

ÚPRAVA CIRKADIÁNNÉHO RYTMU TLAKU KRVI PO KRÁTKODOBEJ LIEČBE LISINOPRILOM U PACIENTOV S ARTÉRIOVOU HYPERTENZIOU

MUDr. Anna Vachulová, doc. MUDr. Ján Lietava, CSc., MUDr. Rudolf Husár,
MUDr. Branislav Vohnout, PhD., MUDr. Pavlína Bukovinová, doc. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FESC.
II. interná klinika LF UK a FNŠP Bratislava, Bratislava

Porucha cirkadiánneho rytmu tlaku krvi (TK) u pacientov s artériovou hypertenziou je charakterizovaná chýbaním poklesu tlaku krvi v nočných hodinách (non dipper), je spojená so závažnejším stupňom ochorenia a vedie k akcelerovanému poškodeniu cieľových orgánov. Vplyv antihypertenzívnej liečby na úpravu cirkadiánneho rytmu TK nebol dostatočne sledovaný. 24 hodinové monitorovanie tlaku krvi pred a po 12-týždňovej liečbe lisinoprilom sme zrealizovali u 163 pacientov s miernou a stredne ťažkou hypertenziou. Po liečbe lisinoprilom došlo k významnému poklesu systolického ($139,5 \pm 13,07$ vs $127,7 \pm 11,31$ mm Hg); ($p < 0,001$) a diastolického ($83,1 \pm 8,37$ vs $75,3 \pm 7,75$ mm Hg; ($p < 0,001$) tlaku krvi. Nedošlo k zlepšeniu variability systolického (SD STK $15,2 \pm 3,54$ vs $15,2 \pm 3,92$ mm Hg; NS) ani diastolického (SD DTK $11,6 \pm 2,67$ vs $12,1 \pm 3,01$ mm Hg, NS) tlaku krvi. Došlo k zníženiu počtu pacientov s paradoxným vzostupom TK v nočných hodinách ($16,4\%$ vs $6,2\%$) ($p < 0,05$) a non dipping chronogramu: $44,4\%$ vs $38,5\%$. Počet dipperov sa zvýšil z $32,7\%$ na $39,5\%$. Po liečbe lisinoprilom došlo k významnému poklesu systolického a diastolického tlaku krvi a k úprave cirkadiánneho rytmu tlaku krvi u pacientov s miernou a stredne ťažkou artériovou hypertenziou. Variabilita krvného tlaku nebola významne zlepšená.

Úvod

Používanie inhibítorov angiotenzín konverujúceho enzýmu (ACEI) v klinickej praxi patrí v súčasnosti medzi jeden z najväčších prínosov v liečbe kardiovaskulárnych ochorení. V prvom rade boli určené na liečbu artériovej hypertenzie (AH), následne sa začali používať v liečbe srdcového zlyhania, akútneho infarktu myokardu, nefropatií a tiež diabetes mellitus a jeho komplikácií. Jeden z najlepšie poznaných ACEI je lisinopril (1, 2, 7). Celosvetovo patrí medzi 3 najviac preskribované ACEI. Patrí do skupiny ACEI s dlhým plazmatickým polčasom, čo umožňuje dávkovanie 1x denne, a tým v priebehu 24 hod znižuje periférnu cievnu rezistenciu a tlak krvi.

24 hodinové ambulantné monitorovanie tlaku krvi (ABPM) je metódou pokladanou za metódu voľby pri posudzovaní účinnosti nových antihypertenzívnych preparátov a pri posudzovaní kontroly liečby artériovej hypertenzie (8, 11, 14). Výsledky 24hodinového monitorovania TK dokážu prítomnosť artériovej hypertenzie, jej stupňa a tiež rozdelí pacientov na skupinu „dipper“, teda osôb, u ktorých dôjde k poklesu TK v nočnom období o 10–15% oproti denným hodinám (vo fáze bdenia), a na „non dipper“, kedy je pokles hodnôt TK menší ako 10% (obrázok 1) (18). Zo získaných hodnôt pri 24 hodinovom ABPM môžeme získať nielen jednotlivé hodnoty TK v priebehu 24 hod, ale i priemerné hodnoty TK v danom časovom intervale, smerodajné odchýlky a diurnálny index, čím môžeme hodnotiť nielen účinnosť terapie, ale i prognózu pacienta. Uvedené poznatky umož-

nili, že 24 hodinové ABPM je v súčasnosti nenahraditeľná neinvazívna vyšetrovacia metóda na získanie komplexného obrazu o artériovej hypertenzii v klinickej praxi (5, 10, 12, 13).

Cieľom tejto štúdie bolo sledovanie účinnosti terapie artériovej hypertenzie lisinoprilom a sledovanie zmien parametrov variability tlaku krvi a sledovanie bezpečnosti liečby.

Pacienti a metódy

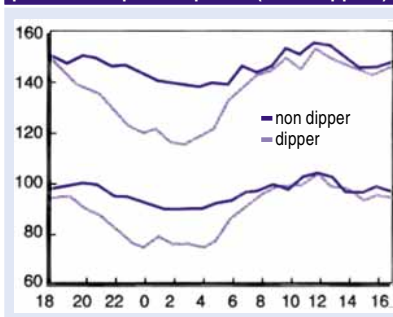
Do otvoreného non randomizovaného prospektívneho sledovania účinku liečby lisinoprilom bolo zaradených celkovo 163 pacientov s artériovou hypertenziou mierneho až stredne ťažkého stupňa. Išlo o krátkodobé sledovanie účinku liečby po dobu 12 týždňov. Nábor pacientov bol v 8. regiónoch Slovenska v ambulanciách internistov, kardiológov a praktických lekárov. Zaraďovacie kritériá boli vek 18–75 rokov, diagnóza artériovej hypertenzie definovaná ako priemerný 24 hod TK v priebehu 24

hod ABPM viac ako 130/80 (20) a novozistená hypertenzia viac ako 140 mmHg systolického TK (STK) a/alebo 90 mmHg diastolického TK (DTK) pri štandardných podmienkach merania. U pacientov so známou hypertenziou bola kritériom zaradenia nedostatočná kontrola TK definovaná ako TK vyšší ako 140 a/alebo 90 mmHg. Vyradovacie kritéria zahŕňali zvyčajné kontraindikácie pre liečbu ACE inhibítormi (stenóza renálnej artérie, kreatinémia viac ako 265 μmol/l, hyperkalémia, hypertrofičná kardiomyopatia, aortálna alebo mitrálna stenóza), anamnézu komplikácií liečby inými ACE-inhibítormi (angioneurotický edém), precitlivosť na lisinoprilát, gravidita, laktácia a non-compliance pacienta.

Všetci pacienti zaradení do sledovania podpísali pred začatím štúdie informovaný súhlas.

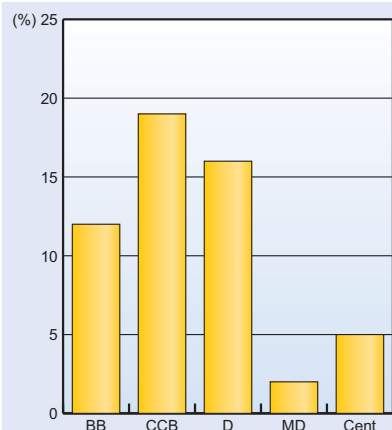
U každého zaradeného pacienta boli na začiatku štúdie zmerané základné antropometrické ukazovatele a odobratá anamnéza týkajúca sa artériovej hypertenzie a jej rizikových faktorov, ako aj pridružených ochorení a sprievodnej medicíny. Pacienti užívajúci ACE-I podstúpili pred vstupným vyšetrením 2týždňovú wash-out periódu bez užívania ACE-I. Každý z pacientov vyplnil dotazník kvality života (4stupňový 39položkový dotazník subjektívnych ťažkostí) a bol vykonaný základný laboratórny skrining (nátrium, kálium, kreatinín, AST, ALT, glykémia, lipidové spektrum). Štandardným spôsobom bol odmeraný kazuálny TK a srdcová frekvencia. Všetci zaradení pacienti podstúpili pri voľnom pohybovom

Obrázok 1. Dipping chronogram, zobrazenie 24hodinového profilu TK u pacienta s poklesom TK počas fázy spánku („dipper“) a bez poklesu TK počas spánku („non dipper“)



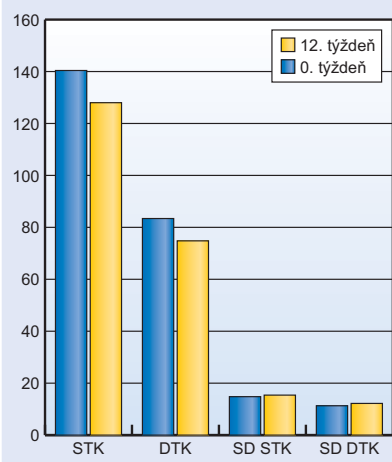
režime ABPM (přístroj Meditech – ABPM-04 ambulatory blood pressure monitor). Následně byla započata léčba lisinaprilom v jedné denní dávce. Velikost dávky sa pohybovala v běžných indikačních rozmezích podľa doporučení výrobce, pri každom individuál-

Obrázok 2. Konkomitantná liečba artériovej hypertenzie u pacientov s poznanou hypertenziou

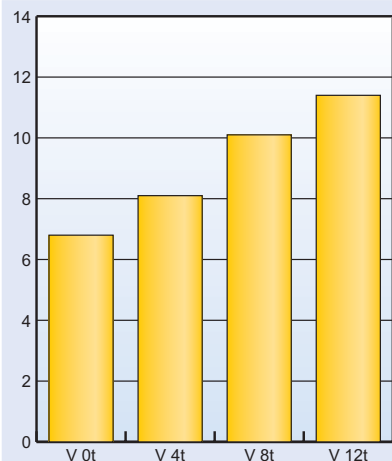


BB – betablokátor, CCB – blokátor kalciových kanálov, D – diuretikum, MD – alfa-metyl-DOPA, Cent – centrálné pôsobiace antihypertenzíva

Obrázok 3. Parametre 24-hod TK pred a po 3 mesačnej liečbe lisinaprilom



Obrázok 4. Zmeny dávkovania lisinaprilu počas trvania štúdie



nom pacientovi však konečná dávka závisela na rozhodnutí ošetrujúceho lekára. Priebežné kontroly stavu pacientov, kauzálneho TK, compliance s liečbou, ako aj úprava dávkovania lisinaprilu v prípade neuspokojivej kontroly TK boli realizované v 2., 4., 6. a 8. týždni sledovania. V poslednom 12. týždni sledovania bolo zrealizované kontrolné ABPM pri voľnom pohybovom režime, meranie kauzálneho TK a srdcovej frekvencie, bol zopakovaný základný laboratórny skrining a pacienti vyplnili spolu s lekárom dotazník zameraný na kvalitu života a nežiaduce účinky liečby.

Výsledky

Celkovo bolo zaradených 163 pacientov, z toho 64 (39%) mužov a 99 (61%) žien. Priemerný vek pacientov pri zaradení do štúdie bol $50,3 \pm 10,4$ roka, z toho bolo vo vekovej skupine 19–59 rokov 81,7% pacientov a vo veku 60–74 rokov 18,3% pacientov. Pacienti s novozistenou hypertenziou tvorili 47,2% súboru a 52,8% pacientov malo už poznanú, nedostatočne liečenú hypertenziu. Priemerné trvanie AH bolo 4,7 roka. Všetci pacienti zaradení do štúdie mali esenciálnu hypertenziu. Základná charakteristika súboru je zobrazená v tabuľke 1.

Konkomitantná liečba artériovej hypertenzie u pacientov s poznanou AH na začiatku štúdie je zobrazená na obrázku 2.

V priebehu sledovania došlo po 3mesačnej liečbe lisinaprilom k významnému poklesu kazuálnych hodnôt TK, z priemernej hodnoty STK $158,5 \pm 11,7$ mmHg na $128,2 \pm 8,36$ mmHg a z $99,9 \pm 5,59$ mmHg na $80,8 \pm 5,05$ mmHg DTK ($p < 0,001$ pre obe porovnania). Pri analýze 24hodinového monitorovania TK sme taktiež zaznamenali pokles TK (tabuľka 2, obrázok 3). Nedošlo však k významnému zlepšeniu variability systolického ani diastolického tlaku krvi vyjadrenému ako smerodajné odchýlky STK a DTK.

Dané zlepšenie nebolo závislé na veku alebo počiatočnej dávke lisinaprilu. V priebehu sledovania došlo k významnému zvýšeniu dávkovania lisinaprilu (obrázok 4).

24 hod ABPM umožňuje posúdenie i nočného poklesu TK a tým zaradenie pacienta do skupiny „dipper“ resp. „non dipper“. Po 12 týždňoch bolo pri 24 hod ABPM zaznamenané zvýšenie počtu dippers z 32,7% na 39,5% (teda pacientov so zlepšením diurnálneho indexu systolického ako i diastolického TK). Taktiež došlo k zníženiu počtu pacientov s paradoxným vzostupom TK v nočných hodinách

Tabuľka 1. Základná charakteristika súboru

	Muži	Ženy	Sign.
Počet n	64	99	—
Vek [roky]	$47,7 \pm 11,1$	$51,9 \pm 9,59$	$p < 0,01$
BMI [kg/m^2]	$28,9 \pm 5,0$	$29,0 \pm 5,7$	NS
HR [min^{-1}]	$76,1 \pm 9,34$	$76,0 \pm 8,97$	NS
STK [mmHg]	$156,2 \pm 11,9$	$158,7 \pm 12,4$	NS
DTK [mmHg]	$100,0 \pm 6,1$	$99,0 \pm 6,7$	NS

Tabuľka 2. Porovnanie parametrov 24-hod variability TK pred a po 3 mesačnej liečbe

	STK [mmHg]	DTK [mmHg]	SD STK [mmHg]	SD DTK [mmHg]
Začiatok liečby	$139,5 \pm 13,07$	$83,1 \pm 8,37$	$15,2 \pm 3,54$	$11,6 \pm 2,67$
Po 3-mes. liečbe	$127,7 \pm 11,31$	$75,3 \pm 7,75$	$15,4 \pm 3,95$	$12,1 \pm 3,01$
Sign.	$p < 0,001$	$p < 0,001$	NS	NS

Tabuľka 3. Laboratórne parametre bezpečnosti liečby

	0. týždeň	12. týždeň	Sign.
Hb [g/dl]	$13,9 \pm 1,29$	$13,9 \pm 1,16$	NS
Htk [%]	$41,7 \pm 4,66$	$41,3 \pm 4,69$	NS
Le [$10^9/\text{l}$]	$6,4 \pm 1,38$	$6,4 \pm 1,32$	NS
Na [mmol/l]	$140,6 \pm 2,7$	$140,1 \pm 2,8$	NS
K [mmol/l]	$4,33 \pm 0,38$	$4,43 \pm 0,38$	$p < 0,001$
Kreat [$\mu\text{mol}/\text{l}$]	$83,1 \pm 14,1$	$83,2 \pm 12,4$	NS
AST [$\mu\text{kat}/\text{l}$]	$0,45 \pm 0,40$	$0,46 \pm 0,30$	NS
ALT [$\mu\text{kat}/\text{l}$]	$0,48 \pm 0,47$	$0,46 \pm 0,30$	NS

Tabuľka 4. Lipidové parametre

	0. týždeň	12. týždeň	Sign.
TCH [mmol/l]	$6,05 \pm 1,02$	$5,9 \pm 1,05$	NS
HDL [mmol/l]	$1,42 \pm 0,30$	$1,50 \pm 0,43$	NS
LDL [mmol/l]	$3,91 \pm 0,95$	$3,92 \pm 1,14$	NS
TG [mmol/l]	$2,19 \pm 1,61$	$1,83 \pm 0,73$	$p < 0,04$

(16,4% vs 6,2%) a non dipping chronogramu: 44,8% vs 38,5%.

Vyhodnocovali sme i parametre bezpečnosti liečby (tabuľka 3). V krvnom obraze sme nezaznamenali po 12týždňovej terapii významné zmeny v hodnote hemoglobínu (Hb), hematokritu (Htk) ani leukocytov (Le). Nezistili sme taktiež významný rozdiel v hladinách nátria, kreatinínu a hepatálnych enzýmov. Došlo k štatisticky významnému vzostupu hladiny draslíka (K), avšak tento vzostup spadol do referenčného pásma normálnych hodnôt. Len u jedného pacienta došlo k vzostupu K nad 5,5 mmol/l. Išlo o 72ročného pacienta so vstupnou hodnotou K 4,8 mmol/l a hodnotou 5,6 mmol/l po 12týždňoch a s vzostupom kreatinínu z 78 µmol/l na 86 µmol/l.

Pozornosť sme venovali i lipidovému spektru. Možno sledovať trend k zníženiu hladín triglyceridov, ostatné lipidové parametre nevykazovali významnejšie zmeny (tabuľka 4).

Z nežiadúcich účinkov sme u 4 pacientov (6,5%) zaznamenali typický suchý dráždivý kašeľ, 2 pacienti (3,3%) si doma namerali vyššie hodnoty TK ako v ambulancii lekára, 2 pacienti (3,3%) mali bolesti hlavy.

Diskusia

ACE inhibítory patria k liekom prvej voľby pri liečbe artériovej hypertenzie. Profitovať z takejto liečby môžu obzvlášť pacienti s chronickým srdcovým zlyhaním, dysfunkciou ľavej komory, pacienti po prekonaní infarktu myokardu, s diabetes mellitus, nefropatiou a proteinúriou.

Cieľom antihypertenzívnej liečby je nielen samotné zníženie krvného tlaku na cieľové hodnoty, ale i zlepšenie prognózy pacienta. Ako už bolo uvedené, 24hodinový ambulantný monitoring TK je v súčasnosti pokladaný za metódu voľby pri diagnostike, posudzovaní účinnosti liečby artériovej hypertenzie (8, 11, 14). V porovnaní so štandardným jednorázovým kazuálnym meraním tlaku krvi (TK) nepodlieha v takej širokej miere vplyvom vonkajšieho prostredia, chybe jednotlivého merania, a fenoménu hypertenzie bieleho plášťa, ako aj citlivosti na psychické faktory (6). Kontinuálne opakované merania TK pri ABPM lepšie odrážajú skutočný efekt liečby v priebehu 24 hodín, a v neposlednom rade umožňuje sledovanie TK v podmienkach bežného života pacienta.

Výsledky klinických štúdií potvrdili tesnejší vzťah hodnôt TK získaných počas ABPM k poškodeniu cieľových orgánov v porovnaní s kazuálnym meraním (9, 17, 18).

Podľa vyhodnotenia ABPM cirkadiálny profil tlaku krvi pacienta s esenciálnou hypertenziou zodpovedá profilu normotonika pri vyšších hodnotách TK. Po zrealizovaní 24 hodinového monitorovania tlaku krvi môžeme nielen dokázať prítomnosť či neprítomnosť artériovej hypertenzie, ale môžeme sa vyjadriť i k stupňu závažnosti artériovej hypertenzie, taktiež sa vyjadriť i k prítomnosti poklesu TK v nočných hodinách oproti denným hodinám. Chýbajúci alebo oslabený nočný pokles tlaku krvi u hypertonikov („non dipper“) má dôležitý diagnostický a prognostický význam. Pri vyhodnocovaní ABPM – dennej a nočnej fázy je nutná korekcia hodnôt na aktuálny spánok pacienta. Do skupiny „non dippers“ patria väčšinou pacienti so sekundárnou hypertenziou (endokrinopatie, feochromocytóm, renálna insuficiencia, koarktácia aorty), starší pacienti, pacienti s poruchou autonómneho nervového systému - pacienti s diabetes mellitus, pacienti po transplantácii srdca. „Non dippers“ majú vyšší výskyt kardiovaskulárnych (infarkt myokardu, náhla srdcová smrť) a cerebrovaskulárnych (náhla cievna mozgová príhoda) ako skupina „dipperov“ (4). Podľa výsledkov 24hodinového monitorovania je ľahšie terapeuticky ovplyvniteľný chýbajúci pokles TK v nočných hodinách. Je to možné úpravou času podania, zvýšením dávky antihypertenzíva, resp. zmenou preparátu.

V liečbe artériovej hypertenzie podľa odporúčaní je potrebné používať antihypertenzíva s 24hodinovým pôsobením, dávkované 1x denne. U „dippers“ je doporučované podávanie dlhodobo účinkujúcich betablokátorov a kalciových antagonistov ráno, kým podávanie ACE inhibítov večer. U „non dippers“ je napríklad účinnejšie podávanie kalciových blokátorov večer. Pacienti s artériovou hypertenziou ťažkého stupňa vyžadujú kombinovanú antihypertenzívnu liečbu (17). Účinnou antihypertenzívnu liečbou rizikových pacientov (po infarkte myokardu, po náhlej cievnej príhode, u pacientov s diabetes mellitus) a dosiahnutím poklesu TK v nočných hodinách možno predchádzať ďalším následným komplikáciám artériovej hypertenzie (7).

Pôsobením ACE inhibítov dochádza k zníženiu TK a tým dochádza k aktivácii parasympatického nervového systému. Avšak pri liečbe treba vziať do úvahy dĺžku trvania účinku ako i veľkosť dávky antihypertenzíva. Veľkosť dávky ACEI má vplyv na úpravu dipping chronogramu. Preto je v liečbe dôležité dosiahnutie účinných dávok ACEI (6, 17).

V našej štúdií sme sledovali účinnosť lisinoprilu v liečbe artériovej hypertenzie v bežnej klinickej praxi. Po liečbe lisinoprilom došlo k významnému zníženiu kazuálneho TK. Kazuálne meranie TK je však ľahko ovplyvniteľné podmienkami vyšetrenia, nepresnosťou merania, kým 24hodinové ambulantné monitorovanie TK umožňuje väčšiu reprodučibilitu výsledkov (1, 16). Pri 24hodinovom monitorovaní TK sme taktiež zaznamenali významný pokles priemerných TK. Potvrdili sme tiež akceptovaný fakt, že miera poklesu TK pri ABPM je nižšia v porovnaní s poklesom pri kazuálnom meraní (5). K tomu iste prispieva aj fakt, že pri vstupnom vyšetrení sme namerali výrazne vyššie kazuálne TK v porovnaní s ABPM. Nami zaznamenaný pokles kazuálneho a 24-hod TK odpovedá veľkosti poklesu zisteného pri iných lisinoprilových štúdiách s obdobnými vstupnými hodnotami TK (3, 9). Nezaznamenali sme zmenu variability STK aj DTK v priebehu 24 hodín vyjadrenej smerodajnými odchýlkami STK a DTK, došlo však k vzostupu počtu tzv. dippers.

Pri liečbe artériovej hypertenzie je nutné si uvedomiť, že terapia musí byť nielen efektívna, ale i bezpečná. Počas liečby nedošlo k klinicky významným zmenám sledovaných bezpečnostných biochemických parametrov. Zaznamenali sme pokles hladiny triglyceridov, na čom sa teoreticky môže podieľať liečba lisinoprilom, keďže bol zistený priamy efekt lisinoprilu nezávislý od proteínov na hladinu triglyceridov u pacientov s chronickými nefropatiami (15), na druhej strane však možno predpokladať zlepšenie compliance s diétnymi opatreniami u pacientov počas sledovania v klinickej štúdií.

Záverom možno konštatovať, že sme potvrdili dobrý terapeutický efekt liečby lisinoprilom u pacientov s artériovou hypertenziou mierneho až ťažkého stupňa pri dobrom bezpečnostnom profile.

Literatúra u autorok