

Diurnální variabilita krevního tlaku u pacientů s hypertenzí a revmatoidní artritidou

I. Řiháček, P. Fráňa, M. Souček, M. Plachý, B. Kianička

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

Souhrn: *Úvod:* Revmatoidní artritida má vyšší prevalenci hypertenze a zvýšené riziko kardiovaskulární nemoci a úmrtnosti. *Cíl:* Zjistit hodnoty klinického tlaku a 24hodinového ambulantního tlaku u pacientů s revmatoidní artritidou a hypertenzí. Stanovit diurnální variabilitu hodnot krevního tlaku v závislosti na chronické léčbě kortikosteroidy, nesteroidními antirevmatiky a metotrexátem. *Soubor:* 60 pacientů s klinicky stabilní revmatoidní artritidou a léčenou nebo nově diagnostikovanou neléčenou hypertenzí. 15 mužů a 45 žen, průměrný věk $58 \pm 11,3$ roku. *Výsledky:* Průměrný klinický systolický tlak $139,0 \pm 14,7$ mm Hg, diastolický tlak $85,7 \pm 6,5$ mm Hg a klinická tepová frekvence $74,9 \pm 7,3$ pulsů.min⁻¹. Průměrný 24hodinový systolický tlak $127,7 \pm 12,6$ mm Hg, diastolický tlak $77,7 \pm 7,4$ mm Hg a tepová frekvence $73,9 \pm 8,7$ pulsů.min⁻¹. Průměrný klinický pulzní tlak $54,7 \pm 15,6$ mm Hg, průměrný 24hodinový pulzní tlak $50,1 \pm 11,6$ mm Hg. Počet systolických dippers 28 (47%), nondippers 17 (28%), excesivních dippers 11 (18%) a risers 4 (7%), diastolických dippers 27 (45%), nondippers 9 (15%), excesivních dippers 22 (37%) a risers 2 (3%). Pacienti léčení prednisonem a nesteroidními antirevmatiky byli nondippers stejně v 34% v hodnotě systolického tlaku a v 19%, resp. 20% v hodnotě diastolického tlaku, excesivními dippers v 22%, resp. 20% pro hodnoty systolického tlaku a 37%, resp. 38% pro hodnoty diastolického tlaku. Při léčbě metotrexátem bylo nondippers 22% v hodnotě systolického tlaku a 8% v hodnotě diastolického tlaku, excesivních dippers 28% v hodnotě systolického tlaku, 47% v hodnotě diastolického tlaku. *Závěry:* Pacienti s revmatoidní artritidou a hypertenzí mají mírně vyšší hodnoty pulzního tlaku (55 mm Hg při kazuálním měření, 50 mm Hg při 24hodinovém monitorování), než je stanovená arbitrární hranice v populaci, vyšší výskyt nondippers (34%) v hodnotě systolického tlaku při léčbě kortikoidy a nesteroidními antirevmatiky, vyšší počet excesivních dippers v hodnotě diastolického tlaku při léčbě metotrexátem (47%), prednisonem (37%) a nesteroidními antirevmatiky (38%).

Klíčová slova: hypertenze – revmatoidní artritida – 24hodinové ambulantní monitorování tlaku – cirkadiánní rytmus hodnot krevního tlaku – kardiovaskulární riziko

The diurnal variability of blood pressure in patients with hypertension and rheumatoid arthritis

Summary: *Background:* The patients with rheumatoid arthritis have high prevalence of hypertension and increased risk of cardiovascular morbidity and mortality. *Objective:* To determine the level of clinical blood pressure (BP) and 24h ambulatory BP in patients with rheumatoid arthritis and hypertension. Analyze the diurnal variability of BP depending on chronic treatment with prednisone, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and methotrexate. *Group of patients:* 60 patients with clinically stable rheumatoid arthritis and treated or newly diagnosed hypertension. 15 male and 45 female, mean age 58 ± 11.3 years. *Results:* Mean clinical systolic BP 139.0 ± 14.7 mm Hg, diastolic BP 85.7 ± 6.5 mm Hg and heart rate 74.9 ± 7.3 beat.min⁻¹. Mean 24h systolic BP 127.7 ± 12.6 mm Hg, diastolic BP 77.7 ± 7.4 mm Hg and heart rate 73.9 ± 8.7 beat.min⁻¹. Mean clinical pulse pressure 54.7 ± 15.6 mm Hg, mean 24h pulse pressure 50.1 ± 11.6 mm Hg. In the whole group of patients the number of systolic dippers was 28 (47%), nondippers 17 (28%), excessive dippers 11 (18%) and risers 4 (7%), diastolic dippers 27 (45%), nondippers 9 (15%), excessive dippers 22 (37%) and risers 2 (3%). The patients treated with prednisone and nonsteroidal anti-inflammatory drugs were nondippers in 34% both for systolic BP, in 19% and 20% respectively for diastolic BP. They were excessive dippers for systolic BP in 22% and 20% respectively, for diastolic BP in 37% and 38% respectively. In the course of the treatment with methotrexate were 22% patients nondippers for systolic BP and 8% for diastolic BP, 28% was excessive dippers for systolic BP, 47% for diastolic BP. *Conclusion:* Patients with rheumatoid arthritis and hypertension have a slightly increased pulse pressure (55 mm Hg for clinical BP and 50 mm Hg for 24h ambulatory BP) in comparison to arbitrary limits in generally population. Patients treated with prednisone and nonsteroidal anti-inflammatory drugs were more often nondippers (34%) in systolic BP than hypertensive control. The patients treated with methotrexate (47%), prednisone (37%) and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (38%) were more often excessive dippers in diastolic BP than hypertensive control.

Key words: hypertension – rheumatoid arthritis – 24h ambulatory blood pressure monitoring – diurnal variability of blood pressure – cardiovascular risk

Úvod

Revmatoidní artritida (RA) je chronické zánětlivé onemocnění, které postihuje asi 1% populace. Častěji postihuje ženy v poměru 2–3 : 1 k mužům. Pacienti s RA mají oproti běžné po-

pulaci zvýšené riziko kardiovaskulární nemoci a úmrtnosti, která je způsobena především předčasnou aterosklerózou věnitých a mozkových tepen. Např. ženy s RA mají 2krát vyšší riziko infarktu myokardu než ženy bez

tohoto onemocnění [1]. Hypertenze je jedním z hlavních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění (KVO) [2]. Pacienti s RA mají vyšší prevalenci hypertenze než běžná populace. Hypertenze společně s meta-

Tab. 1. Charakteristika souboru pacientů.

celkem	N = 60
muži	N = 15
ženy	N = 45
průměrný věk (roky ± SO)	58 ± 11,3
body mass index (kg. m ⁻² ± SO)	26,8 ± 5,0
stadium revmatoidní artritidy* ± SO	2,6 ± 0,7

*podle Steinbrockera, SO – standardní odchylka

bolickými, zánětlivými a imunologickými změnami a poruchou endoteliální funkce může hrát významnou roli v patogenezi předčasné aterosklerózy u nemocných s RA [3].

Cíle práce

Zjistit hodnoty klinického tlaku (TK) a 24hodinového ambulantního tlaku (AMTK) u pacientů s revmatoidní artritidou a hypertenzí a stanovit diurnální variabilitu hodnot TK v závislosti na chronické léčbě kortikosteroidy a nesteroidními antirevmatiky.

Soubor pacientů a metoda

60 pacientů s klinicky stabilní RA a léčenou nebo nově diagnostikovanou neléčenou hypertenzí. 15 mužů a 45 žen, průměrný věk 58 ± 11,3 roku. Průměrné stadium RA bylo 2,6 ± 0,7 klasifikováno podle Steinbrockera [4] (tab. 1). Kauzální TK byl měřen kalibrovaným rtuťovým sfygmomanometrem, auskultační metodou podle kritérií Evropské společnosti pro hypertenzi: vsedě, po 10 min klidu, na paži s vyšší hodnotou TK, Korotkovova fáze I pro systolický TK (STK) a V pro diastolický TK (DTK). K analýze byl použit průměr dvou měření. Hodnoty jsou udávány jako průměr měření ± směrodatná odchylka (SO).

AMTK byl měřen automatickým přístrojem SpaceLab 90207, Redmont, Washington, USA, na nedominantní paži. TK byl monitorován ve dne (6–22 hod) po 15 min, v noci (22–6 hod) po 30 min. Za hypertenzní byly považovány průměrné hodnoty TK ve dne ≥ 135/85 mm Hg, v noci ≥ 120/75 mm Hg a během 24 hod ≥ 130/80 mm Hg. Odfiltrovány byly hodnoty TK měřené v nemocničním prostředí (30 min po nasazení a 30 min před sejmutím přístroje). Všichni pacienti zaznamenávali denní aktivitu (činnost během dne, odpočinek, čas ulehnutí ke spánku, kvalitu spánku, noční probuzení a čas ranního vstávání). Pulzní tlak (PTK) byl vypočítán ze vzorce PTK = STK – DTK. Hypertenzní jedinci byli rozděleni podle diurnální variability hodnot TK do 4 skupin, dippers (D), nondippers (ND), excesivní dippers (ED) a risers (R) podle přítomnosti poklesu TK ve spánku oproti době bdění o 10–20% (D), nad 20% (ED), 0–10% (ND) a zvýšení TK ve spánku (R). Doba bdění a spánku byla hodnocena dle záznamu o době usínání a ranního vstávání. Od všech vyšetřených byl získán informovaný souhlas ke studii, který byl ve shodě s Helsinskou dekla-

rací [5]. Soubor pacientů byl součástí grantového projektu zabývajícího se polymorfizmem genů u nemocných s RA a vlivem těchto genů na progresi základního onemocnění [6,7].

Výsledky

Průměrný klinický STK byl 139,0 ± 14,7 mm Hg, DTK 85,7 ± 6,5 mm Hg a klinická tepová frekvence (TF) 74,9 ± 7,3 pulsů.min⁻¹. Průměrný 24hodinový ambulantní STK byl 127,7 ± 12,6 mm Hg, DTK 77,7 ± 7,4 mm Hg a TF 73,9 ± 8,7 pulsů.min⁻¹. Průměrný bdělý STK byl 132,4 ± 13,4 mm Hg, DTK 80,5 ± 7,4 mm Hg a TF 76,9 ± 9,8 pulsů.min⁻¹. Průměrný STK ve spánku byl 115,3 ± 13,1 mm Hg, DTK 68,0 ± 9,3 mm Hg a TF 66,4 ± 7,4 pulsů.min⁻¹ (tab. 2).

Průměrný klinický PTK byl 54,7 ± 15,6 mm Hg, průměrný 24hodinový ambulantní PTK 50,1 ± 11,6 mm Hg, průměrný bdělý PTK 50,9 ± 11,6 mm Hg a průměrný PTK ve spánku 47,3 ± 10,3 mm Hg (tab. 3).

Počet systolických dippers byl 28 (47%), nondippers 17 (28%), excesivních dippers 11 (18%) a risers 4 (7%), diastolických dippers 27 (45%), nondippers 9 (15%), excesivních dippers 22 (37%) a risers 2 (3%) (tab. 4).

Vliv kortikoidů, nesteroidních antirevmatik, metotrexátu a léčby hypertenze na sledované parametry dippingu jsou uvedeny v tab. 5.

Podíl zastoupení jednotlivých tříd léků u pacientů s léčenou hypertenzí je uveden v tab. 6.

Diskuze

Prevalence hypertenze je u pacientů s revmatoidní artritidou vysoká. Pa-

Tab. 2. Průměrné hodnoty krevního tlaku.

TK mm Hg	Systolický TK ± SO	Diastolický TK ± SO	TF (min ⁻¹) ± SO
kazuální	139,0 ± 14,7	85,7 ± 6,5	74,9 ± 7,3
24hod	127,7 ± 12,6	77,7 ± 7,4	73,9 ± 8,7
bdění	132,4 ± 13,4	80,5 ± 7,4	76,9 ± 9,8
spánek	115,3 ± 13,1	68,0 ± 9,3	66,4 ± 7,4

SO – standardní odchylka, TK – krevní tlak, TF – tepová frekvence

noulas et al vyšetřili 400 pacientů s RA a prevalence hypertenze v tomto souboru byla 70,5 % (282 jedinců). Z těchto nemocných o hypertenzi vědělo a bylo léčeno 60 %, 40 % nebylo diagnostikováno a jen 22 % mělo optimálně kontrolovaný TK. Průměrný věk souboru byl 63 roků. Multivariační regresi analýzou zjistili, že hypertenze měla pozitivní korelaci s věkem (1,054, $P = 0,001$), body mass indexem (1,06, $P = 0,038$) a s užíváním kortikoidů (2,39, $P = 0,045$) [3]. Prevalence hypertenze v běžné bělošské populaci je ve věku 60 roků v rozmezí 40–60 % [8]. Pacienti s RA tedy mají prevalenci hy-

Tab. 3. Průměrné hodnoty pulzního krevního tlaku.

kazuální PTK $\pm$ SO	54,7 $\pm$ 15,6 mm Hg
24hod PTK $\pm$ SO	50,1 $\pm$ 11,1 mm Hg
PTK v době bdění $\pm$ SO	50,9 $\pm$ 11,6 mm Hg
PTK v době spánku $\pm$ SO	47,3 $\pm$ 10,3 mm Hg
SO – standardní odchylka, PTK – pulzní tlak	

pertenze o 10–20 % vyšší než běžná populace. Proč je prevalence hypertenze tak vysoká, není jednoznačně odpovězeno, podílí se zde zřejmě řada faktorů. Vysoká zánětlivá aktivita se změnou imunologických parametrů, které vedou k endoteliální dysfunkci a pře-

vaze vazokonstrikčních látek. Léková polypragmatie a zejména užívání nesteroidních antirevmatik (NSAID) a kortikoidů může zvyšovat TK. Bolest a snížená pohybová aktivita přispívají k obezitě, zvýšené aktivaci sympatiku a k hypertenzi. Současně se hypertenze

Tab. 4. Charakteristika dippingu u pacientů s revmatoidní artritidou.

Charakteristika	STK počet (%)	DTK počet (%)	Celkem
dippers	28 (47%)	27 (45%)	STK 39 (65%) dippers*
excesivní dippers	11 (18%)	22 (37%)	DTK 49 (82%)
nondippers	17 (28%)	9 (15%)	STK 21 (35%) nondippers*
risers	4 (7%)	2 (3%)	DTK 11 (18%)

Dippers – 10–20% pokles TK ve spánku, excesivní dippers – více než 20% pokles TK ve spánku, nondippers – 0–10% pokles TK ve spánku, risers – zvýšení TK ve spánku oproti bdění, *celkem dippers/nondippers – $\geq 10\%$ pokles TK ve spánku / $< 10\%$ pokles, nebo vzestup TK ve spánku, STK – systolický tlak, DTK – diastolický tlak

Tab. 5. Vliv kortikoidů, nesteroidních antirevmatik, metotrexátu a léčby hypertenze na sledované parametry dippingu.

Celkem N = 60	STK dipper	STK exdipper	STK ndipper	STK riser	DTK dipper	DTK exdipper	DTK ndipper	DTK riser
prednison N = 41	18 (44%) celkem 27 (66%)	9 (22%)	12 (29%) celkem 14 (34%)	2 (5%)	18 (44%) celkem 33 (81%)	15 (37%)	7 (17%) celkem 8 (19%)	1 (2%)
NSAID N = 50	23 (46%) celkem 33 (66%)	10 (20%)	14 (28%) celkem 17 (34%)	3 (6%)	21 (42%) celkem 40 (80%)	19 (38%)	8 (16%) celkem 10 (20%)	2 (4%)
metotrexát N = 36	18 (50%) celkem 28 (78%)	10 (28%)	7 (20%) celkem 8 (22%)	1 (2%)	16 (45%) celkem 33 (92%)	17 (47%)	3 (8%) celkem 3 (8%)	0 (0%)
léčená hypertenze N = 40	16 (40%) celkem 22 (55%)	6 (15%)	14 (35%) celkem 18 (45%)	4 (10%)	20 (50%) celkem 26 (65%)	6 (15%)	12 (30%) celkem 14 (35%)	2 (5%)

STK – systolický tlak, DTK – diastolický tlak, exdipper – excesivní dippers, ndipper – nondippers, NSAID – nesteroidní antirevmatika

Tab. 6. Zastoupení jednotlivých tříd antihypertenziv v léčbě hypertenze v našem souboru.

Léčená hypertenze	Celkem N = 40	1 lék N = 14	2 léky N = 16	3 léky N = 7	4 léky N = 2	5 léků N = 1
beta-blokátory	27 (68%)	4 (30%)	13 (81%)	7 (100%)	2 (100%)	1 (100%)
diuretika	14 (35%)	2 (14%)	5 (31%)	4 (57%)	2 (100%)	1 (100%)
Ca blokátory	15 (38%)	2 (14%)	6 (38%)	4 (57%)	2 (100%)	1 (100%)
ACE inhibitory	18 (45%)	3 (21%)	7 (44%)	6 (86%)	1 (50%)	1 (100%)
sartany	5 (13%)	3 (21%)	1 (6%)	0	1 (50%)	0
rilmenidin	1 (2,5%)	0	0	0	0	1 (100%)

může podílet na zvýšené kardiovaskulární nemoci a úmrtnosti u pacientů s RA. Kardiovaskulární příhody se u nemocných s RA objevují o dekádu dříve než v běžné populaci, podobně jako u diabetiků. Na zvýšeném riziku se nepodílí pouze hypertenze, ale i výše uvedená porucha endoteliální funkce s předčasnou aterosklerózou (vysoké hodnoty C reaktivního proteinu a interleukinu 6 mají pozitivní korelaci s KVO u RA) a další tradiční (hyperlipoproteinémie, kouření, cukrovka) a netradiční rizikové faktory (abnormální revaskularizační funkce endoteliální progenitorové buňky u poškozených periferních cév, genetický polymorfismus, zvýšené hodnoty lipoproteinu A, snížené hodnoty vysoké hustoty lipoproteinů, porucha poddajnosti tepenné stěny ve srovnání se stejně starými zdravými jedinci) [1].

V naší práci jsme se soustředili na charakter hypertenze u pacientů s RA, a to zejména na parametry, které mohou zvyšovat kardiovaskulární riziko. Je známo, že nemocní s RA mají riziko předčasné aterosklerózy, které je způsobeno zřejmě poruchou endotelové funkce, ale může se podílet i metabolická porucha, zvýšená aktivace sympatiku a porucha diurnálního rytmu hodnot TK. Chronická léčba nesteroidními antirevmatiky a kortikoidy může u citlivých jedinců vést k sekundární hypertenzi a k případné poruše diurnálního rytmu. Porucha endotelové funkce a počínající aterosklerotické změny vedoucí k rigiditě stěny elastických tepen zvyšují rychlost šíření pulzní vlny a hodnoty centrálního aortálního tlaku, naopak klesá hodnota DTK s extrémním nočním dippingem. Toto platí i v běžné populaci u starších, normotenzních jedinců s počínající poruchou endotelové funkce, jak prokázali Hamada et al [9]. Zvyšuje se hodnota STK, PTK, a tím i celkové kardiovaskulární riziko. V našem souboru pacientů průměrného věku 58 roků byly hodnoty PTK při měření sfygmomanometrem 55 mm Hg a při měření AMTK 50 mm Hg. Normální hodnoty PTK

pro tuto věkovou kategorii nejsou stanoveny, nicméně za normální jsou považovány hodnoty ≤ 50 mm Hg při měření sfygmomanometrem a ≤ 45 mm při 24hod AMTK. V literatuře se podobným souborem zabývali Pierdomenico et al, kteří vyšetřili 742 pacientů (bez diagnózy RA), průměrného věku 59 roků, 45 % mužů, všichni byli léčeni hypertonici a měli průměrný kazuální PTK 56 mm Hg (139/85 mm Hg) a denní PTK při AMTK 52 mm Hg (131/79 mm Hg) [10]. Dle tohoto srovnání (i když v našem souboru byla řada čerstvě diagnostikovaných a neléčených hypertoniců) se zdá být u našich revmatologických pacientů jen mírně zvýšená hodnota PTK.

Zaměřili jsme se také na zjištění počtu dippers, nondippers, excesivních dippers a risers (definice viz výše) v našem souboru, a to bez i v závislosti na užívání specifické medikace pro RA. Jedinci s poklesem TK během spánku o 10–20 % oproti bdění (dippers) mají nejnižší kardiovaskulární riziko. V ostatních případech (nondippers, pokles TK o méně než 10 % v době spánku, excesivní dippers, pokles TK o více než 20 % v době spánku a risers, zvýšení TK v době spánku oproti bdění) se kardiovaskulární riziko významně zvyšuje. Nondippers jsou častěji hypertonici než normotonici, nemocní s některými formami sekundární hypertenze (možný vliv NSAID a kortikoidů u pacientů s RA) a jedinci s onemocněním ledvin. U hypertenzních pacientů se nondipping vyskytuje ve 20–30 %, častěji v hodnotě STK [11]. Excesivní dipping je méně častý (okolo 10–15 %, více v hodnotě DTK). Excesivními dippers bývají starší osoby s poruchou endotelové funkce, s aterosklerózou a se sníženou poddajností velkých tepen (možný vliv imunologických, zánětlivých a metabolických změn u RA). Mají vyšší riziko lakunárních cévních mozkových příhod a tiché srdeční ischemie [11]. Risers mají nejvyšší riziko kardiovaskulárních komplikací, většinou se jedná o nemocné s poruchou autonomního nervového systému (diabetici, neurolo-

gická onemocnění). V populaci hypertenzních pacientů se vyskytují v 6–10 %, u normotoniců ve 3–5 % [12]. Bohužel reprodukovatelnost diurnálních hodnot TK je poměrně malá, při opakovaných měřeních 25–32 % pacientů mění stav dippingu (dippers v nondippers a naopak) [13]. Když jsme náš soubor rozdělili pouze na dippers (pacienti s ≥ 10 % poklesem TK v době spánku, součet výše definovaných souborů dippers a excesivních dippers, kteří jsou většinou v literatuře hodnoceni společně) a nondippers (zahrnovali společně výše definované nondippers a risers), zjistili jsme v hodnotě STK 65 % dippers a 35 % nondippers. Pokud tyto počty porovnáme s literárními údaji, byl počet nondippers nad horní hranici udávaných literárních údajů u hypertoniců bez RA (do 30 %). V hodnotě DTK bylo 82 % dippers a 18 % nondippers. Tyto hodnoty oproti běžné hypertenzní populaci nevykazovaly rozdíl [11] (tab. 4). Při podrobnějším rozboru byl počet čistých dippers 47 % pro STK a 45 % pro DTK, excesivních dippers 18 % pro STK a 37 % pro DTK. Oproti literárním údajům jsme zaznamenali vyšší počet excesivních dippers, a to v obou hodnotách TK. Zejména počet excesivních dippers u DTK byl výrazně vyšší (37 % oproti běžné udávaným 10–15 %) [11]. Excesivní dipping ve spánku může u těchto pacientů souviset s výraznější aktivací sympatického nervového systému v době bdění, může souviset s endoteliálními a imunologickými změnami vedoucími k předčasné ateroskleróze, jak bylo uvedeno výše. Z hlediska hemodynamického se může podílet na vyšší kardiovaskulární morbiditě a mortalitě (epizody koronární ischemie v době spánku, vyšší riziko arytmií, noční ortostatické hypotenze s pády, mozková ischemie s amentními stavy a vyšší riziko cévních mozkových příhod, zejména lakunárních) (tab. 4). Počet čistých nondippers a risers se nelišil od běžné hypertenzní populace.

Zkoumali jsme také diurnální rytmus TK u pacientů s čerstvě zjištěnou a ne-

léčenou hypertenzí a u pacientů s již dříve diagnostikovanou a léčenou hypertenzí. Hypertenzní jedinci vykazovali vyšší počet systolických a diastolických nondippers a vyšší počet systolických risers. Na druhou stranu byl méně vyjádřen diastolický excesivní dipping. Excesivní dippers tedy byli spíše jedinci s čerstvě zjištěnou, neléčenou hypertenzí (tab. 5).

Zabývali jsme se také vlivem specifické léčby RA na diurnální hodnoty TK. Většina našich pacientů užívala NSAID ($n = 50$), kortikoidy ($n = 41$) (průměrná dávka prednisonu byla pod 7,5 mg/den, u všech jedinců pod 10 mg/den) a metotrexát ($n = 36$). Celkem 12 nemocných užívalo biologickou léčbu a 4 nemocní byly v minulosti nebo současně léčeny zlatem. Je známo, že NSAID mohou u citlivých jedinců zvyšovat hodnoty TK. Patofyziologickým mechanismem je zřejmě pokles hladin vazodilatačních prostaglandinů v ledvinách, s tím související vazokonstrikce a zvýšená retence sodíku (a vody) v extracelulární tekutině. Hypertenze bývá spíše objemového charakteru s menší antihypertenzní účinností inhibitorů angiotenzin konvertázy (ACEI). Morrison et al provedli analýzu studií zabývajících se vlivem dlouhodobého užívání NSAID na hodnoty TK a hypertenzi. Zjistili, že ibuprofen zvyšuje STK průměrně o 3,54 mm Hg, DTK o 1,16 mm Hg, indometacin STK o 2,9 mm Hg a DTK o 1,58 mm Hg, oba statisticky významně. Diclofenac TK statisticky významně neovlivňoval, stejně tak naproxen, sulindac a nabumeton, zde však chyběly relevantní data. Při srovnání s placebem relativní riziko hypertenze při léčbě ibuprofenem bylo 2,85, významně statisticky zvýšeno [14]. Panoulas et al ve svém druhém článku hodnotili vliv dlouhodobé léčby kortikoidy v nízké (do 7,5 mg prednisonu denně) a střední dávce (nad 7,5 mg prednisonu denně) na prevalenci a riziko vzniku hypertenze u RA. Zjistili, že dlouhodobé podávání střední dávky kortikoidů zvyšuje prevalenci hypertenze u RA (84,7%

oproti 70,7% při nízké dávce a 67,3% bez léčby kortikoidy). Riziko hypertenze bylo u dlouhodobé léčby středními dávkami kortikoidů 2,57krát vyšší než u nemocných, kteří kortikoidy neužívali. Je tedy jasně patrné, že léčba NSAID a kortikoidy zvyšuje riziko hypertenze a s ní související riziko KVO. V našem souboru byla RA klinicky stabilní, žádný pacient neužíval dávku kortikoidů vyšší než 10 mg/den, průměrná dávka byla pod 7,5 mg denně.

Zvýšení rizika KVO může být způsobeno také poruchou diurnálního rytmu TK. Proto jsme se zaměřili na vliv jednotlivých léků na diurnální rytmus. Při léčbě nesteroidními antirevmatiky a prednisonem jsme zjistili mírně vyšší procento nondippers (34%) a excesivních dippers (20% a 22%) v hodnotě STK a výrazně vyšší procento excesivních dippers (38% a 37%) v hodnotě DTK. Při léčbě metotrexátem jsme zaznamenali nižší počet nondippers a risers, a to při hodnocení STK i DTK, nicméně bylo vyšší procento excesivních dippers, a to zejména při hodnocení DTK (tab. 5). Výsledky na jedné straně ukazují nižší riziko vzniku nondippingu a nočního zvýšení TK u pacientů léčených metotrexátem oproti prednisonu a NSAID, na druhé straně je větší procento excesivních dippers, což riziko KVO opět zvyšuje. V literatuře je známo, že některé NSAID zvyšují riziko infarktu myokardu. Toto riziko je největší do 2 měsíců po vysazení této medikace (většina pacientů navíc neužívá v kombinaci aspirin pro riziko krvácení do gastrointestinálního traktu). Objevuje se vyšší výskyt srdečního selhání. Na druhé straně svým protizánětlivým působením snižují riziko endoteliální dysfunkce. Kortikoidy svým protizánětlivým účinkem riziko KVO spíše snižují, na druhé straně mají vyšší riziko vývoje metabolického syndromu, karotických ateromatózních plátů a proaterogenního lipidového profilu. Metotrexát, zejména v nízkých dávkách, dle metaanalýz klinických studií riziko KVO snižuje, zejména pokud je podáván v kombinaci s kyselinou lis-

tovou (snižuje homocystein). Podobně jako metotrexát jsou na tom i další léky modifikující průběh onemocnění, tzv. DMARD [15]. Bylo prokázáno, že snižují riziko hospitalizace pro srdeční selhání [1].

Takže pokud lze shrnout, zatím nemáme jednoznačné údaje o protektivním či negativním kardiovaskulárním vlivu NSAID a kortikoidů, metotrexát riziko KVO snižuje. Protože však u RA je celkově riziko KVO vyšší, podílí se na něm jistě řada dalších obvyklých a neobvyklých rizikových faktorů včetně hypertenze, která má vysokou prevalenci. Jedním z těchto faktorů může být i diurnální rytmus hodnot TK.

Průměrný počet léků užívaných v terapii hypertenze byl v našem souboru 2,0. Největší zastoupení měly beta-blokátory. Většina pacientů byla léčena monoterapií nebo dvojkombinací (tab. 6).

Závěry

Pacienti s RA v našem souboru s čerstvě zjištěnou neléčenou nebo dříve diagnostikovanou léčenou hypertenzí, průměrného věku 58 roků mají mírně vyšší hodnoty PTK (55 mm Hg při kazuálním měření, 50 mm Hg při AMTK) oproti arbitrárně stanoveným normám.

Zjistili jsme vyšší výskyt nondippers (35%) v hodnotě STK oproti běžně udávaným literárním údajům, a to v celém souboru a zejména u podskupiny nemocných s léčenou hypertenzí (45%), kteří měli také významně vyšší procento jedinců se zvýšením TK v nočních hodinách (10%).

Procento nondippers v hodnotě STK bylo vyšší i u pacientů léčených kortikoidy a NSAID (pro obě skupiny 34%). Nondipping může vedle hypertenze zvyšovat ještě více riziko KVO. Zaznamenali jsme vyšší počet excesivních dippers v hodnotě DTK, a to jak v celém souboru (37%), tak zejména u pacientů léčených metotrexátem (47%), prednisonem (37%) a NSAID (38%). Excesivní dipping může vedle hypertenze zvyšovat rovněž riziko KVO.

Při hodnocení dippingu si však musíme být vědomi významné variability hodnot při opakovaném měření, což snižuje reprodukovatelnost naší práce.

Práce byla podporována grantem Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy ČR číslo MSM0021622402.

Literatura

1. Kaplan MJ. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 289–297.
2. Widimský J, Cífková R, Špinar J et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2007. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Vnitř Lék* 2008; 54: 101–118.
3. Panoulas VF, Douglas KM, Milionis HJ et al. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1477–1482.
4. Trnavský K. Léčebná péče v revmatologii. Praha: Grada-Avicenum 1993.
5. 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.
6. Nemec P, Pavkova-Goldbergova M, Gatterova J et al. Association of the 5A/6A promoter polymorphism of the MMP-3 gene with the radiographic progression of rheumatoid arthritis. *Ann NY Acad Sci* 2007; 1110: 166–176.
7. Nemec P, Pavkova-Goldbergova M, Stouracova M et al. Polymorphism in the tumor necrosis factor-alpha gene promoter is associated with severity of rheumatoid arthritis in the Czech population. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 59–65.
8. Widimský J a kol. *Hypertenze*. Praha: Triton 2008.
9. Hamada T, Murata T, Narita K et al. The clinical significance of abnormal diurnal blood pressure variation in healthy late middle-aged and older adults. *Blood Press* 2008; 17: 134–140.
10. Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A et al. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant and true resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2005; 18: 1422–1428.
11. Peixoto AJ, White WB. Circadian blood pressure: clinical implications based on the pathophysiology of its variability. *Kidney Int* 2007; 71: 855–860.
12. Staessen JA, Bieniaszewski L, O'Brien E et al. Nocturnal blood pressure fall on ambulatory monitoring in a large international database. The “Ad Hoc” Working Group. *Hypertension* 1997; 29: 30–39.
13. 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. *J Hum Hypertens* 2004; 18: 503–509.
14. Morrison A, Ramey DR, van Adelsberg J et al. Systematic review of trials of the effect of continued use of oral non-selective NSAIDs on blood pressure and hypertension. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 2395–2404.
15. Bečvář R, Vencovský J, Němec P et al. Doporučení České revmatologické společnosti pro léčbu revmatoidní artritidy. Účinnost a strategie léčby. *Vnitř Lék* 2008; 54: 84–99.

as. MUDr. Ivan Řiháček, Ph.D.
www.fnusa.cz
e-mail: ivan.rihacek@fnusa.cz

Doručeno do redakce: 12. 11. 2008
Přijato po recenzi: 3. 12. 2008

www.kardiologickarevue.cz