

Rychlost aortální pulzové vlny u nemocných s metabolickým syndromem a hypertenzí léčených sartany

J. Špác, M. Souček, I. Řiháček, H. Němcová, L. Pluháček

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

Souhrn: Úvod: Nemocní s hypertenzí (HT) a metabolickým syndromem (MS) představují rizikovou skupinu s výskytem subklinického orgánového poškození. Vyšší rychlost aortální pulzové vlny (PWV) je jedním z ukazatelů odrážejících subklinické tepenné poškození. Léčba sartany vede nejen ke snížení krevního tlaku (TK), ale může vést k regresi subklinického poškození. Dlouhodobě působící sartany (telmisartan) mohou být účinnější než sartany se středně dlouhým účinkem (losartan) a srovnání vlivu léčby hypertenze losartanem a telmisartanem na rychlost aortální pulzové vlny (Ao-PWV) bylo cílem práce. **Metodika:** Vyšetřili jsme 32 nemocných s HT a MS, 15 nemocných bylo léčeno losartanem v dávce 50 mg (skupina A) a 17 nemocných bylo léčeno telmisartanem v dávce 80 mg (skupina B) po dobu 1 roku. Na začátku a konci sledování bylo provedeno vyšetření PWV metodou Complior, 24hodinová monitorace TK a biochemické vyšetření. **Výsledky:** Léčba sartany vedla k poklesu TK v obou skupinách, denní TKs/TKd u skupiny A se snížil o 11,5/9,0 mm Hg, skupiny B o 13,8/8,1 mm Hg, resp. noční TK o 5,7/5,1 oproti 7,4/3,89 mm Hg. Ve skupině A i B se snížila aortální PWV o 1,94 m/s (skupina A, $p < 0,001$), resp. o 0,46 m/s (skupina B, $p < 0,001$). **Závěr:** Léčba losartanem i telmisartanem vedla k poklesu hodnot TK, Ao-PWV na aortě se snižuje. Neprokázali jsme účinnější vliv dlouhodobě působícího sartanu (telmisartanu) oproti sartanu se středně dlouhým účinkem (losartanem) na snížení Ao-PWV po 1 roce léčby.

Klíčová slova: aortální pulzová vlna – metabolický syndrom – hypertenze – sartany

Aortic pulse wave velocity in patients with metabolic syndrome and hypertension treated with sartans

Summary: *Introduction:* The incidence of subclinical organ damage is higher in patients with hypertension (HT) and metabolic syndrome (MS). Increased aortic pulse wave velocity (PWV) is one of the markers reflecting subclinical arterial damage. Treatment with sartans leads not only to a reduction of blood pressure but may also bring regression of the subclinical damage. Long-acting sartans (telmisartan) may be more effective than sartans with medium duration of action (losartan); the aim of this research was to compare the impact of hypertension therapy with losartan and telmisartan on aortic pulse wave velocity (Ao-PWV). *Methods:* We examined 32 patients with HT and MS, 15 patients were treated with losartan 50 mg (group A) and 17 patients were treated with telmisartan 80 mg (group B). At the beginning and the end of the study, PWV was measured using the Complior method and 24-hour BP monitoring and biochemistry testing were carried out. *Results:* Treatment with sartans led to a reduction in BP in both groups, daytime BPs/BPd declined by 11.5/9.0 mm Hg in group A and by 13.8/8.1 mm Hg in group B, respectively, and night time BP declined by 5.7/5.1 mm Hg in group A compared to 7.4/3.89 mm Hg in group B. Aortic pulse wave velocity declined by 1.94 m/s in group A ($p < 0.001$) and by 0.46 m/s in group B ($p < 0.001$), respectively. *Conclusion:* Treatment with losartan as well as telmisartan resulted in reduced values of BP and Ao-PWV. We did not prove a more significant effect of a long-acting sartan (telmisartan) compared to a sartan with a medium duration of action (losartan) on Ao-PWV reduction after 1 year of treatment.

Key words: aortic pulse wave – metabolic syndrome – hypertension – sartans

Úvod

Aterosklerotické kardiovaskulární choroby jsou hlavním nebezpečím pro nemocné s hypertenzí a metabolickými poruchami a vyskytují se u nich 2–3krát častěji než u ostatní populace. Léčba hypertenze je jedním z hlavních faktorů, jejichž léčbou můžeme ovlivnit prognózu těchto nemocných. Systém renin-angiotenzin (RAA systém) hraje zásadní roli v patogenezi cévního poškození aterosklerotického posti-

žení u metabolických poruch a blokátory angiotenzinového receptoru typu I (sartany) jsou jedním z hlavních farmakologických prostředků, které jsou doporučovány v léčbě těchto nemocných. Jednou z metod k detekci a kvantifikaci subklinického tepenného poškození je používání hodnocení rychlosti pulzové vlny na aortě (Ao-PWV) pomocí přístroje Complior. Rychlost pulzové vlny mezi karotidami a femorální tepnou je zlatým standar-

dem pro měření tuhosti velkých elastických arterií.

Cíl práce

V naší práci jsme si dali za cíl odpovědět na otázku, jaký je rozdíl v ovlivnění subklinického orgánového poškození velkých elastických tepen u nemocných s diabetem a hypertenzí při léčbě sartanem s dlouhodobým účinkem (telmisartanem) a sartanem se střední dobou účinku (losartanem) a jestli rozdílný

Tab. 1. Základní charakteristika sledovaného souboru.

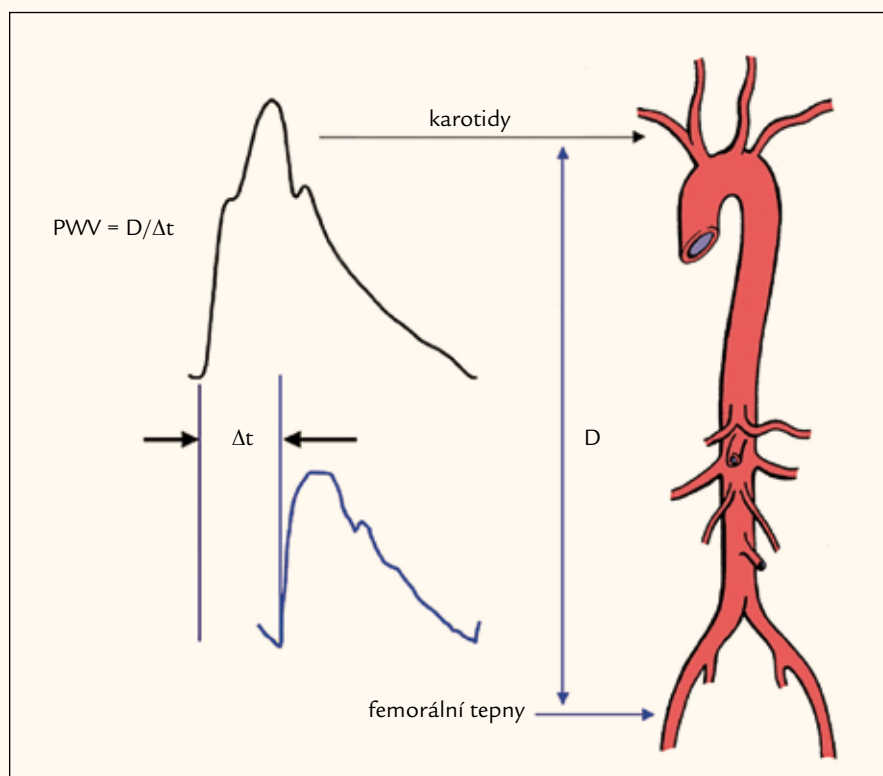
	Losartan	Telmisartan	Hodnota p
věk	45,6 ± 10,8	47,7 ± 10,4	n.s.
pohlaví	10 mužů/6 žen	12 mužů/3 ženy	n.s.
BMI	32,4 ± 3,9	31,4 ± 4,3	n.s.
pas (cm)	104,7 ± 15,8	106,29 ± 12,8	n.s.
boky (cm)	108,19 ± 7,89	110,0 ± 9,91	n.s.
délka sledování (dny)	423 ± 145	462 ± 191	n.s.

Tab. 2. Vstupní biochemické hodnoty sledovaného souboru.

	Losartan	Telmisartan	Hodnota p
glykemie (mmol/l)	5,85 ± 0,91	6,33 ± 1,82	n.s.
kreatinin (μmol/l)	96 ± 16,5	90,25 ± 11,5	n.s.
kyselina močová (μmol/l)	362 ± 79	351,3 ± 66,1	n.s.
cholesterol (mmol/l)	5,4 ± 1,12	5,78 ± 1,12	n.s.
HDL (mmol/l)	1,26 ± 0,27	1,25 ± 0,35	n.s.
LDL (mmol/l)	3,28 ± 0,95	3,54 ± 1,01	n.s.

Tab. 3. Hodnoty TKs a TKd z 24hodinové monitorace TK – vstupní hodnoty.

	Losartan	Telmisartan	
TKs (mm Hg)	131,0 ± 14,2	140,1 ± 13,1	n.s.
TKd (mm Hg)	84,1 ± 12,1	82,0 ± 5,8	n.s.
TKs denní (mm Hg)	134,4 ± 12,5	145,9 ± 14,0	n.s.
TKd denní (mm Hg)	86,4 ± 12,5	88,4 ± 6,8	n.s.
TKs noční (mm Hg)	123,0 ± 14,4	122,6 ± 12,7	n.s.
TKd noční (mm Hg)	77,8 ± 11,2	74,8 ± 11,2	n.s.



Obr. 1. Princip metody.

výsledný hypotenzní a biochemický účinek odráží také v ovlivnění funkce elastických tepen.

Soubor a metoda

Vyšetřili jsme 31 nemocných průměrného věku $46,7 \pm 10,3$ s vysokým normálním krevním tlakem nebo mírnou hypertenzí a s metabolickým syndromem dle definice NCEP ATP III, kteří dosud nebyli farmakologicky léčeni a byli doporučeni na naši kliniku pro léčbu metabolického syndromu. Po provedeném klinickém, biochemickém, echokardiografickém vyšetření byla provedena 24hodinová monitorace krevního tlaku (tab. 1–3).

U všech nemocných byla měřena rychlost pulzové vlny (PWV) (obr. 1). Měření jsme prováděli pomocí automatického zařízení Complior™ (Artech Medical, Francie), které umožňuje online záznam pulzové vlny a automaticky spočítá její rychlost. Vzdálenost, kterou urazí pulzní vlna, je měřena na povrchu těla jako vzdálenost mezi dvěma záznamovými místy (D); doba, za kterou urazí pulzní vlna tuto vzdálenost, se nazývá pulzní tranzitní čas (t). Rychlost pulzní vlny určíme ze vztahu $PWV = D/t$. Měření se provádí 2krát a přístroj automaticky hodnotí 5 srdečních cyklů, které průměruje [1].

U nemocných byla zahájena léčba sartany telmisartanem 80 mg nebo losartanem 50 mg v jedné denní dávce. Výběr nemocných pro léčbu byl prováděn střídavě náhodně podle zařazování do studie (lichý nemocný losartan, sudý nemocný telmisartan) v poměru 1 : 1. Nemocní byli sledováni po dobu 1 roku a během tohoto období byli nemocní sledováni ambulantně s cílem titrace TK na hodnotu 130/80 mm Hg. Pokud nebyla úvodní dávka účinná, byla zvyšována dávka léků (telmisartan na 160 mg a losartan na 100 mg, nebo bylo přidáváno diuretikum – hydrochlortiazid v nízké dávce 12,5 mg). Dávka se zvyšovala u 2 nemocných ve skupině losartanu a 1 ve skupině telmisartanu, diuretikum u 1 nemocného v obou skupinách. Po 1 roce sledování

bylo provedeno kontrolní vyšetření jako při zařazení do studie.

Statistická analýza byla prováděna pomocí programu Microsoft Excel 2002. Jednotlivé hodnoty byly popsány jako průměry $\pm$ směrodatná odchylka. Srovnání hodnot před léčbou a po léčbě bylo realizováno pomocí párového t-testu.

Výsledky

Po roční léčbě sartany došlo v obou skupinách k poklesu TK během 24hodinové monitorace TK, rozdíl mezi oběma skupinami je vidět hlavně v nočních hodinách s vyšším poklesem TKs při léčbě telmisartanem (tab. 4, obr. 2). Hodnoty Ao-PWV se také v obou skupinách snížily významně ($p < 0,001$), i když výraznější pokles je pozorovatelný ve skupině losartanové (tab. 5). Biochemické hodnoty se po 1 roce léčby zásadně neměnily, jen v hodnota kyseliny močové se u telmisartanové skupiny zvýšila o 9% (tab. 6).

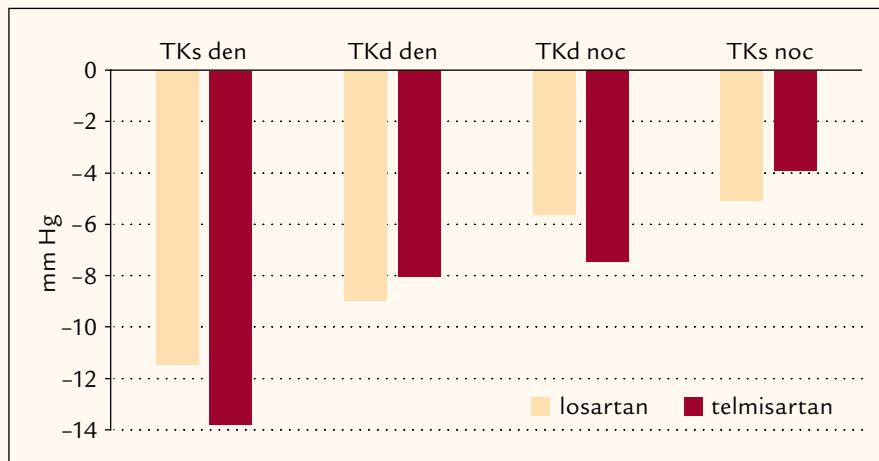
Diskuze

Při hypertenzi, diabetu a jiných metabolických poruchách organismu dochází ke zvýšené rigiditě centrálních elastických tepen. Stoupá centrální systolický a pulzní tlak v důsledku zvýšené rychlosti systolické pulzní vlny a předčasného návratu vln odražených z periferie do srdce. Se zhoršující se poddajností aorty a tepen se zvyšuje rychlost přenosu dopředných i odražených vln, které dorazí dříve do centrální aorty a zvyšují centrální tlak v pozdní systole, a tím i dotížení levé komory srdeční a nároky myokardu na kyslík. Rychlost aortální pulzové vlny větší než 12 m/s je považována za marker subklinického poškození elastických tepen [1]. Patogeneze těchto změn je komplexní a kromě hemodynamických vlivů se na nich podílí i změny humorální, zánětlivé. Zásadní význam v zabránění těchto aterosklerotických komplikací hraje inhibice RAA systému, a proto léky blokující tento systém jsou pilířem léčby hypertenze.

Losartan a telmisartan patří do stejné lékové skupiny a oba vedou k zlepšení mechanických vlastností cévní stěny

Tab. 4. Hodnoty TKs a TKd (v mm Hg) po 1 roce léčby z 24hodinové monitorace TK ve sledovaných skupinách.

	Losartan	Telmisartan	
TKs	128,1 $\pm$ 7,49	132,3 $\pm$ 6,4	n.s.
TKd	82,6 $\pm$ 6,6	80,1 $\pm$ 4,9	n.s.
TKs denní	134,4 $\pm$ 12,5	145,9 $\pm$ 14,0	n.s.
TKd denní	86,4 $\pm$ 12,5	88,4 $\pm$ 6,8	n.s.
TKs noční	123,0 $\pm$ 14,4	122,6 $\pm$ 12,7	n.s.
TKd noční	77,8 $\pm$ 11,2	74,8 $\pm$ 11,2	n.s.



Obr. 2. Průměrné změny TKs a TKd (v mm Hg) po 1 roce léčby z 24hodinové monitorace TK ve sledovaných skupinách.

Tab. 5. Rychlosti aortální pulzové vlny na začátku studie a po 1 roce (v m/s) a rozdíl po 1 roce ve sledovaných skupinách.

	Losartan	Telmisartan	
PWV vstupní	11,66 $\pm$ 1,52	11,05 $\pm$ 2,43	n.s.
PWV vstupní > 12 m/s	40 %	33 %	n.s.
PWV po roce	9,9 $\pm$ 1,32	10,47 $\pm$ 1,95	0,001
změna PWV ao	-1,79 $\pm$ 2,0	-0,58 $\pm$ 1,42	0,001

Tab. 6. Průměrná změna biochemických hodnot po 1 roce léčby ve sledovaných souborech.

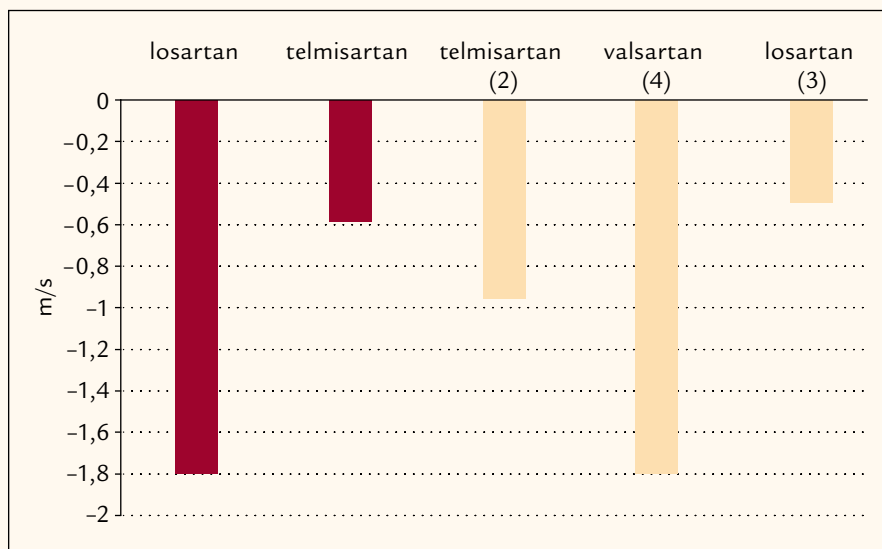
Rozdíl po 1 roce	Losartan	Telmisartan
glykemie (mmol/l)	+0,30 %	-2,10 %
kreatinin (μ mol/l)	-1,68 %	+3,25 %
kyselina močová (μ mol/l)	+1,93 %	+9,10 %
cholesterol	+7,77 %	+1,03 %
HDL	-1,61 %	-4,10 %
LDL	+6,40 %	-1,72 %
hmotnost	+3,75 %	+3,01 %
pas	+0,06 %	0,00 %
boky	+0,09 %	+1,30 %

hodnocené pomocí změn rychlosti pulzové vlny. Námi dosažené výsledky jsou v souladu s pracemi jiných autorů, kteří při 3týdenní léčbě telmisartanem měli

snížení Ao-PWV o 0,95 m/s, resp. po 6 měsících léčby losartanem o 0,5 m/s nebo po 24 týdnech léčby valsartanem snížení o 1,8 m/s [2–4]. Naše sledování

Tab. 7. Přehled rozdílů mezi losartanem a telmisartanem.

	Aktivní metabolit	Biologická dostupnost	Poločas	Typ AT antagonistismu	AT lafinita	PPR _γ účinek/ urikosurický účinek
losartan	EXP3174	33 %	2 (losartan) 6–9 EXP3174	losartan (kompetitivní) EXP3174 (nekompetitivní)	50 (losartan) 10 (EXP3174)	±/+
telmisartan	nemá	42–58 %	24	nekompetitivní	10	++/-



Obr. 3. Srovnání změn Ao-PWV v naší studii (červené sloupce) s výsledky jiných prací (číslo citace uvedeno v závorce).

bylo ve srovnání s předchozími pracemi nejdelší a na rozdíl od většiny předchozích prací, kde sledovaná populace byli diabetici s hypertenzí, náš soubor tvořili nemocní v prediabetickém stadiu, tedy časnější fázi onemocnění, kde možnost úpravy je ještě větší a změny nejsou ireverzibilní. Rozdílné vlastnosti obou námi zkoušených sartanů jsou uvedeny v tab. 7 [5]. Farmakologické rozdíly mezi dvěma zkoušenými sartany se podílely na rozdílném tlakovém profilu hlavně v nočních hodnotách krevního tlaku během 24hodinové monitorace TK, kdy telmisartan vedl k vyššímu poklesu TKs v noci, a tím i k dokonalejší kompenzaci TK. Významnější pokles krevního tlaku po telmisartanu ale nevedl k výraznější změně rychlosti aortální pulzové vlny, naopak při léčbě losartanem jsme zjistili významnější pokles Ao-PWV. Jestli změny krevního

tlaku při používání antihypertenziv jsou jedinou příčinou změn tuhosti tepny nebo jestli existují jiné, na krevním tlaku nezávislé mechanismy, je stále předmětem diskuze [6]. Léčba losartanem snižovala o 7 % ve srovnání se skupinou léčenou telmisartanem hladinu kyseliny močové, která může hrát roli v patogenezi cévního poškození u metabolických poruch a hypertenze. Farmakologické vlastnosti losartanu a telmisartanu jsou rozdílné a rozdíly zjištěné mezi dvěma našimi skupinami v Ao-PWV mohou odrážet rozdílné farmakologické vlastnosti obou sartanů, nicméně příčinou může být i relativně malý soubor nemocných s různou reakcí cévní stěny na podání sartanů.

Závěr

1. Prokázali jsme, že léčba sartany vede k zlepšení mechanických vlastností

aortální stěny u nemocných s metabolickým syndromem a hypertenzí.

2. Stupeň zlepšení vlastností aortální stěny není v jednoduché závislosti na změnách krevního tlaku a nepatří jednoduchá úměra mezi poklesem TK a změnou rychlosti na aortě, která pravděpodobně závisí na dalších faktorech.

Práce vznikla za podpory grantu MŠMT č. MSM0021622402.

Literatura

1. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588–2605.
2. Asmar R, Gosse P, Topouchian J et al. Effects of telmisartan on arterial stiffness in Type 2 diabetes patients with essential hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2002; 3: 176–180.
3. Widimsky J Jr, Petrák O, Štrauch B et al. Ovlivnění periferního a centrálního krevního tlaku losartanem. *Cor Vasa* 2010; 52: 183–186.
4. Karalliedde J, Smith A, DeAngelis L et al. Valsartan improves arterial stiffness in type 2 diabetes independently of blood pressure lowering. *Hypertension* 2008; 51: 1617–1623.
5. Reid JL. Molecular-specific effects of angiotensin II antagonists: clinical relevance to treating hypertension? *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2005; 6: 15–24.
6. Tropeano AI, Boutouyrie P, Pannier B et al. Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic hypertensives. *Hypertension* 2006; 48: 80–86.

doc. MUDr. Jiří Špác, CSc.

www.fnusa.cz

e-mail: jspac@med.muni.cz,

jiri.spac@fnusa.cz

Doručeno do redakce: 24. 5. 2010