Ovlivnění periferního a centrálního krevního tlaku losartanem

Jiří Widimský jr., Ondřej Petrák, Branislav Štrauch, Alice Vranková, Tomáš Zelinka, Jana Dvořáková, Robert Holaj

Centrum pro hypertenzi, III. interní klinika, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česká republika

Widimský J jr, Petrák O, Štrauch B, et al. **Ovlivnění periferního a centrálního krevního tlaku losartanem.** *Cor Vasa* 2010;52:183–186.

Autoři sledovali antihypertenzní účinky 100 mg losartanu podávaného jednou denně po dobu šesti měsíců pomocí klinického měření krevního tlaku (TK) i 24hodinového monitorování krevního tlaku (AMTK) u nemocných s mírnou esenciální hypertenzí. Kromě periferního krevního tlaku byl měřen i centrální krevní tlak a aortální rigidita pomocí přístroje Sphygmocor.

Léčba losartanem vedla k významnému snížení systolického i diastolického TK v ordinaci (134 ± 15 vs. 143 ± 13 mm Hg, $p < 0,05$, 78 ± 6 vs. 82 ± 8 mm Hg, $p < 0,04$). Čtyřadvacetihodinové monitorování krevního tlaku prokázalo výrazné, losartanem indukované snížení systolického i diastolického TK (126 ± 7 vs. 142 ± 5 mm Hg, $p < 0,00002$, 76 ± 6 vs. 85 ± 6 mm Hg, $p < 0,00001$). Léčba losartanem snížila významně centrální (aortální) systolický TK (119 ± 12 vs. 129 ± 13 mm Hg, $p < 0,01$) i diastolický TK (79 ± 8 vs. 82 ± 10 , $p < 0,03$). Použití losartanu vedlo i k příznivému ovlivnění aortální tuhosti měřené pomocí rychlosti pulsových vln (PWV) ($7,3 \pm 1,8$ vs. $7,8 \pm 1,7$ m/s, $p < 0,04$) a augmentačního indexu (AI) (14 ± 18 vs. 19 ± 14 %, $p < 0,007$). Losartan v dávce 100 mg příznivě ovlivnil periferní i centrální TK a aortální tuhost při mírné hypertenzi.

Klíčová slova: Arteriální hypertenze – Krevní tlak – Losartan

Widimský J jr, Petrák O, Štrauch B, et al. **The effects of losartan on central and peripheral blood pressure.** *Cor Vasa* 2010;52:183–186.

We evaluated the antihypertensive effects of 100 mg losartan administered once daily for six months in patients with mild essential hypertension. The antihypertensive effects were assessed by measuring office and 24-hour blood pressure (BP), the latter using ambulatory blood pressure monitoring (ABPM). Additionally, central BP and aortic stiffness were measured by means of a Sphygmocor device.

Losartan treatment resulted in a significant decrease in office systolic and diastolic BP (134 ± 15 vs. 143 ± 13 mmHg; $p < 0.05$ and 78 ± 6 vs. 82 ± 8 mmHg; $p < 0.04$). Ambulatory BP monitoring demonstrated a marked losartan-induced decrease in 24-hour systolic and diastolic BP (126 ± 7 vs. 142 ± 5 mmHg; $p < 0.00002$ and 76 ± 6 vs. 85 ± 6 mmHg; $p < 0.00001$). Central (aortic) systolic BP (119 ± 12 vs. 129 ± 13 mmHg; $p < 0.01$) and diastolic BP (79 ± 8 vs. 82 ± 10 ; $p < 0.03$) were also significantly decreased by losartan treatment. Prolonged use of losartan also led to a decrease in aortic stiffness, as determined by pulse wave velocity (PWV) (7.3 ± 1.8 vs. 7.8 ± 1.7 m/s; $p < 0.04$) and augmentation index (AI) (14 ± 18 vs. 19 ± 14 %; $p < 0.007$). Treatment with losartan at a dose of 100 mg in mild hypertension decreases peripheral as well as central BP and aortic stiffness.

Key words: Arterial hypertension – Blood pressure – Losartan

Adresa: prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSC., Centrum pro hypertenzi, III. interní klinika, VFN a 1. LF UK, U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2, Česká republika, e-mail: jwidi@lf1.cuni.cz

Úvod

Systém renin-angiotensin-aldosteron hraje významnou roli v regulaci sodíkové, volumové a tlakové homeostázy. Angiotensin II je oktapeptid se silnými vasokonstrikčními, natrium-retenčními a proliferačními účinky (cévní remodelace, hypertrofie levé komory srdeční). Farmakologická blokáda systému renin-angiotensin (RAS) hraje významnou roli nejen v léčbě arteriální hypertenze, ale i srdečního selhání, hypertrofie levé komory srdeční a různých forem nefropatií.¹ Mezi nejdůležitější látky blokující RAS patří

inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (inhibitory ACE) a antagonisté receptorů angiotensinu II typu AT₁ (blokátory receptorů AT₁, sartany). Nedávno byly do klinické praxe zavedeny i perorálně účinné inhibitory reninu,² s nimiž v současné době probíhá celá řada velkých studií.

Blokátory receptorů AT₁ představují jednu z pěti základních tříd pro léčbu hypertenze, o jejichž příznivém ovlivnění kardiovaskulární morbidity a mortality máme prokazatelné důkazy.³ Léčba arteriální hypertenze je také hlavní klinickou indikací těchto látek. Blokátory receptorů AT₁

Tato práce byla podpořena grantovým projektem společnosti Zentiva, a. s.

odvozují svůj antihypertenzní účinek od selektivní blokády receptorů AT_1 . Tato receptorová blokáda může být buď kompetitivní (např. valsartan, irbesartan), nebo nekompetitivní (např. aktivní metabolit losartanu Exp3174, candesartan). Biologické účinky některých blokátorů receptorů AT_1 závisí na konverzi na aktivní metabolit (např. losartan je prolék – prodrug, vlastní účinek má až jeho metabolit Exp3174). Zdá se, že neexistují klinicky významné rozdíly mezi blokátory receptorů AT_1 s vlastní účinností výchozí molekuly a látkami ve formě proléku.⁴ Blokátory receptorů AT_1 se podávají jednou denně a zdá se, že tento způsob vede k adekvátnímu snížení krevního tlaku.⁴

Karotidofemorální rychlost pulsové vlny (PWV) je indexem tuhosti velkých tepen/aorty a je považována za nezávislý prediktor kardiovaskulární mortality u arteriální hypertenze^{4,5} a marker kardiovaskulárního rizika v populaci.^{7,8}

Cílem této práce bylo analyzovat antihypertenzní účinky losartanu podávaného jednou denně po dobu šesti měsíců pomocí 24hodinového monitorování krevního tlaku. Autoři navíc měřili v průběhu léčby i centrální (aortální) krevní tlak a sledovali, zda antihypertenzní léčba losartanem může příznivě ovlivnit aortální tuhost.

Soubor nemocných a metodika

Do sledování bylo zahrnuto celkem 22 osob s mírnou esenciální hypertenzí, z toho patnáct mužů a sedm žen. Průměrný věk činil 51 ± 6 let. V 16 případech šlo o dosud neléčenou hypertenzi, při níž byla zahájena léčba losartanem v dávce 50 mg jednou denně (Lozap Zentiva). Ve zbývajících šesti případech šlo o již dříve léčenou hypertenzi, kdy byl ke stávající monoterapii (tříkrát thiazidové diuretikum, tříkrát kardioselektivní beta-blokátor) přidán losartan (Lozap Zentiva) v dávce 50 mg jednou denně. Následující návštěvy byly provedeny po třech týdnech, kdy byl losartan titrován na dávku 100 mg jednou denně, dále po třech měsících a závěrečná návštěva byla realizována po šesti měsících léčby.

Před aplikací losartanu a po šesti měsících léčby byla provedena následující vyšetření krevního tlaku:

Krevní tlak byl měřen v ordinaci dle obvyklých doporučení.³ Čtyřicetihodinové monitorování krevního tlaku bylo prováděno přístrojem Spacelab dle obvyklých doporučení³ přes den ve dvacetiminutových a v noci ve třicetiminutových intervalech.

Vyšetření centrálního krevního tlaku a rychlosti pulsové vlny

Všechny osoby byly vyšetřovány nalačno v ranních hodinách po 15 minutách klidové polohy vleže na zádech. Parametry aortální tuhosti typu rychlosti pulsové vlny a augmentačního indexu byly měřeny pomocí obvyklé techniky aplanačního tonometru SphygmoCor (AtCor Medical, West Ryde, Australia). Pulsová křivka byla měřena na arteria radialis. Aortální (karotido-femorální) PWV

byla vyhodnocována pomocí generalizované transferové funkce přístroje SphygmoCor a kalibrována pomocí simultánního měření brachiálního krevního tlaku oscilometrickým sphygmomanometrem (Dinamap, Tampa, FL). Aortální (nebo centrální) augmentační index byl vypočítán jako poměr rozdílů tlaků (ΔP) mezi bodem odrazu vln z periferie a vrcholovým systolickým TK podle rovnice $AI = \Delta P / (\text{systolický TK} - \text{diastolický TK})$.⁹ Hodnoty AI byly přepočítávány na průměrnou srdeční frekvenci 75 tepů/min pomocí zabudovaného algoritmu přístroje SphygmoCor.⁹

Před začátkem léčby losartanem a po šesti měsících léčby byla prováděna i následující laboratorní vyšetření: stanovení glykemie, indexu HOMA, hodnoty inzulinu, sérového draslíku, urey, kreatininu, celkového cholesterolu, HDL a LDL cholesterolu, triglyceridů a plazmatického normetanefrinu a metanefrinu.

Statistická analýza byla prováděna pomocí programu Statistica pro Windows verze 8.0 statistical software (StatSoft, Inc., Tulsa, USA). Jednotlivé hodnoty byly popsány jako průměry $\pm$ směrodatná odchylka. Srovnání hodnot před léčbou a po léčbě bylo realizováno pomocí párového t-testu nebo Wilcoxonova rank-sum testu (pro data s abnormální distribucí). Pearsonova korelační analýza byla provedena pro charakterizování vztahu jednotlivých měřených parametrů.

Výsledky

Hodnoty krevního tlaku jsou sumarizovány v *tabulce 1*.

Léčba losartanem vedla k významnému snížení systolického i diastolického TK v ordinaci (134 ± 15 vs. 143 ± 13 mm Hg, $p < 0,05$, 78 ± 6 vs. 82 ± 8 mm Hg, $p < 0,04$). Ještě markantnější byly tyto rozdíly při použití 24hodinového monitorování TK. Toto komplexní vyšetření krevního tlaku prokázalo výrazné, losartanem indukované snížení 24hodinového systolického i diastolického TK (126 ± 7 vs. 142 ± 5 mm Hg, $p < 0,00002$, 76 ± 6 vs. 85 ± 6 mm Hg, $p < 0,00001$).

Tabulka 2 uvádí výsledky laboratorních vyšetření před zahájením léčby losartanem a po léčbě. Podávání losartanu

Tabulka 1 Hodnoty krevního tlaku měřeného v ordinaci a pomocí 24hodinového monitorování TK před zahájením léčby losartanem a po ní

	TK před léčbou	TK po léčbě	<i>p</i>
STK (mm Hg)	141 ± 9	133 ± 11	0,075
DTK (mm Hg)	81 ± 8	77 ± 6	0,05
24h STK (mm Hg)	141 ± 5	128 ± 7	0,000007
24h DTK (mm Hg)	85 ± 6	76 ± 6	0,000054
Denní STK (mm Hg)	146 ± 5	131 ± 8	0,000002
Denní DTK (mm Hg)	88 ± 6	78 ± 6	0,000015
Noční STK (mm Hg)	129 ± 8	120 ± 8	0,002489
Noční DTK (mm Hg)	75 ± 6	70 ± 7	0,013672
STK – systolický TK, DTK – diastolický TK			

Tabulka 2 Laboratorní parametry před zahájením terapie losartanem a po šesti měsících od terapie

	Před terapií	Šest měsíců od terapie	<i>p</i>
Inzulinemie (mU/l)	14 ± 8	9 ± 4	0,093915
Index HOMA	3,4 ± 2,1	2,1 ± 0,9	0,078299
Glykemie (mmol/l)	5,2 ± 0,5	5,1 ± 0,5	0,270416
Kreatinin (μmol/l)	84 ± 9	85 ± 9	0,764595
Kalemie (mmol/l)	4,3 ± 0,3	4,3 ± 0,2	0,872258
Celkový cholesterol (mmol/l)	4,7 ± 0,6	4,5 ± 0,6	0,081769
Triglyceridy (mmol/l)	1,4 ± 0,8	1,4 ± 0,8	0,783633
HDL cholesterol (mmol/l)	1,2 ± 0,2	1,1 ± 0,2	0,291871
LDL cholesterol (mmol/l)	3,0 ± 0,7	2,9 ± 0,6	0,355267
Normetanefrin (nmol/l)	0,307 ± 0,119	0,399 ± 0,190	0,312838
Metanefrin (nmol/l)	0,660 ± 0,373	0,636 ± 0,211	0,447982

snížilo plazmatické koncentrace inzulinu a indexu HOMA jako ukazatele inzulinové rezistence, avšak tyto markantní rozdíly nedosáhly statistické významnosti. Všechny další měřené parametry včetně hodnot draslíku a lipidů nebyly losartanem ovlivněny.

Obrázek 1 ukazuje hodnoty centrálního aortálního systolického a diastolického TK před zahájením léčby losartanem a po léčbě. Léčba losartanem vedla k signifikantnímu poklesu jak centrálního – aortálního systolického TK (119 ± 12 vs. 129 ± 13 mm Hg, $p \leq 0,01$), tak i diastolického TK (82 ± 10 vs. 79 ± 8 , $p \leq 0,03$).

Obrázek 2 představuje ovlivnění aortální rigidity měřené pomocí rychlosti pulsové vlny a augmentačního indexu v průběhu léčby losartanem. Použití losartanu příznivě ovlivnilo aortální tuhost měřenou pomocí rychlosti pulsové vlny ($7,3 \pm 1,8$ vs. $7,8 \pm 1,7$ m/s, $p < 0,04$) a augmentační index (14 ± 18 vs. 19 ± 14 %, $p < 0,007$).

Obrázek 1 Centrální systolický a diastolický TK před zahájením léčby losartanem a po ní

CSTK – centrální systolický krevní tlak, CDTK – centrální diastolický krevní tlak

Obrázek 2 Rychlost pulsové vlny (PWV) a augmentační index (AI) před zahájením léčby losartanem a po ní

Diskuse

Výsledky této práce založené na šestiměsíčním sledování přesvědčivě ilustrují velmi dobrý antihypertenzní potenciál losartanu podávaného jednou denně v dávce 100 mg. Toto pozorování je v souladu s předchozími metaanalýzami antihypertenzních účinků blokátorů receptorů AT_1 , jež potvrdily velmi dobrý účinek losartanu, srovnatelný s dalšími běžnými látkami této skupiny.^{10,11} Bezpečnost a antihypertenzní účinnost losartanu byla v České republice rovněž ověřena nedávnou rozsáhlou neintervenční studií.¹² Důležitým klinickým aspektem předkládaného sledování je posouzení antihypertenzního účinku losartanu nejen pomocí měření TK v ordinaci, ale zejména pomocí 24hodinového monitorování TK. Čtyřicetihodinové monitorování TK (AMTK) je považováno za nejpřesnější metodu posuzování antihypertenzního účinku různých látek v průběhu 24 hodin, v denní i noční době.¹³ Výsledky našeho sledování prokazují přesvědčivý a signifikantní pokles krevního tlaku nejen v denní, ale i v noční periodě při podávání losartanu jednou denně v dávce 100 mg. Ukazuje se tak, že 100 mg losartanu podávaného jednou denně je dostačující k udržení 24hodinové antihypertenzní účinnosti tohoto léku. Losartan byl záměrně titrován z 50 mg na 100 mg u všech nemocných již při druhé návštěvě za tři týdny, a tak je obtížné porovnat rozdíl antihypertenzní účinnosti obou běžně užívaných dávek losartanu. S ohledem na trvající neuspokojivou kontrolu hypertenze prakticky ve všech zemích světa,^{1,3} velmi dobrou toleranci blokátorů receptorů AT_1 /losartanu a potenciální organoprotektivní působení vyšších dávek sartanů^{1,4,14–17} je výhodné titrovat losartan na dávku 100 mg co nejdříve. Ve většině rozsáhlých mezinárodních multicentrických studií byl losartan rovněž podáván ve vyšší dávce než 50 mg.^{14–16}

V našem šestiměsíčním sledování byl losartan u všech pacientů velmi dobře tolerován a nesetkali jsme se se závažnými nežádoucími účinky, i když pochopitelně s ohledem na realizovanou, poměrně náročnou vyšetření byl počet zkoumaných probandů relativně nižší. Pro dobrou toleranci losartanu svědčí i výsledky laboratorních parametrů bez

nežádoucího vzestupu sérové koncentrace draslíku či kreatininu. Sérové koncentrace lipidů se v průběhu léčby neměnily, naopak byl zaznamenán dokonce velmi mírný pokles. Léčba losartanem vedla k markantnímu, byť nesignifikančnímu snížení plazmatické koncentrace inzulinu, indexu HOMA, markeru inzulinové rezistence i k mírnému snížení glykemie. Tyto výsledky jsou ve shodě s příznivým metabolickým působením sartanů na glycidový metabolismus/inzulinovou rezistenci.^{3,14,17,18}

Prolongované šestměsíční podávání losartanu v našem sledování vedlo i k významnému poklesu centrálního krevního tlaku v aortě i ke snížení aortální tuhosti měřené pomocí standardního parametru, jakým je rychlost pulsové vlny a rovněž i augmentační index. Již dříve bylo prokázáno, že karotidofemorální rychlost pulsové vlny těsně koreluje s indexem tuhosti velkých tepen/aorty a je považována za nezávislý prediktor kardiovaskulární mortality u arteriální hypertenze^{4,5} a marker kardiovaskulárního rizika v populaci.^{7,8} Pozorované příznivé ovlivnění aortální tuhosti a snížení centrálního krevního tlaku v aortě tak může přispívat k markantnímu snížení kardiovaskulární mortality/morbidity, jež bylo pozorováno ve velkých studiích typu LIFE.^{14,15}

Závěr

Z výsledků našeho sledování se zdá, že losartan jako jeden z nejčastěji předepisovaných sartanů v ČR má v dávce 100 mg jednou denně významný antihypertenzní účinek v denní i noční době ověřený pomocí 24hodinového monitorování TK. Losartan snižuje TK nejen na periferní, ale i na centrální úrovni. Losartan navíc příznivě ovlivňuje aortální tuhost měřenou pomocí rychlosti pulsové vlny.

Literatura

1. Kaplan N. Clinical Hypertension. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2006:518.
2. Cheng JW. Aliskiren: renin inhibitor for hypertension management. Clin Ther 2008;30(1):31–46.
3. 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:K3–K16.
4. Weber MA. Angiotensin receptor blockers. In: Izzo JL Jr, Sica D, Black HR, eds. Hypertension Primer. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott, Williams and Wilkins, 2008:461–464.
5. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. Hypertension 2002;39:10–15.
6. Blacher J, Asmar R, Djane S, et al. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. Hypertension 1999;33: 1111–1117.
7. Amar J, Ruidavets JB, Chamontin B, et al. Arterial stiffness and cardiovascular risk factors in a population-based study. J Hypertens 2001;19: 381–387.
8. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. Circulation 2006;113:664–670.
9. O'Rourke MF, Pauca A, Jiang XJ. Pulse wave analysis. Br J Clin Pharmacol 2001;51:507–522.
10. Conlin PR, Spence JD, Williams B, et al. Angiotensin II antagonists for hypertension: are there differences in efficacy? Am J Hypertens 2000;13(4 Pt 1): 418–426.
11. Fabia MJ, Abdilla N, Oltra R, et al. Antihypertensive activity of angiotensin II AT1 receptor antagonists: a systematic review of studies with 24 h ambulatory blood pressure monitoring. J Hypertens 2007;25:1327–1336.
12. Krupička K, Cypová K, Kristenová P, Hauser T. Bezpečnost dlouhodobého podávání losartanu v běžné klinické praxi: neintervennční studie NCT-CZ 14/04/LOZ. Vnitř Lék 2008;54:1031–1038.
13. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, et al. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. J Hypertens 2003;21:821–848.
14. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, et al. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002;359:1004–1010.
15. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002;359:995–1003.
16. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001;345:861–869.
17. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomised double-blind intervention trial. J Hypertens 2003;21:875–886.
18. Widimský J jr. Léčba hypertenze u metabolického syndromu. Vnitř Lék 2009;55:7–8, 631–635.

Došlo do redakce 20. 1. 2010

Přijato 2. 2. 2010