

Normalizovaný smoothness index a parametrický populační RDH index telmisartanu 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 telmisartanu u pacientů s čerstvě zjištěnou hypertenzí a metabolickým syndromem stanovením populačního RDH indexu a normalizovaného smoothness indexu. Soubor a metoda: 30 čerstvě zjištěných hyperteniků s metabolickým syndromem, dostatečně odpovídajících na léčbu krevního tlaku telmisartanem při měření sfygmomanometrem. 26 mužů, 4 ženy, průměrný věk 44 roků, body mass index $31,4 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$, před a po 1 roce léčby telmisartanem v průměrné dávce 60 mg 1krát denně. Měření krevního tlaku sfygmomanometrem a 24hodinovým ambulantním monitorováním (SpaceLabs 90207) podle kritérií Evropské společnosti pro hypertenzi. Hypertenze je 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 telmisartanu pro systolický tlak ($\pm$ střední chyba průměru) $1,00 \pm 0,11$, pro diastolický tlak $0,84 \pm 0,10$. Hodnota parametrického populačního RDH indexu pro systolický tlak (24, 24, 0), pro diastolický tlak (22, 15, 1). Závěr: Telmisartan v průměrné dávce 60 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 a normalizovaného smoothness indexu v hodnotě systolického tlaku. V hodnotě diastolického tlaku při hodnocení obou parametrů jsme plnou 24hodinovou účinnost neprokázali.

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

The normalized smoothness index and parametric population RDH index of telmisartane 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 telmisartane in patients with newly diagnosed hypertension and metabolic syndrome using the parametric population RDH index and normalized smoothness index. Patient sample and methodology: Thirty newly diagnosed hypertensives with metabolic syndrome, sufficiently responding to blood pressure therapy with telmisartane, assessed using sphygmomanometer. Twenty six men, 4 women, mean age of 44 years, body mass index of $31.4 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$, before and after 1 year of therapy. Blood pressure measured with sphygmomanometer and 24-hour ambulatory monitoring (SpaceLabs 90207) according to the criteria of the European Society of Hypertension. Hypertension was defined as sphygmomanometer-measured blood pressure values of more 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 telmisartane ($\pm$ standard error of the mean) of 1.00 ± 0.11 for systolic pressure and 0.84 ± 0.10 for diastolic pressure. The parametric population RDH index of 24, 24, 0 for systolic pressure and 22, 15, 1 for diastolic pressure. Conclusion: Telmisartane at a mean dose of 60 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 and normalized smoothness index based on systolic blood pressure value. We did not prove the full 24-hour efficacy when diastolic blood pressure was used to calculate both indexes.

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

Úvod

Pacienti s metabolickým syndromem mají vyšší riziko vzniku kardiovaskulárního onemocnění (KVO) než nemocní s izolovanou hypertenzí. U pacientů

s metabolickým syndromem jsou doporučeny k zahájení terapie léky metabolicky neutrální, které navíc mohou snižovat riziko vzniku cukrovky 2. typu. Jsou to inhibitory angiotenzin konver-

tázy (ACEI) a sartany. Do kombinace jsou vhodné blokátory kalciových kanálů (metabolicky neutrální), případně nízké dávky diuretik. Nejméně vhodné se jeví beta-blokátory [1,2]. Nejvíce

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 = 30	44 $\pm$ 12	1,76 $\pm$ 0,09	98 $\pm$ 16 kg	31,4 $\pm$ 4,5	60
muži	N = 26	43 $\pm$ 11	1,79 $\pm$ 0,06	101 $\pm$ 15 kg	31,6 $\pm$ 4,6	61
ženy	N = 4	56 $\pm$ 5	1,60 $\pm$ 0,04	78 $\pm$ 9 kg	30,3 $\pm$ 3,5	49

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

užívanými sartany v České republice jsou losartan a telmisartan. Dávkuje se 1krát denně. Rozhodli jsme se zjistit 24hodinový účinek léčby telmisartanem u pacientů s čerstvě zjištěnou hypertenzí a metabolickým syndromem, kteří odpovídají na léčbu dostatečným poklesem krevního tlaku (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 smoothnes 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 telmisartanem, 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 (N), systolického (STK), diastolického (DTK), pulzního (PT) a středního arteriálního tlaku (SAT) před léčbou a po léčbě.
3. Zjistit vliv léčby telmisartanem na diurnální hodnoty TK.
4. Zjistit vliv léčby telmisartanem na vybrané antropometrické a biochemické parametry.

Soubor a metoda

Do konečné fáze studie bylo zařazeno celkem 30 pacientů s neléčenou, čer-

stvě zjištěnou primární hypertenzí, kteří splnili všechny níže uvedená kritéria (tab. 1). Muži i ženy starší 18 let, kteří při měření sfygmomanometrem měli 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) [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).

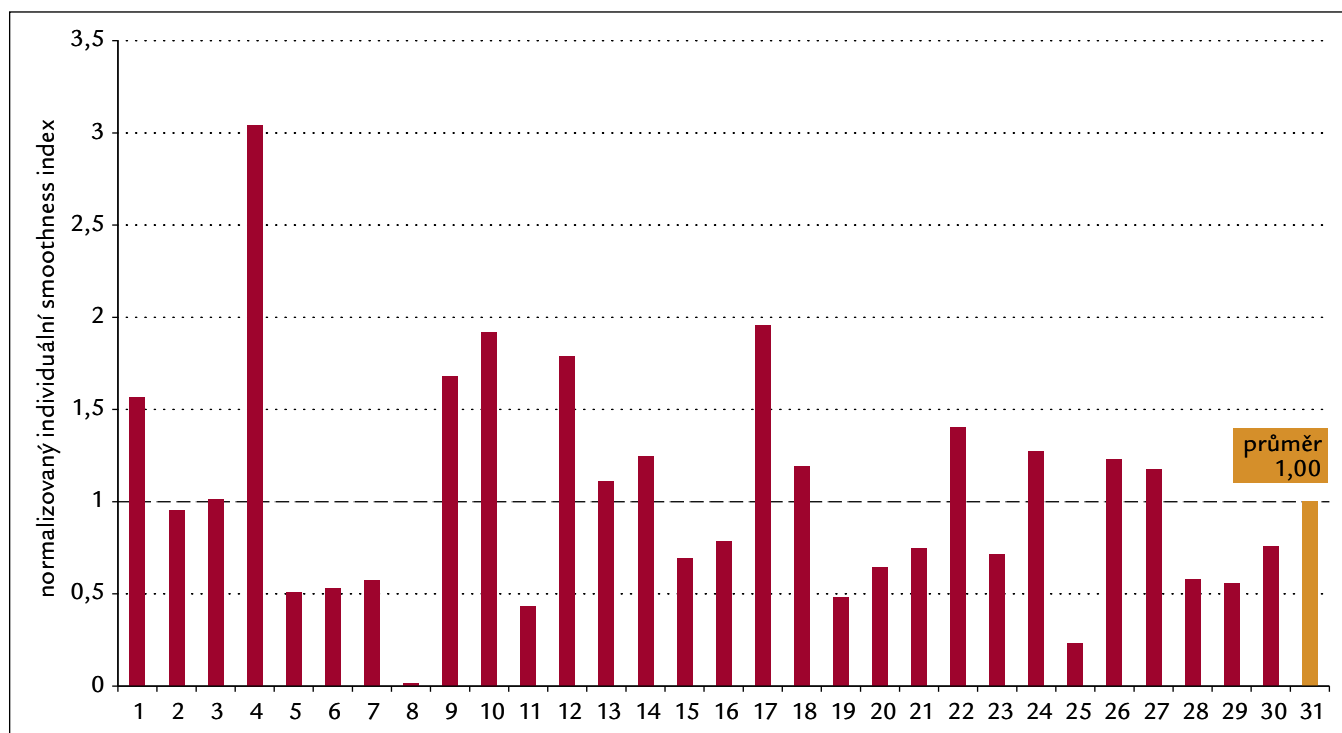
Kazuální TK byl měřen kalibrovaným rtuťovým sfygmomanometrem, auskultační metodou podle kritérií Evropské společnosti pro hypertenzi: v sedě, po 10 min klidu, na paži s vyšší hodnotou TK, Korotkovova fáze I pro STK a V pro DTK. K analýze byl použit průměr 2 měření.

24hodinový ambulantní tlak byl měřen automatickým přístrojem SpaceLab 90207, Redmont, Washington, USA, na nedominantní paži, před a po 12měsíční léčbě telmisartanem. 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 (2 jedinci). Všichni sledovaní během monitorace TK zaznamenávali základní informace o činnosti během 24 hod, mimo jiné čas usínání, spánku

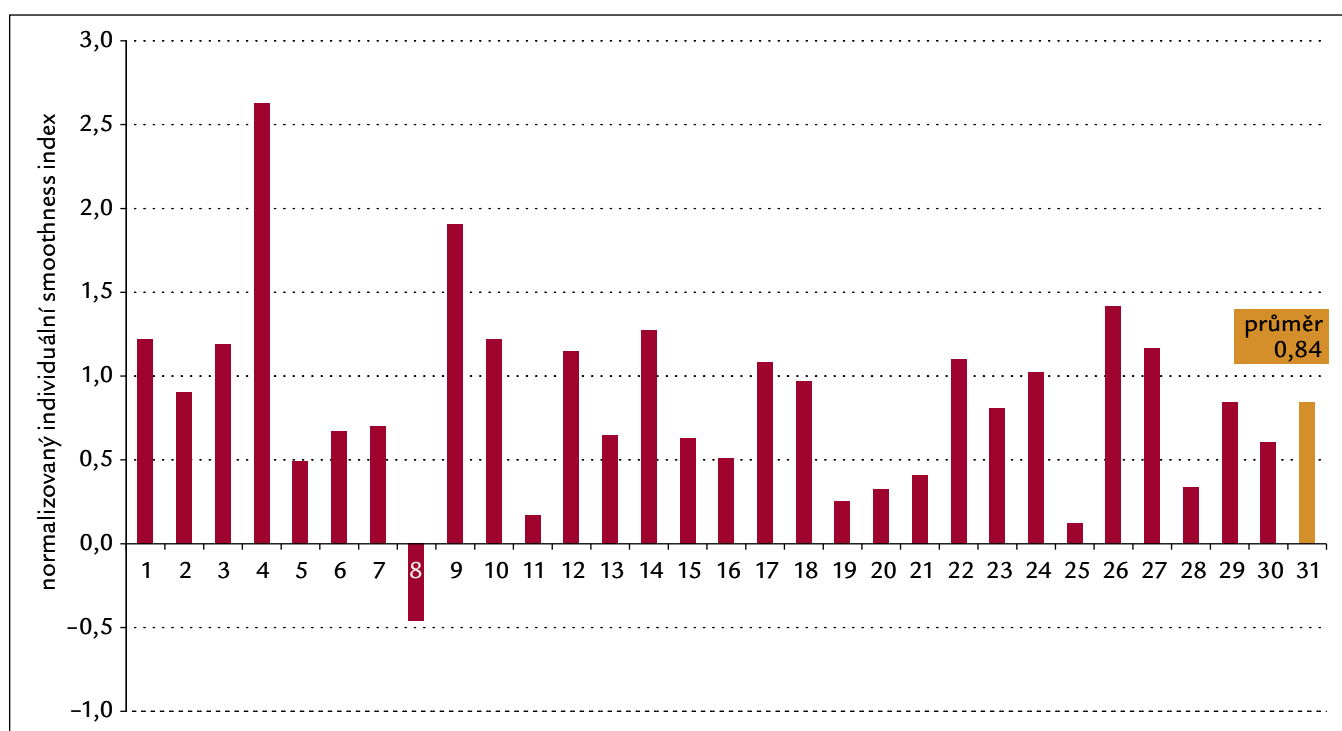
a ranního vstávání. Podle těchto záznamů bylo hodnoceno období bdění a spánku a diurnální rytmus hodnot TK. Jedinci s fyziologickým poklesem TK v době spánku o $\geq$ 10 % oproti bdění byly označeny dippers (normální diurnální rytmus), jedinci $<$ 10 % poklesem TK v době spánku byli označeni nondippers. 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 122/75 mm Hg byli označeni za nemocné se syndromem bílého pláště a byli ze studie vyřazeni (1 jedinec). Odfiltrovány byly hodnoty TK měřené v nemocničním prostředí (30 min po nasazení a 30 min před sejmutím přístroje).

PT byl vypočítán ze vzorce $PT = STK - DTK$. SAT ze vzorce $SAT = DTK + (STK - DTK) \times 3^{-1}$.

Telmisartan (Micardis®, Boehringer-Ingelheim) byl nasazen v úvodní dávce 40 mg 1krát denně, ráno v 8 hod. Pokud po 1 měsíci léčby nebylo dosaženo cílového TK $<$ 130/80 mm Hg při měření sfygmomanometrem, byla dávka zvýšena na 80 mg 1krát denně. Jedinci, u kterých se nepodařilo snížit TK po 12 měsících léčby o $\geq$ 8 mm Hg STK a/nebo $\geq$ 4 mm Hg DTK oproti vstupnímu TK měřenému sfygmomanometrem, byli označeni za nonrespondenty a ze studie byli vyřazeni (6 jedinců). Všichni pacienti tole-



Obr. 1. Normalizovaný smoothness index telmisartanu pro systolický tlak. nSI = 1,00 ± 0,11, soubor (N = 30).



Obr. 2. Normalizovaný smoothness index telmisartanu pro diastolický tlak. nSI = 0,84 ± 0,10, soubor (N = 30).

rovali léčbu dobře, z důvodu vedlejších účinků nebyla léčba vysazena. Průměrná denní dávka telmisartanu byla vypočítána následujícím algoritmem: celková dávka léků vmg 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 homogením poklesu TK, a tím nízké hodnotě SD je tendence k nepřiměřenému zvýšení hodnoty SI. Tato limitace lze odstranit přičtením 1 k hodnotě $SD_{\Delta H}$ a tím dostaneme hodnotu normalizova-

Tab. 2. Normalizovaný smoothness index a populační parametrický RDH index telmisartanu [3–5].

	pro STK	pro DTK
nSI $\pm$ SEM	1,00 $\pm$ 0,11	0,84 $\pm$ 0,10
RDH index	24, 24,0	22,15,1

nSI – normalizovaný smoothness index, SEM – střední chyba průměru, RDH index – reduction, duration and homogeneity index, STK – systolický tlak, DTK – diastolický tlak

ného 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 antihypertenzní 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 30 pacientů jsme takto získali pro každou hodinu měření dva 30prvkové vektory jeden před léčbou x a druhý po léčbě y . Pomocí 24 nezávislých jednostranných t -testů jsme se snažili vyvrátit 24 nulových hypotéz o tom, že střední hodnota 30prvkového výběru před léčbou je vyšší než střední hodnota 30 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 1,645. Z obdržných

24 hodnot t -statistiky a zvolené hodnoty významnosti jsme sestrojili tříprvkový hodnotící vektor RDH = (c_1, c_2, c_3), 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 (obr. 3 a 4) [4,5].

Odběry krve a moče na biochemické parametry (v 7 hod ráno, po 12hodinovém lačnění, ranní vzorek moči) 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 telmisartanem byla zjištěna hodnota populačního $nSI (\pm SEM)$ pro STK $1,00 \pm 0,11$, pro DTK $0,84 \pm 0,10$ (tab. 2, obr. 1 a 2). Hodnota parametrického populačního RDH indexu pro STK (24, 24, 0), pro DTK (22, 15, 1) (tab. 2, obr. 3 a 4).

Po 12měsíční léčbě telmisartanem při měření AMTK statisticky významně poklesly hodnoty 24h STK (-9 mm Hg, $P < 0,01$), 24h DTK (-6 mm Hg, $P < 0,01$), 24h SAT (-7 mm Hg, $P < 0,01$), 24h PP (-4 mm Hg, $P < 0,01$), DSTK (-10 mm Hg, $P < 0,01$), D DTK (-8 mm Hg, $P < 0,01$), D SAT (-9 mm Hg, $P < 0,01$), D PP (-3 mm Hg, $P < 0,01$), NSTK (-6 mm Hg, $P < 0,01$), N DTK (-5 mm Hg, $P < 0,01$), N SAT (-5 mm Hg, $P < 0,01$). Statisticky nevýznamně byly ovlivněny hodnoty N PP (-1 mm Hg, $P = 0,02$), 24h TF (0 tepů.min⁻¹, $P = 0,88$), D TF (-1 tep.min⁻¹, $P = 0,85$) a N TF ($+1$ tep.min⁻¹, $P = 0,70$) (tab. 3).

Po 12měsíční léčbě telmisartanem došlo k statisticky významnému poklesu hodnot kazuálního TK ve všech sledo-

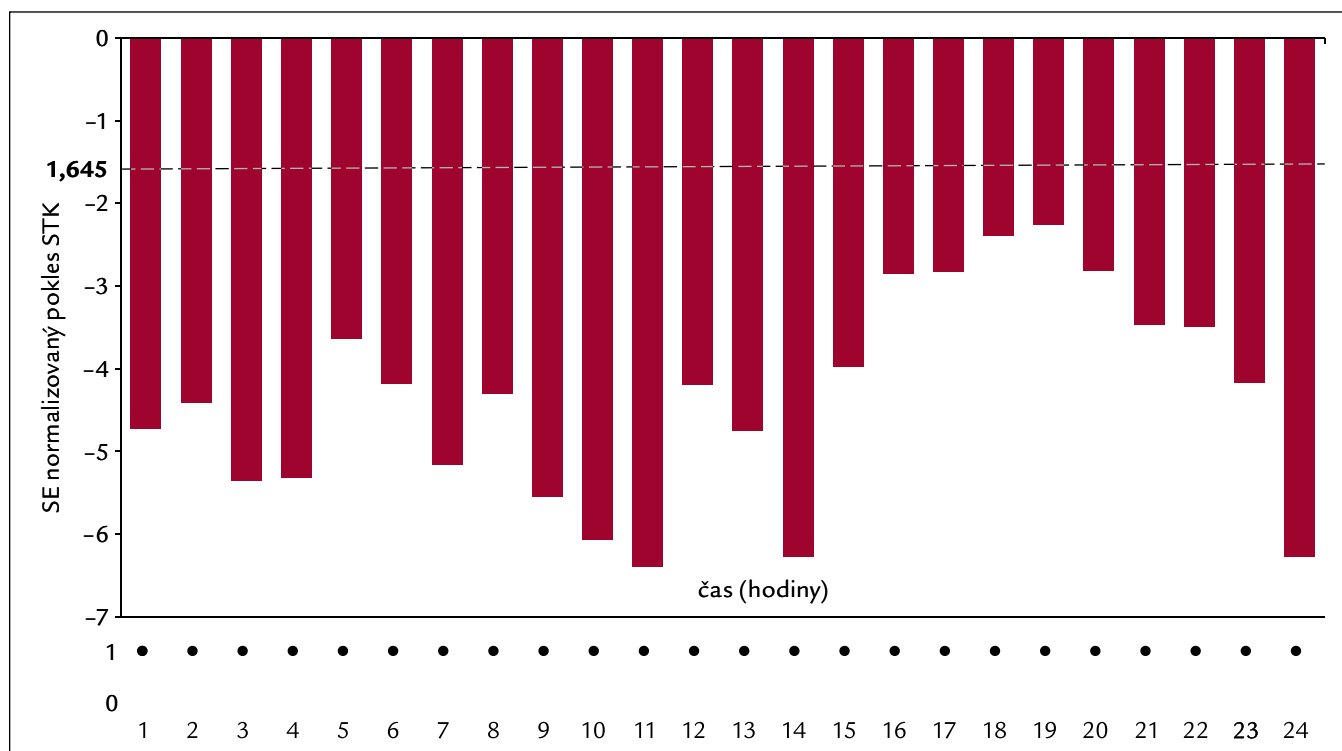
vaných parametrech. STK (-13 mm Hg, $P < 0,01$), DTK (-9 mm Hg, $P < 0,01$), SAT (-11 mm Hg, $P < 0,01$), PT (-4 mm Hg, $P < 0,01$) a TF (-3 tepy.min⁻¹, $P < 0,01$) (tab. 4).

Počet systolických dipperů před léčbou 27, po léčbě 27, diastolických dipperů před léčbou 28, po léčbě 26. Počet systolických nondipperů před léčbou 3, po léčbě 3, počet diastolických nondipperů před léčbou 2, po léčbě 4. Průměrný systolický dipping před léčbou $16,5 \pm 5,0\%$, po léčbě $14,5 \pm 4,7\%$, $P = 0,03$, průměrný diastolický dipping před léčbou $20,1 \pm 6,5\%$, po léčbě $18,2 \pm 7,2\%$, $P = 0,05$ (tab. 5).

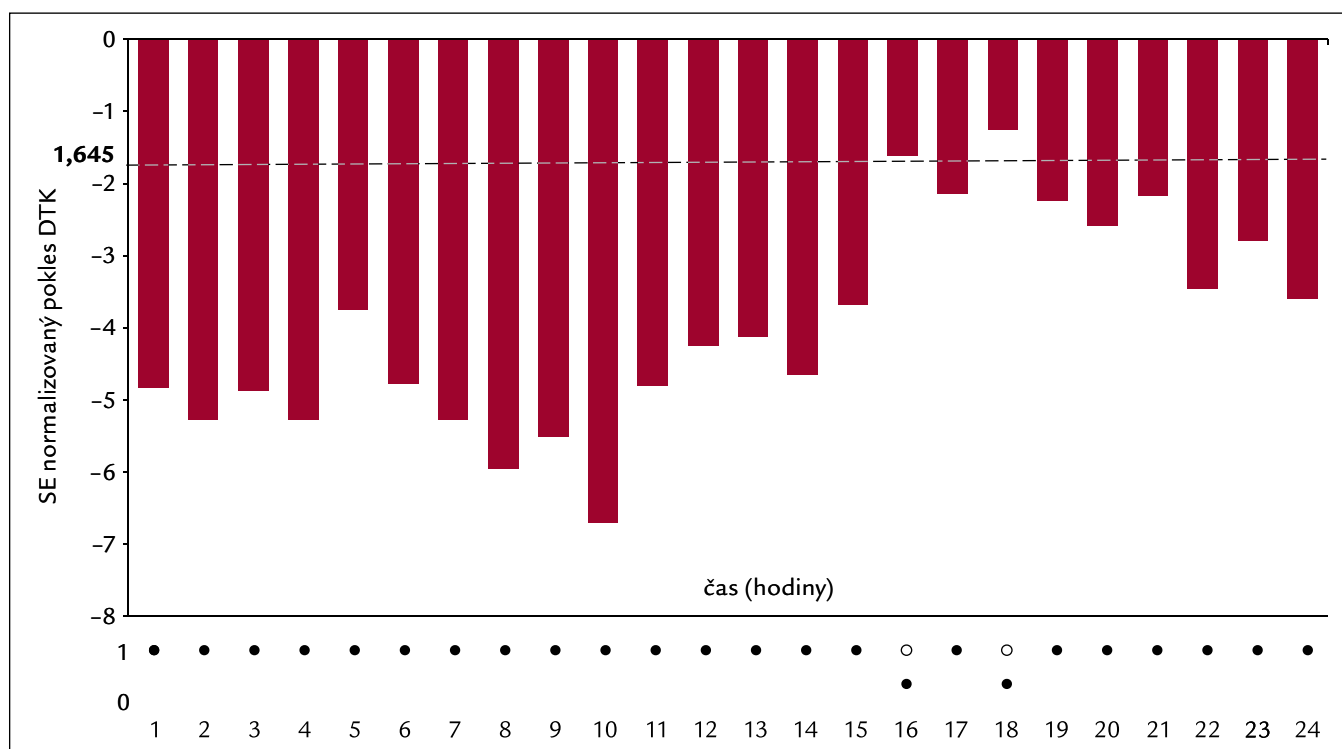
Základní biochemické a antropometrické parametry před léčbou a po léčbě se statistickým hodnocením jsou uvedeny v tab. 6.

Diskuze

Požadavek na dostatečnou 24hodinovou kontrolu TK má 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) [9]. Problematika měření a interpretace poměru T/P však není jednoduchá. Je zde celá řada otázek v definování poměru T/P, vlivu denních činností na měřené hodnoty TK, vlivu nemocničního prostředí, ranního vstávání s významným zvýšením adrenální aktivity po spánku a v době podání testovaného léku [10,11]. 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 průměrů TK, má menší



Obr. 3. Parametrický populační RDH index telmisartanu pro STK – RDH = (24,24,0). N = 30



Obr. 4. Parametrický populační RDH index telmisartanu pro DTK – RDH = (22,15,1). N = 30

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

měření subjektů než při užití metody T/P (obr. 1 a 2). 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 telmisartanem byla v našem

souboru pacientů $1,00 \pm 0,11$ SEM pro STK a $0,84 \pm 0,10$ SEM pro DTK (tab. 2). Můžeme tedy říci, že telmisartan při podání 1krát denně prokázal dobrou 24hodinovou účinnost na hodnoty STK, ale ne zcela dobrou 24hodinovou účinnost na hodnoty DTK,

Tab. 3. 24hodinové monitorování tlaku před a po 12měsíční léčbě telmisartanem.

TK mmHg TF min ⁻¹	Před léčbou ± SD	Po léčbě ± SD	Rozdíl	t-test
24 STK	135 ± 11	126 ± 6	9	P < 0,01
24 DTK	84 ± 7	78 ± 5	6	P < 0,01
24 SAT	101 ± 7	94 ± 5	7	P < 0,01
24 PP	51 ± 8	47 ± 6	4	P < 0,01
24 TF	80 ± 9	80 ± 10	0	P = 0,88*
D STK	140 ± 11	130 ± 6	10	P < 0,01
D DTK	89 ± 7	81 ± 5	8	P < 0,01
D SAT	106 ± 7	97 ± 5	9	P < 0,01
D PP	52 ± 0	49 ± 6	3	P < 0,01
D TF	83 ± 10	82 ± 10	1	P = 0,85*
N STK	117 ± 9	111 ± 8	6	P < 0,01
N DTK	71 ± 8	66 ± 7	5	P < 0,01
N SAT	86 ± 8	81 ± 6	5	P < 0,01
N PP	46 ± 6	45 ± 6	1	P = 0,02*
N TF	71 ± 11	72 ± 12	-1	P = 0,70*

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 sphygmomanometrem před a po 12měsíční léčbě telmisartanem.

TK mmHg TF min ⁻¹	Před léčbou ± SD	Po léčbě ± SD	Rozdíl	t-test
STK	147 ± 11	134 ± 7	13	P < 0,01
DTK	94 ± 7	85 ± 6	9	P < 0,01
TF	79 ± 9	76 ± 8	3	P < 0,01
SAT	112 ± 8	101 ± 6	11	P < 0,01
PT	53 ± 9	49 ± 6	4	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 telmisartanem.

	Před	Po	t-test
S dipp	27	27	
D dipp	28	26	
S nondipp	3	3	
D nondipp	2	4	
dipping STK%	16,5 ± 5,0	14,5 ± 4,7	p = 0,03*
dipping DTK%	20,1 ± 6,5	18,2 ± 7,2	p = 0,05*

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

a to i u pacientů s dobrou odpovědí na léčbu při měření TK sphygmomanometrem (pokles TK o – 8 mm Hg STK a/nebo – 4 mm Hg DTK, tzv. respondeři). Taktéž z obr. 1 a 2 můžeme zaznamenat, že ačkoliv průměrné hodnoty nSI byly 1, resp. nad 0,8, existují jedinci s hodnotou nižší než 0,5 (pacient 8, 11, 19, 25, což odpovídá 13% ze sledovaného souboru v hodnotě STK, pacient 5, 8, 11, 19, 20, 21, 25, 28 v hodnotě DTK, což odpovídá 27% ze sledovaného souboru). Tito nemocní jednoznačně neměli dostatečný 24hodinový účinek léčby při dávkování telmisartanu 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 telmisartanem 1krát denně. Podobně tomu bylo i v hodnotě DTK. Na základě výsledků populačního nSI můžeme konstatovat, že telmisartan prokázal dostatečnou 24hodinovou účinnost při podání 1krát denně

v hodnotě STK, nicméně existují jedinci, kteří ji nevykazovali (13%). Podobně je tomu při hodnocení DTK (27%). U těchto individuálních osob by bylo nutno buď zvýšit ranní dávku telmisartanu (ze 40 mg na 80 mg 1krát denně), podávat lék 2krát denně, nebo použít kombinaci léčby.

Aboy et al zavedli novější 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 telmisartanu touto novou metodou. Stejně jako u nSI vykazoval parametrický populační RDH u našich pacientů dostatečný 24hodinový účinek léčby v hodnotě STK (RDH index 24, 24, 0), ale v hodnotě DTK ve dvou izolovaných hodinách nebyl pokles TK dostatečný (RDH index 22, 15, 1) (tab. 2, obr. 3 a 4). Hodnota prvního čísla v závorce (24, 22 R – reduction) udává že, v každou jednotli-

vou hodinu po celých 24 hod došlo v prvním případě (24) k významnému poklesu hodnot TK (černé plné tečky při hodnotě 1 na ose x na obr. 1 pro STK). V druhém případě (22) nedošlo ve 2 izolovaných hodinách k dostatečnému poklesu TK po léčbě (bílé tečky při hodnotě 2 na ose x na obr. 4 pro DTK). Pokles byl statisticky významný, pokud byl větší než prahová hodnota 1,645 (označena na obrázku bílou čarou). Hodnota druhého čísla v závorce (24, 15 D – duration) udává nejvyšší počet po sobě jdoucích významných snížení TK, v prvním případě (STK) tedy všechny hodiny po sobě, tedy 24, v druhém případě (DTK) jen 15 hod (černé plné tečky při hodnotě 1 na ose x na obr. 4). Po 15 hodinách byl tento významný pokles přerušen. Třetí číslo v závorce (0, 1 H – homogeneity) udává nejvyšší počet po sobě jdoucích nevýznamných snížení TK, v prvním případě 0 (STK), vždy bylo snížení vý-

znamné, v druhém případě 1 (DTK), snížení nebylo ve dvou izolovaných hodinách významné (bílé tečky při hodnotě 2 na ose x na obr. 4). Můžeme tedy uzavřít, že pokud hodnotíme celou populaci našich pacientů, došlo po léčbě telmisartanem dávkovaným 1krát denně k dostatečnému 24hodinovému poklesu hodnot STK. V hodnotě DTK při hodnocení nSI ($0,84 \pm 0,10$) nebyl dostatečný 24hodinový pokles TK, nicméně hodnota se blíží 1, takže pokles byl téměř dostatečný. Při hodnocení RDH indexu nedošlo k statisticky významnému poklesu pouze v 16. a 18. hod po léčbě, což odpovídá období nočního spánku. V noci při hodnocení DTK byl absolutní pokles TK 5 mm Hg, statisticky významný, nicméně u některých jednotlivců s převážně denní hypertenzí tomu tak být nemuselo. Proto v menším souboru pacientů (30) mohlo dojít k nedostatečnému poklesu DTK v těchto dvou izolovaných hodinách při hodnocení RDH indexu. Během bdění byl pokles dostatečný. 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 se sledovaných jedinců by neměli dostatečný 24hodinový pokles TK po léčbě (non-responderi), i když, jak bylo konstatováno výše, měli dostatečný pokles TK po léčbě při měření sfygmomanometrem. Můžeme tedy uzavřít, 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 být u některých individuálních pacientů (u 13 % v hodnotě STK, resp. 27 % v hodnotě DTK).

Telmisartan u pacientů s čerstvě zjištěnou hypertenzí a metabolickým syndromem je možno dávkovat 1krát denně za kontroly účinnosti léčby pomocí měření TK sfygmomanometrem. U některých jedinců lze čekat i přes adekvátní pokles kazuálního TK nedostatečnou 24hodinovou účinnost léčby, zejména v hodně DTK.

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

Parametr	Jednotka	Před $\pm$ SD	Po $\pm$ SD	t-test
glykemie	mmol.l ⁻¹	6,15 $\pm$ 1,24	6,13 $\pm$ 1,56	p = 0,91*
glykosylovaný hemoglobin	%	4,15 $\pm$ 0,73	4,10 $\pm$ 0,63	p = 0,49*
celkový cholesterol	mmol.l ⁻¹	5,66 $\pm$ 1,12	5,66 $\pm$ 0,88	p = 0,99*
HDL-cholesterol	mmol.l ⁻¹	1,22 $\pm$ 0,30	1,16 $\pm$ 0,26	p = 0,01*
LDL-cholesterol	mmol.l ⁻¹	3,33 $\pm$ 0,92	3,37 $\pm$ 0,66	p = 0,76*
triglyceridy	mmol.l ⁻¹	2,50 $\pm$ 1,41	2,75 $\pm$ 1,65	p = 0,19*
celkový cholesterol/HDL	mmol.l ⁻¹	4,83 $\pm$ 1,29	5,16 $\pm$ 1,24	p = 0,02*
non HDL-cholesterol	mmol.l ⁻¹	4,43 $\pm$ 1,05	4,52 $\pm$ 0,85	p = 0,47*
apo AI	g.l ⁻¹	1,21 $\pm$ 0,20	1,31 $\pm$ 0,26	p = 0,01*
apo B	g.l ⁻¹	0,99 $\pm$ 0,20	1,02 $\pm$ 0,20	p = 0,36*
C reaktivní protein	mg.l ⁻¹	4,02 $\pm$ 3,41	4,18 $\pm$ 3,31	p = 0,75*
kreatinin	umol.l ⁻¹	98,53 $\pm$ 10,77	98,17 $\pm$ 11,54	p = 0,78*
MDRD glomerulární filtrace	ml.min ⁻¹ .1,73m ⁻²	74,90 $\pm$ 10,52	75,00 $\pm$ 10,81	p = 0,93*
mikroalbumin	mg.l ⁻¹	18,29 $\pm$ 33,75	15,87 $\pm$ 27,68	p = 0,40*
albumin/kreatinin	mg.mmol kreatinin ⁻¹	1,25 $\pm$ 2,10	1,24 $\pm$ 1,73	p = 0,98*
sodík	mmol.l ⁻¹	139,83 $\pm$ 2,32	139,40 $\pm$ 1,76	p = 0,31*
draslík	mmol.l ⁻¹	4,35 $\pm$ 0,32	4,35 $\pm$ 0,28	p = 0,96*
kyselina močová	umol.l ⁻¹	399 $\pm$ 83	400 $\pm$ 96	p = 0,91*
hmotnost	kg	97,8 $\pm$ 16,3	97,3 $\pm$ 15,8	p = 0,44*
body mass index	kg.m ⁻²	31,4 $\pm$ 4,5	31,3 $\pm$ 4,23	p = 0,39*
obvod pasu	cm	103,3 $\pm$ 9,6	103,2 $\pm$ 8,8	p = 0,91*
obvod boků	cm	107,8 $\pm$ 7,9	107,9 $\pm$ 7,1	p = 0,85*
index pas.boky ⁻¹		0,96 $\pm$ 0,05	0,96 $\pm$ 0,04	p = 0,37*

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 Group [12]

V našem souboru pacientů došlo po léčbě telmisartanem k statisticky významnému snížení hodnot STK, DTK, SAT, PT a TF při měření sfygmomanometrem. Proč došlo k statisticky významnému poklesu TF po léčbě, nelze jednoznačně vysvětlit, zřejmě to bylo dáno chybou individuálního měření TF a menším počtem měření TF, než tomu bylo u AMTK, kde tento rozdíl vyšel ve všech sledovaných parametrech (den, noc, 24 hod) statisticky nevýznamný (tab. 3 a 4). Při AMTK poklesly statisticky významně 24h, D i N hodnoty STK, DTK, SAT, 24h a D hodnoty PT. N hodnoty PT byly ovlivněny na hranici statistické významnosti. Statisticky nevýznamně byly ovlivněny všechny hodnoty TF (tab. 3). Pokles TK 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. 6 pacientů na terapii adekvátně nereagovalo a byli vyřazeni ze statistického zpracování 24hodinového účinku léčby. Monoterapie telmisartanem byla tedy u našich nemocných účinná přibližně v 75 %. Samozřejmě, že u řady nemocných nebylo dosaženo doporučených cílových hodnot TK (pod 130/80 mm Hg), což ovšem nebylo cílem naší práce. U těchto jedinců byla po roce léčby monoterapií zavedena kombinační 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 44 roků), u kterých je častější diastolická hypertenze, byly hodnoty PT při měření sfigmomanometrem 53 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 27 pacientů v hodnotě STK (90%), v hodnotě DTK u 26 pacientů (87%), což je více než v běžné populaci (okolo 70%). Proč tomu tak je, není jasné. Po léčbě byla mírná tendence k zvýšení počtu nondipperů v hodnotě DTK ze 2 na 4 jedince, 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. Hodnoty apolipoproteinu AI a HDL-cholesterolu po léčbě byly na hranici statistické významnosti (apolipoprotein AI $1,21 \pm 0,20 \text{ g.l}^{-1}$ oproti $1,31 \pm 0,26 \text{ g.l}^{-1}$, $P = 0,01$, HDL-cholesterol $1,22 \pm 0,30 \text{ mmol.l}^{-1}$ oproti $1,16 \pm 0,16 \text{ mmol.l}^{-1}$, $P = 0,01$). Metabolické parametry (glykemie, glykozylovaný hemoglobin, lipidové spektrum, kyselina močová) se po léčbě telmisartanem nezměnily, lék je metabolicky neutrální, nezměnily se ani parametry hodnot kreatininu, vypočtené hodnoty glomerulární filtrace (MDRD – Modification of Diet in Renal Disease) a mikroalbuminurie [12]. Dalo se 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 lze konstatovat, že vyšetřená populace byla obézní (body mass index $31,4 \pm 5,8 \text{ kg.m}^{-2}$) a přes edukační doporučení o změně život-

ního stylu při zahájení léčby nedošlo po roční léčbě telmisartanem 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. Telmisartan v průměrné dávce 60 mg 1krát denně u pacientů s čerstvě zjištěnou hypertenzí a metabolickým syndromem po 12měsíční léčbě prokázal dostatečnou 24hodinovou účinnost na hodnoty STK při analýze pomocí populačního nSI a parametrického populačního RDH indexu. Nedostatečná 24hodinová účinnost byla zjištěna při analýze populačního nSI v hodnotě DTK, při hodnocení 13% individuálních křivek nSI pro hodnotu STK a 27% individuálních křivek nSI pro hodnotu DTK. Nedostatečná 24hodinová kontrola TK byla také v 16. a 18. hod po podání v hodnotě DTK při hodnocení parametrického populačního RDH indexu.
2. Telmisartan u výše uvedeného souboru pacientů snížil statisticky významně hodnoty STK, DTK, SAT, PT a TF při měření sfigmomanometrem, stejně tak hodnoty 24h, D i N STK, DTK, SAT a 24h a D PT při měření AMTK. Hodnota TF a N PT nebyla ovlivněna.
3. Telmisartan u výše uvedeného souboru pacientů po léčbě nezměnil průběh diurnálních hodnot TK.
4. Telmisartan 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 číslo MSM0021622402.

Literatura

1. Widimský J, Cifková 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, Frána P et al. Stanovení hodnot 24hodinového ambulantního monitorování krevního tlaku odpovídajících kazuálnímu tlaku 130/80 mm Hg. Vnitř Lék 2008; 54: 146–149.

8. 41 st 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. 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.

10. Morgan T. 24hodinová kontrola krevního tlaku. Její význam, její hodnocení a používání poměru trough/peak. Praha: Servier 1998.

11. Meredith PA. Trough/peak ratios for antihypertensive agents. The issues in perspective. Drugs 1994; 48: 662–666.

12. 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.

as. MUDr. Ivan Řiháček Ph.D.

www.fnusa.cz

e-mail: ivan.rihacek@fnusa.cz

Doručeno do redakce: 9. 3. 2010

Přijato po recenzi: 9. 4. 2010