

Normalizovaný smoothness index a parametrický populační RDH index losartanu u pacientů s čerstvě zjištěnou hypertenzí a metabolickým syndromem

I. Řiháček¹, P. Fráňa¹, D. Schwarz², M. Plachý¹, M. Souček¹

¹ II. interní klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

² Institut biostatistiky a analýz Lékařské fakulty MU Brno, přednosta doc. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D.

Souhrn: Úvod: Ambulantní monitorování krevního tlaku umožňuje posoudit 24hodinovou účinnost 1krát denně podávaných léků. Cíl práce: Zjistit 24hodinovou účinnost losartanu u pacientů s čerstvě zjištěnou hypertenzí a metabolickým syndromem stanovením populačního RDH indexu a normalizovaného smoothness indexu. Soubor a metoda: 27 čerstvě zjištěných hyperteniků s metabolickým syndromem, dostatečně odpovídajících na léčbu krevního tlaku losartanem při měření sfygmomanometrem. 18 mužů, 9 žen, průměrný věk 48 roků, body mass index $32,6 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$, před léčbou a po 1 roce léčby losartanem v průměrné dávce 69 mg 1krát denně. Měření krevního tlaku sfygmomanometrem a 24hodinovým ambulantním monitorováním (SpaceLabs 90207) podle kritérií Evropské společnosti pro hypertenzi. Hypertenze definována jako hodnota krevního tlaku sfygmomanometrem ≥ 130 a/nebo 85 mm Hg. Splnění alespoň 3 kritérií metabolického syndromu podle definice The Adult Treatment Panel III. Výsledky: Hodnota populačního normalizovaného smoothness indexu losartanu pro systolický tlak ($\pm$ střední chyba průměru) $1,10 \pm 0,13$, pro diastolický tlak $0,81 \pm 0,11$, pro střední arteriální tlak $1,00 \pm 0,14$. Hodnota parametrického populačního RDH indexu pro systolický tlak (24, 24, 0), pro diastolický tlak (24, 24, 0). Závěr: Losartan v průměrné dávce 69 mg 1krát denně, u pacientů s čerstvě zjištěnou hypertenzí a metabolickým syndromem, odpovídajících na léčbu při měření tlaku sfygmomanometrem, prokázal dostatečnou 24hodinovou účinnost při hodnocení parametrického populačního RDH indexu v hodnotě systolického i diastolického tlaku, při hodnocení normalizovaného smoothness indexu v hodnotě systolického tlaku a středního arteriálního tlaku.

Klíčová slova: hypertenze – metabolický syndrom – normalizovaný smoothness index – RDH index – losartan

The normalized smoothness index and parametric population RDH index of losartan in patients with newly diagnosed hypertension and metabolic syndrome

Summary: Introduction: Ambulatory blood pressure monitoring provides an opportunity to evaluate 24-hour efficacy of once daily preparations. Aims of the study: To evaluate 24-hour efficacy of losartan in patients with newly diagnosed hypertension and metabolic syndrome using the parametric population RDH index and normalized smoothness index. Patient sample and methodology: Twenty seven patients with newly diagnosed hypertension and with metabolic syndrome, sufficiently responding to blood pressure therapy with losartan, assessed using sphygmomanometer. 18 men, 9 women, mean age of 48 years, body mass index of $32.6 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$, before and after 1 year of therapy with losartan in the mean dose of 69 mg once a day. Blood pressure measured with sphygmomanometer and 24-hour ambulatory monitoring (SpaceLabs 90207) according to the European Society of Hypertension criteria. Hypertension was defined as sphygmomanometer-measured blood pressure values of more than or equal to 130 and/or 85 mm Hg. Fulfilment of at least 3 criteria of metabolic syndrome according to the definition by The Adult Treatment Panel III. Results: The population normalized smoothness index of losartan ($\pm$ standard error of the mean) was 1.10 ± 0.13 for systolic pressure, 0.81 ± 0.11 for diastolic pressure and 1.00 ± 0.14 for mean arterial blood pressure. The parametric population RDH index of 24, 24, 0 for systolic pressure and 24, 24, 0 for diastolic pressure. Conclusion: Losartan at a mean dose of 69 mg once daily showed an adequate 24-hour efficacy in patients with newly diagnosed hypertension and metabolic syndrome responding to treatment when blood pressure was measured using sphygmomanometer and the effect expressed as the parametric population RDH index for systolic as well as diastolic pressure and when evaluating normalized smoothness index based on systolic blood pressure value and mean arterial pressure.

Key words: hypertension – metabolic syndrome – normalized smoothness index – RDH index – losartan

Úvod

Hypertenze je významným rizikovým faktorem kardiovaskulárních onemocnění (KVO). V posledních letech přibývá jedinců s nadváhou a obezitou. Řada z nich má kromě hypertenze i poruchu zpracování tuků a cukrů, tzv. metabolický syndrom. Pacienti s me-

tabolickým syndromem mají ještě vyšší riziko vzniku KVO než nemocní s izolovanou hypertenzí. U řady z nich se vyvine cukrovka 2. typu, která toto riziko dále zvyšuje [1]. U těchto nemocných má velký význam změna životního stylu s redukcí hmotnosti a zvýšením vytrvalostní fyzické zátěže. Cílem léčby hy-

pertenze u metabolického syndromu je snížení krevního tlaku (TK) k hodnotě kolem 130/80 mm Hg. V léčbě hypertenze užíváme 5 základních tříd léků. U pacientů s metabolickým syndromem jsou doporučeny k zahájení terapie léky metabolicky neutrální, které navíc mohou snižovat riziko vzniku

Tab. 1. Charakteristika základního souboru.

	Počet	Věk roky $\pm$ SD	Výška m $\pm$ SD	Hmotnost kg $\pm$ SD	BMI kg.m ⁻²	DD losartan mg
soubor	N = 27	48 $\pm$ 12	1,74 $\pm$ 0,10	99 $\pm$ 20 kg	32,6 $\pm$ 5,8	69
muži	N = 18	47 $\pm$ 12	1,79 $\pm$ 0,06	105 $\pm$ 19 kg	32,8 $\pm$ 5,5	63
ženy	N = 9	49 $\pm$ 11	1,65 $\pm$ 0,08	88 $\pm$ 16 kg	32,3 $\pm$ 5,9	81

SD – směrodatná odchylka, BMI – body mass index, DD – průměrná denní dávka losartanu

diabetu 2. typu. Jsou to v první řadě inhibitory angiotenzin konvertázy (ACEI) a sartany. Do kombinace jsou vhodné blokátory kalciových kanálů (také metabolicky neutrální), případně nízké dávky diuretik. Nejméně vhodné se jeví beta-blokátory [1,2]. Nejvíce užívanými sartany v České republice jsou losartan a telmisartan. Dávkují se 1krát denně. V případě losartanu jsou určité pochybnosti o dostatečném 24hodinovém účinku, takže je podáván i 2krát denně. Rozhodli jsme se zjistit 24hodinový účinek léčby u pacientů s čerstvě zjištěnou hypertenzí a metabolickým syndromem, kteří odpovídají na léčbu losartanem dostatečným poklesem TK při měření sfygmomanometrem. Účinek jsme zkoumali pomocí 24hodinového ambulantního monitorování TK (AMTK). AMTK umožňuje lépe posoudit účinnost léčby během 24 hod. K výpočtu jsme použili dvě novější matematicko-statistické metody: normalizovaný populační smoothness index (nSI) a parametrický populační RDH index (z anglického originálu reduction – snížení, duration – trvání a homogeneity – dostatečná homogenita poklesu TK) [3–5].

Cíle práce

1. Zjistit 24hodinový efekt léčby losartanem, podávaným 1krát denně, u pacientů s čerstvě zjištěnou hypertenzí a metabolickým syndromem, kteří odpovídají na léčbu dostatečným poklesem TK při měření sfygmomanometrem.
2. Porovnat hodnoty kazuálního a 24hodinového (24h), denního (D), nočního

ního (N), systolického (STK), diastolického (DTK), pulzního (PT) a středního arteriálního tlaku (SAT) před léčbou a po léčbě.

3. Zjistit vliv léčby losartanem na diurnální hodnoty TK.
4. Zjistit vliv léčby losartanem na vybrané antropometrické a biochemické parametry.

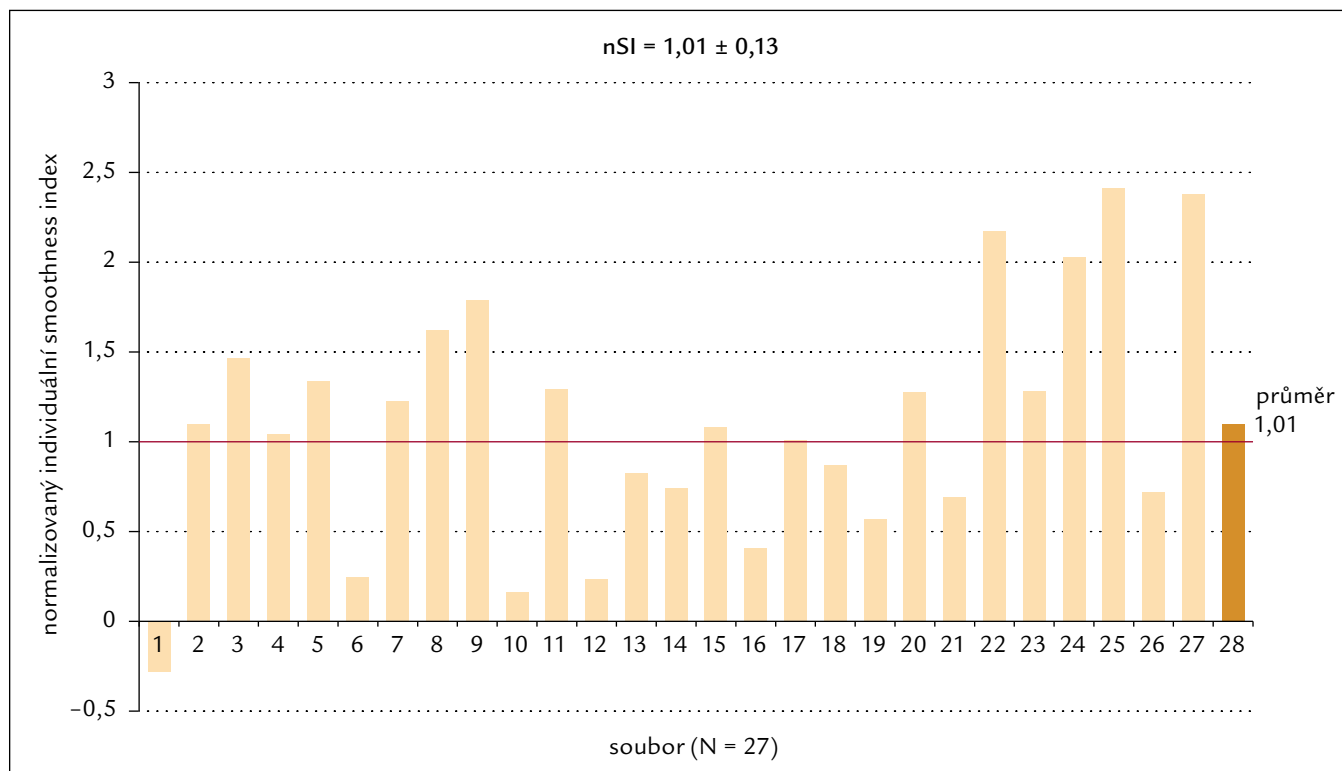
Soubor a metoda

Do konečné fáze studie bylo zařazeno celkem 27 pacientů s neléčenou, čerstvě zjištěnou primární hypertenzí, kteří splnili všechna níže uvedená kritéria (tab. 1). Muži i ženy starší 18 let, u nichž byly při měření sfygmomanometrem opakovaně zjištěny zvýšené hodnoty TK $\geq$ 130 a/nebo 85 mm Hg a $<$ 180 a/nebo 110 mm Hg. Vyšetření museli splňovat alespoň 3 kritéria metabolického syndromu podle ATP III (The Adult Treatment Panel III: obvod pasu $>$ 102 cm u mužů a $>$ 88 cm u žen, triglyceridy $\geq$ 1,71 mmol.l⁻¹, HDL-cholesterol $<$ 1,036 mmol.l⁻¹ u mužů a $<$ 1,295 mmol.l⁻¹ u žen, krevní tlak $\geq$ 130 a/nebo 85 mm Hg a glukóza nalačno $\geq$ 6,1 mmol.l⁻¹) [6]. Ze sledování byli vyřazeni jedinci s přidruženým onemocněním (ischemická choroba srdeční, cévní mozková příhoda, známky poškození ledvin – sérový kreatinin u mužů nad 133 μ mol.l⁻¹ a u žen nad 124 μ mol.l⁻¹, podezření na sekundární hypertenzi, fibrilace síní).

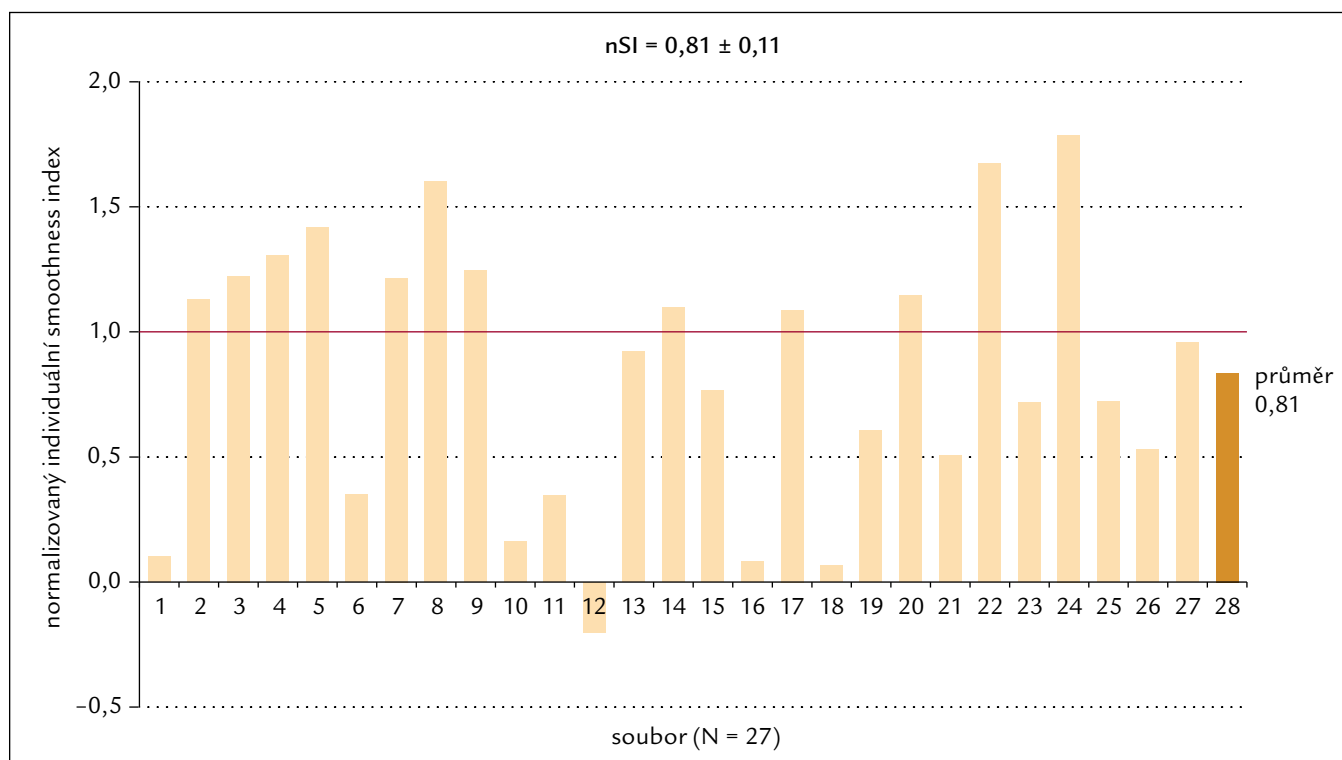
Kazuální TK byl měřen kalibrovaným rtuťovým sfygmomanometrem, auskultační metodou podle kritérií Evropské společnosti pro hypertenzi: v sedě, po 10 min klidu, na paži s vyšší hodnotou TK, Korotkovova fáze I pro STK

a V pro DTK. K analýze byl použit průměr dvou měření.

24hodinový ambulantní tlak byl měřen automatickým přístrojem SpaceLab 90207, Redmont, Washington, USA, na nedominantní paži, před léčbou a po 12měsíční léčbě losartanem. TK byl monitorován ve dne (6–22 hod) po 15 min, v noci (22–6 hod) po 30 min. Vyřazeny byly křivky, které měly méně než 80% změřených hodnot během 24 hod (jeden jedinec). Všichni sledovaní během monitorace TK zaznamenávali základní informace o činnosti během 24 hod, mimo jiné čas usínání, spánku a ranního vstávání. Podle těchto záznamů bylo hodnoceno období bdění a spánku a diurnální rytmus hodnot TK. Jedinci s fyziologickým poklesem TK v době spánku o $\geq$ 10% oproti bdění byly označeni dippers (normální diurnální rytmus), jedinci $<$ 10% poklesem TK v době spánku byli označeni nondippers. Protože pro kazuální TK 130 a/nebo 85 mm Hg nejsou stanoveny odpovídající arbitrární hodnoty TK při AMTK, považovali jsme za hypertenzní průměrné hodnoty TK ve dne (doba bdění) $\geq$ 125/80 mm Hg, v noci (doba spánku) $\geq$ 112/70 mm Hg a během 24 hod $\geq$ 122/75 mm Hg. Tyto hodnoty přibližně odpovídají hodnotám TK při AMTK u pacientů s kazuálním TK 130/80 mm Hg, které jsme stanovili v předchozím výzkumu [7]. Jedinci s průměrným AMTK během 24 hod pod 122 a/nebo 75 mm Hg byli označeni za nemocné se syndromem bílého pláště a byli ze studie vyřazeni (2 jedinci). Odfiltrovány byly hodnoty TK měřené v nemocničním prostředí (30 min po nasazení a 30 min před sejmutím přístroje).



Obr. 1. Normalizovaný populační smoothness index losartanu pro systolický tlak.



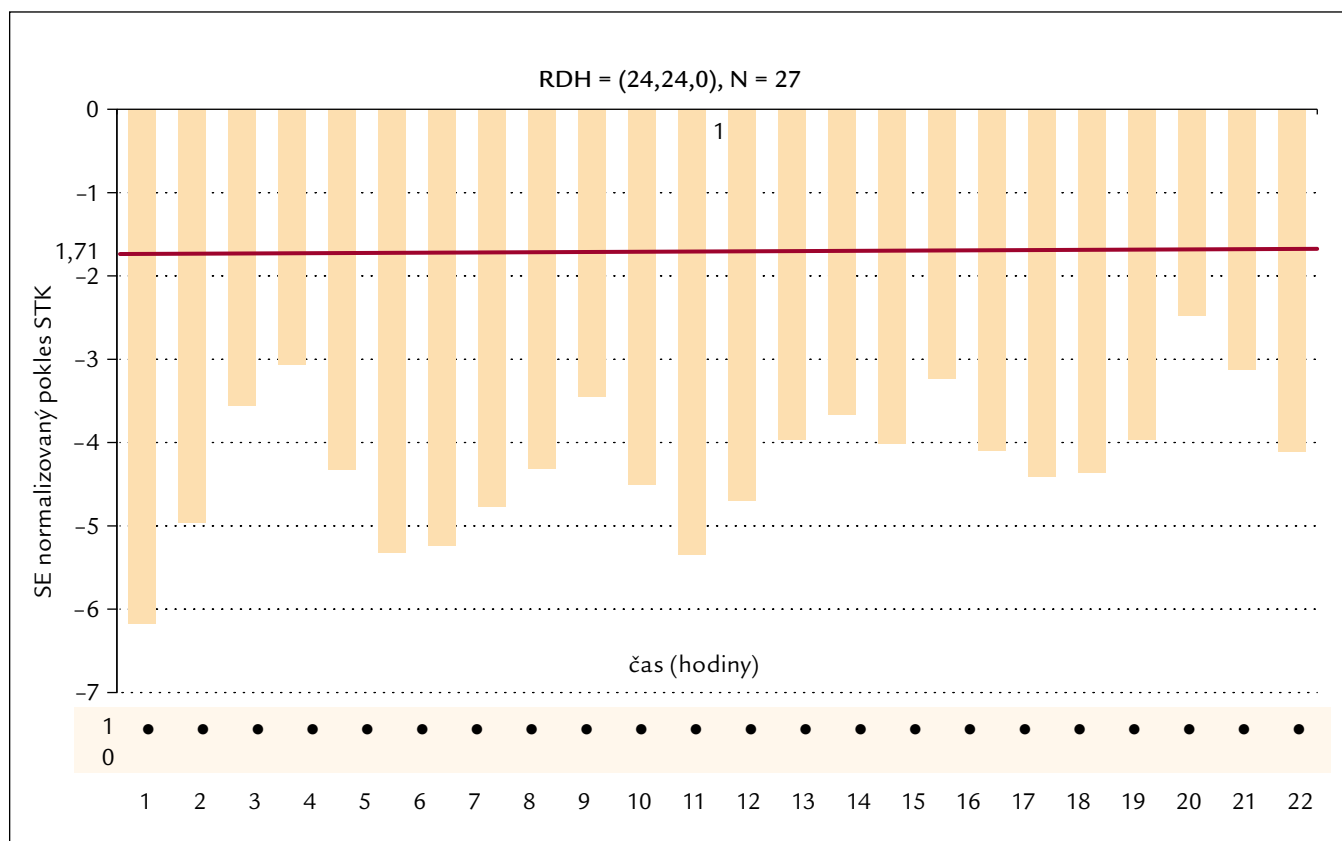
Obr. 2. Normalizovaný populační smoothnes index losartanu pro diastolický tlak.

PT byl vypočítán ze vzorce
 $PT = STK - DTK$.

SAT ze vzorce
 $SAT = DTK + (STK - DTK) \cdot 3^{-1}$

Losartan (Lozap®, Zentiva) byl nasazen v úvodní dávce 50 mg 1krát denně, ráno v 8 hod. Pokud po 1 měsíci léčby nebylo dosaženo cílového TK < 130/80 mm Hg při měření sfyg-

momanometrem, byla dávka losartanu zvýšena na 100 mg 1krát denně. Jedinci, u kterých se nepodařilo snížit TK po 12 měsících léčby o ≥ 8 mm Hg STK a/nebo ≥ 4 mm Hg DTK oproti



Obr. 3. Parametrický populační RDH index losartanu pro systolický tlak.

vstupnímu TK měřenému sfigmomanometrem, byli označeni za non-respondenty a ze studie byli vyřazeni (5 jedinců). Všichni pacienti tolerovali léčbu dobře, z důvodu vedlejších účinků nebyla léčba vysazena. Průměrná denní dávka losartanu byla vypočítána následujícím algoritmem: celková dávka léků v mg užitá všemi pacienty během všech dnů léčby byla vydělena počtem dnů a počtem pacientů ji užívajících (tab. 1).

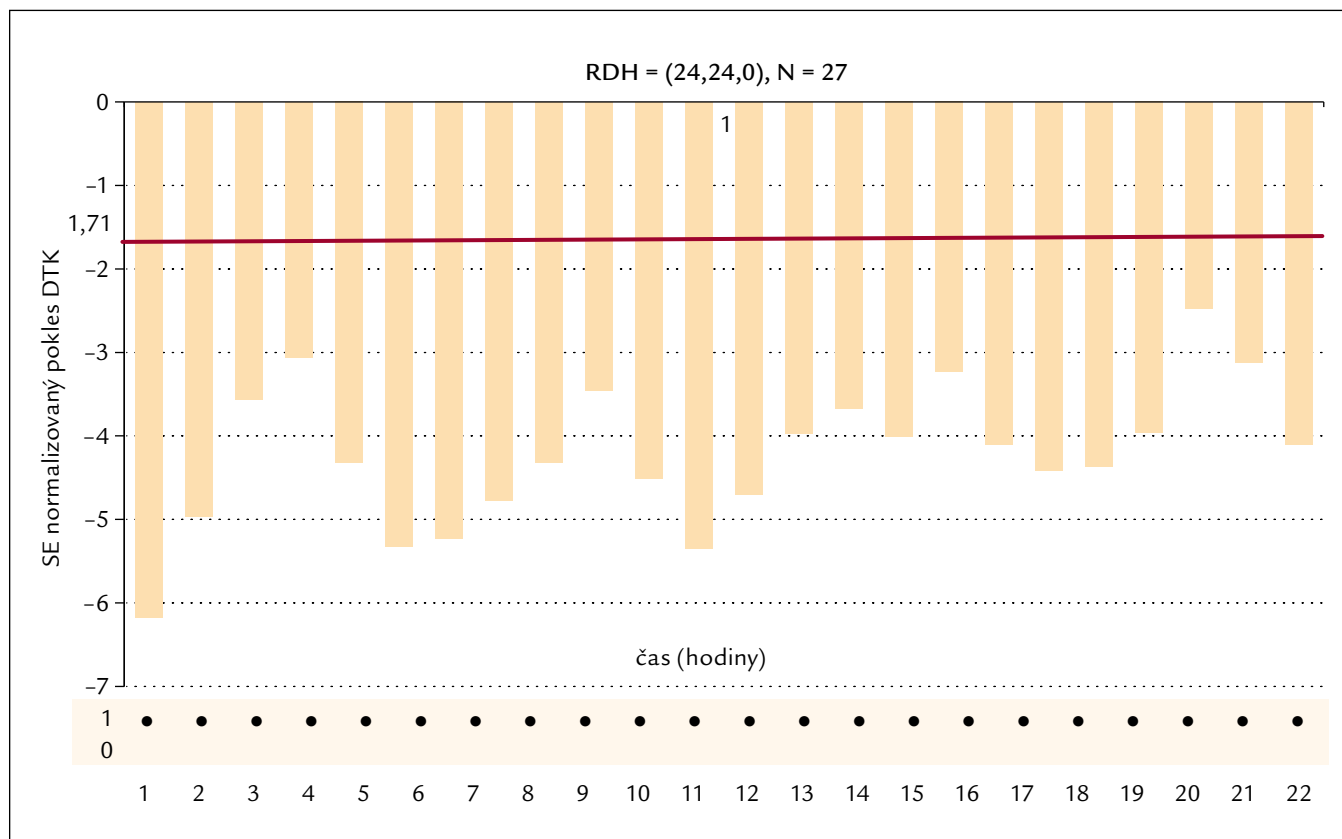
Populační nSI byl zjištěn stanovením individuálních průměrných hodinových změn hodnot TK po léčbě (průměrná hodinová hodnota TK před léčbou oproti průměrné hodinové hodnotě TK po léčbě) a průměrná hodnota těchto změn ΔH byla dělena jejich směrodatnou odchylkou $SD_{\Delta H}$. Takto byla získána hodnota smoothness indexu $SI = \Delta H \times SD_{\Delta H}^{-1}$, která má ovšem určitou limitaci. Při velmi homogenním poklesu TK, a tím nízké hodnotě SD je tendence k nepřiměřenému zvýšení hodnoty SI . Tato limitace lze odstranit přičtením 1 k hod-

notě $SD_{\Delta H}$, a tím dostaneme hodnotu normalizovaného smoothness indexu $nSI = \Delta H \times (1 + SD_{\Delta H})^{-1}$ (obr. 1 a 2). Z dat individuálních pacientů byla získána průměrná hodnota populačního $nSI \pm$ střední chyba průměru (SEM) [3,5].

Populační RDH index – jedná se o tříprvkový vektor pro hodnocení antihipertenzní terapie u populací. Význam jednotlivých komponent: R – reduction – celkový počet statisticky významných poklesů TK, D – duration – nejvyšší počet po sobě jdoucích statisticky významných poklesů TK, H – homogeneity – nejvyšší počet po sobě jdoucích nevýznamných poklesů TK. U parametrického RDH indexu jsme sestrojili pro každou hodinu měření ($n = 24$) vektor čísel představující průměrné TK u jednotlivých pacientů v dané hodině, přičemž se předpokládá, že pro danou hodinu existuje několik měření. V naší studii u 27 pacientů jsme takto získali pro každou hodinu měření dva 27prvkové vektory, jeden před léčbou „x“ a druhý po léčbě „y“. Pomocí 24 ne-

závislých jednostranných t-testů jsme se snažili vyvrátit 24 nulových hypotéz o tom, že střední hodnota 27prvkového výběru před léčbou je vyšší než střední hodnota 27 prvkového výběru po léčbě. Ze dvou vektorů „x“ a „y“ pro každou hodinu jsme sestrojili jediný rozdílový vektor $d = x - y$, u něhož jsme testovali, zda je jeho střední hodnota větší než nula. Výsledkem testování hypotéz jsme získali 24 hodnot t-statistiky pro stupně volnosti dané počtem pacientů v naší populaci. Jako prahová hodnota statistické významnosti byla stanovena konstanta 1,71. Z obdržných 24 hodnot t-statistiky a zvolené hodnoty významnosti jsme sestrojili tříprvkový hodnotící vektor $RDH = (c1, c2, c3)$, přičemž význam jeho komponent byl popsán výše. Podrobně matematicky a statisticky popsán výpočet a hodnocení RDH indexu lze najít v dostupné zahraniční i naší literatuře [4,5] (obr. 3 a 4).

Odběry krve a moče na biochemické parametry (v 7 hod ráno, po 12hodinovém lačnění, ranní vzorek moči)



Obr. 4. Parametrický populační RDH index losartanu pro diastolický tlak.

a antropometrická měření byly prováděny před zahájením a po 12 měsících léčby.

Statistické zpracování bylo provedeno pomocí programu Excel®, Microsoft Corporation®. Údaje jsou uváděny v průměrných hodnotách $\pm$ SD, srovnání hodnot před léčbou a po léčbě párovým t-Studentovým testem. Za významné byly považovány hodnoty na 1% hladině významnosti.

Od všech vyšetřených byl získán informovaný souhlas ke studii, který byl ve shodě s Helsinskou deklarací [8].

Výsledky

Po 12měsíční léčbě losartanem byla zjištěna hodnota populačního nSI ($\pm$ SEM) pro STK $1,10 \pm 0,13$, pro DTK $0,81 \pm 0,11$, pro SAT $1,00 \pm 0,14$ (tab. 2, obr. 1 a 2). Hodnota parametrického populačního RDH indexu pro STK (24, 24, 0), pro DTK (24, 24, 0) (tab. 2, obr. 3 a 4).

Po 12měsíční léčbě losartanem při měření AMTK statisticky významně poklesly hodnoty 24h STK (-11 mm Hg, $p < 0,01$),

Tab. 2. Normalizovaný smoothness index a populační parametrický RDH index losartanu [3,4,5].

	pro STK	pro DTK	pro střední TK
nSI $\pm$ SEM	$1,10 \pm 0,13$	$0,81 \pm 0,11$	$1,00 \pm 0,14$
RDH index	24, 24, 0	24, 24, 0	

nSI – normalizovaný smoothness index, SEM – střední chyba průměru, RDH index – reduction, duration and homogeneity index, STK – systolický tlak, DTK – diastolický tlak, střední TK – $\text{DTK} + (\text{STK} - \text{DTK})/3$

24h DTK (-7 mm Hg, $p < 0,01$), 24h SAT (-8 mm Hg, $p < 0,01$), 24h PP (-5 mm Hg, $p < 0,01$), D STK (-11 mm Hg, $p < 0,01$), D DTK (-7 mm Hg, $p < 0,01$), D SAT (-8 mm Hg, $p < 0,01$), D PP (-5 mm Hg, $p < 0,01$), N STK (-7 mm Hg, $p < 0,01$), N DTK (-5 mm Hg, $p < 0,01$), N SAT (-5 mm Hg, $p < 0,01$), N PP (-2 mm Hg, $p < 0,01$). Statisticky nevýznamně byly ovlivněny hodnoty 24h TF (-2 tepů.min⁻¹, $p = 0,21$), D TF (-2 tepů.min⁻¹, $p = 0,12$) a N TF (0 tepů.min⁻¹, $p = 0,57$) (tab. 3).

Po 12měsíční léčbě losartanem došlo k statisticky významnému poklesu hodnot kazuálního TK ve všech sledovaných parametrech. STK (-14 mm Hg,

$p < 0,01$), DTK (-8 mm Hg, $p < 0,01$), SAT (-10 mm Hg, $p < 0,01$), PT (-6 mm Hg, $p < 0,01$). Statisticky nevýznamně byla ovlivněna hodnota TF (0 tepů.min⁻¹, $p = 0,42$) (tab. 4).

Počet systolických dipperů před léčbou 21, po léčbě 18, diastolických dipperů před léčbou 22, po léčbě 22. Počet systolických nondipperů před léčbou 6, po léčbě 9, počet diastolických nondipperů před léčbou 5, po léčbě 5. Průměrný systolický dipping před léčbou $12,8 \pm 5,5\%$, po léčbě $10,8 \pm 6,0\%$, $p = 0,06$, průměrný diastolický dipping před léčbou $16,3 \pm 7,3\%$, po léčbě $14,6 \pm 9,1\%$, $p = 0,19$ (tab. 5).

Tab. 3. 24hodinové monitorování tlaku před 12měsíční léčbou losartanem a po ní.

TKmm Hg TF min ⁻¹	Před léčbou ± SD	Po léčbě ± SD	Rozdíl	t-test
24 STK	135 ± 10	124 ± 7	11	p < 0,01
24 DTK	84 ± 9	77 ± 7	7	p < 0,01
24 SAT	101 ± 8	93 ± 7	8	p < 0,01
24 PP	51 ± 7	47 ± 5	4	p < 0,01
24 TF	79 ± 9	77 ± 9	2	p = 0,21*
D STK	139 ± 9	128 ± 7	11	p < 0,01
D DTK	87 ± 9	80 ± 7	7	p < 0,01
D SAT	104 ± 8	96 ± 7	8	p < 0,01
D PP	52 ± 7	47 ± 5	5	p < 0,01
D TF	82 ± 10	80 ± 9	2	p = 0,12*
N STK	121 ± 11	114 ± 9	7	p < 0,01
N DTK	73 ± 9	68 ± 8	5	p < 0,01
N SAT	89 ± 10	84 ± 8	5	p < 0,01
N PP	48 ± 7	46 ± 6	2	p < 0,01
N TF	68 ± 10	68 ± 9	0	p = 0,57*

24 STK – 24hodinový systolický tlak, D STK – systolický tlak v době bdění, N STK – systolický tlak v době spánku, DTK – diastolický tlak, TF – tepová frekvence, SAT – střední arteriální tlak, PP – pulzní tlak, SD – směrodatná odchylka, * – hodnota je statisticky nevýznamná, t-test – Studentův t-test, oboustranné rozdělení

Tab. 4. Krevní tlak měřený sfygmomanometrem před a po 12měsíční léčbě losartanem.

TKmm Hg TF min ⁻¹	Před léčbou ± SD	Po léčbě ± SD	Rozdíl	t-test
STK	148 ± 13	134 ± 9	14	p < 0,01
DTK	94 ± 9	86 ± 7	8	p < 0,01
TF	78 ± 9	78 ± 9	0	p = 0,42*
SAT	112 ± 9	102 ± 7	10	p < 0,01
PT	54 ± 9	48 ± 7	6	p < 0,01

STK – systolický tlak, DTK – diastolický tlak, TF – tepová frekvence, SAT – střední arteriální tlak, PP – pulzní tlak, SD – směrodatná odchylka, * – hodnota je statisticky nevýznamná, t-test – Studentův t-test, oboustranné rozdělení

Tab. 5. Diurnální rytmus krevního tlaku před a po léčbě losartanem.

	Před	Po	t-test
S dipp	21	18	
D dipp	22	22	
S nondipp	6	9	
D nondipp	5	5	
dipping STK %	12,7 ± 5,6	10,8 ± 6,0	p = 0,06*
dipping DTK %	16,3 ± 7,3	14,6 ± 9,1	p = 0,19*

S dipp – počet systolických dipperů, D dipp – počet diastolických dipperů, S nondipp – počet systolických nondipperů, D nondipp – počet diastolických nondipperů, * – hodnota je statisticky nevýznamná, t-test – Studentův t-test, oboustranné rozdělení

Základní biochemické a antropometrické parametry před léčbou a po léčbě se statistickým hodnocením jsou uvedeny v tab. 6.

Diskuze

Zavedením AMTK do výzkumné a klinické praxe jsme získali mnoho dalších poznatků o charakteru křivek, variabilitě a diurnálním rytmu hodnot TK [9]. V posledním desetiletí byla zkoumána účinnost antihypertenzní léčby z hlediska 24hodinové kontroly TK, vlivu léků na variabilitu 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 [10–12]. Požadavek na dostatečnou 24hodinovou kontrolu TK má tedy při výběru antihypertenzní léčby klíčový význam [1,2]. K hodnocení 24hodinového účinku léčby se používá jednak měření tzv. poměru trough/peak (T/P, zaveden v roce 1988 v USA Food and Drug Administration) [13]. Problematika měření a interpretace poměru T/P však není jednoduchá. Je zde řada otázek v definování poměru T/P, vlivu denních činností na měřené hodnoty TK, vlivu nemocničního prostředí, ranního vstávání s významným zvýšením adrenerní 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 [3]. Problémy s určením správných parametrů měření metodou T/P přivedly italské autory k novému způsobu zjišťování 24hodinové účinnosti antihypertenziv – měření smoothness indexu. Aboy et al potom upravili výše uvedenou limitaci při nízké hodnotě SD připočtením čísla 1 ke jmenovateli vzorce a zavedli nSI [3,4]. Výhodou nSI je to, že vychází ze všech 24hodinových prů-

Tab. 6. Hodnoty základních biochemických a antropometrických parametrů před a po léčbě losartanem.

Parametr	Jednotka	Před ± SD	Po ± SD	t-test
glykemie	mmol.l ⁻¹	6,30 ± 1,14	6,22 ± 1,11	p = 0,62*
glykozylovaný hemoglobin	%	4,37 ± 0,95	4,33 ± 0,98	p = 0,54*
celkový cholesterol	mmol.l ⁻¹	5,42 ± 0,84	5,51 ± 0,80	p = 0,50*
HDL-cholesterol	mmol.l ⁻¹	1,35 ± 0,34	1,32 ± 0,30	p = 0,29*
LDL-cholesterol	mmol.l ⁻¹	3,26 ± 0,75	3,29 ± 0,73	p = 0,81*
triglyceridy	mmol.l ⁻¹	1,81 ± 1,14	1,97 ± 1,02	p = 0,40*
celkový cholesterol/HDL	mmol.l ⁻¹	4,19 ± 0,86	4,35 ± 1,02	p = 0,15*
non HDL-cholesterol	mmol.l ⁻¹	4,09 ± 0,73	4,18 ± 0,81	p = 0,47*
Apo AI	g.l ⁻¹	1,28 ± 0,24	1,41 ± 0,37	p < 0,01
Apo B	g.l ⁻¹	0,96 ± 0,21	0,95 ± 0,21	p = 0,77*
C-reaktivní protein	mg.l ⁻¹	5,06 ± 4,13	4,50 ± 3,49	p = 0,63*
kreatinin	umol.l ⁻¹	97,70 ± 14,46	93,52 ± 10,59	p = 0,05*
MDRD glomerulární filtrace	ml.min ⁻¹ .1,73m ⁻²	71,00 ± 11,75	72,52 ± 11,15	p = 0,38*
mikroalbumin	mg.l ⁻¹	12,67 ± 8,59	11,38 ± 6,63	p = 0,37*
albumin/kreatinin	mg.mmol kreatinin ⁻¹	1,04 ± 1,07	0,93 ± 1,06	p = 0,27*
sodík	mmol.l ⁻¹	139,37 ± 2,23	140,00 ± 2,00	p = 0,22*
draslík	mmol.l ⁻¹	4,35 ± 0,40	4,33 ± 0,44	p = 0,58*
kyselina močová	umol.l ⁻¹	366 ± 78	355 ± 91	p = 0,31*
hmotnost	kg	99,1 ± 19,6	97,6 ± 19,2	p = 0,22*
body mass index	kg.m ⁻²	32,6 ± 5,8	32,1 ± 5,8	p = 0,21*
obvod pasu	cm	105,6 ± 12,8	105,5 ± 13,4	p = 0,94*
obvod boků	cm	108,9 ± 9,8	108,9 ± 9,3	p = 0,93*
index pas/boky		0,97 ± 0,07	0,97 ± 0,08	p = 0,67*

Apo AI – apolipoprotein A I, Apo B – apolipoprotein B, SD – směrodatná odchylka, * – hodnota je statisticky nevýznamná, t-test – Studentův t-test, oboustranné rozdělení, MDRD – Modification of Diet in Renal Disease Study Group⁹

měří TK, má menší variabilitu kolísání hodnot a lepší reprodukovatelnost. Využívá individuální průměrný hodinový pokles hodnot TK po léčbě, který je dělen 1 + 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 (obr. 1 a 2). Byla zjištěna dobrá korelace smoothness indexu se změnami hypertrofie levé komory srdeční u hypertoniků [3]. Lék má dostatečnou 24hodinovou účinnost, pokud je hodnota nSI větší než 1, pokud je hodnota nSI pod 0,5, neměl by být lék podáván 1krát denně. Hodnota nSI po roční léčbě losartanem byla v našem souboru pacientů 1,01 ± 0,13 SEM pro STK a 0,81 ± 0,11 SEM pro DTK a 1,00 ± 0,14 pro SAT (tab. 2). Mů-

žeme tedy říci, že losartan při podání 1krát denně prokázal dobrou 24hodinovou účinnost na hodnoty STK a SAT, ale ne zcela dobrou 24hodinovou účinnost na hodnoty DTK, a to i u pacientů s dobrou odpovědí na léčbu při měření TK sfygmomanometrem (pokles TK o -8 mm Hg STK a/nebo -4 mm Hg DTK, tzv. responderi). Také z obr. 1 a 2 můžeme zaznamenat, že ačkoliv průměrné hodnoty nSI byly nad 1, resp. nad 0,8, existují jedinci s hodnotou nižší než 0,5 (pacienti 1, 6, 10, 12, 16, což odpovídá 19% ze sledovaného souboru v hodnotě STK, pacienti 1, 6, 10, 11, 12, 16, 18 v hodnotě DTK, což odpovídá 26% ze sledovaného souboru). Tito nemocní jednoznačně neměli dostatečný 24hodinový účinek léčby při dávkování losartanu 1krát denně. Lze tedy konstatovat, že

i když hodnota populačního nSI byla v hodnotě STK nad 1, existují jedinci, jejichž individuální hodnota nSI byla nižší než 0,5 a tito nevykazovali dostatečný 24hodinový účinek při léčbě losartanem 1krát denně. Podobně tomu bylo i v hodnotě DTK. Dávkování anti-hypertenziv u těchto jedinců je nutno posuzovat podle klinického TK a podrobnějšího vyhodnocení AMTK. Pro lepší posouzení a reprodukovatelnost, pro více údajů o účinku, trvání a homogenitě léčby zavedli Aboy et al nový způsob hodnocení 24hodinového účinku léčby – RDH index. Pro toto hodnocení použili tříprvkový vektor, jehož jednotlivé komponenty jsou popsány v metodě a podrobně v odkazech [4,5]. Ve své práci jsme se pokusili posoudit 24hodinový účinek losartanu touto novou metodou. Na rozdíl od

nSI vykazoval parametrický populační RDH u našich pacientů dostatečný 24hodinový účinek léčby jak v hodnotě STK, tak v hodnotě DTK, RDH index pro oba tlaky (24, 24, 0) (tab. 2, obr. 3 a 4). Hodnota prvního čísla v závorce (24, R – reduction) udává, že v každou jednotlivou hodinu po celých 24 hod došlo k významnému poklesu hodnot TK (černé plné tečky při hodnotě 1 na ose „x“ na obr. 1 a 2). Pokles byl významný, pokud byl větší než prahová hodnota 1,71 (označena na obrázku bílou čarou). Hodnota druhého čísla v závorce (24, D – duration) udává nejvyšší počet po sobě jdoucích významných snížení TK, v tomto případě tedy všechny hodiny po sobě, tedy 24. Třetí číslo v závorce (0, H – homogeneity) udává nejvyšší počet po sobě jdoucích nevýznamných snížení TK, v tomto případě 0, vždy bylo snížení významné. Můžeme tedy říci, že pokud vezmeme celou populaci našich pacientů, došlo po léčbě losartanem dávkovaným 1krát denně k dostatečnému 24hodinovému poklesu hodnot TK. Rozpor v hodnotě DTK při hodnocení nSI lze vysvětlit snad tím, že nSI byl v tomto parametru citlivější než RDH index. Z obr. 1 a 2 je možno také lépe posoudit individuální hodnoty nSI (viz výše). Pokud bychom provedli měření individuálního RDH indexu, je pravděpodobné, že někteří ze sledovaných jedinců by neměli dostatečný 24hodinový pokles TK po léčbě (nonrespondeři), i když, jak bylo konstatováno výše, měli dostatečný pokles TK po léčbě při měření sfygmomanometrem. Můžeme tedy konstatovat, že hodnocení populačních vzorků nám přináší průměrné hodnoty nSI a RDH v populaci, a ačkoliv průměrný 24hodinový pokles TK po léčbě je dostatečný, nemusí tomu tak u některých pacientů být. Lze tedy konstatovat, že losartan u pacientů s čerstvě zjištěnou hypertenzí a metabolickým syndromem je možné dávkovat 1krát denně při kontrole účinnosti léčby pomocí měření TK sfygmomanometrem.

V našem souboru pacientů došlo po léčbě losartanem k statisticky význam-

nému snížení hodnot STK, DTK, SAT a PT při měření sfygmomanometrem, statisticky nebyla ovlivněna hodnota TF (tab. 4). Při AMTK poklesly statisticky významně 24h, D i N hodnoty STK, DTK, SAT a PT, statisticky nevýznamně byly ovlivněny všechny hodnoty TF (tab. 3). Pokles byl statisticky významný, i když ve studii byli za hypertenzní považováni jedinci s TK ≥ 130 a/nebo 85 mm Hg, podle definice metabolického syndromu. Bylo proto možno očekávat nižší pokles hodnot TK po léčbě než při arbitrárně stanovené hranici ≥ 140 a/nebo 90 mm Hg. I z těchto důvodů jsme považovali za respondenty jedince, u kterých došlo k poklesu TK o ≥ 8 a/nebo 4 mm Hg při měření sfygmomanometrem po 12 měsících léčby. 5 pacientů na léčbu adekvátně nereagovalo a byli vyřazeni ze statistického zpracování 24hodinového účinku léčby. Monoterapie losartanem byla tedy u našich nemocných účinná přibližně v 80 %. Samozřejmě, že u řady nemocných nebylo dosaženo doporučených cílových hodnot TK (pod 130 a/nebo 80 mm Hg), což ovšem nebylo cílem naší práce. U těchto jedinců byla po roce léčby monoterapií zavedena kombinální léčba.

U pacientů s nadváhou, obezitou a metabolickým syndromem lze očekávat vyšší hodnoty PT. Mezní hodnoty PT pro různé typy měření (kazuální, AMTK) však zatím nebyly arbitrárně stanoveny nebo se o nich jen diskutuje. V našem souboru u relativně mladších jedinců (průměrný věk 48 roků), u kterých je častější diastolická hypertenze, byly hodnoty PT při měření sfygmomanometrem 54 mm Hg a při měření AMTK 51 mm Hg, tedy na horní hranici diskutovaných arbitrárních hodnot (55, resp. 50 mm Hg) (tab. 3 a 4).

Při posuzování diurnálního rytmu byl před léčbou fyziologický dipping u 21 pacientů v hodnotě STK (77 %), v hodnotě DTK u 22 pacientů (81 %), což odpovídá běžné populaci. Po léčbě byla mírná tendence k zvýšení počtu nondipperů v hodnotě STK z 6 na 9 je-

dinců, což je pozorovaný jev po léčbě antihypertenzivy. Při statistickém hodnocení dippingu nebyly změny v hodnotě STK ani DTK statisticky významné (tab. 5).

Při posouzení laboratorních parametrů před léčbou a po léčbě můžeme říci, že nedošlo k statisticky významné změně ve všech sledovaných parametrech, kromě hodnoty apolipoproteinu AI, která se po léčbě statisticky významně zvýšila ($1,28 \pm 0,24$ g.l⁻¹ oproti $1,41 \pm 0,37$ g.l⁻¹, $p < 0,01$). Důvod zvýšení není jasný a neodpovídalo mu ani zvýšení hodnot HDL-cholesterolu. Metabolické parametry (glykemie, glykozylovaný hemoglobin, lipidové spektrum, kyselina močová) se po léčbě losartanem nezměnily, lék je metabolicky neutrální, nezměnily se ani parametry hodnot kreatininu, vypočtené hodnoty glomerulární filtrace (MDRD – Modification of Diet in Renal Disease) a mikroalbuminurie [16]. Bylo možné to předpokládat u mladších jedinců s dobrou funkcí ledvin a s nepřítomností významné mikroalbuminurie. Taktéž nebyla ovlivněna hodnota draslíku (tab. 6).

Při posouzení antropometrických parametrů můžeme konstatovat, že naše populace byla obézní (body mass index $32,6 \pm 5,8$ kg.m⁻²) a přes edukační doporučení o změně životního stylu při zahájení léčby nedošlo po roční léčbě losartanem k ovlivnění žádného ze sledovaných parametrů (hmotnost, body mass index, obvod pasu, obvod boků, hodnota indexu pas/boky). Kardiovaskulární riziko se kromě snížení TK tedy nezměnilo (tab. 6).

Závěry

1. Losartan v průměrné dávce 69 mg 1krát denně u pacientů s čerstvě zjištěnou hypertenzí a metabolickým syndromem po 12měsíční léčbě prokázal dostatečnou 24hodinovou účinnost na hodnoty STK a SAT při analýze pomocí populačního nSI. Stejně tak prokázal dostatečnou 24hodinovou účinnost na hodnoty STK i DTK při analýze pomocí

parametrického populačního RDH indexu. Nedostatečná 24hodinová účinnost byla zjištěna při analýze populačního nSI v hodnotě DTK. Podle těchto parametrů prokázal losartan dostatečnou 24hodinovou účinnost a může být dávkován 1krát denně.

2. Losartan u výše uvedeného souboru pacientů snížil statisticky významně hodnoty STK, DTK, SAT a PT při měření sfygmomanometrem, stejně tak hodnoty 24h, D i n STK, DTK, SAT a PT při měření AMTK. Hodnota TF nebyla ovlivněna.
3. Losartan u výše uvedeného souboru pacientů po léčbě nezměnil průběh diurnálních hodnot TK.
4. Losartan po 12měsíční léčbě u pacientů s metabolickým syndromem a s čerstvě zjištěnou hypertenzí neovlivnil základní metabolické ani antropometrické parametry.

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

Literatura

1. 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.
2. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 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). J Hypertens 2007; 25: 1105–1187.
3. 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.
4. Aboy M, Fernández JR, 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.
5. Homolka P et al. Monitorování krevního tlaku v klinické praxi a biologické rytmy. Praha: Grada Publishing 2010.
6. Detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel III). National heart, lung and blood institute 2002. Available from: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3full.pdf>.
7. Řiháček I, Souček M, Fráňa P et al. Stanovení hodnot 24-hodinového ambulantního monitorování krevního tlaku odpovídajících kazuálnímu tlaku 130/80 mm Hg. Vnitř Lék 2008; 54: 146–149.
8. 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.
9. 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.
10. Pickering TG, James GD. Ambulatory blood pressure and prognosis. J Hypertens 1994; 12 (Suppl 8): S29–S33.
11. Mancia G, Frattola A, Gropelli A et al. Blood pressure reduction and end-organ damage in hypertension. J Hypertens 1994; 12 (Suppl 8): S35–S41.
12. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications. Hypertension 2000; 35: 844–851.
13. 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.
14. Morgan T. 24hodinová kontrola krevního tlaku. Její význam, její hodnocení a používání poměru trough/peak. Praha: Servier 1998.
15. Meredith PA. Trough/peak ratios for antihypertensive agents. The issues in perspective. Drugs 1994; 48: 662–666.
16. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med 1999; 130: 461–470.

MUDr. Ivan Řiháček, Ph.D.

www.fnusa.cz

e-mail: ivan.rihacek@fnusa.cz

Doručeno do redakce: 9. 3. 2010

Přijato po recenzi: 9. 5. 2010

www.vnitrnilekarstvi.cz