

Kombinační léčba hypertenze v běžné klinické praxi. Výsledky studie KOHYBA

J. Krupička¹, M. Souček², K. Chroust³

¹ Kardiochirurgické oddělení Nemocnice na Homolce Praha, přednosta prim. MUDr. Štěpán Černý, CSc.

² II. interní klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

³ Institut biostatistiky a analýz Lékařské a Přírodovědecké fakulty MU Brno, přednosta doc. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D.

Souhrn: Úvod: Cílem léčby hypertenzní choroby je dosažení cílových hodnot krevního tlaku a k tomu je u většiny potřebná kombinační léčba. Inhibitory ACE a blokátory imidazolinových receptorů mají neutrální vliv na metabolismus lipidů a pozitivní vliv na glukózový metabolismus. Mohou tedy podstatně zlepšit dlouhodobou prognózu pacientů s hypertenzí a metabolickým syndromem či hypertenzí a diabetes mellitus. Cílem naší práce bylo zhodnotit přístup lékařů k léčbě hypertenze a zjistit, jaké procento pacientů v běžné klinické praxi potřebuje ke kontrole hypertenze kombinační terapii. Dalším cílem bylo ověřit si znalosti o charakteru a frekvenci nežádoucích účinků v souvislosti s podáváním hodnocených přípravků. **Materiál a metodika:** Do 12týdenního sledování (2 kontroly po 6 týdnech) bylo zařazeno 993 pacientů s mírnou nebo středně závažnou hypertenzí starších 18 let (20–92; průměr 57; medián 56) s proporcionálním rozložením mužů a žen (48 %, resp. 51 %). Pro získání dat byl použit standardní formulář a krevní tlak byl měřen standardním způsobem podle guidelines. Nově zjištěnou hypertenzi mělo 609 pacientů (61 %), nedostatečně kontrolovanou hypertenzi mělo 363 pacientů (37 %) a u 21 pacientů nebyl údaj zadán (2 %). Vstupní léčbou byl imidapril (Tanatril®) 10 mg. Na rozhodnutí lékaře bylo, zdali na druhé kontrole za 6 týdnů zvolí zvýšení dávky (increase – imidapril 20 mg) nebo kombinaci malých dávek [low dose combination – imidapril 10 mg + moxonidin (Cynt®) 0,2, resp. 0,3 mg]. Závěrečná kontrola proběhla 12 týdnů od vstupu do studie u celkem 965 pacientů (97 % původního souboru). **Výsledky:** Terapii předčasně ukončilo 11 pacientů (1,1 %). Nejčastější příčinou přerušení terapie byl suchý dráždivý kašel, který se objevil u 4 pacientů, což bylo jen 0,4 % pacientů z celého souboru. Systolický krevní tlak klesl v průběhu 12 týdnů ze 154 mm Hg na 132 mm Hg ($p < 0,001$). Diastolický tlak klesl v průběhu sledování z 92 mm Hg na 80 mm Hg ($p < 0,001$). Při závěrečné návštěvě dosáhlo normotenze celkem 718 pacientů (74 %). Pacienti s nadváhou a obezitou profitovali z léčby výrazně více než pacienti s BMI ≤ 25 , a to jak ve snížení systolického krevního tlaku ($p = 0,022$ při kontrole, resp. $p = 0,037$ při závěrečné návštěvě), tak ve snížení diastolického krevního tlaku ($p = 0,003$ při kontrole, resp. $p = 0,001$ při závěrečné návštěvě). Na 10 mg imidaprilu byla při kontrolní návštěvě ponechána většina pacientů (610; 61 %). Na konci sledování pokračovalo studijními přípravky 808 pacientů (84 %), z toho imidapril (5, 10 či 20 mg) mělo 79 % pacientů a kombinaci imidapril + moxonidin užívalo 21 % pacientů. Na samotné monoterapii imidapriem (bez kombinace s jinými antihypertenzivy) zůstalo 258 pacientů (27 %). **Závěr:** Imidapril patří mezi ACE inhibitory s nejnižším výskytem suchého dráždivého kašle, který se objevuje u méně než 1 % pacientů. Může tak být alternativou léčby u pacientů s kašlem při terapii jiným ACE inhibitorem. Významné snížení krevního tlaku je možné očekávat u většiny pacientů již při dávce 10 mg.

Klíčová slova: hypertenze – kombinační léčba – imidapril – kašel

Úvod

Hypertenzní choroba je jednou z nejzávažnějších chorob, se kterými se setkáváme v ordinacích praktických lékařů a specialistů [1]. Svou prevalencí 25–30 % v dospělé populaci představuje závažný zdravotnický problém [1]. Jedním z nejvýznamnějších regulačních mechanismů uplatňujících se v genezi hypertenzní choroby je systém renin-angiotenzin. Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEi) jsou vzhledem ke své antihypertenzní účinnosti a dalším pozitivním vlivům nejrozšířenějšími antihypertenzivy [2]. Jejich největší slabinou je výskyt suchého dráždivého kašle. Ten ale není stejný

u všech přípravků skupiny ACEi. Imidapril je ACE inhibitorem s prokázaným nejnižším výskytem suchého dráždivého kašle [3].

Cílem léčby hypertenzní choroby je dosažení cílových hodnot krevního tlaku. Většina pacientů bude k dosažení cílových hodnot potřebovat kombinační léčbu. Podle výsledků studie ASCOT-BPLA se jedná až o 90 % pacientů [4]. Podobně bude většina pacientů vzhledem k přidatným chorobám potřebovat kombinaci metabolicky neutrálních přípravků. ACEi a blokátory imidazolinových receptorů mají pozitivní vliv na glukózový metabolismus [5,6]. Mohou tedy podstatně zlep-

šit dlouhodobou klinickou prognózu pacientů s hypertenzí a metabolickým syndromem či hypertenzí a diabetes mellitus [2,4,5]. U pacientů s hypertenzí a dyslipidemií bude jejich metabolicky neutrální efekt velmi žádoucí. Oba přípravky mají T/P ratio nad 50 %, a tak umožňují podávání 1krát denně, což je tolik žádoucí u ekonomicky aktivních (mladších) hypertoniků, kde je denní podávání základní podmínkou dobré compliance [1].

Soubor nemocných a metodika

Studie byla otevřená, prospektivní, observační a multicentrická bez kontrolní skupiny s cílem sledovat přístup lékařů

Combination therapy of hypertension in general clinical practice. The results of the KOHYBA study

Summary: Introduction: The aim of hypertension treatment is to achieve blood pressure target values; in the majority of patients this is achieved with combination therapy. ACE inhibitors and imidazoline receptor agonists have neutral effect on lipid metabolism and positive effect on glucose metabolism. They thus may significantly improve long-term prognosis of patients with hypertension and metabolic syndrome or hypertension and diabetes mellitus. The aim of our research was to evaluate physicians' approach to hypertension treatment and to ascertain the proportion of patients in general clinical practice who require combination treatment to control their hypertension. The study also aimed to assess the knowledge of the type and frequency of adverse events associated with the administered agents. **Materials and methodology:** The 12-week evaluation (two 6-week visits) included 993 patients with mild to moderate hypertension above 18 years of age (20–92; mean 57; median 56) with proportional distribution of men and women (48% and 51%, respectively). Data were collected using a standard instrument and blood pressure measured in a standard manner according to guidelines. Hypertension was newly identified in 609 patients (61%), insufficiently controlled hypertension in 363 patients (37%) and data on hypertension were missing in 21 patients (2%). The initial therapy was imidapril (Tanatril®) 10 mg. On the first follow up visit, it was on the physician's discretion to increase the dose (increase – imidapril 20 mg) or to prescribe a combination of lower doses [low dose combination – imidapril 10 mg + moxonidin (Cynt®) 0.2 or 0.3 mg, respectively]. The second visit, scheduled at 12 weeks post study entry, was attended by 965 patients (97%). **Results:** Eleven (1.1%) patients discontinued the treatment prematurely. Dry irritant cough, occurring in 4, i.e. only 0.4%, patients was the most frequent cause of treatment discontinuation. Over the 12 weeks of treatment, systolic blood pressure declined from 154 mm Hg to 132 mm Hg ($p < 0.001$); diastolic blood pressure declined from 92 mm Hg to 80 mm Hg ($p < 0.001$). By the second visit, normal blood pressure was achieved by 718 (74%) patients. Overweight and obese patients have profited from the treatment significantly more than patients with BMI ≤ 25 . This held true for the reduction of systolic blood pressure ($p = 0.022$ at the first follow up and $p = 0.037$ at the second follow up, respectively) as well as the reduction of diastolic blood pressure ($p = 0.003$ at the first follow up and $p = 0.001$ at the second follow up, respectively). After the first follow up visit, the majority of patients continued to take 10 mg of imidapril (610; 61%). At the second follow up visit, 808 (84%) patients continued on the study medication, 79% of patients were on imidapril (5, 10 or 20mg) and 21% on imidapril + moxonidin combination. Imidapril monotherapy (no other antihypertensive) was prescribed to 258 (27%) patients. **Conclusion:** Imidapril is an ACE inhibitor with one of the lowest incidences (less than 1% of patients) of dry irritant cough. It thus may become an alternative treatment modality in patients who experienced cough while taking other ACE inhibitors. A significant reduction of blood pressure can be expected in the majority of patients at a dose as low as 10 mg.

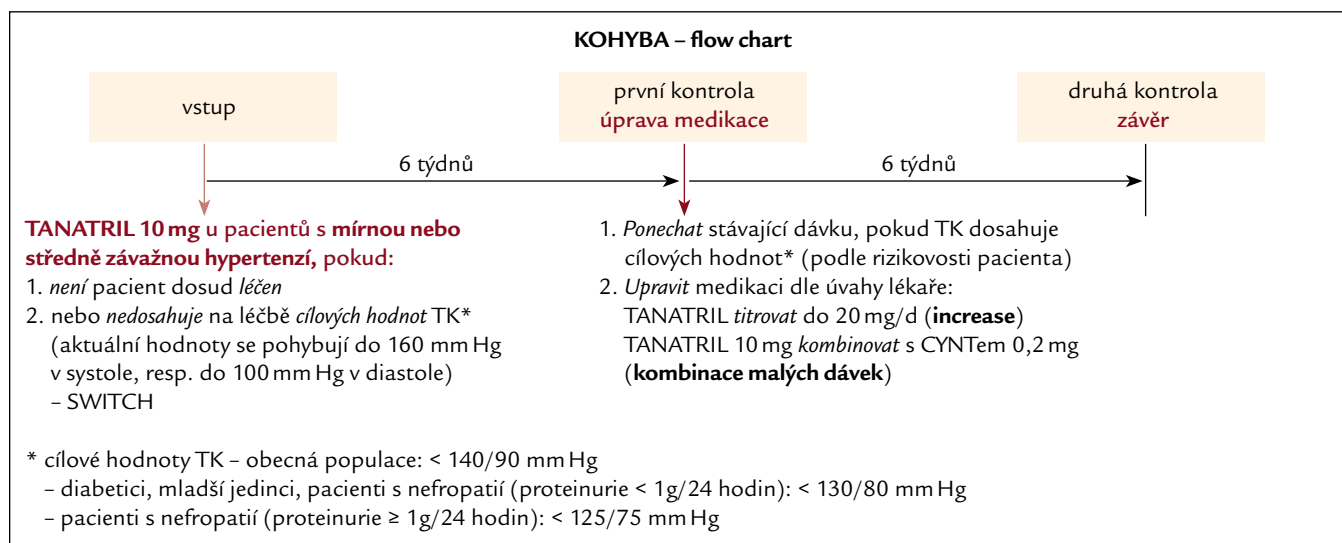
Key words: hypertension – combination therapy – imidapril – cough

k léčbě hypertenze a zjistit, jaké procento pacientů v běžné klinické praxi potřebuje ke kontrole hypertenze kombinaci terapií. Dalším cílem bylo zjistit bezpečnost (charakter a frekvence nežádoucích účinků) již registrovaných přípravků v běžné praxi na velkých souborech pacientů. Sekundární cíl vycházel z hodnocení výskytu nežádoucích účinků (kategorie ano/ne). Nežádoucím účinkem se rozuměla nepříznivá a nezamýšlená odezva na po-

dání léčivého přípravku, která se dostaví po běžně užívané dávce. Dále se sledovalo hodnocení terapie lékarem (kategorie velmi dobrá/dobrá/klinicky nevýznamná) a hodnocení snášenlivosti terapie (kategorie velmi dobrá/dobrá/příjemná/špatná). Celkem se studii účastnilo 239 lékařů z celé ČR. Převahu (80%) tvořili praktičtí lékaři.

Studie trvala 12 týdnů (2krát 6 týdnů) s 3měsíčním náběrem (obr. 1). Při

úvodní návštěvě (před zahájením léčby), při kontrolním vyšetření po 6 týdnech a při závěrečném vyšetření po 12 týdnech byl lékařem vyplněn dotazník. Při úvodní návštěvě byly získány základní antropometrické údaje, anamnestická data, objektivní nález (krevní tlak, tepová frekvence), údaje o předcházející a současné léčbě antihypertenziv. Krevní tlak a tepová frekvence byly měřeny 2krát po minimálně 5 min klidu a výsledná hodnota



Obr. 1. Uspořádání studie.

byla průměrem obou měření. Při kontrolní a závěrečné návštěvě byl získán objektivní nálezy (krevní tlak, tepová frekvence), data o současně užívané léčbě, data o předčasném ukončení terapie, data o subjektivním posouzení účinnosti a snášenlivosti léčby a konkrétní nežádoucí účinky. Při kontrolách byly krevní tlak a tepová frekvence měřeny během dne po požití studijní medikace. 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.

Studijními přípravky byli imidapril (Tanatril®) a moxonidin (Cynt®), jejichž podání bylo modifikováno podle dosažení cílové hodnoty krevního tlaku. 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). Ze statistického zpracování nebyli vyloučeni ti, kteří z jakýchkoli důvodů léčbu ukončili před závěrečnou návštěvou. Výše krevního tlaku byla klasifikována podle aktuálních Doporučení České společnosti pro hypertenzi.

Celkem bylo zařazeno 993 pacientů starších 18 let s mírnou nebo středně závažnou hypertenzí:

- nově diagnostikovanou hypertenzí (tj. systolický TK 140–179 mm Hg nebo diastolický TK 90–109 mm Hg)
- dříve léčenou hypertenzí nedosahující na léčbě cílových hodnot TK, přičemž aktuální hodnoty se pohybovaly do 160 mm Hg v systole, resp. do 100 mm Hg v diastole (tj. u obecné

populace systolický TK 140 až 159 mm Hg nebo diastolický TK 90 až 99 mm Hg, u pacientů s diabetes mellitus systolický TK nad 130 mm Hg nebo diastolický nad 80 mm Hg).

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 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.

Výsledky

Celkem bylo hodnoceno 993 pacientů průměrného věku 57 let (20–92 let, medián 56 let). Rozložení mužů a žen bylo proporcionální – 479 mužů (48 %) a 502 žen (51 %). U 12 pacientů (1 %) nebyl údaj o pohlaví vyplněn. Základní charakteristika souboru je uvedena v tab. 1. Nejčastějšími rizikovými faktory uvedenými v anamnéze byly poruchy lipidového metabolismu (n = 485; 49 %) a obezita (n = 373; 38 %; průměrný BMI $28,6 \pm 4,2 \text{ kg/m}^2$) (tab. 2). Počet rizikových faktorů se u mužů pohyboval v rozmezí 0 až 7, u žen se pohyboval v rozmezí 0 až 8. Medián u mužů i žen byl shodný (2 rizikové faktory). Celkem 139 pacientů (14 %) nemělo v anamnéze zaznamenán žádný rizikový faktor. Tito pacienti byli označeni jako neriziková pacient.

Již dříve léčení pacienti byli významně starší (62 ± 12 let vs 54 ± 12 let; $p < 0,001$) a měli více rizikových faktorů. U dříve léčených pacientů byly nejčastějšími rizikovými faktory poruchy lipidového metabolismu (64 %) a obezita (47 %), u nově diagnostikovaných pacientů to byly poruchy lipidového metabolismu (40 %) a kouření

Tab. 1. Základní charakteristika souboru.

Parametr	Hodnota
počet pacientů	993
mužské pohlaví	479 (48 %)
věk* (roky)	57 ± 13
výška* (cm)	171 ± 9
hmotnost* (kg)	84 ± 14
body mass index*	29 ± 4
obvod pasu* (cm)	94 ± 12

*průměrná hodnota

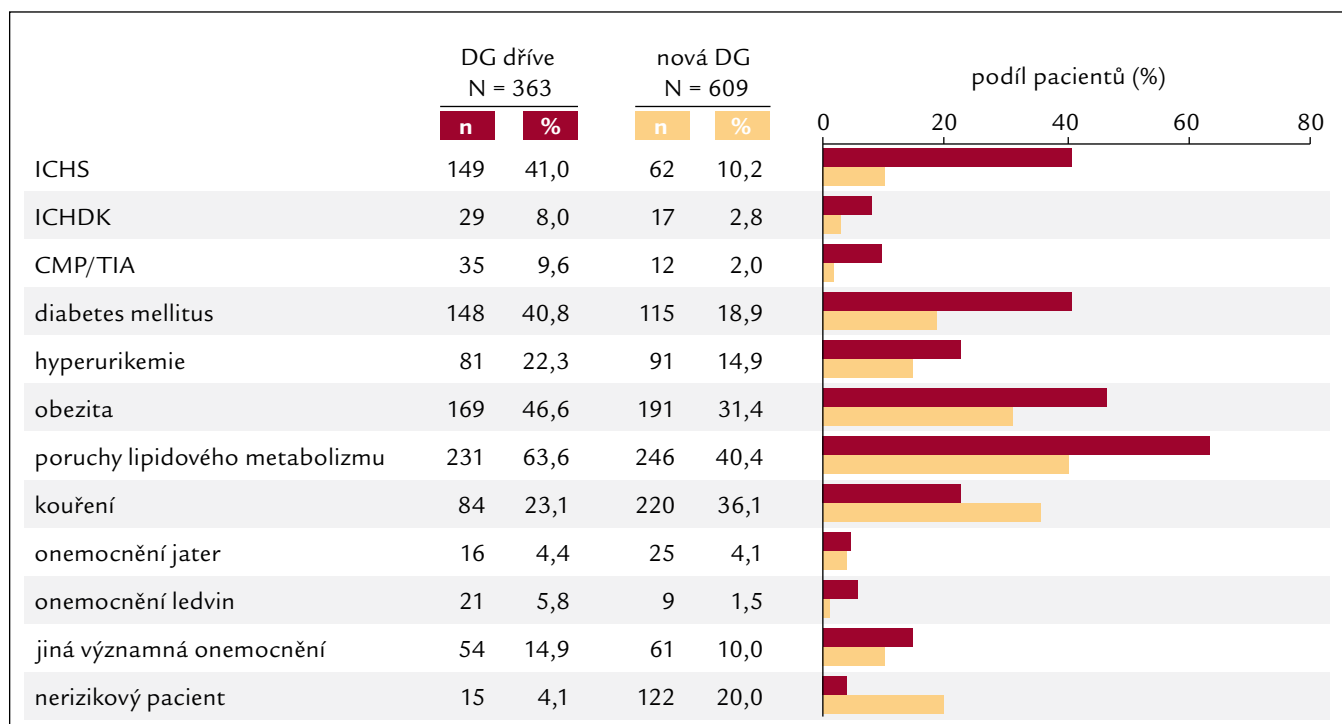
Tab. 2. Rizikové faktory a přidružená onemocnění: celý soubor.

N = 993	n	%
ICHS	216	21,8
ICHDK	48	4,8
CMP/TIA	47	4,7
diabetes mellitus	270	27,2
hyperurikemie	174	17,5
obezita	373	37,6
poruchy lipidového metabolismu	485	48,8
kouření	313	31,5
onemocnění jater	43	4,3
onemocnění ledvin	30	3,0
jiná významná onemocnění*	118	11,9
nerizikový pacient	139	14,0

*nádorová onemocnění v anamnéze, vředová choroba gastroduodena, poruchy funkce štítné žlázy, bronchiální astma

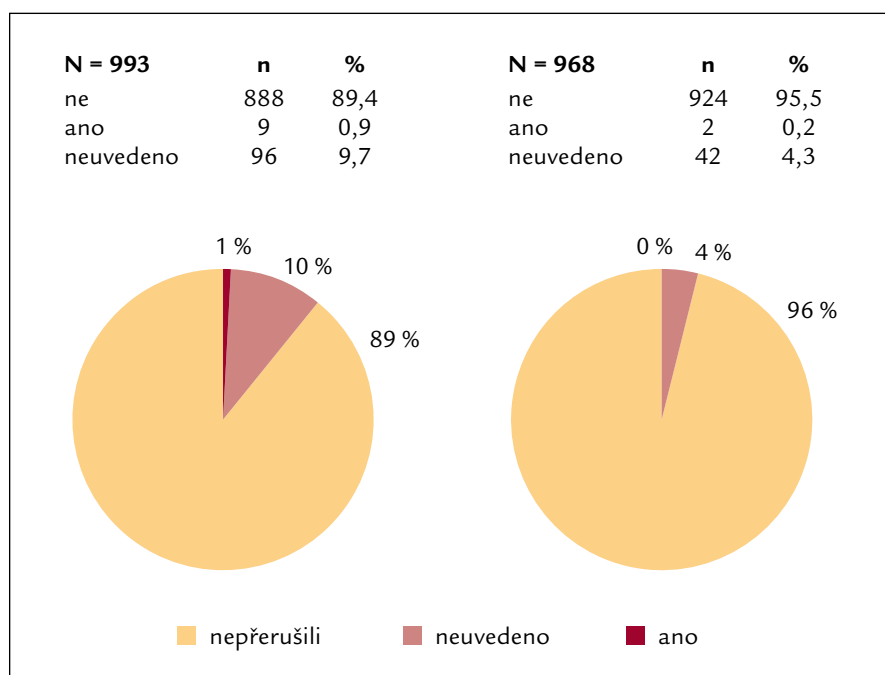
(36 %). Neriziková pacient měli vyšší zastoupení u nově diagnostikované hypertenze (20 % vs 4 %) (obr. 2).

Studie byla neinterventní, a proto bylo ponecháno na rozhodnutí lékaře, jaký zvolí postup léčby. Na úvodní dávce imidaprilu (Tanatril® 10 mg) bylo na kontrolní návštěvě ponecháno 610 pacientů (61 %). Zvýšení dávky na 20 mg bylo provedeno u 180 pacientů (18 %). Kombinace (Tanatril® 10 mg + Cynt®) byla zvolena u 209 pacientů (21 %). Po závěrečné návštěvě zůstalo na studijní medikaci 808 pacientů (84 %) – imidapriem bylo léčeno 759 pacientů (79 %), z toho bylo 182 pacientů (19 %) na dávce 20 mg. V celém souboru pacientů zůstalo na monoterapii 258 pa-



Obr. 2. Rozložení rizik podle stanovení diagnózy hypertenze (dříve vs nově diagnostikovaná).

Pacienti s dříve diagnostikovanou hypertenzí byly rizikovější skupinou proti pacientům s nově diagnostikovanou hypertenzí.



Obr. 3. Přerušování léčby. Při kontrolní návštěvě přerušilo léčbu necelě 1 % pacientů (0,9 %). Od 10 % pacientů se nepodařilo získat údaje. Při závěrečné návštěvě ukončilo léčbu 0,2 % pacientů a od 4,3 % se nepodařilo získat údaje.

cientů (27%). Ve skupině nově diagnostikované hypertenze to bylo 35 % a ve skupině dříve diagnostikované hypertenze 11 %.

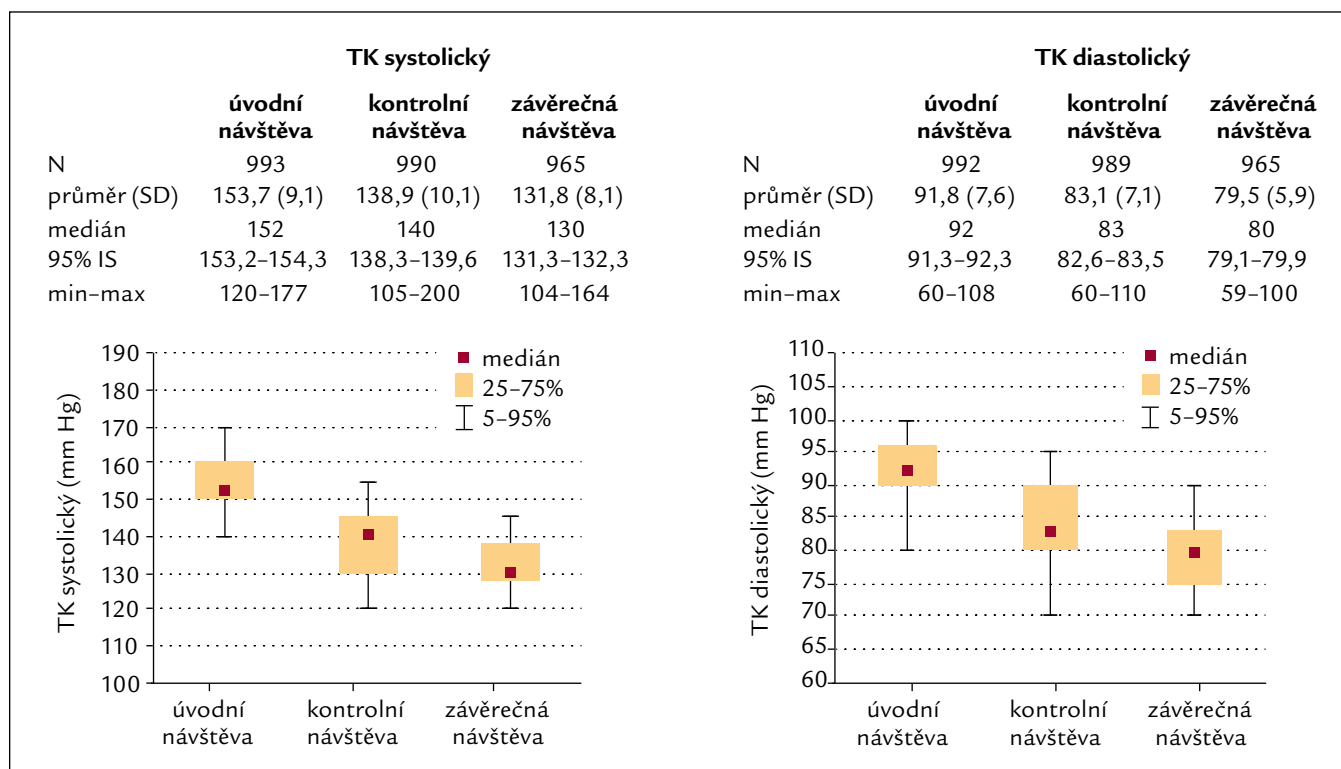
Předčasně ukončilo terapii 9 pacientů (0,9 %) na kontrolní návštěvě

a další 2 (0,2 %) na závěrečné návštěvě (obr. 3), celkem tedy 11 pacientů v průběhu celého sledování. Nejčastější příčinou přerušování terapie byl suchý dráždivý kašel, který se objevil u 4 pacientů (36 %). Celkový výskyt kašle byl tedy

v jen 0,4 %. Jinými důvody byly alergické reakce (11 %), nespolupráce pacienta (22 %) či přerušování léčby jiným lékařem (11 %).

Průměrný systolický tlak byl při vstupu do studie 154 mm Hg (standardní odchylka $\pm$ 9; medián 152) a průměrný diastolický tlak byl 92 mm Hg (standardní odchylka 8; medián 92). Do studie bylo zařazeno 609 pacientů (61 %) s nově zjištěnou hypertenzí, již dříve léčených pacientů bylo zařazeno 363 (37 %) a od 21 pacientů (2 %) nebyl údaj získán. Nejčastěji byli pacienti léčeni blokátory kalciového kanálu ($n = 154$; 16 %), dále beta-blokátory ($n = 152$; 15 %), diuretika ($n = 120$; 12 %), inhibitory ACE ($n = 90$; 9,3 %) a antagonisty AT_1 receptoru ($n = 28$; 2,8 %). 80 pacientů (8 %) bylo léčeno přípravky zařazenými mezi ostatní (blokátory imidazolinových receptorů, přímá vazodilatancia), 3 pacienti byli léčeni fixní kombinací (0,3 %) a u 10 pacientů nebyl údaj čitelný (1 %).

Systolický krevní tlak klesl v průběhu 6 týdnů ze 154 mm Hg na 139 mm Hg a za dalších 6 týdnů na 132 mm Hg – oba poklesy byly statisticky signifi-



Obr. 4. Pokles diastolického a systolického krevního tlaku v průběhu sledování. Pokles systolického i diastolického krevního tlaku v jednotlivých kontrolách byl statisticky významný ($p < 0,001$) jak proti vstupní hodnotě krevního tlaku, tak proti hodnotě krevního tlaku v předchozí kontrole.

kantní ($p < 0,001$). Také průměrný diastolický tlak klesl v průběhu sledování z 92 mm Hg na 83 mm Hg při kontrolní návštěvě a na 80 mm Hg při závěrečné návštěvě. Oba poklesy byly opět statisticky signifikantní ($p < 0,001$) (obr. 4).

Při závěrečné návštěvě dosáhlo normotenze (TK $\leq 139/89$ mm Hg) celkem 718 pacientů, což je 74 % z celkového počtu 968 zaznamenaných pacientů. Cílových hodnot systolického tlaku dosáhlo celkem 742 pacientů a cílových hodnot diastolického tlaku dosáhlo celkem 896 pacientů (77 %, resp. 93 % z celkového počtu 968 zaznamenaných pacientů). V průběhu sledování došlo i ke snížení tepové frekvence (76 vs 73 vs 71; $p < 0,001$).

Pacienti s nadváhou a obezitou profitovali z léčby výrazně více než pacienti s BMI ≤ 25 . A to jak ve snížení systolického krevního tlaku ($p = 0,022$ mezi při kontrole, resp. $p = 0,037$ při závěrečné návštěvě), tak ve snížení diastolického krevního tlaku ($p = 0,003$ při kontrole, resp. $p = 0,001$ při závěrečné ná-

vštěvě). Při závěrečné návštěvě dosáhlo normotenze celkem 549 pacientů, což je 72 % z celkového počtu 767 pacientů s hodnotou BMI ≥ 25 . Cílových hodnot systolického tlaku dosáhlo celkem 566 pacientů (77 %) a cílových hodnot diastolického tlaku dosáhlo celkem 693 pacientů (90 %) z celkového počtu 767 pacientů s hodnotou BMI ≥ 25 .

V souboru bylo 270 diabetiků (27 %). Při závěrečné návštěvě dosáhlo normotenze TK celkem 209 pacientů (77 %). Cílových hodnot systolického tlaku dosáhlo celkem 216 pacientů, což je 80 % z celkového počtu 270 diabetiků, a cílových hodnot diastolického tlaku dosáhlo celkem 245 pacientů, což je 91 % z celkového počtu 270 diabetiků.

Lékaři hodnotili účinnost a snášenlivost přípravků kladně. Velmi dobrou účinnost přisoudilo přípravkům na konci sledování 84 % lékařů a dobrou účinnost 15 % lékařů. Podobně byla hodnocena snášenlivost – velmi dobrá podle 85 % lékařů a dobrá podle 14 % lékařů.

Diskuze

Léčba hypertenzní choroby se opírá o 5 základních tříd antihypertenziv, které při zahájení léčby používáme v monoterapii, pokud vstupní hodnoty krevního tlaku nepřevyšují systolu o 20 mm Hg, resp. diastolu o 10 mm Hg (TK $> 160/100$ mm Hg u obecné populace) [1]. Dále je na rozhodnutí lékaře, zdali bude při neúspěchu léčby volit maximalizaci dávek jednoho přípravku, či kombinační léčbu nebo změnu medikace. Většina pacientů potřebuje k dosažení cílových hodnot TK kombinační léčbu [1,6]. Obecně uváděných 20 % pacientů, kterým stačí k dosažení kontroly hypertenze monoterapie, poněkud zpochybnila studie ASCOT-BPLA, kde léčba založená na amlodipinu postáčila v monoterapii u 15 % pacientů, zatímco léčba založená na atenololu stačila jen u 9 % pacientů [4]. V našem souboru zůstalo na monoterapii 27 % pacientů, což bylo dáno výběrem pacientů, kde převažovali pacienti s mírnou hypertenzí ($n = 594$, 60 %).

Volba přípravku záleží na přítomnosti rizik a komplikujících chorob, popř. na přítomnosti poškození cílových orgánů [1,7,8]. Protože je u řady hypertoniků jejich základní choroba komplikována dalšími, zpravidla metabolickými chorobami (polovina hypertoniků má poruchu metabolismu lipidů), jsou výhodné metabolicky neutrální přípravky [1,7,8]. A protože je stále více hypertoniků ekonomicky aktivních (a nemá čas během své práce sledovat, zda si nemá vzít další dávku), volíme zpravidla dlouhodobě působící přípravky [1]. Data z našeho sledování ukázala, že nejčastěji použitou skupinou antihypertenziv byly blokátory kalciového kanálu (16 % všech pacientů). Pokud si uvědomíme význam studie ASCOT a fakt, že nejčastějším rizikovým faktorem v našem sledování byla porucha metabolismu lipidů, nehledě na pohlaví (u 52 % mužů a u 51 % žen), šlo jistě o správnou volbu [1,7]. Poněkud překvapivé se může zdát, že druhou nejčastější skupinou antihypertenziv byly beta-blokátory (15 % všech léčených pacientů), které by měly být v léčbě hypertenze používány hlavně u pacientů, kde se hypertenze komplikuje ischemickou chorobou srdeční. Protože 24 % mužů a 20 % žen našeho souboru mělo ICHS, není zastoupení beta-blokátorů tak překvapivé [1]. Z pohledu kumulace rizikových faktorů je překvapivé nízké zastoupení inhibitorů ACE (9 % všech pacientů), protože počet rizikových faktorů se u mužů pohyboval v rozmezí 0–7, u žen se pohyboval v rozmezí 0–8 (medián u obou pohlaví byly dva rizikové faktory) [1,7,8].

Vstupní hodnoty krevního tlaku (154/92 mm Hg) byly vysoké, což v léčené části pacientů (363 pacientů, 37 % – průměrný vstupní tlak $148 \pm 6/89 \pm 6$ mm Hg) svědčí pro nedostatečnou léčbu, kterou byla hlavně monoterapie. Kombinační léčba byla použita jen u 0,3 % sledovaných pacientů. Po vstupu do sledování došlo k statisticky významnému poklesu ($p < 0,001$) již během prvních 6 týdnů,

což je u podobných projektů obvyklé [9]. V absolutních číslech se systolický TK snížil o 15 mm Hg (na 139 mm Hg) a diastolický TK o 9 mm Hg (na 83 mm Hg). I z toho důvodu byla na úvodní dávce (Tanatril® 10 mg) na kontrolní návštěvě ponecháno 610 pacientů (61 %). V dalších 6 týdnech krevní tlak poklesl o dalších 7 mm Hg v systole na 132 mm Hg a o další 4 mm Hg v diastole na 80 mm Hg. Zvýšení dávky na 20 mg bylo provedeno u 180 pacientů (18 %). Kombinace (Tanatril® 10 mg + Cynt®) byla zvolena u 209 pacientů (21 %). Po závěrečné návštěvě zůstalo na studijní medikaci 808 pacientů (84 %) – imidapilem bylo léčeno 759 pacientů (79 %), z toho bylo 182 pacientů (19 %) na dávce 20 mg. V celém souboru pacientů zůstalo na monoterapii 258 pacientů (27 %), což je poměrně vysoké číslo, které zcela neodpovídá výsledku studie ASCOT-BPLA, kde léčba založená na „moderních“ přípravcích stačila v monoterapii ke kontrole hypertenze pouze v 15 % případů [4]. Vysvětlením může být rozdílná populace v obou studiích zejména v četnosti rizikových faktorů (2 vs ≥ 3) a věku (57 vs 63 let) a v poměru mezi nově a dříve diagnostikovanou hypertenzí (63 % vs 19 % nově diagnostikovaných hypertoniků). Populace ve studii ASCOT-BPLA byla více riziková. Po rozdělení pacientů podle délky léčby (nově diagnostikovaná vs dříve diagnostikovaná) zůstalo na konci sledování ve skupině nově diagnostikované hypertenze na monoterapii 35 % pacientů, zatímco ve skupině dříve diagnostikované hypertenze to bylo jen 11 %, což odpovídá výsledkům studie ASCOT-BPLA [4].

Kašel, který je nejvýznamnějším nežádoucím účinkem ACE inhibitorů, se při jejich podávání vyskytuje v 5–10 % [1,3,10]. Imidapril je ACE inhibitorem s prokázaným nejnižším výskytem suchého dráždivého kašle. Metaanalýza dvojité slepé studie provedené v Japonsku s ACE inhibitory ukázala, že se kašel při léčbě imidapilem vyskytuje v 0,9 %, což je nejméně ze všech ACE in-

hibitorů [3]. Nižší výskyt suchého kašle při shodné účinnosti imidaprilu a ostatních ACE inhibitorů je možné vysvětlit vyšší selektivitou imidaprilu k blokádě přeměny angiotenzinu I na angiotenzin II a menším ovlivněním degradace bradykininu [10,11]. Při porovnání s ramipilem bylo procento zastoupení nedegradovaného bradykininu v imidaprilové skupině statisticky významně menší [11]. V našem sledování se potvrdil nízký výskyt kašle – celkem se vyskytl u 4 pacientů, což bylo 0,4 % pacientů zařazených do studie. Z ostatních nežádoucích účinků je zajímavá alergická reakce u 1 pacienta. Celkově lékaři hodnotili snášenlivost přípravků kladně. Velmi dobrou či dobrou snášenlivost přisoudilo přípravkům 99 % lékařů.

Limitace studie

Pro podobný typ studií platí obecné limitace dané charakterem studie [12,13]:

- Neinterventní otevřené sledování nemá vyhraněná vstupní, resp. vylučovací kritéria a nevyžaduje informovaný souhlas pacienta.
- Metodika odběru sledovaných parametrů (např. měření krevního tlaku či tepové frekvence) není pro daný typ sledování přesně stanovena, protože sledování by mělo reflektovat každodenní klinickou praxi vycházející ze zásady „dobré klinické praxe“.

Vzhledem k definovaným cílům (bezpečnost v běžné klinické praxi) se takové uspořádání nejvíce blíží každodenní praxi ambulantních lékařů. Z hlediska výskytu nežádoucích účinků je takové sledování dostatečné.

Za limitovaná data by mohla být považována data ohledně účinnosti přípravku. Protože však zjištění korelují s literárními údaji, je možné hovořit o validních údajích z běžné klinické praxe. Podobně vedené studie doplňují naše informace o vlivu guidelines na běžnou praxi a je možné se domnívat, že v běžné praxi pomáhají. I když mají poměrně dost kritiků, lze jimi dosáhnout lepší informovanosti

lékařů a zapojením pacientů do podobných projektů i lepší informovanosti samotných pacientů.

Závěr

Sledování ukázalo, že léčba hypertenze není v běžné klinické praxi zatím příliš úspěšná. Vstupní hodnoty krevního tlaku byly příliš vysoké a neodpovídaly současným doporučením. Kombinační léčbu budeme potřebovat u většiny pacientů a v případě pacientů s dříve diagnostikovanou hypertenzí to bude u téměř 90 % z nich.

Dále se potvrdilo, že imidapril patří mezi ACE inhibitory s nejnižším výskytem suchého dráždivého kašle. Ten se objevuje u méně než 1 % pacientů. Imidapril tak může být alternativou léčby u pacientů s kašlem při terapii jiným ACE inhibitorem. Významné snížení krevního tlaku je možné očekávat u většiny pacientů již při dávce 10 mg.

Literatura

1. Widimský J jr, Cífková R, Špinar J et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2007. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Cor Vasa* 2008; 50: K5–K22.
2. Bouček P. Prevence vzniku diabetu 2. typu při léčbě antihypertenzivy ovlivňujícími systém renin-angiotensin. *Vnitř Lék* 2006; 52: 791–796.
3. Sasaguri M, Arakawa K. An outlook of ACE inhibitors. *Biomedicine & Therapeutics* 1996; 30: 923–928.
4. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicenter randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
5. Stas S, Appesh L, Sowers J. Metabolic safety of antihypertensive drugs: myth versus reality. *Curr Hypertens Rep* 2006; 8: 403–408.
6. Widimský J. Kombinace inhibitoru ACE a blokátoru kalciových kanálů je optimální dvojkombinací léčby hypertenze. *Vnitř Lék* 2009; 55: 123–130.
7. Špinar J. Význam správně zvolené kombinace léčby hypertenze. The state of art lecture. *Cor Vasa* 2009; 6: 441–443.
8. Souček M. Antihypertenziva a diabetes mellitus. *Vnitř Lék* 2006; 52 (S3): 21–25.
9. Krupička J, Ceyková K, Kristenová P et al. Bezpečnost dlouhodobého podávání losartanu v běžné klinické praxi: neintervenční studie NCT-CZ 14/04/LOZ. *Vnitř Lék* 2008; 54: 1031–1038.
10. Saruta T, Arakawa K, Iimura O et al. Difference in the incidence of cough induced by angiotensin converting enzyme inhibitors: a comparative study using imidapril hydrochloride and enalapril maleate. *Hypertens Res* 1999; 22: 197–202.
11. Sasaguri T, Ideishi M, Kinoshita A et al. Differential inhibition of bradykinin hydrolysis by four ACE inhibitors: a possible explanation for differences in induced coughing. *Hypertens Res* 1994; 17: 253–258.
12. 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.
13. Holden WL, Scarazzini LJ. Postmarketing surveillance for drug safety. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75: 491–494.

MUDr. Jiří Krupička, Ph.D.
www.kardiologickaporadna.cz
e-mail: jikru@volny.cz

Doručeno do redakce: 27. 10. 2009
Přijato po recenzi: 20. 1. 2010

www.kardiologickarevue.cz