze správného umístění na paži. Za nespolupráci měřeného jedince považujeme nedodržování klidu včetně omezení pohybu paže při měření TK, sejmutí monitoru během 24hodinové periody měření TK, posunutí nebo uvolnění manžety na paži, jak bylo uvedeno výše. Za nežádoucí účinek považujeme vznik otlaků, pohmožděnin a hematomů v místě přiložení manžety na paži (nejčastěji z důvodu velmi vysokých hodnot TK nebo častého opakování měření TK pro předchozí chyby), vznik opruzeniny, alergickou kožní reakcí (kontaktní nebo alergický exantém) v místě manžety, otlaky nebo kontaktní reakce na popruhy monitoru, nemožnost nočního spánku a časté buzení při měření přístroje. Správnou edukací pacienta, vyzkoušením funkce monitoru při nasazení přístroje (změření TK 2-3x) a předáním čísla kontaktního 24hodinového telefonu na vyšetřující osobu k možné konzultaci, lze větší části těchto komplikací zamezit.

## 16 ZÁVĚR

AMTK je moderní metodou měření TK, která se velmi rychle rozvíjí. Umožňuje sledování hodnot TK v době bdění, spánku a při probuzení, v běžném životním prostředí, mimo nemocniční vliv. Má proto mnohem větší korelaci ke KVR a podává mnohem širší informace o charakteru hypertenze vyšetřovaného jedince než kazuální měření TK nebo DMTK. Posunuje nás dál v individualizované léčbě hypertenze a mělo by nám umožnit ještě lepší stratifikaci rizika jak před léčbou, tak po cílené léčbě. V doporučeních pro léčbu hypertenze jsou stanoveny základní parametry fyziologických a hraničních hodnot získaných při AMTK. Existuje však řada dalších. Zatím není známa přesná korelace a validita většiny z těchto parametrů ke KVR. Je nedostatek validních dat u hypertenze a specifických přidružených onemocnění. V současnosti jsou shromažďovány údaje ve velkých národních a ezinárodních databázích. Lze čekat další informace a zpřesnění stávajících doporučení, včetně nových klinických parametrů ve vztahu ke stratifikaci rizika a cílů léčby. Předpokládáme úpravu a standardizaci softwaru současných monitorů dle nových poznatků a dle místa jejich použití (běžná klinická praxe, specializované ambulance, výzkum). Očekáváme větší rozšíření indikací AMTK a přesun vyšetření ze specializovaných ambulancí směrem k praktickým lékařům. Technický pokrok přinese telemetrické sledování a ukládání hodnot TK bez nutnosti nosit u sebe přístroj a používat manžetu (mobilní telefony, čipy, laserové snímače). Jsem velmi rád, že společně se svými kolegy přispíváme alespoň malým podílem k tomuto rozvoji a uvádíme úspěšně do praxe výše popsané moderní metody měření TK v naší ambulanci.

Tato habilitační práce bude základem pro praktickou, méně vědecky zaměřenou a přehlednější publikaci pro kolegy lékaře z běžné klinické praxe. Měla by jim pomoci s orientací v indikacích, hodnocení a hlavně k širšímu využití AMTK u jejich pacientů s cílem zlepšit diagnostiku a kontrolu hypertenze v naší populaci.

## LITERATURA

1. Cífková R, Škodová Z, Bruthans J a kol. Longitudinální trendy kardiovaskulární mortality a hodnot krevního tlaku, prevalence, diagnostiky, léčby a kompenzace hypertenze u české populace v letech 1985 až 2007/2008. *J Hypertens (české vydání)* 2011;2:3-10.
2. <http://www.uzis.cz/category/edice/publikace/rocenky>
3. Parati G, Stergiou GS, Asmar R et al. European Society of Hypertension Practice Guidelines for home blood pressure monitoring. *Journal of Human Hypertension* 2010;24:779-785. doi:10.1038/jhh.2010.54
4. O'Brien E, Asmar R, Beilin L et al. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 2003;21:821-848. [http://www.bhsoc.org/files/2113/3374/7291/ESH\\_recommendations.pdf](http://www.bhsoc.org/files/2113/3374/7291/ESH_recommendations.pdf)
5. O'Brien E, Parati G, Stergiou G et al. European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens* 2013;31:1731-1768. <http://journals.lww.com/jhypertension/toc/2013/09000>
6. NICE clinical guideline 127. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults (update). 2011. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg127/evidence/full-guideline-248588317>.
7. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994;24(6):793-801. PMID7995639
8. Prasad N, Isles Ch. Ambulatory blood pressure monitoring: A guide for general practitioners. *BMJ* 1996;313:1535-1541. <http://www.bmj.com/content/313/7071/1535>
9. White W. Guidelines on the clinical utility of ABPM. *Blood Press Monit* 1998;3:181-184.
10. Head GA, McGrath BP, Mihailidou AS et al. Ambulatory blood pressure monitoring in Australia: 2011 consensus position statement. *J Hypertens* 2012;30:253-266. [http://www.aabpmc.org/attachments/Head\\_J\\_Hypertens\\_2012.pdf](http://www.aabpmc.org/attachments/Head_J_Hypertens_2012.pdf)
11. Homolka P a kol. Monitorování krevního tlaku v klinické praxi a biologické rytmy. Grada Publishing, Praha, 2010, 208 stran.
12. Rau G, Glasmacher B. Physikalische Grundlagen bei invasiven und nichtinvasiven Blutdruck-Messverfahren. *Beitr Intensiv Notfallmed* 1986;4(1):4-32.
13. Korotkov NS. To the question of methods of determining the blood pressure (from the clinic of Professor S. P. Federov) (Russian). *Reports of the Imperial Military Academy* 1905;11:365-367.
14. Elter P, Stork W, Müller-Glaser KD et al. Noninvasive and nonocclusive determination of blood pressure using laser Doppler flowmetry. In *Proceedings Specialty Fiber Optics for Medical Applications as part of Photonics (West 99 / Bios 99)*, San Jose, USA, SPIE 1999;3596:188-196.

15. Wood H. Tarilian Laser Technologies achieves greatest technological advance in blood pressure measurement for 130 years. Medical Technologie Bussines Europe. December 7, 2011. <http://www.mtbeurope.info/content/ft1112001.htm>
16. Dukát A. Ambulantné monitorovanie krvného tlaku. *Neinvaz kardiol* 1993;1:2-17.
17. Ayman D, Goldshyn AD. Blood pressure determinants by patients with essential hypertension I. The difference between clinic and home recordings before treatment. *Amer J Med Sci* 1940;200(2):465-474.
18. Bevan AT, Honour AJ, Stott FH. Direct arterial pressure recording in unrestricted man. *Clin Sci* 1969;36:329-344.
19. Hinman AT, Engel BT, Bickford AF. Portable blood pressure recorder. Accuracy and preliminary use in evaluating intradaily variations in pressure. *Am Heart J* 1962;63:663-668.
20. Sokolow M, Werdegar D, Kain H et al. Relationship between level of blood pressure measured casually and by portable recorders and severity of complications in essential hypertension. *Circulation* 1966;34:279-298. <http://circ.ahajournals.org/content/34/2/279.full.pdf+html>
21. Dukát A, Kolesár J, Mikeš Z a kol. Možnosti klinického použitia ambulantného monitorovani krvného tlaku. *Čas Lék čes* 1988;2:46-51.
22. Polymorphismus of genes coding for angiotensinogen and angiotensin I convertase in essential hypertension. Grant agency of the Czech Republic, No 306/93/2192, 1993-1995.
23. Mancia G, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring and organ damage. *Hypertension* 2000;36:894-900. <http://hyper.ahajournals.org/content/36/5/894.full.pdf+html>
24. O'Brien E, Atkins N, Stergiou G et al. European Society of Hypertension International Protocol revision 2010 for the validation of blood pressure measuring devices in adults. *Blood Press Monit* 2010;15:23-38.
25. O'Brien E, Petrie J, Littler WA, de Swiet M, Padfield PL, Altman D, et al. The British Hypertension Society Protocol for the evaluation of blood pressure measuring devices. *J Hypertens* 1993;11(Suppl 2):S43-S63.
26. American National Standard. Non-invasive sphygmomanometers - Part 2: Clinical validation of automated measurement type. ANSI/AAMI/ISO 81060-2:2009. Association for the Advancement of Medical Instrumentation, Arlington, Virginia: AAMI; 2009.
27. Spacelabs Medical Manual for Ambulatory Blood Pressure Monitors 90207, 902017. [http://www.frankshospitalworkshop.com/equipment/documents/sphygmomanometer/user\\_manuals/Spacelabs%2090207%20Ambulatory%20Blood%20Pressure%20Monitor%20-%20User%20manual.pdf](http://www.frankshospitalworkshop.com/equipment/documents/sphygmomanometer/user_manuals/Spacelabs%2090207%20Ambulatory%20Blood%20Pressure%20Monitor%20-%20User%20manual.pdf)

28. Omboni S, Palatini P, Parati G. Standards for ambulatory blood pressure monitoring clinical reporting in daily practice: recommendation from Italian Society of Hypertension. *Blood Pressure Monitoring* 2015;(5):241-244.  
<http://journals.lww.com/bpmonitoring/toc/2015/10000>
29. Widimský J jr., Filipovský J, Ceral J a kol. Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ČSH 2017. *Hypertenze a kardiovaskulární prevence* 2018;7(supl): 1-20.
30. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *JHypertens* 2018;36:1953-2041.
31. Bur A, Herkner H, Vlcek M et al. Classification of blood pressure levels by ambulatory blood pressure in hypertension. *Hypertension* 2002;40:817-822.
32. Head GA, Mihailidou AS, Duggan KA, et al. Definition of ambulatory blood pressure targets for diagnosis and treatment of hypertension in relation to clinic blood pressure: Prospective cohort study. *BMJ* 2010; 340:c1104. PMID 20392760
33. Wright JT, Williamson PK, Snyder JK, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015; DOI:10.1056/NEJMoa1511939.
34. Cuspidi C , Meani S , Salerno M, et al. Reproducibility of nocturnal blood pressure fall in early phases of untreated essential hypertension: a prospective observational study. *Journal of Human Hypertension* 1004;18:503–509.
35. Parati G. Assessing circadian blood pressure and heart rate changes: advantages and limitations of different methods of mathematical modeling. *J Hypertens* 2004;22:2061-2064.
36. Head GA, Lukoshkova EV, Mayorov DN, van den Buuse M. Non-symmetrical double-logistic analysis of 24-h blood pressure recordings in normotensive and hypertensive rats. *J Hypertens* 2004;22:2075-2085.
37. Verdecchia P, Staessen JA, White WB et al. Properly defining white coat hypertension. *European Heart Journal* 2002;23:106-109.
38. Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H et al. Prognosis of masked hypertension and white coat hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring. *JACC* 2005;46(3):508-515.
39. Messerli FH, Cotiga D. Masked hypertension and white coat hypertension: Therapeutic navigation between Scylla and Charybdis. *JACC* 2005;46(3):516-517.
40. Lovibond K, Jowett S, Barton P et al. Cost-effectiveness of options for the diagnosis of high blood pressure in primary care: a modelling study. *Lancet* 2011;378:1219-30.  
[http://www.thelancet.com/journals/lancet/issue/vol378no9798/PIIS0140-6736\(11\)X6040-3](http://www.thelancet.com/journals/lancet/issue/vol378no9798/PIIS0140-6736(11)X6040-3)
41. Domanski M., Norman J, Wolz M, et al. Cardiovascular risk assessment using pulse pressure in the first national health and nutrition examination survey (NHANES I). *Hypertension* 2001;38(4):793-797.



42. Seventh international consensus on ambulatory blood pressure monitoring. *Blood Press Monit* 1999;4(6):277-352.
43. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2013;34:2159–2219. DOI:10.1093/eurheartj/eh151
44. GU YM, Thijs L, Li Y et al. Outcome-Driven Thresholds for Ambulatory Pulse Pressure in 9938 People Recruited from 11 Populations. *Cardiovascular Outcomes (IDACO) Investigators. Hypertension* 2014 Feb; 63(2): 229–237. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02179
45. Mena LJ, Maestre GE, Hansen TW et al. How many measurements are needed to estimate blood pressure variability without loss of prognostic information? *Am J Hypertens.* 2014 Jan;27(1):46-55. doi: 10.1093/ajh/hpt142
46. Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A et al. Prognostic significance of blood pressure variability in essential hypertension. *Blood pressure Monitoring* 1996;1:3-11.
47. Bilo JA, Grzegorza BC, Giglio A et al. New method for assessing 24-h blood pressure variability after excluding the contribution of nocturnal blood pressure fall. *J Hypertens* 2007;25(10):2058-2066. doi: 10.1097/HJH.0b013e32829c6a60
48. Mena L, Pintos S, Queipo NV et al. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability. *J Hypertens* 2005;23(3)505-511.
49. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshide S, Hoshide Y, Morinari M, Murata M, Kuroda T, Schwartz JE, Shimada K. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation.* 2003;107:1401–1406.
50. Li Y, Thijs L, Hanssen TW et al. Prognostic Value of the Morning Blood Pressure Surge in 5645 Subjects From 8 Populations. *Hypertension* 2010;55:1040-1048 doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.137273
51. Verdecchia P, Angeli F, Mazzota G et al. Day-Night Dip and Early-Morning Surge in Blood Pressure in Hypertension: Prognostic Implications. *Hypertension* 2012;60:34-42. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.191858  
<http://hyper.ahajournals.org/content/60/1.toc>
52. Hoshide S, Kario K, de la Sierra A et al. Ethnic Differences in the Degree of Morning Blood Pressure Surge and in Its Determinants Between Japanese and European Hypertensive Subjects. Data from the Artemis study. *Hypertension* 2015;66:750-756. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05958
53. Gobel FL, Norstrom LA, Nelson RR, Jorgensen CR, Wang Y. The rate-pressure product as an index of myocardial oxygen consumption during exercise in patients with angina pectoris. *Circulation* 1978;57:549-56.

54. Dolan E, Thijs L, Li Y, et al. Ambulatory arterial stiffness index as a predictor of cardiovascular mortality in the Dublin Outcome Study. *Hypertension* 2006; 47:365–370.
55. Urbina E, Alpert B, Flynn J et al. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Children and Adolescents: Recommendations for Standard Assessment. *Hypertension* 2008;52:433-451. <http://hyper.ahajournals.org>
56. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C et al. European Society of Hypertension. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2009;27:1719–1742.
57. Flynn JT, Daniels SR, Hayman LL, et al. Update: ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. May 2014;63(5):1116-1135. PMID 24591341
58. Parati G, Stergiou G, O'Brien E et al. European Society Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2014;32:1359-1366. DOI:10.1097/HJH.0000000000000221
59. Division of Cardio-Renal Drug Products. Clin 05/09/88 proposed guidelines for the clinical evaluation of antihypertensive drugs-draft. 1-9. 1988. Food and Drug Library. ISH Health Information.
60. Meredith PA. Trough/Peak Ratios for Antihypertensive Agents. *Drugs*, 1994;5:661-666.
61. Meredith PA. Role of trough to peak efficacy in the evaluation of antihypertensive therapy. *J Hypertens* 1998;16(suppl 1):S59-S64.
62. Morgan T. 24hodinová kontrola krevního tlaku. Její význam, její hodnocení a používání poměru trough/peak. Servier, 1998, 54 s.
63. Rizzoni D, Castellano M, Muiesan ML, et al. Beyond trough:peak ratio: a new index of the smoothness of the antihypertensive effect of drug. *High Blood Press* 1997;6:110–115.
64. Parati G, Omboni S, Rizzoni D, et al. The smoothness index: a new, reproducible and clinically relevant measure of the homogeneity of the blood pressure reduction with treatment for hypertension. *J Hypertens* 1998; 16:1685-1691.
65. Aboy M, McNames J, Hermida RC. The individual RDH index. A novel vector index for statistical assessment of antihypertensive treatment, reduction, duration, and homogeneity. *Blood Press Monit* 2006;11:69–78.
66. Aboy M, McNames J, Hermida RC. The population RDH index: a novel vector index and graphical method for statistical assessment of antihypertensive treatment reduction, duration, and homogeneity. *Blood Press Monit* 2006;11: 143 – 155.
67. PROGRESS Colaborative Group. Randomised trial of perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-1041.

68. The ADVANCE Collaborative Group: Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–2572.

## LITERATURA NAŠICH PUBLIKACÍ

1. Řiháček I. Dvouleté zkušenosti s 24-hodinovým ambulantním monitorováním krevního tlaku, typy křivek u pacientů s čerstvě zjištěnou hypertenzí. *Prakt. Lék.* 1996;76(8):392-394. ISSN 0032-6739.
2. Řiháček I, Souček M, Julínek J, Kára T, Orban M, Fráňa P. 24hodinová kontrola krevního tlaku při léčbě betaxololem u nemocných s čerstvou mírnou a středně těžkou hypertenzí. *Prakt. Lék.* 2000;80(12):699-703. ISSN 0032-6739.
3. Vašků A, Souček M, Znojil V, Rambousková L, Řiháček I, Cídl K, Střelcová L, Vácha J: Effect of one year antihypertensive therapy with angiotensin I converting enzyme (ACE) inhibitor on hemodynamic, hematological and biochemical parameters. Effects of I/D ACE and M235T and T174M angiotensinogen gene polymorphism. *Scripta Medica* 1999;72(2-3):87-96. ISSN 1211-3395.
4. Vašků A, Znojil V, Souček M, Řiháček I, Hájek D, Vácha J. A contribution to the statistical analysis of 24-h blood pressure and heart rate monitoring. *Scripta Medica* 1997;70(2-3):71-80. ISSN 1211-3395.
5. Vašků A, Souček M, Znojil V, Řiháček I, Tschoplová S, Střelcová L, Cídl K, Blažková M, Hájek D, Hollá L, Vácha J. Angiotensin I-converting enzyme and Angiotensinogen gene interaction and prediction of essential hypertension. *Kidney International* 1998;53:1479 – 1482. ISSN 0085-2538.
6. Vašků A, Souček M, Znojil V, Řiháček I, Cídl K, Střelcová L, Vácha J. Does angiotensin I-converting enzyme inhibitor therapy have an antiproliferative effect on blood-forming bone marrow? *Experimental hematology* 1998;26:277-278.
7. Souček M, Řiháček I, Julínek J, Štejfá M. Betaxolol v léčbě mírné a středně těžké hypertenze - jeho dlouhodobý účinek. *Vnitř. Lék.* 1995;41(9):605-609. ISSN 0042-773X.
8. Řiháček I, Ševčík P, Brat K, Souček M, Fráňa P, Plachý M. 24hodinové ambulantní monitorování TK v extrémních podmínkách – Antarktida 2011. XXX. Konference ČSH, XXII. Konference pracovní skupiny preventivní kardiologie a XVIII. Konference pracovní skupiny srdeční selhání České kardiologické společnosti, Mikulov 19-21.9.2013.
9. Řiháček I, Ševčík P, Brat K, Souček M. 24-hour ambulatory blood pressure measurement in extreme conditions. *Antarctica* 2011. *J Hypertens* 2014;32(e-supplement 1):e155 (PP.02.30)
10. Brat K, Homolka P, Cornélissen G, Homolka M, Řiháček I, Ševčík P. Chronobiological changes in arterial blood pressure in participants of the 5th and 6th Czech Antarctic Scientific Expeditions. *Neuroendocrinol Lett* 2015;36(1):80-83. ISSN 0172-780X IF 0,935
11. Řiháček I. 24 hour Ambulatory Blood Pressure Values Corresponding to Office Blood Pressure Value of 130/80 mmHg. *Kardiol Pol* 2013;71(7):675-680. ISSN 022-9032 IF 2012 0,536
12. Řiháček I, Souček M, Fráňa P, Plachý M, Vašků A, Znojil V. Stanovení hodnot 24-hodinové ambulantního monitorování krevního tlaku odpovídajících kazuálnímu tlaku 130/80 mmHg. *Vnitř Lék* 2008;54(2):146-149. ISSN 0042 773X.

13. Řiháček I, Souček M, Fráňa P, Vašků A, Znojil V. Definition of 24hour ambulatory blood pressure values corresponding to office blood pressure value of 130/80 mmHg. *J Hypertens* 2008;26(Suppl 1):S293. ISSN 0263-6352.
14. Řiháček I, Souček M, Fráňa P, Plachý M, Vašků A, Znojil V. 24hodinové ambulantní monitorování TK – stanovení hodnot odpovídajících kazuálnímu tlaku 130/80 mmHg. XXIV. Konference ČSH, XVI. Konference pracovní skupiny Preventivní kardiologie ČKS, XII. Konference pracovní skupiny Srdeční selhání ČKS, Mikulov 4-6.10.2007, abstr. s. 76.
15. Řiháček I, Souček M, Fráňa P, Plachý M, Vašků A, Znojil V. 24-hodinové ambulantní monitorování TK – stanovení hodnot odpovídajících kazuálnímu tlaku 130/80 mmHg. Seminář II interní kliniky k 60 výročí jejího založení, hotel Holiday Inn, 22.11.2007, Brno, abstr. str. 38.
16. Řiháček I, Souček M, Fráňa P, Plachý M, Vašků A, Znojil V. 24-hodinové ambulantní monitorování TK – stanovení hodnot odpovídajících kazuálnímu tlaku 130/80 mmHg. 4. Tatranské kardiologické dny s mezinárodní účastí, 2-5.3.2008, Štrbské Pleso, Slovensko, abstr. str. 40.
17. Řiháček I, Fráňa P, Souček M, Plachý M, Kianička B. Diurnální variabilita krevního tlaku u pacientů s hypertenzí a revmatoidní artritidou. *Vnitř Lék* 2009;55(2):111-116. ISSN 0042 773X.
18. Filipovský J, Seidlerová J, Ceral J, Vysočanová P, Špác J, Souček M, Řiháček I, Mateřánková M, König P, Rosolová H. A multicentre study on unattended automated office blood pressure measurement in treated hypertensive patients. *Blood Press* 2018;15(1):1-6. doi: <https://doi.org/10.1080/08037051.2018.1425606>. [Epub ahead of print] PMID:29334262 IF 2016 2,63.
19. Seidlerová J, Ceral J, Mateřánková M, König P, Řiháček I, Vysočanová P, Souček M, Filipovský J. Long-term relationship between unattended automated blood pressure and auscultatory BP measurements in hypertensive patients. *Blood Press* 2019;28:34-39. doi: [10.1080/08037051.2018.1540260](https://doi.org/10.1080/08037051.2018.1540260) ISSN: 0803-7051 IF: 2017 2,107
20. Rihacek I, Nemecek P, Rihacek M, Kianicka B, Berukstis A, Caprnda M, Gaspar L, Kruzliak P, Soucek M. Ambulatory blood pressure monitoring and hypertension related cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Clin Rheumatol* 2017;6(12):142-150. ISSN: 1758-4272 DOI: [10.4172/1758-4272.1000149](https://doi.org/10.4172/1758-4272.1000149)
21. Orban M, Mullerová J, Souček M, Řiháček I, Kára T, Fráňa P, Julínek J, Toman J: Circadian variation of blood pressure and heart rate after heart transplantation. 19th Scientific Meeting of the ISH and 12th European Meeting on Hypertension, Praha, 23-27.6. 2002. *Journal of Hypertension* 2002;20(suppl. 4):S294. ISSN 0952-1178
22. Orban M, Mullerová J, Souček M, Řiháček I, Fráňa P, Kára T, Toman J: Circadian Variation of blood pressure and heart rate after heart transplantation. XIVth WCC, Sydney, 5-9.5.2002. *JACC* 2002;39(suppl. B):391B. ISSN 0735-1097
23. Řiháček I, Souček M, Fráňa P, Plachý M. The dipping status in patients with newly diagnosed hypertension before and after the treatment with cardio selective beta-blockers. XVI. European

- Meeting on Hypertension, Madrid, 12-15.6.2006. *Journal of Hypertension* 2006;24(suppl 4):S18. ISSN 0952-1178.
24. Řiháček I, Frana P, Plachy M, Souček M. Hypertension and Rheumatoid Arthritis - The Diurnal Variability of Blood Pressure. The 23rd Scientific Meeting of The International Society of Hypertension, Vancouver, 26-30.9.2010. *J Hypertens* 2010; ISSN 1473-5598 (0263-6352) IF 5.132
  25. Řiháček I, Frana P, Schwarz D, Plachy M, Souček M. Losartane and Telmisartane in the Patients with Newly Diagnosed Hypertension and Metabolic Syndrome - Effect of One Year of Treatment to Clinical Blood Pressure, 24h Blood Pressure, Metabolic and Anthropometric Parameters. The 23rd Scientific Meeting of The International Society of Hypertension, Vancouver, 26-30.9.2010. *J Hypertens* 2010; ISSN 1473-5598 (0263-6352) IF 5.132
  26. Řiháček I. Srovnání trough/peak poměru kardioselektivních betablokátorů u pacientů s čerstvě zjištěnou hypertenzí. Doktorská disertační práce 2004, Lékařská fakulta, Masarykova universita, Brno, 52 stran.
  27. Řiháček I, Němec P, Souček M. The morning surge of blood pressure in patients with rheumatoid arthritis and hypertension. 12th European Congress of Internal Medicine, Prague, 2-5 october 2013, [www.efim2013.org](http://www.efim2013.org) , e-abstract ID 87, *European Journal of Internal Medicine* 2013;24(e-suppl 1):e116 [http://www.elsevierdigital.com/ECIM\\_abstracts2013/ECIM\\_2013\\_1/](http://www.elsevierdigital.com/ECIM_abstracts2013/ECIM_2013_1/)
  28. Řiháček I, Frána P, Plachý M, Souček M. Effects of AT1 receptor blockers to variability and morning surge of blood pressure in patients with newly diagnosed hypertension and metabolic syndrome. *J Hypertens* 2012;30(4) e-Supplement:462. ISSN 1473-5598 (0263-6352) IF 3.980
  29. Souček M, Řiháček I, Frána P. A comparison of the trough-to-peak ratio of cardio-selective beta-blockers in patients with newly diagnosed hypertension. *Blood Pressure Monitoring* 2006;11(6):337-342. ISSN 1359-5237. IF 1,424.
  30. Řiháček I, Souček M, Frána P. Smoothness index betaxolol hydrochloridu u pacientů s čerstvě zjištěnou hypertenzí. *Vnitř Léč* 2007;53(1):25-30. ISSN 0042 773X.
  31. Řiháček I, Frána P, Schwarz D, Plachý M, Souček M. Normalizovaný smoothness index a parametrický populační RDH index telmisartanu u pacientů s čerstvě zjištěnou hypertenzí a metabolickým syndromem. *Vnitřní lékařství* 2010;56(6):495-502. ISSN 0042-773X.
  32. Řiháček I, Frána P, Schwarz D, Plachý M, Souček M. Normalizovaný smoothness index a parametrický populační RDH index losartanu u pacientů s čerstvě zjištěnou hypertenzí a metabolickým syndromem. *Vnitřní lékařství* 2010;56(9):901-909. ISSN 0042-773X.
  33. Řiháček I, Frana P, Schwarz D, Plachy M, Souček M. The normalized smoothness index and population RDH index of losartane and telmisartane in patients with newly diagnosed hypertension and metabolic syndrome. *J Hypertens* 2010;28(6)e457. (PP25.33. e-supplement) ISSN 1473-5598 IF 5.132

34. Řiháček I, Souček M, Frána P. The Smoothness Index of Betaxolol Hydrochloride and Metoprolol in Patients with Newly Diagnosed Hypertension. The 21 st Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, 5th Asian-Pacific Congress of Hypertension and 29th Annual Scientific Meeting of the Japanese Society of Hypertension, October 15-19, 2006, Fukuoka, Japan. *Journal of Hypertension* 2006;24(suppl 6):S316. ISSN 0952-1178.
35. Řiháček I, Souček M, Kianička B, Frána P, Plachý M, Špác J. Ambulatory arterial stiffness index in patients with metabolic syndrome and newly diagnosed hypertension before and after one year of treatment with losartane and telmisartane. 26th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection. Paris, 10-13.6.2016. *J Hypertens* 2016;34(e-supplement 2, PP 29.26):e306. IF 5,062
36. Řiháček I. 24-hodinový ambulantní arteriální stiffness index u pacientů s metabolickým syndromem a nově zjištěnou hypertenzí před a po jednom roce léčby losartanem a telmisartanem. XXXIII. konference České společnosti pro hypertenzi, XXV. konference pracovní skupiny Preventivní kardiologie ČKS a Slavnostní blok České asociace Srdečního selhání ČKS, Český Krumlov, 6-8.10.2016.
37. Řiháček I, Novák J. Ambulatory Arterial Stiffness Index in Patients with Rheumatoid Arthritis. The 27th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, 20-23.9.2018, Beijing, China. *J Hypertens* 2018;36(e-supplement 1):e137. DOI: 10.1097/01.hjh.0000548552.05831.8c