

Smoothness index betaxolol hydrochloridu u pacientů s čerstvě zjištěnou hypertenzí

I. Řiháček, M. Souček, P. Fráňa

II. interní klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny, Brno, přednosta doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Souhrn: Úvod: 24hodinové ambulantní monitorování krevního tlaku (AMTK) má větší předpovědní hodnotu k riziku kardiovaskulárních onemocnění než příležitostné měření tlaku (TK) sfýgmomanometrem. AMKT umožňuje posoudit 24hodinovou účinnost 1krát denně podávaných léků metodou stanovení smoothness indexu (SI). Cíl práce: zjistit 24hodinovou účinnost betaxolol hydrochloridu podávaného 1krát denně stanovením SI. Soubor a metoda: vyšetření 30 čerstvě zjištěných hypertoniků před a po 3 měsíční léčbě betaxolol hydrochloridem v průměrné dávce 15 mg 1krát denně; měření TK sfýgmomanometrem a AMKT (SpaceLabs 90207) podle kritérií Evropské společnosti pro hypertenzi a stanovení SI z individuálních průměrných hodinových změn hodnot TK po léčbě dělením jejich směrodatnou odchylkou. Z dat individuálních pacientů vypočítání průměrné hodnoty SI se směrodatnou odchylkou a 95% intervalem spolehlivosti (95% CI). Výsledky: vypočítaná hodnota SI betaxolol hydrochloridu pro TKs $1,03 \pm 0,65$ (95% CI, 0,80–1,26), pro TKd $1,27 \pm 0,89$ (95% CI, 0,95–1,59). Závěr: průměrná hodnota SI betaxolol hydrochloridu je větší než 1 při měření systolického i diastolického TK. Sledovaný lék má dle tohoto parametru dostatečnou 24hodinovou účinnost a může být dávkován 1krát denně.

Klíčová slova: betablokátory – betaxolol hydrochlorid – smoothness index

The smoothness index of betaxolol hydrochloride in patients with newly diagnosed hypertension

Summary: Introduction: 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) has a higher predictive value for cardiovascular diseases than occasional blood pressure (BP) measurement with sphygmomanometer. ABPM allows for the assessment of 24-hour effect of drugs administered once a day using the smoothness index (SI) method. Objective of work: Find out the 24-hour effect of betaxolol hydrochloride administered once a day by determining the smoothness index. Cohort and methodology: Examination of 30 newly diagnosed hypertonics prior to and after 3-month treatment with betaxolol hydrochloride at an average dose of 15 mg once a day. BP measurement using sphygmomanometer and ABPM (SpaceLabs 90207) according to European Society for Hypertension criteria. Determining the smoothness index from individual average hourly changes in BP after treatment by dividing the hourly values average by standard deviation. Calculation of average SI from individual patient data with standard deviation and 95 % confidence interval (95 % CI). Result: The calculated SI value of betaxolol hydrochloride was 1.03 ± 0.65 (95 % CI, 0.80 to 1.26) and 1.27 ± 0.89 (95 % CI, 0.95 to 1.59) for systolic and diastolic BP, respectively. Conclusion: Average SI of betaxolol hydrochloride is higher than 1 when both systolic and diastolic BP is measured. Based on the above parameter, the monitored drug has a sufficient 24-hour effect and can be administered once a day.

Key words: beta-blockers – betaxolol hydrochloride – smoothness index

Úvod

Hypertenze je významným rizikovým faktorem kardiovaskulárních onemocnění (KVO). V ČR dosahuje cílového krevního tlaku (TK) při léčbě jen asi 20 % pacientů [1]. Moderní anti-hypertenziva by měla být podávána 1krát denně a měla by mít dostatečný 24hodinový efekt. Léky podávané 1krát denně snižují variabilitu a kolísání hodnot TK, zlepšují kvalitu života a přístup nemocných k léčbě [2–4]. 24hodinové ambulantní monitorová-

ní TK (AMKT) má větší předpovědní hodnotu rizika KVO než příležitostné měření TK sfýgmomanometrem v ordinaci lékaře. AMKT také poskytuje o sledovaném pacientovi více údajů (větší počet měření během dne a noci, variabilitu hodnot TK, ranní zvýšení TK a změny diurnálního rytmu). Umožňuje také lépe posoudit účinnost léčby vysokého TK během 24 hodin. Betablokátory jsou jednou z 5 základních skupin léků doporučených v současnosti k terapii hyper-

tenze. Jedinci mladšího průměrného věku s čerstvě zjištěnou hypertenzí často vykazují zvýšenou aktivitu sympatického nervového systému, zejména během denní aktivity. Mají sklon k rychlejší tepové frekvenci a v důsledku aktivace sympatiku ke zvýšenému uvolňování reninu a angiotenzinu II. U těchto nemocných je betablokátor logickým lékem volby. Snižuje negativní vliv aktivace sympatiku a ovlivňuje i zvýšenou aktivitu systému renin-angiotenzin-aldosteron s následným

poklesem hodnot TK. Jedním z nejčastěji používaných betablokátorů v léčbě hypertenze na našem trhu je betaxolol hydrochlorid. Je doporučen v dávkování 1krát denně, a proto jsme se rozhodli zjistit jeho 24hodinovou účinnost pomocí novější metody výpočtu tzv. smoothness indexu (SI) [5].

Cíle práce

1. Zjistit dostatečnou 24hodinovou účinnost betaxolol hydrochloridu podávaného 1krát denně stanovením hodnoty SI.
2. Porovnat hodnoty tlaku kazuálního a 24hodinového (24h), denního (D), nočního (N), systolického (TKs), diastolického (TKd), pulzního (PT) a středního arteriálního (SAT) před léčbou a po léčbě.

Soubor a metoda

Vyšetřili jsme celkem 47 jedinců. Do konečné fáze studie bylo zařazeno celkem 30 pacientů s neléčenou, čer-

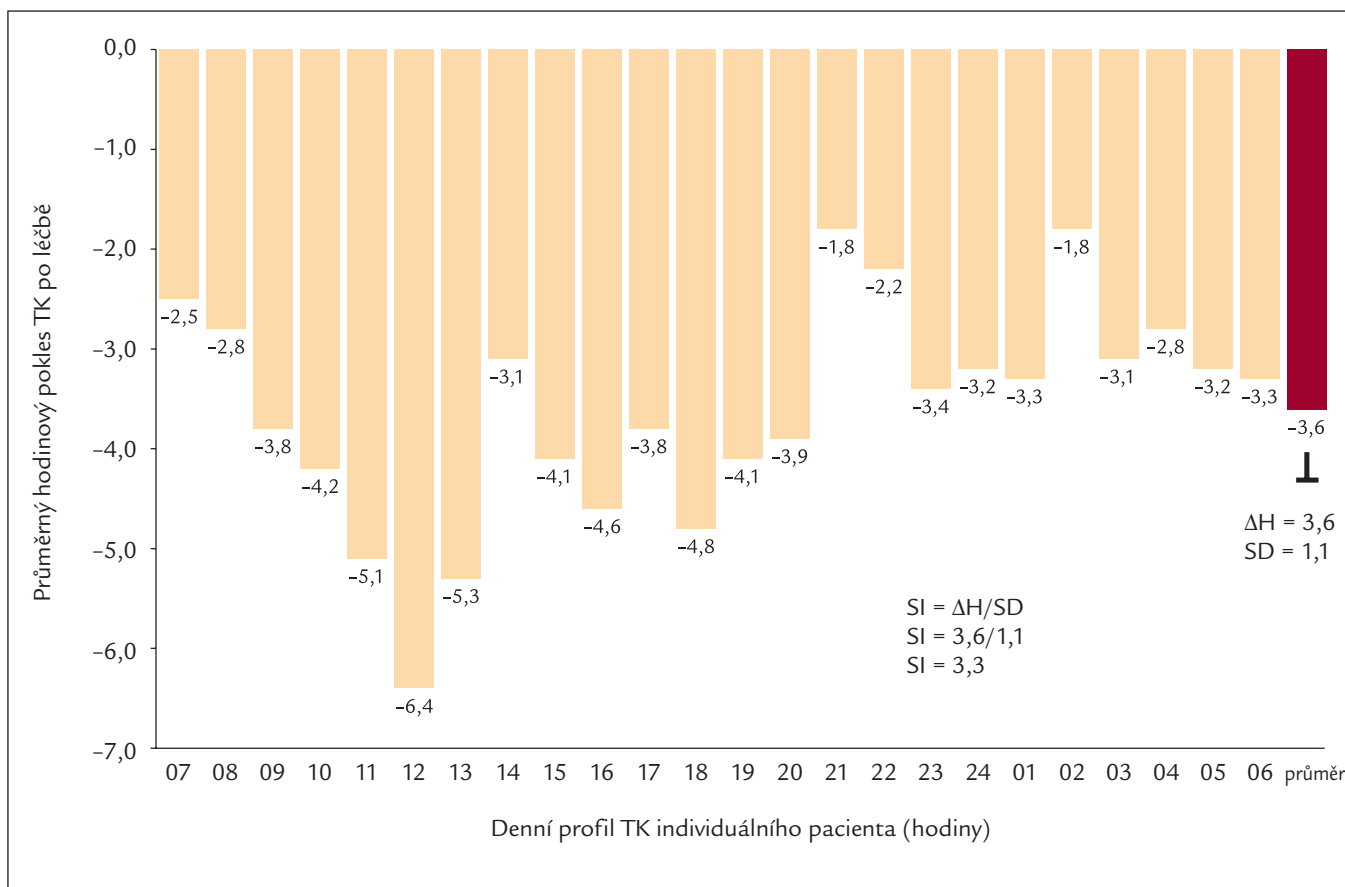
stvě zjištěnou primární hypertenzí, kteří splnili všechna níže uvedená kritéria (tab. 1). Muži i ženy starší 18 roků, kteří měli při měření sfygmomanometrem opakovaně zjištěny zvýšené hodnoty TK ≥ 140 a/nebo 90 mm Hg a < 180 a/nebo 110 mm Hg, klidovou TF $\geq 60 \text{ min}^{-1}$. Ze sledování byli vyřazeni jedinci s přidruženým onemocněním (diabetes mellitus, ICHS, COM, zvýšení hodnot dusíkatých látek – kreatinin u mužů nad $115 \mu\text{mol/l}$ a u žen nad $110 \mu\text{mol/l}$, podezření na sekundární hypertenzi, fibrilace síní). Po zahájení terapie byli vyřazeni pacienti nereagující na léčbu, u kterých se monoterapií v maximální dávce nepodařilo po 3 měsících snížit hodnoty TK měřeného sfygmomanometrem o 10 mm Hg TKs a/nebo 5 mm Hg TKd (5 jedinců), a nemocní s výskytem vedlejších účinků při terapii betablokátozem, které byly důvodem k vysazení léčby (2 jedinci pro bradykardii, 2 jedinci pro výraznou únavu

Tab. 1. Základní charakteristika souboru pacientů léčených betaxolem.

Celkem	30
Muži	24
Ženy	6
Věk	$41,2 \pm 9,6$
BMI (kg.m^{-2})	$26,3 \pm 2,9$
Ø dávka léku	15 mg

a slabost). Vyřazeni byli také pacienti se syndromem bílého pláště (7 jedinců) a křivky, které měly méně než 80 % změřených hodnot během 24 hodin (1 jedinec). V zařazování pacientů jsme pokračovali až do počtu 30 jedinců, kteří splňovali všechna kritéria.

Betaxolol hydrochlorid (Lokren®, Sanofi-Aventis) byl nasazen v úvodní dávce 10 mg 1krát denně, ráno v 8 hodin. Pokud nebylo po 1 měsíci léčby dosaženo cílového snížení TK o 10 a/ne-



Graf. Výpočet smoothness indexu.

Tab. 2. Smoothness index betaxolol hydrochloridu po léčbě.

	Smoothness index $\pm$ SD	95% CI
TKs	1,03 $\pm$ 0,65	0,80–1,26
TKd	1,27 $\pm$ 0,89	0,95–1,59

TKs – systolický tlak, TKd – diastolický tlak, SD – směrodatná odchylka, 95% CI – 95% interval spolehlivosti

bo 5 mm Hg při měření sfygmomanometrem, byla dávka zvýšena na 20 mg 1krát denně. Průměrná denní dávka betaxolol hydrochloridu byla spočítána následujícím algoritmem: celková dávka léků v mg užitá všemi pacienty během 72 dnů léčby byla vydělena počtem dnů a počtem pacientů ji užívajících (tab. 1).

Kazuální TK byl měřen kalibrovaným rtuťovým sfygmomanometrem auskultační metodou podle kritérií Evropské společnosti pro hypertenzi: v sedě, po 10 minutách klidu, na paži s vyšší hodnotou TK, Korotkovova fáze I pro TKs a fáze V pro TKd. K analýze byl použit průměr 2 měření.

24hodinový ambulantní tlak byl měřen automatickým přístrojem SpaceLab 90207, Redmont, Washington, USA, na nedominantní paži, před a po 3 měsíční léčbě betablokátozem. TK byl monitorován ve dne (6–22 hod) po 20 minutách, v noci (22–6 hod) po 1 hodině. Za doklad přítomnosti hypertenze byly považovány průměrné hodnoty TK ve dne $\geq$ 135/85 mm Hg, v noci $\geq$ 120/75 mm Hg a během 24 hodin $\geq$ 130/80 mm Hg. Odfiltrovány byly hodnoty TK měřené v nemocničním prostředí (30 minut po nasazení a 30 minut před sejmutím přístroje).

PT byl vypočítán ze vzorce:

$$PT = TKs - TKd.$$

SAT ze vzorce:

$$SAT = TKd + (TKs - TKd) \times 3^{-1}.$$

Tab. 3. Srovnání hodnot 24hodinového ambulantního monitorování TK před léčbou a po 3měsíční léčbě betaxolol hydrochloridem.

TK mm Hg TF min ⁻¹	Ø před léčbou $\pm$ SD	Ø po léčbě $\pm$ SD	rozdíl $\pm$ SD	t-test
24h TKs	136,6 $\pm$ 6,7	125,4 $\pm$ 8,9	11,2 $\pm$ 7,9	p < 0,001
24h TKd	89,0 $\pm$ 5,5	78,7 $\pm$ 6,7	10,3 $\pm$ 6,0	p < 0,001
24h SAT	104,5 $\pm$ 5,2	92,1 $\pm$ 11,8	12,4 $\pm$ 11,7	p < 0,001
24h PT	47,6 $\pm$ 6,4	46,7 $\pm$ 7,0	0,9 $\pm$ 4,2	p = 0,263*
24h TF	80,8 $\pm$ 10,5	70,3 $\pm$ 8,6	10,5 $\pm$ 10,2	p < 0,001
D TKs	139,0 $\pm$ 7,1	127,0 $\pm$ 9,2	12,0 $\pm$ 8,5	p < 0,001
D TKd	91,2 $\pm$ 5,4	80,4 $\pm$ 6,6	10,8 $\pm$ 6,3	p < 0,001
D SAT	106,6 $\pm$ 5,3	95,6 $\pm$ 6,5	11,0 $\pm$ 6,6	p < 0,001
D PT	47,8 $\pm$ 6,8	46,6 $\pm$ 7,2	1,2 $\pm$ 4,6	p = 0,158*
D TF	82,9 $\pm$ 11,2	71,5 $\pm$ 9,0	1,4 $\pm$ 11,3	p < 0,001
N TKs	119,3 $\pm$ 7,2	114,3 $\pm$ 10,1	5,0 $\pm$ 9,2	p < 0,007
N TKd	73,8 $\pm$ 7,1	67,8 $\pm$ 7,9	5,9 $\pm$ 7,6	p < 0,001
N SAT	89,0 $\pm$ 6,7	83,2 $\pm$ 7,8	5,8 $\pm$ 7,2	p < 0,001
N PT	45,6 $\pm$ 5,6	46,5 $\pm$ 7,5	0,9 $\pm$ 5,3	p = 0,351*
N TF	66,2 $\pm$ 9,2	62,4 $\pm$ 7,7	3,8 $\pm$ 6,0	p < 0,002

TK – krevní tlak, TF – tepová frekvence, Ø – průměr, SD – směrodatná odchylka, TKs – systolický tlak, TKd – diastolický tlak, D – denní hodnoty (6–22 hodin), N – noční hodnoty (22–6 hodin), 24h – hodnoty za celých 24 hodin, PT – pulzní tlak, SAT – střední arteriální tlak, * – hodnota není statisticky významná, t-test – Studentův t-test, oboustranné rozdělení

Tab. 4. Hodnoty kazuálního TK měřeného sfygmomanometrem před a po 3měsíční léčbě betaxolol hydrochloridem.

TK mm Hg TF min ⁻¹	Ø před léčbou $\pm$ SD	Ø po léčbě $\pm$ SD	rozdíl $\pm$ SD	t-test
TKs	146,0 $\pm$ 10,3	129,3 $\pm$ 7,1	16,7 $\pm$ 9,0	p < 0,001
TKd	97,7 $\pm$ 3,5	86,2 $\pm$ 4,7	11,5 $\pm$ 3,6	p < 0,001
SAT	113,6 $\pm$ 5,2	100,2 $\pm$ 5,1	13,3 $\pm$ 4,5	p < 0,001
PT	48,3 $\pm$ 8,3	43,9 $\pm$ 4,8	4,5 $\pm$ 8,3	p < 0,008
TF	79,7 $\pm$ 6,9	67,5 $\pm$ 5,9	12,2 $\pm$ 5,1	p < 0,001

TK – krevní tlak, TF – tepová frekvence, Ø – průměr, SD – směrodatná odchylka, TKs – systolický tlak, TKd – diastolický tlak, PT – pulzní tlak, SAT – střední arteriální tlak, t-test – Studentův t-test, oboustranné rozdělení

SI byl zjištěn stanovením individuálních průměrných hodinových změn hodnot TK po léčbě (průměrná hodinová hodnota TK před léčbou oproti průměrné hodinové hodnotě TK po léčbě) a průměrná hodnota těchto změn ΔH byla dělena jejich směrodatnou odchylkou $SD_{\Delta H}$ ($SI = \Delta H / SD_{\Delta H}^{-1}$), viz graf [5]. Z dat individuálních pacientů byla získána průměrná hodnota SI se směrodatnou odchyl-

kou (standard deviation – SD) a 95% intervalem spolehlivosti (95% CI).

Statistické zpracování bylo provedeno pomocí programu Excel®, verze 10.0.2701.12, Microsoft Corporation® a Statistica for Windows®, verze 7, série 0704, StatSoft®, Tulsa. Údaje jsou uváděny v průměrných hodnotách $\pm$ SD, srovnání hodnot před léčbou a po léčbě párovým t-Studentovým testem. Za významné byly po-

važovány hodnoty na 1% hladině významnosti.

Od všech vyšetřených byl získán informovaný souhlas ke studii, který byl ve shodě s Helsinskou deklarací [6].

Výsledky

Po 3měsíční léčbě betaxolol hydrochloridem byla zjištěna hodnota SI pro TKs $1,03 \pm 0,65$ (95% CI, 0,80–1,26) a pro TKd $1,27 \pm 0,89$ (95% CI, 0,95–1,59), tab. 2.

Po 3měsíční léčbě betaxolol hydrochloridem při měření AMTK statisticky významně poklesly hodnoty 24h TKs ($-11,2 \pm 7,9$ mm Hg, $p < 0,001$), 24h TKd ($-10,3 \pm 6,0$ mm Hg, $p < 0,001$), 24h SAT ($-12,4 \pm 11,7$ mm Hg, $p < 0,001$), 24h TF ($-10,5 \pm 10,2$ tepů $\cdot$ min $^{-1}$, $p < 0,001$), D TKs ($-12,0 \pm 8,5$ mm Hg, $P < 0,001$), D TKd ($-10,8 \pm 6,3$ mm Hg, $P < 0,001$), D SAT ($-11,0 \pm 6,6$ mm Hg, $p < 0,001$), D TF ($-11,4 \pm 11,3$ tepů $\cdot$ min $^{-1}$, $p < 0,001$), N TKs ($-5,0 \pm 9,2$ mm Hg, $p = 0,007$), N TKd ($-5,9 \pm 7,6$ mm Hg, $p < 0,001$), N SAT ($-5,8 \pm 7,2$ mm Hg, $p < 0,001$), N TF ($-3,8 \pm 6,8$ tepů $\cdot$ min $^{-1}$, $p = 0,002$). Statisticky nevýznamně byly ovlivněny hodnoty 24h PT ($-0,9 \pm 4,2$ mm Hg, $p = 0,263$), D PT ($-1,2 \pm 4,6$ mm Hg, $p = 0,158$) a N PT ($+0,9 \pm 5,3$ mm Hg, $p = 0,351$), tab. 3.

Po 3 měsíční léčbě betaxolol hydrochloridem došlo k statisticky významnému poklesu hodnot kazuálního TK ve všech sledovaných parametrech. TKs ($-16,7 \pm 9,0$ mm Hg, $p < 0,001$), TKd ($-11,5 \pm 3,6$ mm Hg, $p < 0,001$), SAT ($-13,4 \pm 4,5$ mm Hg, $p < 0,001$), PT ($-4,5 \pm 8,3$ mm Hg, $P = 0,008$) a TF ($-12,2 \pm 5,1$ tepů $\cdot$ min $^{-1}$, $p < 0,001$), tab. 4.

Diskuse

Zavedením AMTK do výzkumné a klinické praxe jsme získali mnoho dalších poznatků o charakteru křivek, variabilitě a diurnálním rytmu hodnot TK [7,8]. V posledním desetiletí byla zkoumána účinnost antihypertenzní léčby z hlediska 24hodinové kontroly TK, vlivu léků na variabili-

tu TK a na ovlivnění ranního vzestupu TK. Byly provedeny korelace mezi kazuálními hodnotami TK v ordinaci lékaře a AMTK z hlediska poškození cílových orgánů u hypertenze, kardiovaskulární nemocností a úmrtností. AMTK má jednoznačně lepší předpovědní hodnotu ve všech těchto parametrech [9–11]. Požadavek na dostatečnou 24hodinovou kontrolu TK má tedy při výběru antihypertenzní léčby klíčový význam [2–4]. K hodnocení 24hodinového účinku léčby se používá jednak měření tzv. poměru trough/peak (T/P, zaveden v roce 1988 US Food and Drug Administration). Lék může být podáván 1krát denně, pokud má poměr trough (účinnost na konci dávkovacího období – nejčastěji 24 hodin po podání) k peak (nejvyšší účinek léku po podání, nejčastěji ve 3.–6. hodině po aplikaci) větší než 50–66 % [12]. V našem souboru nemocných bylo dosaženo průměrného poměru T/P po léčbě betaxolol hydrochloridem nad 70 % – pro TKs $72,84 \pm 33,32$ % (95% CI, 60,40 až 85,29 %), pro TKd $71,57 \pm 29,35$ % (95% CI, 60,62–82,53 %). Výsledky jsou předmětem jiného sdělení [13]. Problematika měření a interpretace poměru T/P však není jednoduchá. Je 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 [14,15]. Dalšími limitacemi jsou nenormální rozložení, velká distribuční šíře měření a k hodnocení zaznamenávané pouze 2 ohraničené úseky denních hodnot TK, dobou trough a dobu peak [5]. Problémy s určením správných parametrů měření metodou T/P přivedly italské autory k novému způsobu zjišťování 24hodinové účinnosti antihypertenziv – měření smoothness indexu (SI) [5]. Výhodou SI je to, že vychází ze všech 24hodinových průměrů TK, má menší variabilitu kolísání hodnot a lepší reprodukova-

telnost. Využívá individuální průměrný hodinový pokles hodnot TK po léčbě, který je dělen SD. Tím dojde k „uhlazení“ všech 24hodinových změn TK po léčbě s lepší reprodukovatelností výsledku celku i jednotlivých měřených subjektů než při užití metody T/P (graf). Byla zjištěna dobrá korelace SI se změnami hypertrofie levé komory srdeční u hypertoniků [5]. Lék má dobrou 24hodinovou účinnost pokud je hodnota SI větší než 1. Hodnota SI po léčbě betaxolol hydrochloridem byla v našem souboru pacientů $1,03 \pm 0,65$ (95% CI, 0,80–1,26) pro TKs a $1,27 \pm 0,89$ (95% CI, 0,95 až 1,59) pro TKd. Můžeme tedy říci, že betaxolol hydrochlorid vykazuje 24hodinovou účinnost při dávkování 1krát denně u pacientů s dobrou odpovědí na léčbu při měření TK sfygmomanometrem (pokles o -10 mm Hg TKs a/nebo -5 mm Hg TKd, tzv. responderi). Platí to pro populaci mladších jedinců s průměrným věkem okolo 40 roků se systolicko-diastolickou hypertenzí, ale nelze s určitostí tvrdit totéž o populaci starších pacientů, případně pacientů s izolovanou systolickou hypertenzí. Podobné hodnoty SI zjistili španělští autoři, kteří porovnávali efekt léčby fixní kombinací enalapril 10 mg/nitrendipin 20 mg oproti losartan 50 mg/hydrochlorothiazid 12,5 mg. Oba léky srovnatelně statisticky významně snížily hodnoty TK po léčbě a stejně tak srovnatelné byly hodnoty SI. Kombinace enalapril/nitrendipin měla hodnotu SI pro TKs 1,3, pro TKd 1,1. Kombinace losartan/hydrochlorothiazid měla hodnotu pro TKs 1,0, pro TKd 1,1 [16]. Betaxolol hydrochlorid v monoterapii tedy vykazuje 24hodinovou účinnost srovnatelnou s výše uvedenými kombinacemi léků. I když v celém našem souboru pacientů bylo po léčbě betaxolol hydrochloridem dosaženo průměrné hodnoty SI nad 1,0, je třeba myslet i na individuální variabilitu hodnot SI. Při posuzování individuální hodnoty SI našich hyper-

toniků byla tato nižší než 1,0 u 11 pacientů v hodnotě TKs a u 8 pacientů v hodnotě TKd. U 20–30 % našich nemocných tedy i přes významný pokles TK při měření sfygmomanometrem, byl SI betaxolol hydrochloridu pro 24hodinovou kontrolu TK nedostatečný. Většina z těchto pacientů měla zřejmě výraznější kolísání TK během 24 hodin a větší hodnotu SD. Na druhé straně z 11 pacientů s nižší hodnotou SI při měření TKs, měl po léčbě průměrný 24hodinový TKs nad 135 mm Hg pouze 1 jedinec. V hodnotě TKd pak z 8 pacientů měl taktéž pouze 1 jedinec průměrný 24hodinový TKd nad 85 mm Hg. Naopak u pacientů s dobrou hodnotou SI měli po léčbě průměrný 24hodinový TKs nad 135 mm Hg 2 jedinci a průměrný 24hodinový TKd nad 85 mm Hg 4 jedinci. Při kazuálním měření TK došlo u všech sledovaných k poklesu TKs o 10 mm Hg a/nebo TKd o 5 mm Hg. Kazuální TKs neměli po léčbě pod 140 mm Hg 4 jedinci (jen 1 neměl SI pod 1), TKd pod 90 mm Hg 10 jedinců (jen 2 z nich neměli SI pod 1,0). Betaxolol hydrochlorid tedy měl u některých pacientů dostatečnou 24hodinovou účinnost (dobrou hodnotu SI), i když nebylo dosaženo cílových hodnot TK a naopak. Pro širší klinickou praxi (a pro zjištění, zda je pacient dobře léčen) je jednodušší a vhodnější posuzování nemocných podle dosažených průměrných 24hodinových hodnot TK po léčbě, případně podle domácího měření TK pacientem (ranní hodnoty, hodnoty po užití léku a hodnoty ve večerních hodinách). Tyto údaje jsou klinicky lépe reprodukovatelné a podávají dostatek informací pro úpravu dávkování antihypertenzivních léků (u některých jedinců rozdělení dávky na 2krát denně a/nebo přidání dalšího léku do kombinace). SI a poměr T/P budou vyhrazeny spíše na sledování účinnosti léků v klinických studiích nebo k výzkumným účelům. Na nemocné je třeba pohlížet individuálně a mít na mysli i možné chyby způsobené

bené individuálními okolnostmi měření TK. Všechny subjekty by měly dodržovat stejný denní režim jak při měření před léčbou, tak při kontrolním AMTK (doba spánku, charakter práce a fyzická aktivita). Měli bychom se vyhnout vyšetření v době významně rozdílných venkovních teplot, při závažnějším onemocnění (bolest, stres) a při užívání některých nově nasazených léků (nesteroidní antirevmatika).

Z klinického hlediska je také podstatné dosažení nebo nedosažení cílových hodnot TK v průběhu a na konci dávkovacího období léku. V našem souboru pacientů došlo při léčbě betaxolol hydrochloridem k statisticky významnému snížení hodnot TKs, TKd, SAT, PT a TF při měření sfygmomanometrem (tab. 4). Při AMTK poklesly statisticky významně 24h, denní i noční hodnoty TKs, TKd, SAT a TF. Hodnoty PT nebyly statisticky významně ovlivněny (tab. 3). Nevýznamný pokles PT byl pravděpodobně způsoben spíše diastolickou hypertenzí u mladších jedinců a s tím souvisejícím relativně větším poklesem hodnot TKd oproti TKs, který nevedl k významnému snížení PT. Taktéž hodnoty PT našeho souboru (mladší jedinci) byly před léčbou i po léčbě z hlediska kardiovaskulárního rizika nízké (PT pod 50 mm Hg, za rizikový je považován PT nad 53 mm Hg). Z výsledků je patrné, že betaxolol hydrochlorid statisticky významně snížil hodnoty TK. Léčba z hlediska cílových hodnot TK byla v monoterapii účinná u 59 % nemocných při měření TK sfygmomanometrem (39 vyšetřených, 12 nemělo TK pod 140 a/nebo 90 mm Hg, 4 vysazení pro nežádoucí účinky léčby). Při měření AMTK byla léčba účinná u 64 % pacientů (10 nemělo AMTK pod 135 a/nebo 85 mm Hg, 4 vysazení pro nežádoucí účinky léčby). Pro pokles TF pod 50 tepů · minuta⁻¹ byli vyřazeni 2 pacienti, ostatní nežádoucí účinky (snížení výkonnosti, motání hlavy, bolesti hlavy), zejména v úvodu léčby byly mírné, postup-

ně ustoupily a vedly k vysazení léku jen u 2 nemocných. Účinnost monoterapie je uváděna v rozmezí 30–80 % v závislosti na typu hypertenze, věku pacientů a cílových hodnotách TK [2–4]. V našem případě se jednalo o mladší jedince s mírnou hypertenzí (stupeň I a II), a proto bylo zřejmě dosaženo v poměrně vysokém procentu cílových hodnot TK. Ovlivnění TK bylo patrné zejména v denní době, kdy byly hodnoty TK před léčbou nejvyšší (spíše denní hypertenze u čerstvých hypertoniků). Noční pokles byl nižší, ale statisticky významný. SAT odpovídal poklesu hodnot TKs i TKd a byl ovlivněn u obou skupin nemocných srovnatelně a statisticky významně. V počátcích zvýšení hodnot TK bývá u většiny mladších hypertoniků zvýšena aktivita sympatického nervového systému (katecholaminy) s následným zvýšením tepové frekvence a kontraktility myokardu (zvýšení minutového srdečního výdeje). Betablokátory, ovlivněním β_1 -receptorů, snižují tepovou frekvenci a minutový srdeční výdej. U našich souborů pacientů došlo po léčbě k srovnatelnému, statisticky významnému snížení TF jak v denní, tak v noční době. Denní pokles byl výraznější, což odpovídalo vyšší aktivitě sympatiku ve dne a výhodnému nižšímu poklesu TF v noci. V nočních hodinách jsme nezaznamenali významnou bradykardii (pokles TF pod 45 tepů za minutu).

Závěry

1. Betaxolol hydrochlorid v průměrné dávce 15 mg 1krát denně měl u pacientů s čerstvě zjištěnou hypertenzí po 3 měsíční léčbě hodnoty SI vyšší než 1 jak při měření TKs, tak při měření TKd. Má tedy podle tohoto parametru dostatečnou 24hodinovou účinnost a může být dávkován 1krát denně.
2. Betaxolol hydrochlorid u výše uvedeného souboru pacientů snížil statisticky významně hodnoty TKs, TKd, SAT, PT a TF při měření sfyg-

momanometrem, 24h, D i N TKs, TKd, SAT a TF při měření AMTK.

Práce byla podpořena grantem Ministerstva školství, mládeže a sportu České republiky číslo MSM0021622402.

Literatura

1. Cífková R, Škodová Z, Lánská V et al. Decreased prevalence and improved control of hypertension in the Czech population. *J Hypertens* 2002; 20(Suppl 4): S326.
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560–2572.
3. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011–1053.
4. Cífková R, Horký K, Widimský J sr et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2004. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Vnitř Lék* 2004; 50: 709–722.
5. 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.
6. 41st World Medical Assembly. Declaration of Helsinki: recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. *Bull Pan Am Health Organ* 1990; 24: 606–609.
7. Řiháček I. Dvouleté zkušenosti s 24hodinovým ambulantním monitorováním krevního tlaku, typy křivek u pacientů s čerstvě zjištěnou hypertenzí. *Prakt Lék* 1996; 76: 392–394.
8. Sega R, Corrao G, Bombelli M et al. Blood pressure variability and organ damage in a general population. Results from the PAMELA study. *Hypertension* 2002; 39: 710–714.
9. Pickering TG, James GD. Ambulatory blood pressure and prognosis. *J Hypertens* 1994; 12 (Suppl 8): S29–S34.
10. Mancia G, Frattola A, Groppelli A et al. Blood pressure reduction and end-organ damage in hypertension. *J Hypertens* 1994; 12 (Suppl 8): S35–S42.
11. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure: Current evidence and clinical implications. *Hypertension* 2000; 35: 844–852.
12. 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.
13. Soucek M, Rihacek I, Frana P. A comparison of the trough/peak ratio of cardio-selective beta-blockers in patients with newly diagnosed hypertension. *Blood Press Monit*. 2006; 11(6): 337–42.
14. Morgan T. 24hodinová kontrola krevního tlaku. Její význam, její hodnocení a používání poměru trough/peak. Praha: Servier 1998, 54 s.
15. Meredith PA. Trough/Peak Ratios for Antihypertensive Agents. *Drugs* 1994; 5: 661–666.
16. Sierra A, Gil-Extremuera B, Calvo C et al. Comparison of the antihypertensive effects of the fixed dose combination enalapril 10 mg/nitrendipine 20 mg vs losartan 50 mg/hydrochlorothiazide 12,5 mg, assessed by 24-h ambulatory blood pressure monitoring, in essential hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2004; 18: 215–222.

MUDr. Ivan Řiháček Ph.D.

www.fnusa.cz

e-mail: ivan.rihacek@fnusa.cz

Doručeno do redakce: 28. 7. 2006

Přijato po recenzi: 15. 9. 2006

www.kardiologickeforum.cz