

Cílové hodnoty léčby hypertenze. Budou platit i u starších hypertoniků, diabetiků a u pacientů s ICHS?

J. Widimský

Klinika kardiologie IKEM Praha, přednosta prof. MUDr. Jan Kautzner, CSc., FESC

Souhrn: Výskyt izolované systolické hypertenze stoupá s věkem od 50 let. Systolický tlak vykazuje větší prognostický význam nežli diastolický tlak u osob starších 50 let. Léčba izolované systolické hypertenze výrazně snižuje cévní mozkové příhody, koronární příhody i celkovou mortalitu. Studie, které to prokázaly, byly provedeny vesměs na počátku 90. let minulého století. Všechny tyto studie měly výchozí systolický tlak 160 mm Hg a vyšší. Bylo to způsobeno tím, že v té době byla izolovaná systolická hypertenze definována systolickým tlakem 160 mm Hg a vyšším a diastolická hypertenze tlakem 95 mm Hg a vyšším. Dosud neexistuje studie, která by prokázala, že snížení systolického tlaku u starších osob v rozmezí 140–159 mm Hg příznivě ovlivňuje morbiditu a mortalitu s cílem dosažení hodnot systolického tlaku pod 140 mm Hg. Doporučení cílových hodnot pod 140 mm Hg i u starších osob se opírají především o observační studie. Další nevyřešený problém představuje možná existence J křivky diastolického tlaku u pacientů s ischemickou chorobou srdeční. Rovněž v tomto ohledu chybí randomizované studie porovnávající snížení diastolického tlaku pod 80, pod 70 mm Hg a pod 60 mm Hg. Doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi a Evropské kardiologické společnosti uvádějí za cílové hodnoty léčby izolované systolické hypertenze hodnoty < 140/90 mm Hg a u diabetiků, pacientů s kardiovaskulárními nebo renálními onemocněními (stav po infarktu myokardu, stav po cévní mozkové příhodě a renální dysfunkce), dále u pacientů s metabolickým syndromem a u pacientů, jejichž celkové kardiovaskulární riziko podle SCORE činí $\geq 5\%$, systolický tlak nižší než 130 mm Hg. Neexistují data o tom, že snížení krevního tlaku na tyto cílové hodnoty je opodstatněno. Pravidlo „čím nižší TK, tím lépe“ platí pouze pro cévní mozkové příhody. Data velké studie ONTARGET ukazují, že u starších hypertoniků s vysokým kardiovaskulárním rizikem nepřináší snížení systolického tlaku pod 130 mm Hg užitek s výjimkou cévních mozkových příhod. Pro kardiovaskulární mortalitu, infarkty myokardu a patrně i diabetiky existuje patrně J křivka s bodem obratu kol 130 mm Hg. Další snižování krevního tlaku zvyšuje kardiovaskulární mortalitu i infarkty myokardu. Domníváme se, že v současné situaci rozporných dat o J křivce vztahu diastolického tlaku a koronárních příhod je vhodná u starších pacientů s izolovanou systolickou hypertenzí a ICHS opatrnost, pokud diastolický tlak při léčbě klesá pod 70 mm Hg. V takové situaci nebudeme trvat na dosažení cílové hodnoty systolického tlaku. Domníváme se, že by se to mělo týkat zejména starších pacientů s ischemickou chorobou srdeční. Souhrnem lze říci, že cílové hodnoty krevního tlaku při léčbě hypertenze pod 140/90 mm Hg mají své opodstatnění. Cílové hodnoty pod 130/80 mm Hg u diabetiků, dále u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním a u dalších skupin pacientů (metabolický syndrom, celkové kardiovaskulární riziko 5 % a vyšší) jsou však zpochybňovány analýzou řady velkých studií a naléhavě potřebují ověření prospektivními studiemi.

Klíčová slova: cílové hodnoty TK – J křivka systolického a diastolického tlaku

Target values in hypertension treatment. Will they apply in older patients with hypertension, diabetics and in patients with IHD?

Summary: The incidence of isolated systolic hypertension increases with age since 50 years. Systolic pressure appears to have higher prognostic importance than diastolic pressure in patients older than 50 years. Treatment of isolated systolic hypertension importantly decreases cerebrovascular events, coronary events as well as overall mortality. Studies providing the relevant evidence have mostly been conducted at the beginning of 1990s. The baseline systolic pressure in all these studies was 160 mmHg and higher. This is because the isolated systolic hypertension then was defined as systolic pressure of 160 mmHg or higher and diastolic hypertension as pressure of 95 mmHg or higher. No study confirming that systolic pressure lowering to the range of 140–159 mmHg in older patients would positively affect morbidity and mortality, with a further aim to achieve systolic pressure levels of less than 140 mmHg, have been conducted so far. The recommendation to aim, even in older patients, for the target values of less than 140 mmHg is based mainly on observational studies. Possible existence of the diastolic pressure J-curve in patients with ischemic heart disease represents another unresolved issue. There is a lack of randomised studies on this subject comparing reduction of the diastolic pressure to below 80, below 70 mmHg and below 60 mmHg. The joint guidelines of the European Society of Hypertension and European Society of Cardiology recommend the target value of <140/90 mmHg for the treatment of isolated systolic hypertension, and systolic pressure of less than 130 mmHg in patients with diabetes, cardiovascular or renal diseases (following myocardial infarction, cerebrovascular event or renal dysfunction), in patients with metabolic syndrome and in patients with the overall cardiovascular SCORE-based risk of $\geq 5\%$. There are no data available confirming that lowering blood pressure to these target values is justified. The 'lower the blood pressure is better' rule applies to cerebrovascular events only. The data from the large ONTARGET study show that lowering of the systolic blood pressure to less than 130 mmHg does not bring any benefit to hypertonics with high cardiovascular risk, except from cerebrovascular events. The J-curve exists for cardiovascular mortality, myocardial infarction and probably also for diabetics, with the turning point at about 130 mmHg. Further reduction of blood pressure increases cardiovascular mortality and myocardial infarctions. We believe that, in the current atmosphere of contradictory data on the diastolic pressure and coronary events relationship J-curve, caution is needed in older patients with isolated systolic hypertension and IHD in cases when the on-treatment diastolic pressure falls below 70 mmHg. In such a situation we would not insist on reaching the systolic pressure target value. We believe that this should apply to older patients with ischemic heart disease in particular. In summary, it is possible to conclude that hypertension treatment target blood pressure values of less than 140/90 mmHg are justified. However, target values of less than 130/80 mmHg in diabetics, in patients with a cardiovascular disease and in other patient groups (metabolic syndrome, overall cardiovascular risk of 5% or higher) are challenged by the results of a range of large studies, and verification in prospective studies is of utmost importance.

Key words: BP target values – systolic and diastolic pressure J-curve

Systolický tlak má významnější prognostickou hodnotu nežli diastolický tlak

Po více než 30 let se doporučení k léčbě hypertenze opírala o diastolický tlak. V 90. letech 20. století se však ukázalo, že systolický tlak je u starších osob lepším prediktorem kardiovaskulárních komplikací (ICHS, srdeční selhání, cévní mozkové příhody) i terminálního ledvinného selhání, jakož i celkové mortality nežli diastolický tlak [1]. Systolický tlak se projevil také jako nejlepší jednotlivý prediktor koronárních i cerebrovaskulárních příhod ve studii Cardiovascular Health Study zahrnující 5 888 osob ve věku 65 let a starších [2].

Systolický tlak stoupá s věkem, naproti tomu diastolický stoupá s věkem jen do 50 let a poté klesá, tedy v době, kdy začíná kardiovaskulární riziko stoupat. Proto prevalence izolované systolické hypertenze stoupá ve věku nad 50 let. Důsledkem toho je skutečnost, že prevalence systolické hypertenze stoupá ve věkové skupině nad 50 let. Jelikož více než 75 % hypertoniků je starších 50 let, je hlavní zátěž ve věkové skupině nad 50 let a zejména nad 60 let tvořena převážně systolickou hypertenzí [3]. Používání diastolického tlaku pro diagnostiku a stratifikaci rizika stárnoucí populace se stalo nelogickým [3]. Williams et al [3] nazvali svou práci výstižně „Systolic pressure is all that matters“ [3]. Toto je jistě výstižné a pravdivé tvrzení, problémem však zůstává, že naše znalosti o optimální hodnotě systolického tlaku u starších osob jsou více než omezené a neopírají se o poznatky medicíny opřené o důkazy („evidence based“ medicínu). Počáteční systolický krevní tlak nebyl totiž v žádné ze studií léčby hypertenze starších osob včetně léčby izolované systolické hypertenze nižší než 160 mm Hg.

Dosavadní Evropská guidelines o léčbě arteriální hypertenze [4] doporučují zahájení antihypertenzní léčby, méně rychle nebo rychleji u všech pacientů, jejichž systolický tlak je 140 mm Hg nebo vyšší a/nebo diastolický tlak

Tab. 1. Výskyt recidiv cévních mozkových příhod ve studii PROGRESS podle anamnézy.

	Aktivní léčba – n	Placebo – n	Relativní riziko (95% CI)
hypertonici	163	235	0,67 (0,55–0,81)
pacienti bez hypertenze	144	185	0,78 (0,63–0,97)

90 mm Hg nebo vyšší. Dále doporučují zahájení farmakoterapie u pacientů s diabetem nebo anamnézou cerebrovaskulárního onemocnění nebo ICHS, pokud se systolický tlak pohybuje v rozmezí 130–139 mm Hg a/nebo diastolický tlak 85–89 mm Hg. U těchto hodnot krevního tlaku se také doporučuje zvážit farmakoterapii u pacientů s metabolickým syndromem a u pacientů, jejichž celkové kardiovaskulární riziko podle SCORE je 5 % nebo vyšší.

Za cíle léčby hypertenze považují současné Evropské guidelines snížení krevního tlaku nejméně pod 140/80 mm Hg a rovněž doporučují snažit se dosáhnout snížení krevního tlaku pod 130/80 mm Hg u diabetiků, pacientů s metabolickým syndromem, dále u pacientů po předchozí cévní mozkové příhodě nebo TIA, u pacientů po infarktu myokardu, u pacientů s renálním onemocněním a u pacientů s celkovým kardiovaskulárním rizikem 5 % a vyšším, i když dosažení tohoto cíle může být obtížné.

Všechny studie léčby hypertenze starších osob včetně studií izolované systolické hypertenze starších osob měly totiž výchozí systolický tlak 160 mm Hg a vyšší. Neexistují bohužel studie léčby hypertenze starších osob, v nichž by výchozí systolický tlak činil 140 až 159 mm Hg [5].

Data podporující cílové hodnoty Evropských směrnic léčby hypertenze lze nalézt především v observační rozsáhlé studii Prospective Studies Collaborators [6] a v některých randomizovaných studiích [7–9].

Rozsáhlá retrospektivní observační analýza studie Prospective Studies Collaborators [6] se opírá o data 61 předchozích observačních studií o krevním tlaku a mortalitě a obsahuje téměř jeden milion osob (přesně 958 074)

ve věku 40–89 let a 120 000 úmrtí. Krevní tlak vykazoval velice významnou lineární korelaci s rizikem kardiovaskulární mortality, rizikem ICHS i cévních mozkových příhod, dokonce i v tzv. normálním rozmezí, až k hodnotám 115 mm Hg systolického a 75 mm Hg diastolického tlaku [6]. Snížení systolického krevního tlaku o 10 mm Hg nebo diastolického tlaku o 5 mm Hg by mělo dlouhodobě ve středním věku snížit riziko úmrtí na cévní mozkovou příhodu o 40 % a riziko úmrtí na koronární příhodu o 30 % [6]. Vztah krevního tlaku k riziku je kontinuální bez jakékoliv hranice a platí i pro 7. nebo 8. věkovou dekádu. Bohužel se ale jedná o retrospektivní observační studii, byť provedenou na obrovském souboru osob.

Z randomizovaných studií uvedu jen některé. V randomizované, dvojité slepé studii PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study) [7] vedla léčba perindopilem ± indapamidem ke snížení recidivy cévní mozkové příhody o 28 %. Průměrný výchozí krevní tlak souboru studie PROGRESS činil 147/86 mm Hg. Do této kontrolované studie byli zahrnuti hypertonici (46 %) i normotonici (54 %). Průměrný výchozí tlak souboru studie činil 147/86 mm Hg. Systolický krevní tlak poklesl v aktivně léčené skupině průměrně o 9,0 mm Hg, diastolický tlak poklesl průměrně o 4,0 mm Hg. Aktivní léčba ve studii PROGRESS vedla ke statisticky významnému snížení výskytu recidiv cévních mozkových příhod o 28 % ($p < 0,0001$) [7].

Výskyt recidiv cévních mozkových příhod v některých podskupinách nemocných ukazuje tab. 1.

Z tab. 1 je vidět, že aktivní léčba zabránila ve studii PROGRESS recidivám

jak u hypertoniků, tak u nemocných bez hypertenze. Sledování pacientů po předchozí cévní mozkové příhodě ve studii PROGRESS ukázalo, že snížení TK na 132/79 mm Hg bylo provázeno větším snížením kardiovaskulární mortality a morbidity nežli snížení TK na 141/83 mm Hg. Snížení krevního tlaku ve studii PROGRESS vedlo též ke snížení relativního rizika nefatálního infarktu myokardu o 38%. Také výskyt srdečního selhání byl léčbou významně snížen o 26%.

Nicméně další analýza studie PROGRESS [8] ukazuje menší pokles relativního rizika ve skupině s výchozím tlakem 120–139 mm Hg oproti skupinám s výchozím TK 140–159 mm Hg a tlakem 160 mm Hg a vyšším (–14%, –31% a –39% resp.).

Doporučení cílových hodnot se opírají o další studie. Ve studiích léčby ICHS inhibitory ACE HOPE [9] a EUROPA [10] neměla většina pacientů hypertenzi. Ve studii EUROPA [10] mělo hypertenzi jen 27% souboru. Výchozí TK ve studii EUROPA činil 137/82 mm Hg. Přestože většina pacientů neměla hypertenzi, inhibitory ACE snížily infarkty myokardu o 20%. Rovněž výskyt všech cévních mozkových příhod byl ve studii HOPE snížen o 32% ($p < 0,0002$). **Hlavním překvapujícím nálezem studie HOPE [11] byla skutečnost, že příznivý účinek byl pozorován i u nemocných s normálním výchozím TK. Studie prokázala význam snížení krevního tlaku i u normotoniků v primární prevenci cévních mozkových příhod.**

Existuje J křivka pro systolický tlak?

V posledních letech platilo, že „čím nižší, tím lepší“. Týkalo se to především vztahu LDL-cholesterolu a koronárních příhod, nicméně tato teze se rozšiřovala i do problematiky léčby hypertenze.

Nicméně data poslední doby vykazují určité pochybnosti nad tezí „čím nižší krevní tlak, tím lepší důsledky“. Zanchetti et al [5] provedli rozbor prospektivních studií léčby hypertenze

a uzavírají na podkladě své analýzy, **že doporučení o snížení krevního tlaku pod 140 mm Hg i u starších osob a pod 130 mm Hg u diabetiků nebo pacientů s kardiovaskulárními či ledvinovými nemocemi postrádá přesvědčivé důkazy z prospektivních, randomizovaných studií. Z jejich analýzy vyplývá, že u diabetiků je snížení kardiovaskulárních komplikací větší při hodnotách systolického tlaku kol 140 mm Hg nežli při hodnotách systolického tlaku kol 130 mm Hg [5].**

Definitivní nebo alespoň částečný příznivý účinek na kardiovaskulární komplikace byl u diabetiků prokázán při dosažení systolického tlaku při léčbě v rozmezí 130–139 mm Hg jen těmito studiemi: MicroHOPE [12], ABCD-HT [13], PROGRESS [7] a ADVANCE [14].

25 588 pacientů účastnících se studie ONTARGET umožnilo analýzu vztahu systolického tlaku při léčbě hypertenze a prognózy [15]. Tato studie obsahovala starší pacienty (průměrný věk 66 let) s vysokým kardiovaskulárním rizikem. 75% mělo ICHS, 49% prodělalo dřívější infarkt myokardu, 21% cévní mozkovou příhodu. 69% mělo předchozí hypertenzi a 37% vysoce rizikový diabetes mellitus. Ve studii ONTARGET došlo k 1 121 kardiovaskulárním úmrtím, 1 139 infarktům myokardu, 1 023 cévním mozkovým příhodám a 831 hospitalizacím pro srdeční selhání. Průměrný výchozí systolický tlak ve studii ONTARGET byl mezi 120,4 a 163,7 mm Hg. Výsledky studie ONTARGET rovněž zpochybnilly nekritickou aplikaci „čím nižší tlak, tím lépe“. Pro cévní mozkové příhody je teze o tom, že „čím nižší je tlak, tím lépe“ správná.

Takový vztah ale neplatí pro infarkty myokardu, pro chronické srdeční selhání a pro kardiovaskulární mortalitu. Byla zjištěna J křivka pro systolický tlak a tyto komplikace s bodem obratu kolem 130 mm Hg. J křivka systolického tlaku pro kardiovaskulární mortalitu má bod obratu (nadir) 130 mm Hg, infarkty myokardu 126 mm Hg. Snížení systolického tlaku pod uvedené hodnoty je spojeno se

stoupající kardiovaskulární mortalitou (a i celkovou mortalitou) důsledkem patrně snížené koronární a renální perfuze v přítomnosti skrytých arteriálních stenóz [15].

Zjištěná J křivka vztahu mezi při léčbě dosaženým systolickým tlakem a primárními komplikacemi neznačí kauzální vztah ani nedovoluje závěr, že nepřiměřené snížení krevního tlaku vede k nadměrné morbiditě a mortalitě.

Závěrem analýza studie ONTARGET [15] ukazuje, že příznivé ovlivnění primárního cíle (kardiovaskulární mortality, infarktů myokardu, cévních mozkových příhod a hospitalizací pro srdeční selhání) studie ONTARGET při snížení systolického tlaku pod 130 mm Hg bylo způsobeno hlavně snížením cévních mozkových příhod, avšak výskyt infarktů myokardu neklesal a kardiovaskulární mortalita se buď neměnila, nebo dokonce stoupala. Je naléhavě třeba dalších studií u vysoce rizikových pacientů, které by se zabývaly otázkou snížení krevního tlaku z výchozích hodnot 130 až 150 mm Hg [15].

Více jasna přinese studie SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial), která je randomizovanou multicentrickou studií, která porovnává intenzivní snížení krevního tlaku s cílovou hodnotou systolického tlaku < 120 mm Hg se standardní léčbou hypertenze s cílovou hodnotou systolického tlaku < 140 mm Hg. Do studie budou zařazeni pacienti starší 55 let s nejméně jedním dalším kardiovaskulárním rizikovým faktorem. Studie se soustředí na vysoce rizikové nemocné, jako jsou pacienti s kardiovaskulárním onemocněním (kromě cévních mozkových příhod), pacienti se stadiem 3 ledvinového onemocnění a pacienti bez klinického kardiovaskulárního onemocnění, kteří mají jiné rizikové faktory, např. nízký HDL-cholesterol.

Další již probíhající studií je studie ACCORD [16]. Tato studie má několik větví. Hypertenzní část této studie zkoumá, zda je výhodnější u diabetiků snížit systolický krevní tlak pod

120 mm Hg oproti snížení jen pod 140 mm Hg.

Dosažení cílových hodnot systolického TK je obtížnější nežli dosažení cílových hodnot diastolického TK a vyžaduje kombinační léčbu. To je nejlépe vidět z výsledků randomizovaných prospektivních studií léčby systolicko-diastolické hypertenze. Studie uveřejněné v posledních 10 letech vycházely již ze současné definice systolicko-diastolické hypertenze $\geq 140/90$ mm Hg. Zatímco cílových hodnot diastolického tlaku < 90 mm Hg bylo dosaženo u asi 90 % hypertoniků, cílové hodnoty systolického tlaku < 140 mm Hg bylo dosaženo mnohem méně často, většinou kol 60 %, maximálně ve studii VALUE [17] nebo ACCOMPLISH [18] nad 70 %.

Proto tvoří izolovaná systolická hypertenze většinu pacientů s nekontrolovanou hypertenzí. **Podle Franklina et al [19] představuje izolovaná systolická hypertenze nejčastější typ nekontrolované hypertenze v USA (65 %).**

Léčba hypertenze přináší užitek i 80letým a starším pacientům, jak prokázala studie HYVET [20]. Ve studii HYVET musel opět výchozí systolický krevní tlak (průměr 4 měření ze 2 návštěv) se pohyboval mezi 160 a 199 mm Hg. Pacienti byli léčeni retardovaným indapamidem $\pm$ perindopilem. Cílové hodnoty TK činily v této studii 150/90 mm Hg. Do studie byli zařazeni pacienti se systolicko-diastolickou hypertenzí i s izolovanou systolickou hypertenzí. Studie HYVET [20] byla předčasně přerušena z etických důvodů po mediánu 1,8 let pro významný rozdíl v celkové mortalitě a ve výskytu fatálních cévních mozkových příhod ve prospěch aktivně léčené skupiny. Celková mortalita byla významně snížena o 21 % ($p = 0,02$), výskyt fatálních cévních mozkových příhod o 39 % ($p = 0,045$) a incidence srdečního selhání o 64 % ($p < 0,001$). Studie HYVET prokazuje, že léčba hypertenze přináší prospěch i u velmi starých pacientů, i když je třeba připustit, že pacienti v této studii byli na svůj věk méně nemocní nežli běžná populace.

Existuje J křivka také pro diastolický tlak?

O J křivce pro diastolický tlak existují již starší údaje. Jelikož koronární tepny jsou perfundovány jen během diastoly, pak by se vliv J křivky měl nejspíše projevit ve vztahu diastolického tlaku a koronárních příhod, a to především u pacientů s omezenou koronární perfuzí, tj. u pacientů s ICHS. Nízký diastolický tlak však může být jen markerem zvětšené tlakové amplitudy, a tak indikátorem snížené poddajnosti aorty a velkých tepen a známkou aterosklerózy.

Metaanalýzou, která se zabývala fenoménem J křivky, byla studie Farnetta et al [21]. Tito autoři provedli metaanalýzu dosavadních studií. Jejich studie neukázala vztah typu J křivky při léčbě hypertenze a cévními mozkovými příhodami, ale prokázala konzistentní vztah typu J křivky mezi diastolickým tlakem a výskytem srdečních komplikací [20].

Nález zvýšení koronární morbiditity a mortality při nízkém diastolickém krevním tlaku by mohlo být způsobeno trojím mechanismem:

1. současným chronickým onemocněním (inverzní vztah)
2. nízký diastolický tlak může být důsledkem zvětšení tlakové amplitudy způsobené zhoršením poddajnosti velkých tepen – známkou pokročilého cévního onemocnění – aterosklerózy aorty a velkých tepen
3. nadměrnou léčbou vedoucí ke zhoršení koronárního průtoku a ke vzniku ischemie myokardu

Autoři některých studií se domnívali, že vztah mezi diastolickým tlakem a koronárními úmrtími typu J křivky je způsoben tím, že pacienti s nízkým diastolickým tlakem jsou ve špatném zdravotním stavu nebo vykazují špatnou funkci levé komory a srdeční selhání.

Somes et al [22] analyzovali retrospektivně data studie SHEP. V jejich analýze byl nižší diastolický tlak provázen zvýšeným rizikem kardiovaskulárních chorob a čím nižší byl dosa-

žený diastolický tlak, tím větší bylo riziko kardiovaskulárních chorob. Relativní riziko se stalo významným při hodnotách diastolického tlaku nižších než 70 mm Hg a zvýšilo se na dvojnásobek při hodnotách diastolického tlaku nižších než 55 mm Hg. Výsledky této analýzy [22] ukazují, že starší pacienti léčení pro izolovanou systolickou hypertenzi s diastolickým tlakem pod 70 mm Hg a zvláště pod 60 mm Hg představují vysoce rizikovou skupinu, která si zaslouží pečlivé sledování a velmi agresivní léčbu jiných rizikových faktorů.

V metaanalýze studií izolované systolické hypertenze zjistili Staessen et al [23], že zatímco celková mortalita vykazuje pozitivní korelaci s výchozím systolickým tlakem, vztah k diastolickému tlaku vykazuje negativní korelaci. Tyto nálezy ukazují důležitost tlakové amplitudy jako rizikového faktoru. Při jakékoliv úrovni systolického tlaku vykazuje nižší diastolický tlak vyšší úmrtnost.

Boutitie et al [24] provedli metaanalýzu individuálních dat longitudinálních studií hypertenze zahrnující 40 233 pacientů (průměrné trvání sledování 3,9 let). Pacienti v těchto studiích byli léčeni beta-blokátory nebo thiazidovými diuretiky oproti placebu nebo oproti pacientům bez léčby. Boutitie et al [24] uzavřeli svou analýzu tím, že špatný celkový zdravotní stav vedoucí k nízkému krevnímu tlaku a zvýšené riziko úmrtí těchto osob vysvětlují pravděpodobně J křivku.

Příznivé účinky snížení krevního tlaku u nemocných s ICHS s téměř normálním krevním tlakem dokládá studie CAMELOT (Comparison of Amlodipine Versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis) [25], která porovnála účinek amlodipinu, enalaprilu a placeba. Studie CAMELOT, multicentrická, dvojité slepá studie zahrnující na 1 991 pacientů s ICHS, představuje prvou studii použití anti-hypertenzní léčby u nemocných s téměř normálním TK. Průměrný výchozí krevní tlak souboru 1 991 pacientů ve věku

32–82 let činil 129/78 mm Hg. Primárním cílem studie CAMELOT byla doba do vzniku první kombinované kardiovaskulární příhody (MACE) zahrnující: kardiovaskulární smrt, nefatální infarkt myokardu, resuscitovanou srdeční zástavu, potřebu koronární revascularizací, hospitalizace pro anginu pectoris nebo pro srdeční selhání, výkon pro ischemickou chorobu tepen dolních končetin, cévní mozkovou příhodu (fatální nebo nefatální) nebo TIA a nově zjištěnou ischemickou chorobu tepen dolních končetin [25].

Významný pokles primárního kombinovaného cíle (RR 0,69, $p = 0,003$) byl způsoben významným snížením revascularizací myokardu ve skupině léčené amlodipinem oproti placebu (RR 0,73, $p = 0,03$) a významným snížením hospitalizací pro anginu pectoris (RR 0,58, $p = 0,002$). Studie CAMELOT [25] neznalela známky J křivky, přestože testovala snížení krevního tlaku u normotoniců a výchozí diastolický tlak činil pouze 78 mm Hg, takže během léčby se pohyboval pod 75 mm Hg.

Studie CAMELOT měla podstudii, která metodou intravaskulárního ultrazvuku (IVUS) hodnotila progresi koronární aterosklerózy během dvouletého sledování [26]. Pacienty ve studii CAMELOT rozdělila do 3 skupin podle průměrného krevního tlaku v průběhu studie: pacienti s normálním TK (průměr 114/71 mm Hg), pacienti s prehypertenzí (podle americké klasifikace hypertenze – průměr 128/76 mm Hg) a pacienti s lehce zvýšeným TK (průměr 147/80 mm Hg) (tab. 2). Zatímco pacienti s lehce zvýšeným TK vykazovali progresi koronární aterosklerózy, pacienti s prehypertenzí nevykazovali podstatnější progresi a pacienti s normálním TK vykazovali známky regrese koronární aterosklerózy (zmenšení volumu ateromu o $4,6 \pm 2,6 \text{ mm}^3$). Změny byly statisticky významné ($p < 0,001$ analýzou kovariance a $p < 0,05$ pro porovnání jednotlivých párů).

Multivariační analýza ukázala za významné prediktory progresu koronární aterosklerózy systolický krevní

Tab. 2. Vztah krevního tlaku a progresu koronární aterosklerózy ve studii CAMELOT sledovaný lvusem [26].

Kategorie TK	Volum koronárního ateromu
≥ 140 nebo ≥ 90 mm Hg	$+ 12,0 \pm 3,6 \text{ mm}^3$
120–139 nebo 80–89 mm Hg	$+ 0,9 \pm 1,8 \text{ mm}^3$
< 120 a < 80 mm Hg	$- 4,6 \pm 2,6 \text{ mm}^3$

tlak ($p = 0,006$) a tlakovou amplitudu ($p = 0,02$). Vztah mezi krevním tlakem a progresí koronární aterosklerózy nezávisel na typu léčby (amlodipin nebo enalapril) [26].

Tyto výsledky studie CAMELOT [25,26] naznačují, že u pacientů s ICHS je optimální krevní tlak podstatně nižší než jen lehce pod 140/90 mm Hg. Tyto nálezy jsou také ve shodě s nálezy již zmíněné studie Prospective Studies Collaborators z roku 2002 [6].

Studie CAMELOT tak přináší originální data svědčící pro to, že snížení TK u pacientů s ICHS a normálním krevním tlakem může být prospěšné. Data však byla získána na relativně menším souboru pacientů.

Chhatriwalla et al [27] provedli v roce 2009 metaanalýzu studií, které sledovaly progresi koronární aterosklerózy metodou intrakoronárního ultrazvuku (IVUS). Tato metaanalýza obsahovala data 7 studií (studie REVERSAL, CAMELOT, ACTIVATE, ASTEROID, ILLUSTRATE, PERISCOPE a STRADIVARIUS). Metaanalýza zahrnovala 3 437 pacientů.

Nejmenší progresi koronární aterosklerózy pozorovali u velmi nízkého LDL-cholesterolu ($\leq 1,8 \text{ mmol/l}$) a systolického tlaku ≤ 120 mm Hg. Výsledky této metaanalýzy podporují výsledky studie CAMELOT.

Ediční článek Tobise a Perlowského z roku 2009 [28] právem upozorňuje jednak na určité metodické svízele proměňování volumu ateromu, ale hlavně zdůrazňuje chybní porovnání výsledků zpomalení progresu koronární aterosklerózy metodou IVUS a snížení „tvrdých“ end-pointů v téže studii. Autoři tím mají na mysli snížení infarktů myokardu a snížení koronární i kardiovaskulární mortality.

Messerli et al však analyzovali data velké studie INVEST [29]. Studie INVEST [30] totiž obsahovala 22 576 pacientů s hypertenzí a ICHS. Porovnávala léčbu verapamilem $\pm$ trandolaprem s léčbou atenolem $\pm$ diuretikem. Krevní tlak v této studii byl významně snížen a u 72 % a 71 %, resp. pacientů v obou léčených skupinách došlo k poklesu tlaku pod 140/90 mm Hg. Primárním cílem studie byla kombinace úmrtí (z jakékoliv příčiny) + nefatálních infarktů myokardu + cévních mozkových příhod. Sekundární cíle tvořily: úmrtí z jakékoliv příčiny, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozkové příhody. Riziko primárního cíle vykazovalo vztah mezi dosaženým systolickým tlakem, ale tento vztah se oploštil, až vymizel v kategoriích systolického TK 110–129 mm Hg.

Riziko primárního cíle však vykazovalo vztah typu J křivky s diastolickým tlakem. Výrazně byl vyjádřen vztah typu J křivky mezi diastolickým tlakem a rizikem fatálního a nefatálního infarktu myokardu. Pro riziko fatálního a nefatálního cévní mozkové příhody byl vztah typu J křivky jen naznačen [29].

V porovnání s výskytem infarktů myokardu u pacientů s diastolickým krevním tlakem mezi 70–90 mm Hg byl výskyt infarktů myokardu u pacientů s diastolickým tlakem 60–70 mm Hg (při léčbě) 2krát větší a u pacientů s diastolickým tlakem < 60 mm Hg dokonce 3krát větší [29]. Zvýšené riziko pacientů s nízkým diastolickým tlakem nemohlo být vyvoláno jen zvýšeným systolickým tlakem, protože ten klesl během léčby také, i když ne proporcionálně.

Messerli et al [29] uzavírají: výskyt primárního cíle i sekundárních cílů studie INVEST závisel na hodno-

tách systolického i diastolického tlaku. Vztah měl tvar J křivky s bodem obratu (nadir) 119/84 mm Hg. Ani index tělesné hmotnosti, ani diagnóza malignity nejevila interakci s J křivkou diastolického tlaku. Rovněž výskyt primárního cíle studie INVEST progresivně narůstal s nízkým diastolickým tlakem. Vztah diastolického tlaku typu J křivky byl také nalezen pro celkovou mortalitu, a mnohem méně pro cévní mozkové příhody. Messerli et al [29] zdůrazňují, že jejich nálezy vztahu diastolického tlaku typu J křivky u pacientů s ICHS léčených pro hypertenzi nedokazují kauzální vztah ani nedovolují závěr, že nadměrný pokles diastolického tlaku způsobený antihypertenzní léčbou způsobuje nadměrnou morbiditu a mortalitu.

Editoři časopisu *Annals of Internal Medicine*, ve kterém byla data Messerliho et al uveřejněna, upozorňují v redakční poznámce uvedené přímo v článku, že Messerliho práce představuje pouze sekundární analýzu dat velké studie 2 léčebných režimů u pacientů s ischemickou chorobou srdeční. Studie Messerliho et al podle editorů zkoumala vztah mezi úrovní krevního tlaku a výskytem komplikací. Tato data však neprokázala, že antihypertenzní léčba „příliš“ snižující diastolický tlak vede k nežádoucím účinkům.

Messerli et al analyzovali také data studie VALUE [31]. Zjistili, že hodnoty diastolického tlaku nižší než 70 mm Hg byly provázeny také zvýšenou mortalitou, všech infarktů myokardu a srdečního selhání, nikoliv však cévních mozkových příhod. Bod obratu (nadir) činil pro infarkty myokardu 76 mm Hg a pro cévní mozkové příhody 60 mm Hg. J křivka diastolického tlaku byla více vyjádřena u pacientů s ICHS nežli u pacientů bez ICHS. Naproti tomu nezjistili J křivku diastolického tlaku pro cévní mozkové příhody bez ohledu na přítomnost nebo chybění ICHS.

Bangalore et al [32] analyzovali výsledky studie TNT (Treating to New Targets). V této studii [33] byli muži a ženy

ve věkové skupině 35–75 let s ICHS a LDL-cholesterolem (3,4 mmol/l) randomizováni na skupinu léčenou atorvastatinem 10 mg a na skupinu intenzivně léčenou atorvastatinem 80 mg). Zkoumali, zda existuje vztah typu J křivky mezi systolickým a diastolickým tlakem a kardiovaskulárními příhodami ve studii TNT.

V porovnání s referenčním tlakem nad 130–140 mm Hg a diastolickým tlakem nad 70–80 mm Hg vykazovali pacienti se systolickým tlakem ≤ 110 mm Hg trojnásobně zvýšené riziko kardiovaskulárních komplikací. Pacienti s diastolickým tlakem ≤ 60 mm Hg vykazovali riziko kardiovaskulárních komplikací zvýšené 3,3krát.

Podle Messerliho, spoluautora studie, byl bod obratu (nadir) 140,6 mm Hg pro systolický tlak a 79,8 mm Hg pro diastolický tlak. To jsou podstatně vyšší hodnoty nežli bod obratu ve studii INVEST, který činil 112/72 mm Hg. Křivka pro systolický tlak je poměrně plochá, naproti tomu snížení diastolického tlaku pod 60 mm Hg zvyšovalo 4násobně primární cíl TNT studie.

Vysvětlení není jednoduché. Jak jsem již uvedl, může nízký diastolický tlak vést ke snížení koronární perfuze a k ischemii myokardu. Nízký diastolický tlak vede také ke zvětšení tlakové amplitudy, což zhoršuje endoteliální dysfunkci a postižení tepen. Nelze ale ani vyloučit, že pacienti s nízkým diastolickým tlakem jsou více nemocní pacienti.

Je třeba zdůraznit, že nálezy o J křivce poskytly již 4 velké studie: studie INVEST, studie VALUE, studie ONTARGET a studie TNT.

Bohužel neexistuje prospektivní randomizovaná studie, která by zkoumala vliv léčby izolované systolické hypertenze cílené na dosažení nízkých hodnot diastolického tlaku, tj. snížení pod 80, pod 70 a pod 60 mm Hg. Taková studie by byla ideální u pacientů s izolovanou systolickou hypertenzí.

Uvedené nálezy také podporují hypotézu o tom, že **systolickou hypertenzi lze energicky léčit u starších osob do doby, kdy diastolický tlak dosáhne**

hodnoty 55 mm Hg. U pacientů s ICHS je však vhodnější volit opatrnější přístup a diastolický tlak by neměl být nižší než 70 mm Hg.

Všechny uvedené nálezy v tomto přehledu, byť rozporné, naznačují, že nízké hodnoty diastolického tlaku by mohly být spojeny se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem pacientů s ICHS. Naproti tomu snižování systolického i diastolického tlaku v prevenci cévních mozkových příhod může být energické.

Z dříve uvedených 3 možných výkladů vztahu diastolického tlaku ke koronárním příhodám typu J křivky se jeví nejpravděpodobnější výklad podle Kannela et al [34], upozorňující na skutečnost, že zvýšené riziko je přítomné především u starších nemocných s izolovanou systolickou hypertenzí.

Dosud neexistuje studie, která by prokázala, že snížení systolického tlaku u starších osob v rozmezí 140 až 159 mm Hg příznivě ovlivňuje morbiditu a mortalitu s cílem dosažení hodnot systolického tlaku pod 140 mm Hg. Doporučení cílových hodnot pod 140 mm Hg i u starších osob se opírají především o observační, již zmíněné studie.

Tyto nálezy zjištěné retrospektivně u pacientů s ICHS, léčených pro hypertenzi (studie INVEST), nedokazují kauzální vztah ani nedovolují závěr, že nadměrný pokles diastolického tlaku u pacientů s ICHS způsobený antihypertenzní léčbou způsobuje nadměrnou morbiditu a mortalitu.

Domníváme se, že v současné situaci rozporných dat o J křivce vztahu diastolického tlaku a koronárních příhod je vhodné doporučení Kaplana z roku 2006 [34]. Ten doporučuje u pacientů s izolovanou systolickou hypertenzí a ischemickou chorobou srdeční opatrnost, pokud diastolický tlak při léčbě klesá pod 65 mm Hg. V takové situaci nebudeme trvat na dosažení cílové hodnoty systolického tlaku. Domníváme se, že by se to mělo týkat zejména starších pacientů s ischemickou chorobou srdeční.

Souhrnem lze říci, že cílové hodnoty krevního tlaku při léčbě hypertenze pod

140/90 mm Hg mají své opodstatnění. Cílové hodnoty pod 130/80 mm Hg u diabetiků, dále u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním a u dalších skupin pacientů (metabolický syndrom, celkové kardiovaskulární riziko 5 % a vyšší) jsou však zpochybňovány analýzou řady velkých studií a naléhavě potřebují ověření prospektivními studiemi.

V říjnu roku 2009 budou uveřejněny nové doplňky směrnic Evropské společnosti pro hypertenzi. Podle přednášky prof. Mancii, hlavního autora směrnic Evropské společnosti pro hypertenzi z roku 2007 na kongresu v Miláně, zůstanou patrně cílové hodnoty krevního tlaku při léčbě hypertenze nezměněny, přestože chybí doklady z prospektivních studií pro nižší cílové hodnoty u vysoce rizikových pacientů (pod 130/80 mm Hg), bude ale zdůrazněno, že krevní tlak by během léčby hypertenze neměl klesat pod 120/70 mm Hg.

Literatura

1. National High Blood Pressure Education Program Working Group. National High Blood Pressure Education Program working group report on hypertension in the elderly. *Hypertension* 1994; 23: 275–285.
2. Psaty BM, Furberg CD, Kuller LH et al. Association between blood pressure level and the risk of myocardial infarction, stroke, and total mortality. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1183–1192.
3. Williams B, Lindholm L, Sever P. Systolic pressure is all that matters. *Lancet* 2008; 371: 2219–2221.
4. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105–1187.
5. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens* 2009; 27: 923–934.
6. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Prospective Studies Collaborators. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–1913.
7. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–1041.
8. Arima H, Chalmers J, Woodward M et al. PROGRESS Collaborative Group. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens* 2006; 24: 1201–1208.
9. Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Investigation. Effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–153.
10. Fox KM. EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease; randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–788.
11. Bosch J, Yusuf S, Pogue J et al. HOPE Investigators. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *Br Med J* 2002; 324: 699–702.
12. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in MICROHOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253–259.
13. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N et al. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23 (Suppl 2): B54–B64.
14. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829–840.
15. Sleight P, Redon J, Verdecchia P et al. ONTARGET investigators. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens* 2009; 27: 1360–1369.
16. Cushman WC, Grimm RH Jr, Cutler JA et al. ACCORD Study Group. Rationale and design for the blood pressure intervention of the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Am J Cardiol* 2007; 99 (Suppl 1): 44i–55i.
17. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al. VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–2031.
18. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus Amlodipin or Hydrochlorothiazid for Hypertension in High Risk Patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417–2428.
19. Franklin SS, Jacobs MJ, Wong ND et al. Predominance of isolated systolic hypertension among moderately aged and elderly US hypertensives: analysis based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Hypertension* 2001; 37: 869–874.
20. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887–1898.
21. Farnett L, Mulrow CD, Linn WD et al. The J-curve phenomenon and the treatment of hypertension. Is there a point beyond which pressure reduction is dangerous? *JAMA* 1991; 265: 489–495.
22. Somes GW, Pahor M, Shorr RI et al. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2004–2009.
23. Staessen J, Bulpitt C, Clement D et al. Relation between mortality and treated blood pressure in elderly patients with hypertension: report of the European Working Party on High Blood Pressure in the elderly. *Br Med J* 1989; 298: 1552–1556.
24. Boutitie F, Gueyffier F, Pocock S et al. J-shaped relationship between blood pressure and mortality in hypertensive patients: new insights from a meta-analysis of individual-patient data. *Ann Intern Med* 2002; 136: 438–448.
25. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. The CAMELOT Study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2217–2225.
26. Sipahi I, Tuzcu EM, Schoenhagen P et al. Effects of normal, pre-hypertensive, and hypertensive blood pressure levels on progression of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 833–838.
27. Chhatravalla AK, Nicholls SJ, Wang TH et al. Low levels of low-density lipoprotein cholesterol and blood pressure and progression of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1110–1115.
28. Tobis JM, Perlowski A. Atheroma volume by intravascular ultrasound as a surrogate for clinical end points. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1116–1118.

29. Messerli FH, Mancia G, Conti R et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006; 144: 884–893.

30. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM et al. INVEST Investigators. A calcium antagonist vs. non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST): A randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805–2816.

31. Messerli FH, Mancia G, Weber MA et al. Low blood pressure is associated with

increased cardiovascular morbidity (J-shaped curve) in treated hypertensive patients with increased cardiovascular risk: The VALUE Randomized Trial. Proceedings from the 58th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology, Orlando, March 29–April 1, 2009. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53 (Suppl A): A46.

32. Bangalore S, Messerli FH, Wun CC et al. J-curve revisited: An analysis of blood pressure and cardiovascular events in the Treating to New Targets (TNT) trial. *Am Soc Hypertens* 2009; San Francisco CA: Poster 177.

33. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al. Intensive lipid lowering with atorvasta-

tin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425–1435.

34. Kaplan NM. Kaplan's Clinical Hypertension. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2006.

35. Mancia G. Přednáška na 19. kongresu o hypertenzi. Milán 12.–16. června 2009.

*prof. MUDr. Jiří Widimský, DrSc.,
FESC, FAHA
www.ikem.cz
e-mail: widimsky@seznam.cz*

Doručeno do redakce: 24. 7. 2009