

Bezpečnost dlouhodobého podávání losartanu v běžné klinické praxi: neintervenční studie NCT-CZ 14/04/LOZ

J. Krupička¹, K. Ceyřpová², P. Kristenová², T. Hauser²

¹ Kardiologické oddělení Nemocnice Na Homolce Praha, přednosta prim. MUDr. Štěpán Černý, CSc.

² Korporátní oddělení Klinické studie a vývoj, Zentiva a.s., Praha, vedoucí MUDr. Tomáš Hauser

Souhrn: *Úvod:* Losartan je nejdéle používaným blokátorem receptorů pro angiotenzin II v klinické praxi [1]. V léčbě hypertenzní choroby patří mezi léky první linie a v současné době je dostatek dat o jeho použití v léčbě hypertenzní choroby včetně některých specifických situací (hypertrofie levé komory, prevence mozkových příhod) anebo v případech, kdy je hypertenzní choroba spojena s dalším onemocněním (diabetická nefropatie) [2]. Primárním cílem neintervenčního, multicentrického, prospektivního, observačního, otevřeného klinického hodnocení NCT-CZ 14/04/LOZ bylo ověřit na rozsáhlém souboru pacientů bezpečnost Lozapu® a Lozap H® v běžné klinické praxi. *Materiál a metodika:* Do půlročního klinického sledování byli zařazeni pacienti s nově zjištěnou hypertenzí anebo s nedostatečně kontrolovanou hypertenzí [krevní tlak $\geq 140/90$ mm Hg: 4 432 pacientů (96%); krevní tlak $\leq 139/89$ mm Hg: 84 pacientů (2%); hodnota nezadána: 83 pacientů (2%)]. Pro získání dat byl použit standardní formulář. Celkem bylo hodnoceno 4 599 pacientů (2 386 žen; 51,9%), průměrného věku 61 ± 12 let (18–95 let; medián 60 let) s dalšími rizikovými faktory (kardiovaskulární onemocnění v 48%, diabetes mellitus v 33%, porucha lipidového metabolismu v 42%, obezita v 45%, kuřáctví v 26%). Dříve zjištěnou hypertenzi mělo 2 631 (57%) pacientů. Průměrná hodnota krevního tlaku (TK) při vstupu do sledování byla 159/95 mm Hg (medián 160/95 mm Hg) a průměrná tepová frekvence byla 76 tepů/min (medián 76). *Výsledky:* Nejčastěji použitou dávkou bylo 50 mg losartanu (Lozap® nebo Lozap H®) – u 4 006 (87%) pacientů při vstupu do studie a u 3 982 (87%) pacientů na konci studie. Nežádoucí účinky v souvislosti s léčbou se během sledování vyskytly u celkem 9 pacientů (0,2%). Terapie byla hodnocena jako dobře snášená 96% pacientů (4 409), jako přijatelně snášená 3% pacientů (131) a jako špatně snášená 0,1% pacientů (4). Krevní tlak se snížil o 23 mm Hg v systole a o 14 mm Hg v diastole na průměrnou hodnotu 136/81 mm Hg (medián 135/80 mm Hg) ($P < 0,001$ pro systolický i diastolický TK). Lékaři hodnotili stav pacienta jako zlepšený v 93% případů (4 254 pacientů) a jako nezměněný v 6% případů (294 pacientů). *Závěr:* Losartan ve formě přípravku Lozap®, resp. Lozap H® představuje bezpečnou a účinnou léčbu pacientů s hypertenzní chorobou. Je účinný a bezpečný již v dávce 50 mg a jeho kombinace s diuretikem představuje vhodnou a bezpečnou léčbu u pacientů, kteří nejeví dostatečnou tlakovou odpověď na 50 mg losartanu. V případě nedostatečné tlakové odpovědi je nutné titrovat dávku na 100 mg.

Klíčová slova: losartan – hypertenzní choroba – neintervenční studie – nežádoucí účinky

The safety of long-term administration of losartan in current clinical practice: a non-intervention NCT-CZ 14/04/LOZ study

Summary: *Introduction:* Losartan is the longest used angiotensin II receptor blocker in clinical practice [1]. It is one of the first-line drugs for the treatment of hypertensive disease and there is enough data available today about its use in the treatment of the disease, including some specific situations (left ventricular hypertrophy, cerebrovascular accidents) and cases when the hypertension disease combines with another disease (e.g. diabetic nephropathy) [2]. The primary objective of the non-intervention multicentre prospective observational open clinical assessment NCT-CZ 14/04/LOZ was to verify on a large sample of patients the safety of Lozap® and Lozap H® in current clinical practice. *Material and method:* The six-month clinical study enrolled patients with recently diagnosed hypertension and/or poorly controlled hypertension [blood pressure $\geq 140/90$ mm Hg: 4 432 patients (96%); blood pressure: $\leq 139/89$ mm Hg 84 patients (2%); value unspecified: 83 patients (2%)]. A standard form was used for data acquisition. A total of 4,599 patients was enrolled (of which 2,386 women, i.e. 51.9%) with mean age 61 ± 12 years (18–95 years; median 60 years) with additional risk factors (cardiovascular diseases in 48%, diabetes mellitus in 33%, lipid metabolism disorder in 42%, obesity in 45% and smoking in 26% of cases, respectively). 2,631 patients (57%) had previously diagnosed hypertension. The average blood pressure (BP) at enrolment in the study was 159/95 mm Hg (median 160/95 mm Hg), and the average heart rate was 76 strokes/min (median 76). *Results:* The most frequently used dose was 50 mg of losartan (Lozap® or Lozap H®) – in 4,006 patients (87%) at enrolment in the study and in 3,982 patients (87%) at the end of the study. Adverse effects related to the treatment during the study were reported in a total of 9 patients (0.2%). The therapy was assessed as well tolerated in 96% of patients (4,409), as fairly tolerated in 3% of patients (131) and as poorly tolerated in 0.1% of patients (4). Systolic and diastolic blood pressure decreased by 23 mm Hg and 14 mm Hg respectively to a mean value of 136/81 mm Hg (median 135/80 mm Hg) ($P < 0.001$ for both systolic and diastolic BP). Improvement in patient status was recorded in 93% of cases (4,254 patients) and no change was recorded in 6% of cases (294 patients). *Conclusion:* Losartan in the form of Lozap® or Lozap H® is a safe and effective treatment of patients with hypertensive disease. It is effective and safe beginning with the dose of 50 mg and its combination with a diuretic represents a good and safe therapy in patients with insufficient BP response to a 50 mg dose of losartan alone. In case of poor blood pressure response the dose has to be titrated to 100 mg.

Key words: losartan – hypertensive disease – non-interventional study – adverse effects

Úvod

Léčba hypertenze se opírá o 5 základních tříd antihypertenziv, mezi kterými jsou od roku 2003 i blokátory AT_1 receptoru pro angiotenzin II (AT_1A , sartany) [1–3]. Současná léčba hypertenze požaduje od přípravků dobrou účinnost při snižování krevního tlaku, minimum nežádoucích účinků a vzhledem ke stále rostoucímu počtu pacientů s diabetem, dyslipidemií či metabolických syndromem i metabolickou neutralitu a přítomnost určité nadhodnoty pozitivně ovlivňující další rizika, jakými je např. inzulinová rezistence [2–4].

Většina pacientů potřebuje kombinaci léčby [4]. Jedná se o 80–90% hypertoniků. Kombinační léčba je doporučována v případě, že pacient má minimálně středně významnou hypertenzi [4]. Při zahájení léčby hypertenze kombinační terapií je možné použít poloviční dávku antihypertenziv. To je důležité i vzhledem k nežádoucím účinkům, které jsou u thiazidových diuretik, beta-blokátorů (BB) a kalciových antagonistů (CCB) mnohem nižší při poloviční dávce než při dávce plné. ACE inhibitory (ACEi) mají již při poloviční dávce stejný výskyt nežádoucích účinků jako při dávce plné a AT_1A jsou známé obecně nízkým výskytem nežádoucích účinků, který může být u některých parametrů dokonce nižší než placebo [5]. Výskyt nežádoucích účinků je důležitý nejen z pohledu pacienta, ale také z pohledu lékaře. Zavedení antihypertenzní léčby může být spojeno s přechodnou nevykonností či únavností, které mohou v případě výskytu nežádoucích účinků vyplývajících z výběru konkrétního přípravku vést k přerušení léčby, resp. k narušení vztahu pacient–lékař [6].

O četnosti nežádoucích účinků máme dobrý přehled z provedených klinických studií. Nicméně je diskutován vliv specifické, vstupní a výstupní kritéria splňující populace zařazených pacientů [7,8]. Studijní populace nezahrnuje až na výjimky těžké či komplikované pacienty, pokud je přímo nestuduje. Jiným příkladem vlivu zařazených pa-

Tab. 1. Primární, sekundární a terciární cíle.

Cíle

<i>Primární:</i>	bezpečnost Lozapu® a Lozapu H®
<i>Sekundární:</i>	Běžná praxe terapie hypertenze u praktických lékařů; monoterapie vs kombinační terapie antihypertenzivy z hlediska účinnosti a snášenlivosti
<i>Terciární:</i>	analýzy u podskupin pacientů s nekomplikovanou mírnou hypertenzí, mírnou s KV rizikem, středně závažnou a závažnou

cientů na konečné cíle je vliv etnického původu. Např. ve studii ALLHAT bylo z celkového počtu 30% černé populace (byla prováděna na severoamerickém kontinentu), což ovlivnilo konečné cíle srovnávající thiazidové diuretikum s kalciovým antagonistou, resp. ACE inhibitorem [9].

Cílem neintervenčního, multicentrického, prospektivního, observačního, otevřeného hodnocení NCT-CZ 14/04/LOZ bylo sledovat bezpečnost (charakter a frekvence nežádoucích účinků) již registrovaného přípravku (losartan v monoterapii – Lozap®, resp. ve fixní kombinaci s thiazidovým diuretikem – Lozap H®) na velkém souboru pacientů v běžné praxi.

Soubor nemocných a metodika

Studie byla organizována jako poregistrační sledování bezpečnosti přípravku (postmarketing surveillance – PMS) ve formě neintervenčního klinického sledování (NCT). Jednalo se o otevřené, prospektivní, observační a multicentrické hodnocení bez kontrolní skupiny s cílem sledovat bezpečnost již registrovaného přípravku v běžné praxi, na velkých souborech pacientů a zcela dle rozhodnutí lékaře. Cíle studie jsou uvedeny v tab. 1. Zařazení pacienta vycházelo z údajů uvedených v SPC (Specific Product Characteristics), kdy nejsou stanovena žádná další kritéria omezující, nebo naopak podporující účast pacienta ve sledování, indikaci, dávkování, specifické lékové síly, stanovení kontrolních návštěv apod. Poregistrační sledování se řídilo právními normami platnými v ČR.

Studie se zúčastnilo 245 převážně praktických lékařů (zařadili 79% všech pacientů), kteří vybírali pacienty bez selekčních kritérií. Nebyla jim doporu-

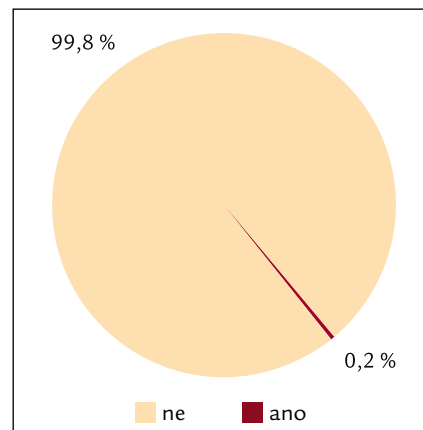
čována specifická léčebná strategie či postup při zjištění nové nebo nedostatečně korigované arteriální hypertenze. Nebyly vyžadovány žádné specifické laboratorní kontroly. Lékaři účastníci se studie měli při vedení pacientů postupovat výhradně podle pravidel „dobré klinické praxe“.

Při úvodní návštěvě (před zahájením léčby), při kontrolním vyšetření po 3 měsících a při závěrečném vyšetření po 6 měsících vyplnili lékaři dotazník. Ten obsahoval v části týkající se úvodní návštěvy dotazy na základní antropometrické údaje, anamnestická data (rizikové faktory), objektivní nálezy (krevní tlak, tepová frekvence), indikaci léčby, předcházející a současnou léčbu antihypertenzivy. Při kontrolní/závěrečné návštěvě byly dotazy orientovány na objektivní nálezy (krevní tlak, tepová frekvence), jiné současně užívané léky, předčasné ukončení terapie, subjektivní posouzení účinnosti a snášenlivosti a konkrétní nežádoucí účinky. Přepis dat z dotazníku do elektronické databáze byl proveden školeným personálem použitím validovaných softwarových nástrojů a na validovaných hardwarových systémech. Pro kontrolu kvality digitalizace dat bylo náhodným procesem vybráno 1% zadaných patientských formulářů (CRF – Case Report Forms) a tyto byly kontrolovány proti údajům v databázi. O tomto kroku validace byl zpracován písemný validační protokol.

Primární cíl vycházel z hodnocení výskytu nežádoucích účinků (kategorie ano/ne). Nežádoucím účinkem se rozuměla nepříznivá a nezamýšlená odezva na podání léčivého přípravku, která se dostaví po dávce běžně užívané k profylaxi, léčení či určení diagnózy onemocnění nebo k obnově, úpravě či ji-

Tab. 2. Charakteristika souboru z hlediska anamnestických dat (n = 4 599).

Anamnéza	n	%
• ICHS	1 461	31,8
• ICHDK	462	10,0
• diabetes mellitus	1 509	32,8
• obezita	2 081	45,2
• dědičná zátěž hypertenze	1 877	40,8
• kouření	1 188	25,8
• hyperurikemie	676	14,7
• CMP	288	6,3
• onemocnění jater	155	3,4
• onemocnění ledvin	357	7,8
• poruchy lipidového metabolismu	1 918	41,7
• jiná významná onemocnění	268	5,8
• neuvedeno	317	6,9



Graf 1. Nežádoucí účinky celkem.

mace na normální rozložení, v případě extrémně nízkých nebo vysokých hodnot frekvencí nastání jevů byla použita aproximace na vhodnější typ rozložení.

Tab. 3. Hodnocení snášenlivosti léčby Lozapem®/Lozapem H® podle tíže hypertenze.

	Mírná (N = 2 818)	Středně těžká (N = 79)	Těžká (N = 13)
dobrá	2 744 (97,4 %)	76 (96,2 %)	13 (100 %)
příjemná	35 (1,2 %)	2 (2,5 %)	0 (0 %)
špatná	3 (0,1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
neuvedeno	36 (1,3 %)	1 (1,3 %)	0 (0 %)

nému ovlivnění fyziologických funkcí. Dále se sledovalo hodnocení terapie lékařem (kategorie zlepšený stav/nezměněný stav/zhoršený stav) a hodnocení snášenlivosti terapie (kategorie dobrá/příjemná/špatná).

Účinnost léčby byla hodnocena absolutním a relativním poklesem hodnot systolického a diastolického tlaku mezi úvodní a závěrečnou návštěvou pomocí párového t-testu. Tato analýza byla provedena jak pro celou studovanou populaci, tak v předdefinovaných podskupinách pacientů (bez předchozí léčby hypertenze, s předchozí léčbou hypertenze, diabetici a obézní). Ze statistického zpracování nebyli vyloučeni ti, kteří z jakýchkoli důvodů léčbu Lozapem®/Lozapem H® ukončili před závěrečnou návštěvou. Výše krevního tlaku byla klasifikována podle ve své době aktuálních Doporučení České společnosti pro hypertenzi [10].

Statistické zpracování

Pro hodnocení změny body mass indexu (BMI), tlaku a tepové frekvence

byla použita repeated measures ANOVA, resp. Friedman ANOVA v případě neprokázání normality rozložení parametrů. Testy byly doplněny párovými t-testy, příp. Wilcoxonovými testy v případě neprokázání normality rozložení parametrů. Pro hodnocení změny v objektivním nálezu mezi skupinami pacientů podle tíže hypertenze nebo souběžné léčby byla použita ANCOVA. Pro spojitá data (výpočet intervalu spolehlivosti pro spojitá data), u kterých byla testy normality vyloučena odchylka od normálního rozložení, byl proveden výpočet 95% intervalu spolehlivosti aproximací modelu normálního rozložení. Pro výpočet 95% intervalu spolehlivosti u binomických dat byla použita aproxi-

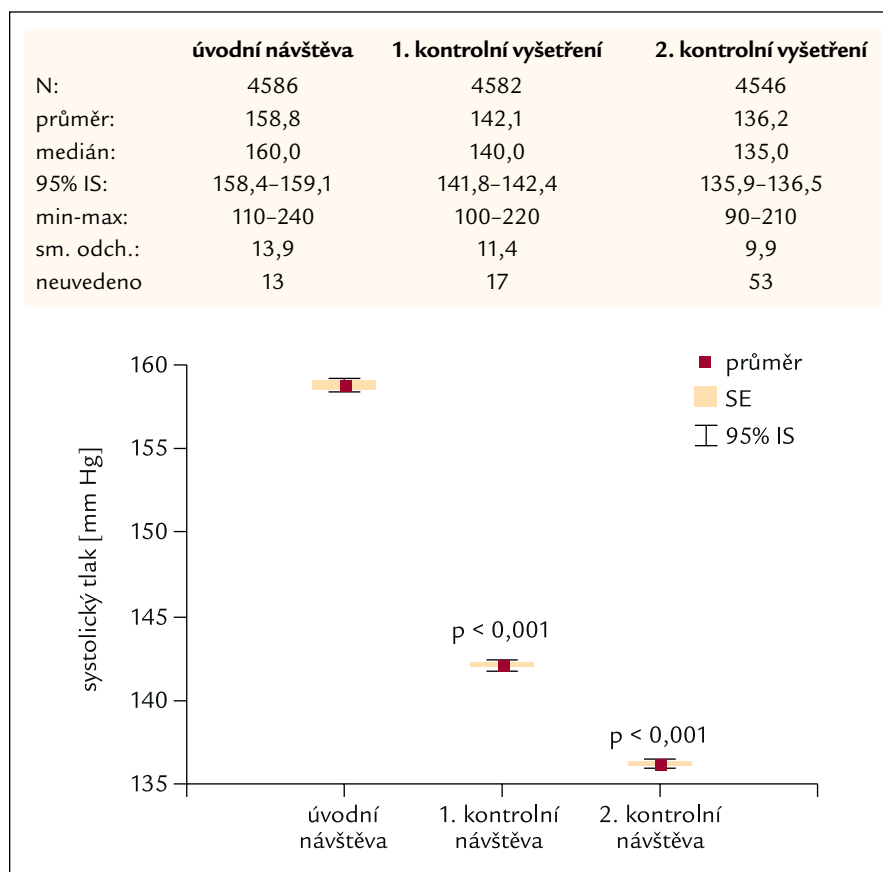
Výsledky

Celkem bylo hodnoceno 4 599 pacientů (2 386 žen; 51,9%) průměrného věku 61 ± 12 let (medián 60 let). Nejčastějšími rizikovými faktory byla obezita (45%), porucha lipidového metabolismu (42%) a dědičná zátěž hypertenzí (41%). Charakteristika pacientů je uvedena v tab. 2.

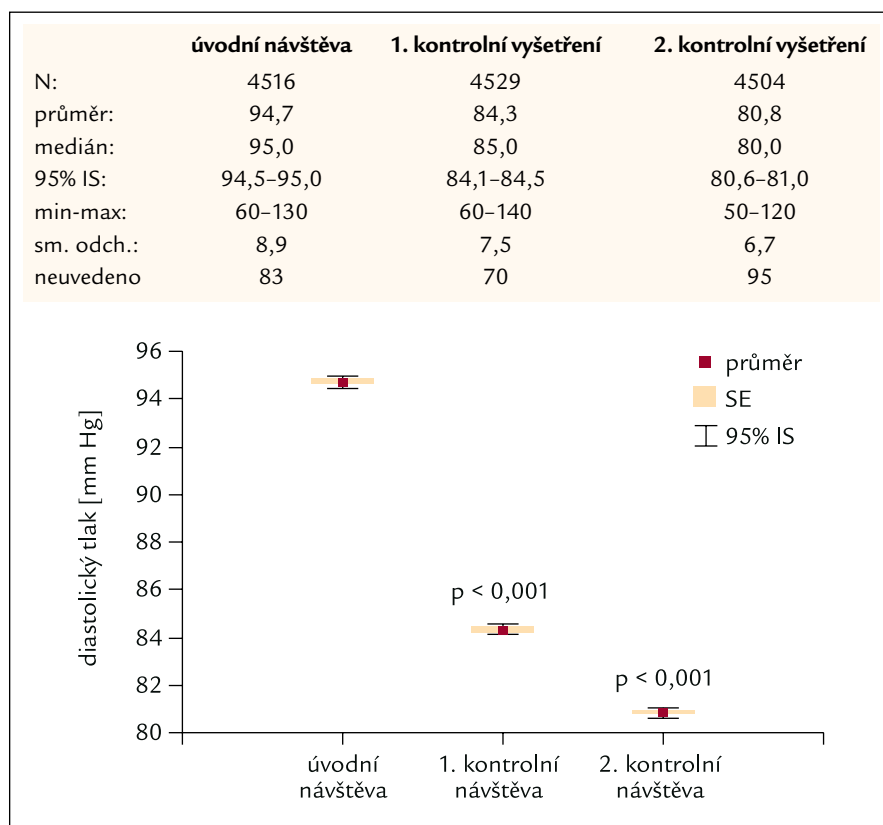
U více než 1/2 pacientů (n = 2 631; 57%) byla indikací k léčbě dříve zjištěná hypertenze a Lozap®, resp. Lozap H®, byly přidávány k zavedené léčbě. Nově zjištěná hypertenze vedla k zařazení 1 500 (33%) pacientů. U 10% pacientů nebyla indikace uvedena. Z již léčených hypertenziků mělo alespoň jedno antihypertenzivum při zařazení do sledování 2 631 (57%) pacientů. Nejvíce byly používány přípravky ze skupiny beta-blokátorů (33%) následované ACE inhibitory, resp. kalciiovými antagonisty (shodně po 23%). Pacienti byli pro hypertenzi nejčastěji léčeni 1–2 roky (rozmezí 0 až více

Tab. 4. Hodnocení účinnosti léčby Lozapem®/Lozapem H® podle tíže hypertenze.

	Mírná (N = 2 818)	Středně těžká (N = 79)	Těžká (N = 13)
zlepšený stav	2 590 (91,9 %)	75 (94,9 %)	12 (92,3 %)
nezměněný stav	203 (7,2 %)	3 (3,8 %)	1 (7,7 %)
zhoršený stav	11 (0,4 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
neuvedeno	14 (0,5 %)	1 (1,3 %)	0 (0 %)



Graf 2. Změny systolického krevního tlaku. Nejvyšší pokles byl zaznamenán mezi úvodní a první kontrolní návštěvou.



Graf 3. Změny diastolického krevního tlaku. Nejvyšší pokles byl zaznamenán mezi úvodní a první kontrolní návštěvou.

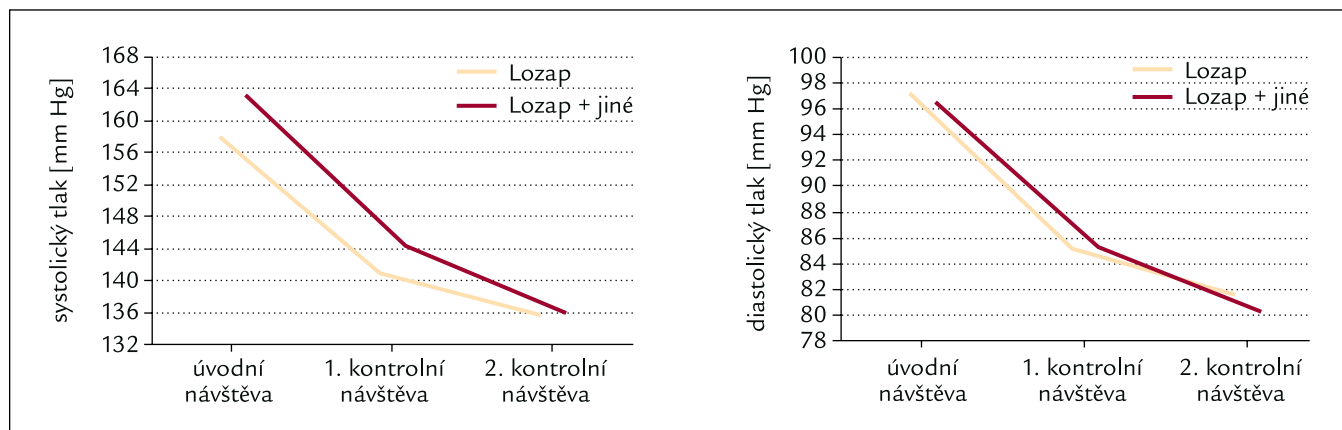
než 15 let). Při zahájení sledování byl u 54 % (n = 2 484) pacientů nasazen Lozap® a u 39 % (n = 1 777) pacientů Lozap H®. Kombinace obou přípravků byla použita ve 4 % případů (n = 164). U 174 pacientů (4 %) nebyla léčba uvedena. Dávku 50 mg losartanu tak mělo 4 006 (87 %) pacientů a do konce sledování vydržela u 3 982 pacientů (87 %) z celkového počtu zařazených pacientů. 100 mg losartanu (kombinace Lozap® a Lozap H®) mělo 164 (4 %) pacientů na začátku sledování a 243 (5 %) pacientů na konci sledování.

V průběhu sledování došlo k 9 nežádoucím účinkům (0,2 %) (graf 1). Tераpie byla hodnocena jako dobře snášená 96 % pacientů (n = 4 409), jako přijatelně snášená 3 % pacientů (n = 131) a jako špatně snášená 0,1 % pacientů (n = 4). Vysoká snášenlivost byla zaznamenána jak u mírné, tak u středně těžké či těžké hypertenze (tab. 3).

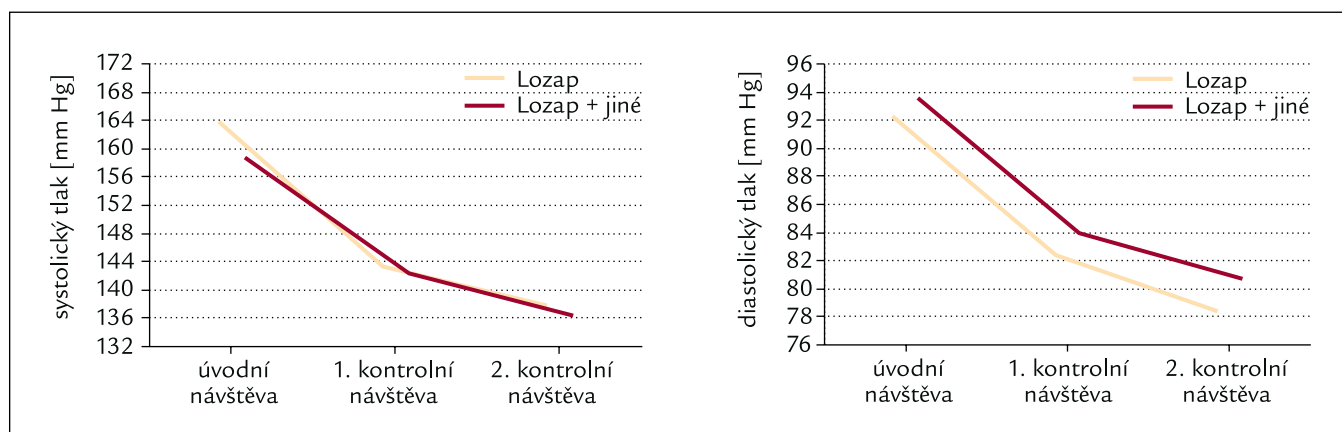
Lékaři hodnotili stav pacienta jako zlepšený v 93 % případů (n = 4 254) a jako nezměněný v 6 % případů (n = 294). Pokud byla zhodnocena účinnost léčby podle tíže hypertenze, byla účinnost vyšší než 90 % ve všech hodnocených skupinách (tab. 4).

Krevní tlak se z 159/95 mm Hg (medián 160/95 mm Hg) snížil o 23 mm Hg vsystole a o 14 mm Hg v diastole na průměrnou hodnotu 136/81 mm Hg (medián 135/80 mm Hg) ($P < 0,001$ pro systolický i diastolický TK). Statisticky signifikantní rozdíl byl pozorován již po 3 měsících – snížení o 17 mm Hg, resp. 11 mm Hg (systola/diastola) na průměrnou hodnotu 142/84 mm Hg ($P < 0,001$). Za další 3 měsíce TK poklesl o dalších 6 mm Hg, resp. 3 mm Hg (systola/diastola) ($P < 0,001$). Snížení krevního tlaku ukazují grafy 2 a 3. U systolického i diastolického tlaku byla změna během léčby velmi podobná, nezávisle na typu přípravku – Lozap® nebo Lozap H®.

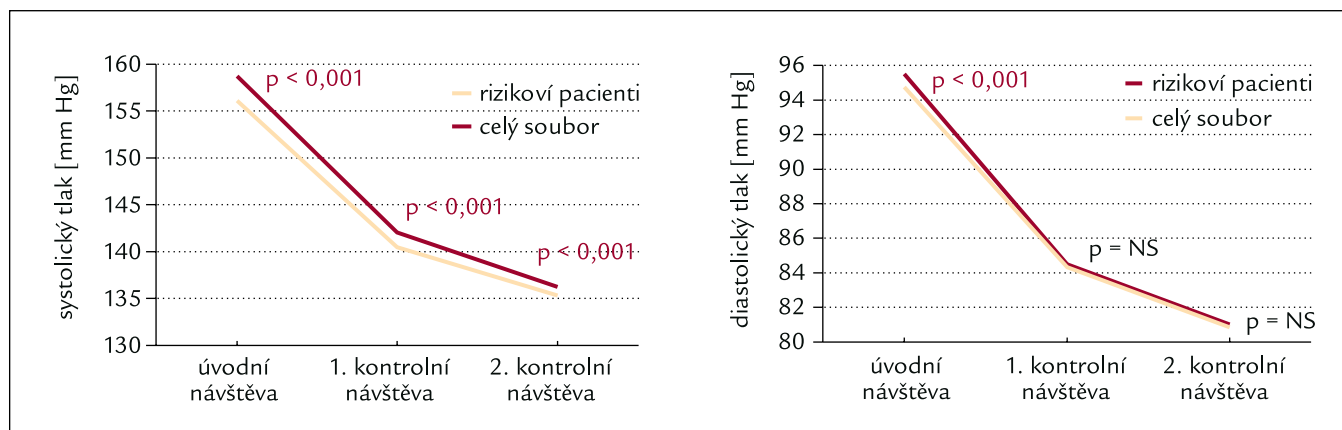
Statisticky signifikantní pokles TK byl zaznamenán jak u pacientů s nově zjištěnou hypertenzí, tak dříve zjištěnou hypertenzí (graf 4 a 5), a to jak u sy-



Graf 4. Změna systolického a diastolického krevního tlaku podle léčebného schématu u pacientů s nově zjištěnou hypertenzí. Pokles tlaku byl statisticky významný ($P < 0,001$). S ohledem na vstupní hodnoty nebyl nalezen statisticky významný rozdíl v časovém průběhu mezi skupinami ($p = 0,159$, resp. $p = 0,170$).



Graf 5. Změna systolického a diastolického krevního tlaku podle léčebného schématu u pacientů s dříve zjištěnou hypertenzí. Pokles tlaku byl statisticky významný ($P < 0,001$). S ohledem na vstupní hodnoty nebyl nalezen statisticky významný rozdíl v časovém průběhu mezi skupinami ($p = 0,433$, resp. $p = 0,502$).



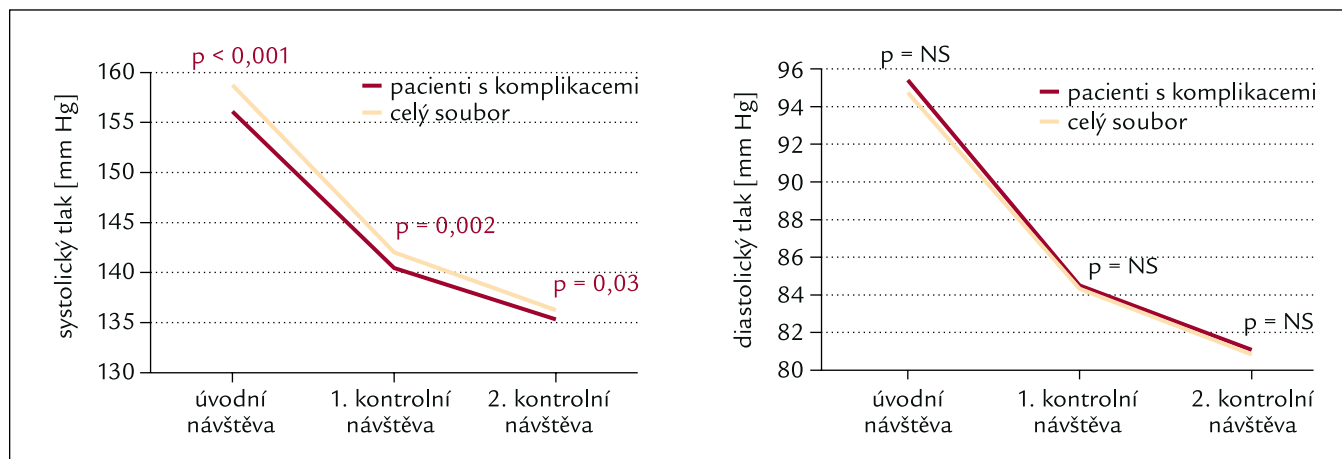
Graf 6. Změny krevního tlaku u pacientů s rizikem. Porovnáním hodnot mezi celým souborem a skupinou pacientů s rizikem je u systolického krevního tlaku vidět, že pacienti s rizikem mají mnohem signifikantně nižší hodnoty při jednotlivých návštěvách ($p < 0,001$). U diastolického krevního tlaku jsou naopak hodnoty při úvodní návštěvě významně vyšší ($p < 0,001$) oproti celému souboru pacientů.

stolického, tak diastolického krevního tlaku. S ohledem na vstupní hodnoty nebyl nalezen statisticky významný ($P = \text{NS}$) rozdíl v časovém průběhu

mezi skupinami (Lozap®/Lozap H® vs Lozap®/Lozap H® + jiné antihypertenzivum). Pacienti s nově diagnostikovanou hypertenzí dosáhli cílovou

hodnotu TK pro obecnou populaci ($\leq 139/89$ mm Hg) ve 49%.

Obdobného poklesu krevního tlaku (systolického i diastolického) bylo do-



Graf 7. Změny krevního tlaku u pacientů s komplikacemi. Porovnání hodnot systolického krevního tlaku mezi celým souborem a skupinou pacientů s rizikem ukazuje, že pacienti s rizikem mají statisticky signifikantně nižší hodnoty při jednotlivých návštěvách. U diastolického krevního tlaku jsou hodnoty naopak při úvodní návštěvě oproti celému souboru pacientů vyšší, ne však signifikantně ($p = NS$).

saženo jak u pacientů s rizikem, tak u pacientů s komplikacemi. U pacientů s rizikem byla změna systolického i diastolického TK během léčby velmi podobná změně u celého souboru pacientů. Při porovnání hodnot mezi celým souborem a skupinou pacientů s rizikem bylo patrné, že systolický tlak u této skupiny pacientů byl při jednotlivých návštěvách mnohem nižší ($P < 0,001$). U diastolického tlaku byly naopak hodnoty při úvodní návštěvě významně vyšší ($P < 0,001$) oproti celému souboru pacientů (graf 6).

U pacientů s komplikacemi byla změna během léčby opět velmi podobná změně u celého souboru pacientů. Při porovnání hodnot mezi celým souborem a skupinou pacientů s komplikacemi bylo v případě systolického TK patrné, že pacienti s komplikacemi mají statisticky signifikantně menší hodnoty při jednotlivých návštěvách. U diastolického TK byly naopak hodnoty při úvodní návštěvě vyšší oproti celému souboru pacientů, ale statisticky nebyl tento rozdíl významný ($P = NS$) (graf 7).

Tepová frekvence v celém souboru poklesla z původních 76 ± 9 tepů/min (medián 76) na konečných 72 ± 6 tepů/min (medián 72) ($P < 0,001$).

Diskuze

Léčba hypertenzní choroby blokátory AT_1 receptorů pro angiotenzin II

je podle celé řady studií úspěšná (od roku 2003 patří AT_1A mezi základní antihypertenziva) a přináší s sebou, kromě vlastního snížení krevního tlaku, nadhodnotu v podobě dalších pozitivních účinků [2]. U losartanu, nejstaršího AT_1A v klinické praxi, je tou nadhodnotou dobře vedenými studiemi prokázána regrese hypertrofie levé komory, prevence centrálních mozkových příhod (CMP) a zpomalení progresu nefropatie u diabetiků 2. typu [1,2]. Další nadhodnotou obecně platící pro AT_1A je proti léčbě klasickými antihypertenzivy v podobě thiazidových diuretik a beta-blokátorů nižší výskyt nově diagnostikovaného diabetu mellitus [4]. Data z nových studií jednoznačně podporují v léčbě hypertenze moderní preparáty typu AT_1A , ACE inhibitorů a kalciových antagonistů, které právě díky svým nadhodnotám vedou při stejném ovlivnění krevního tlaku k lepší prognóze pacientů [4].

Cílem léčby hypertenze je snížit prostřednictvím poklesu krevního tlaku (dosažení cílových hodnot) morbiditu a mortalitu pacientů. O tom, že v klinické praxi dosahuje cílových hodnot krevního tlaku jen kolem 20% pacientů, je dostatek dat z literatury [4]. Studie NCT-CZ 14/04/LOZ se s literárními údaji shoduje – více než 1/2 zahrzených pacientů ($n = 2\ 631$; 57%)

měla známou hypertenzi, z toho bylo 93% pacientů léčeno déle než 1 rok. A přesto byla jejich průměrná vstupní hodnota TK 159/95 mm Hg. Tato studie evidovaná data nejsou příznivá. Podání Lozapu® (45% pacientů na konci studie), resp. Lozapu H® (46% pacientů na konci studie) vedlo k absolutnímu snížení TK o 23 mm Hg v systole a o 14 mm Hg v diastole.

Absence rozdílu mezi monoterapií (losartan) a fixní kombinací (losartan/hydrochlorothiazid) je možné vysvětlit působením dalších použitých antihypertenziv. Pacienti s nově diagnostikovanou hypertenzí dosáhli cílovou hodnotu TK pro obecnou populaci ($\leq 139/89$ mm Hg) v 49% případů. Dávka 50 mg losartanu je úspěšná (na konci studie 87% pacientů, s/bez hydrochlorothiazidu), ale není možné očekávat, že by byla dostatečně účinná u všech pacientů. Téměř u poloviny nově léčených hypertenzíků je potřeba zvýšit dávku na 100 mg. Ve studii LIFE potřebovalo dávku 100 mg losartanu (s/bez hydrochlorothiazidu) právě 50% pacientů [11].

Nicméně k dosažení cílových hodnot TK budeme u většiny pacientů potřebovat kombinační léčbu, a to zejména u rizikových pacientů [3,4]. Ve studii NCT-CZ 14/04/LOZ vedlo přidání Lozapu® či Lozapu H® u pacientů s dříve diagnostikovanou hypertenzí (57% pacientů) k dobré kontrole TK. U většiny

z nich (87%) stačilo ke kontrole hypertenze 50 mg losartanu a nebylo nutné zvyšovat dávku do maximální hodnoty 100 mg. I když můžeme předpokládat, že zvýšení dávky by u použitého přípravku nevedlo k nárůstu nežádoucích účinků, je účinnost středně velké dávky příznivým signálem [5].

Dobrý efekt léčby (absolutní pokles TK) byl pozorován i u rizikových anebo komplikovaných pacientů, u nichž je dosažení cílových hodnot TK imperativní. Protože rizika či komplikace nebyla dále stratifikována, je možné dosaženou hodnotu systolického TK (136 mm Hg) považovat jen za částečně úspěšnou. Nemůžeme totiž posoudit, zdali u pacientů s nefropatiemi léčba vedla k dosažení ještě nižších hodnot podle doporučení.

Při použité dávce 50 mg losartanu (87% pacientů na konci studie) byl výskyt nežádoucích účinků zanedbatelný. Špatně léčbu snášelo jen 0,1% pacientů. To odpovídá literárním údajům, kde jsou AT₁A výskytem nežádoucích účinků srovnatelné s placebem [5]. Zvýšení dávky na 100 mg nevedlo ke zvýšení četnosti nežádoucích účinků. Vzhledem ke zvyšující se prevalenci hypertenze je tento údaj velmi zásadní. Léčba hypertenze je doživotní, compliance pacienta závisí na výskytu nežádoucích účinků a AT₁A jsou antihypertenzivy s nejmenší četností přerušování léčby. Compliance závisí na dávkování – preferovány jsou 24 hod působící přípravky – a na výskytu nežádoucích účinků [6,12]. Ve studii NCT-CZ 14/04/LOZ vytrvalo na losartanu (ve formě Lozap®, Lozap H®, popř. jejich kombinaci) 97% pacientů v průběhu 6 měsíců. Literární údaje uvádějí přibližně 0,5% přerušování léčby za 1 měsíc [13]. Přerušování léčby losartanem ve studii NCT-CZ 14/04/LOZ tedy odpovídá literárním údajům.

Limitace studie

Studie byla neintervenční, otevřená a neměla vyhraněná vstupní, resp. vylučovací kritéria. Tento typ studie nevyžaduje informovaný souhlas pacienta

a metodika odběru sledovaných parametrů (např. měření krevního tlaku či tepové frekvence) není pro daný typ studie přesně stanovena, neboť studie má reflektovat každodenní klinickou praxi vycházející z premisy „dobré klinické praxe“. Vzhledem k definovaným cílům (bezpečnost v běžné klinické praxi) se takové uspořádání studie nejvíce blíží každodenní praxi ambulantních lékařů. Z hlediska výskytu nežádoucích účinků je takové sledování dostatečné [14].

Jistou limitací je i fakt, že sledované parametry nebyly vyplněny u všech pacientů. Nicméně se podařilo získat data od více než 90% sledovaných subjektů.

Za limitovaná data by mohly být považovány údaje ohledně účinnosti přípravku. Protože však zjištění korespondují s literárními údaji, je možné hovořit o validních údajích z běžné klinické praxe. Podobně vedené studie doplňují náš obraz o vlivu guidelines na běžnou praxi a je možné se domnívat, že běžné praxi pomáhají [14,15]. I když mají poměrně dost kritiků, lze jimi dosáhnout lepší informovanosti lékařů a zapojením pacientů do podobných projektů i lepší informovanosti samotných pacientů. Ilustrací tohoto tvrzení může být pokles body mass indexu (BMI) u sledovaných pacientů. Již po 3 měsících byl pozorován statisticky signifikantní pokles z 28,7 na 28,5 ($P < 0,001$), který dále pokračoval do konečných 28,3 ($P < 0,001$). Pokles jistě není vysvětlitelný specifickými účinky použitého přípravku, ale právě větší motivací lékařů i pacientů. Podobný pokles hmotnosti, resp. BMI, je možné pozorovat i ve velkých klinických studiích [16].

Závěr

Výsledky studie NCT-CZ 14/04/LOZ odpovídají výsledkům jiných provedených klinických studií. Losartan ve formě přípravku Lozap®, resp. Lozap H® představuje bezpečnou a účinnou léčbu pacientů s hypertenzí chorobou. Je účinný a bezpečný již v dávce

50 mg a jeho kombinace s diuretikem představuje vhodnou (aditivní efekt) a bezpečnou léčbu u pacientů, kteří nejeví dostatečnou tlakovou odpověď na 50 mg losartanu. V případě nedostatečné tlakové odpovědi je nutné titrovat dávku na 100 mg.

Literatura

1. Bultas J. Blokátory receptorů AT₁ ve světle medicíny založené na důkazech. JACC-CZ 2002; 4: 247–248.
2. Widimský J Jr et al. Arteriální hypertenze – současné klinické trendy. IV. symposium – sborník přednášek. Praha: Triton 2006.
3. 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). Eur Heart J 2007; 28: 1462–1536.
4. Bouček P. Prevence vzniku diabetu 2. typu při léčbě antihypertenzivy ovlivňujícími systém renin-angiotensin. Vnitř Lék 2006; 52: 791–796.
5. Law MR, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomized trials. BMJ 2003; 326: 1427–1431.
6. Esposti LD, Di Martino M, Saragoni S et al. Pharmacoeconomics of antihypertensive drug treatment: an analysis of how long patients remain on various antihypertensive therapies. J Clin Hypertens 2004; 6: 76–84.
7. Miller FG, Silverman HJ. The ethical relevance of the standard of care in the design of clinical trials. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 562–564.
8. Grapow MT, von Wattenwyl R, Guller U. Randomized controlled trials do not reflect reality: real-world analyses are critical for treatment guidelines! J Thorac Cardiovasc Surg 2006; 132: 5–7.
9. The ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002; 288: 2981–2997.
10. 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.
11. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint

reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.

12. Kardas P. The DIACOM study (effect of Dosing frequency of oral Antidiabetic agents on the COMpliance and biochemical control of type 2 diabetes). *Diabetes Obes Metab* 2005; 7: 722–728.

13. Ross SD, Akhras KS, Zhang S. Discontinuation of Antihypertensive Drugs Due to Adverse Events: A Systematic Review and

Meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 940–953.

14. Holden WL, Scarazzini LJ. Postmarketing surveillance for drug safety. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75: 491–494.

15. Steg PG, Lopez-Sendon J, Lopez de Sa E et al. External validity of clinical trials in acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2007; 167: 68–73.

16. Davis BR, Oberman A, Blaufox MD et al. Effect of antihypertensive therapy on

weight loss. The Trial of Antihypertensive Interventions and Management Research Group. *Hypertension* 1992; 19: 393–399.

MUDr. Jiří Krupička, Ph.D.

www.homolka.cz

e-mail: jikru@volny.cz

Doručeno do redakce: 11. 12. 2007

Přijato po recenzi: 4. 7. 2008

Zprávy z České internistické společnosti

Jak dál v intenzivní medicíně?

Společné prohlášení výborů: **České internistické společnosti** České lékařské společnosti J. E. Purkyně, **České chirurgické společnosti** České lékařské společnosti J. E. Purkyně, **České společnosti anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny** České lékařské společnosti J. E. Purkyně, **České společnosti intenzivní medicíny** České lékařské společnosti J. E. Purkyně, **České kardiologické společnosti**, **České neurologické společnosti** České lékařské společnosti J. E. Purkyně, **České pediatrické společnosti** České lékařské společnosti J. E. Purkyně, **České společnosti pro úrazovou chirurgii**

Současná medicína je mimo jiné charakterizována i mimořádným rozvojem medicíny intenzivní, a to prakticky ve všech oborech. V současném období přestavby postgraduálního vzdělávání je nezbytné umožnit lékařům pracujícím na jednotkách intenzivní péče náležité vzdělání, které zajistí vysokou kvalitu poskytované péče, svým obsahem a strukturou povede ke srovnatelné odborné kvalitě našich lékařů v oblasti intenzivní medicíny s jejich kolegy v zahraničí a umožní pracovní mobilitu v rámci EU. V poslední době došlo u části lékařské veřejnosti k určitému informačnímu šumu, nejasnostem v oblasti výchovy oboru „intenzivní medicína“ a obavám typu „každý, kdo pracuje na JIP, musí mít atestaci z intenzivní medicíny“. Předsedové výborů podepsaných společností projednali aktuální otázky spojené s problematikou intenzivní medicíny s následujícími závěry:

1. Vzdělávání v intenzivní medicíně by mělo navazovat na vzdělávání v základním oboru, tj. zařazení do formalizovaného postgraduálního vzdělávání v intenzivní medicíně vede pouze přes tzv. základního obor.
2. Rozsah postgraduálního vzdělávání v intenzivní medicíně v České republice by měl být v základním souladu s doporučeními a materiály European Society of Intensive Care Medicine a European Board of Intensive Care Medicine.
3. Rozsah vzdělávání v intenzivní medicíně ve vzdělávacím programu každého oboru si určuje příslušná odborná společnost.
4. Způsob poskytování intenzivní péče, personální obsazení a požadovaná kvalifikace lékařů oborových JIP je výlučně záležitostí daného oboru.
5. Představitelé jednotlivých společností se zavázali k maximální možné spolupráci v oblasti vzdělávání v intenzivní medicíně s cílem udržet a nadále rozvíjet vysokou úroveň poskytované intenzivní péče v České republice.
6. ČSIM bude informovat výbory jednotlivých odborných společností o aktuálním stavu doporučeného rozsahu a struktury vzdělávání v intenzivní medicíně, který formulují European Society of Intensive Care Medicine a European Board of Intensive Care Medicine.
7. Je předpokládán rozvoj intenzivní péče (s možnými regionálními odchylkami) na oborově zaměřených JIP. Naopak není předpokládána příprava „univerzálních intenzivistů“, kteří by byli schopni pracovat na neonatologické JIP stejně jako na JIP neurologické či na koronární jednotce.
8. Certifikovaný kurz (nebo „atestace“ z intenzivní medicíny) je považován za racionální postup především pro budoucnost, pro mladé lékaře na začátku kariéry. Naše společnosti nepovažují za nutné či povinné, aby se zkušební lékaři z oborových JIP zapisovali do nového „atestačního oboru“ (čímž nechceme ani v nejmenším negovat naprostou nezbytnost kontinuálního vzdělávání).

Podpisy předsedové výše uvedených společností

Doručeno do redakce: 3. 11. 2008