

Cílové hodnoty systolického krevního tlaku

Miroslav Souček

II. interní klinika LF MU a ICRC FN u sv. Anny v Brně

Souhrn

Při léčbě systolické hypertenze neznáme nejvýhodnější hodnotu krevního tlaku, která vede ke snížení kardiovaskulárních příhod a kardiovaskulární a celkové mortality. Výsledky studie ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) při srovnání intenzivní léčby systolického krevního tlaku (STK) < 120 mm Hg a standardní léčby < 140 mm Hg, nevedlo k ovlivnění primárního cíle u pacientů s diabetes mellitus. Studie SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) prokázala, že intenzivnější léčba hypertenze (k hodnotám nižším, než jsou obecně doporučované cílové hodnoty) významně snižuje incidenci kardiovaskulárních onemocnění a snižuje riziko úmrtí. Na druhé straně se prokázal statisticky významný výskyt vedlejších účinků (hypotenze, synkopy, renální poškození či selhání). První výsledky byly předneseny na kongresu American Heart Association 9. listopadu 2015.

Klíčová slova: cílové hodnoty – hypotenze – kardiovaskulární příhody – systolický krevní tlak

Systolic blood pressure targets

Summary

When treating systolic hypertension we do not know the optimum blood pressure which leads to the reduction of cardiovascular events and cardiovascular and total mortality. The results of the ACCORD study, when comparing intensive treatment of systolic blood pressure (SBP) < 120 mm Hg and standard treatment < 140 mm Hg, did not lead to affecting the primary target for patients with diabetes mellitus. The SPRINT study (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) has shown that more intensive treatment of hypertension (aimed at readings lower than the generally recommended target readings) significantly reduces incidence of cardiovascular diseases and lowers the risk of death. On the other hand, a statistically significant incidence of side effects (hypotension, syncope, renal impairment or failure) has been identified. The first results were presented at the American Heart Association Congress on 9 November 2015.

Key words: target values – hypotension – cardiovascular events – systolic blood pressure

Úvod

Vysoký krevní tlak (TK) je nejčastějším rizikovým faktorem kardiovaskulárních (KV) onemocnění, v ČR se vyskytuje ve 40,5 % případů. Jeho výskyt roste s věkem a u pacientů ve věku 50 let a starších je jeho nejčastější formou izolovaná systolická hypertenze [1]. STK se stává významnějším než diastolický krevní tlak (DTK) a je nezávislým rizikovým faktorem pro vznik koronární příhody, CMP, srdečního selhání a terminálního selhání ledvin [2–4]. Klinické studie ukázaly, že léčba hypertenze snižuje riziko KV příhod, např. výskyt CMP (o 35–40 %), infarktu myokardu (o 15–25 %) a srdečního selhání (až o 64 %) [2,5,6]. Bohužel, na jaké hodnoty máme snižovat STK, přesně neznáme. Observační studie ukázaly, že KV riziko se zvyšuje již od hodnoty STK 115 mm Hg [7], ale z randomizovaných studií provedených u všeobecné populace pacientů s hypertenzí se prokázal prospěch z léčby při dosažení hodnoty STK < 150 mm Hg a máme pouze limitovaná data pro hodnoty ještě nižší [8,9]. Ve studii ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) zahrnující pa-

cienty s diabetes mellitus 2. typu nebyl rozdíl v ovlivnění KV příhod při systolickém tlaku < 120 mm Hg ve srovnání s TK < 140 mm Hg, pouze se prokázal nižší výskyt CMP [10]. Recentní studie u pacientů, kteří prodělali CMP, srovnávala prospěch léčby mezi těmi, kteří dosahují hodnoty STK < 130 mm Hg ve srovnání s hodnotami < 150 mm Hg. Výsledkem byl signifikantní pokles pouze pro hemoragické mozkové příhody [11].

Hypotéza, že hodnoty STK < 120 mm Hg by mohly snižovat výskyt klinických příhod více než standardní cílové hodnoty < 140 mm Hg, byla navržena v National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) expertním panelem již v roce 2007. Předpokládá se preventivní vliv intenzivního snižování STK na snížení KV komplikací u pacientů bez diabetu.

Dosavadní směrnice o léčbě hypertenze, a to jak americké, tak evropské i české doporučují snižovat STK jen pod hodnotu 140 mm Hg.

Studie SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) byla zahájena na podzim roku 2010 v 102 centrech

v USA a Portoriku [12]. Jedná se o největší studii tohoto druhu snažící se zjistit, zda snížení STK na hodnoty nižší, než jsou ty dosud doporučované, může ovlivnit KV a renální choroby. Do studie byli zařazeni pacienti starší 50 let, s hypertenzí a zvýšeným KV rizikem, definovaným: aktuálním cévním onemocněním, chronickým poškozením ledvin (eGFR) 20–60 ml/min/1,73 m², Framinghamským skóre > 15 % nebo věk > 75 let. Studie randomizovala 9 361 osob s hodnotami STK 130–180 mm Hg a zvýšeným KV rizikem, na intenzivně léčenou skupinu s cílovou hodnotou STK < 120 mm Hg a porovnávala je se standardní léčbou s cílovou hodnotou STK < 140 mm Hg. Ze studie byli vyloučeni pacienti s diabetes mellitus, anamnézou CMP a s polycystickými ledvinami. Zhruba 30 % pacientů bylo ve věku 75 let a starších, 30 % mělo ledvinné onemocnění a 30 % bylo afroameričanů. Pacienti s intenzivní kontrolou TK, byli léčeni 3 a více antihypertenzivy, včetně diuretik (chlortalidon), blokátorem kalciových kanálů (amlodipin) a inhibitorem ACE (lisinopril). Pacienti druhé skupiny byli léčeni méně intenzivní léčbou k dosažení cílové hodnoty 140 mm Hg. Užívali průměrně 2 antihypertenziva. Primárním kombinovaným cílem studie byl výskyt infarktů myokardu, jiných akutních koronárních syndromů, CMP, srdečního selhání nebo KV úmrtí. Studie byla předčasně ukončena, protože primární sledovaný parametr i celková mortalita byly významně nižší v intenzivně léčené skupině (cílová hodnota STK < 120 mm Hg).

Výsledky

Po jednom roce trvání studie byla průměrná hodnota STK v intenzivně léčené skupině 121,4 mm Hg vs 136,2 mm Hg ve standardně léčené skupině. Průměrný rozdíl v hodnotě STK mezi oběma skupinami činil 14,8 mm Hg a byl

zjištěn již po prvním roce studie a dále přetrvával. Průměrné hodnoty DTK po jednom roce léčby byly 68,7 mm Hg v intenzivně léčené skupině a 76,3 mm Hg ve standardně léčené skupině. Kromě domácího měření TK, které bylo pro studii směrodatné, byl TK měřen také v ordinaci lékaře. Kontrola byla prováděna po 1 měsíci a dále po 3 měsících. TK byl měřen v ordinaci lékaře vždy 3krát a ze 3 hodnot se bral jejich průměr.

Během 3,2letého sledování byla průměrná hodnota STK v intenzivně léčené skupině 121,5 mm Hg a 134,6 mm Hg ve standardně léčené skupině. Rozdíl činil 13,1 mm Hg (graf 1).

Průměrný počet podávaných antihypertenziv činil 2,8, resp. 1,8.

Primární cíl studie byl potvrzen u 562 účastníků studie, a to u 243 (1,65 % ročně) v intenzivně léčené skupině a u 319 (2,19 % ročně) ve standardně léčené skupině (HR 0,75).

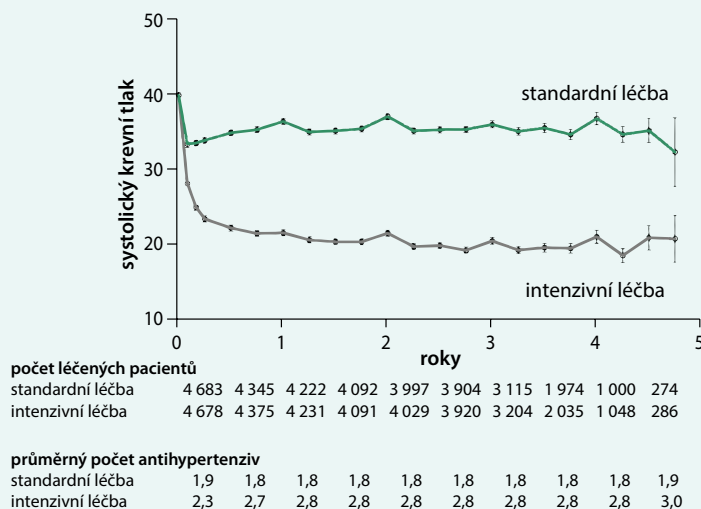
Studie byla předčasně přerušena po mediánu sledování 3,26 roků vzhledem k významně nižšímu výskytu primárního kombinovaného cíle v intenzivně léčené skupině oproti standardně léčené skupině (1,65 % vs 2,19 % ročně, HR intenzivně léčené oproti standardně léčené skupině 0,75; 95% CI, 0,64–0,89; p = 0,003).

Celková mortalita byla také významně nižší v intenzivně léčené skupině (HR, 0,73; 95% CI, 0,60–0,90; p = 0,003), graf 2 a 3.

Studie SPRINT prokázala, že léčba vysoce rizikových hypertoniků ve věku 50 let a starších snižující hodnotu STK na 120 mm Hg, významně snižila celkovou mortalitu o 27 % a vedla k nižšímu výskytu KV úmrtí o 43 % oproti standardní léčbě snižující hodnotu STK na 140 mm Hg.

Na druhou stranu větev s nižším cílem STK vykazovala vyšší výskyt vedlejších účinků: hypotenze (2,4 % vs 1,4 %,

Graf 1. Hodnoty systolického krevního tlaku v intenzivně a standardně léčené větvi
Upraveno podle Wright 2015 [12]



$p = 0,001$), synkopy (2,3 % vs 1,7 %, $p = 0,05$), častější výskyt abnormalit elektrolytů (3,1 % vs 2,3 %, $p = 0,02$) a také výskyt akutního poškození ledvin nebo selhání byl vyšší v intenzivně léčené skupině (4,1 % vs 2,5 %, $p < 0,001$). Výskyt všech nežádoucích účinků činil (4,7 % vs 2,5 %, $p < 0,001$) a byl rovněž vyšší v intenzivně léčené skupině (tab).

Tato studie tedy prokázala, že intenzivní léčba TK může zabránit KV komplikacím a zachránit životy.

Řešitelé studie SPRINT nezjistili vliv intenzivní léčby na jednotlivé parametry KV komplikací včetně infarktů myokardu, akutních koronárních syndromů a CMP.

Autoři současně uveřejněného editoria Vlado Perkovic a Anthony Rodgers z Univerzity v Sydney v Austrálii [13] zdůrazňují, že není pravděpodobné, že by zvýšený výskyt nežádoucích účinků v intenzivně léčené skupině mohl převážet celkové příznivé účinky intenzivně léčené skupiny.

Další editorial napsal Drazen et al [14] a zdůraznil, že klinické poselství studie SPRINT není předmětem emergence, ale urgency.

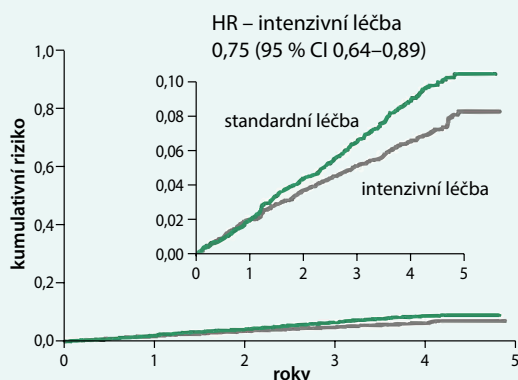
Studie SPRINT má také podstudii zvanou SPRINT-MIND (SPRINT-Memory and Cognition IN Decreased), která dosud probíhá a má zjistit, zda nižší cílová hodnota STK snižuje také výskyt demence, zpomaluje pokles kognitivních funkcí a vede k menšímu poškození drobných cév mozku.

Výsledky studie nelze použít pro celou populaci. Do studie nebyli zařazeni bohužel diabetici, dále pacienti s dříve podělanou CMP a osoby mladší 50 let.

Diskuse

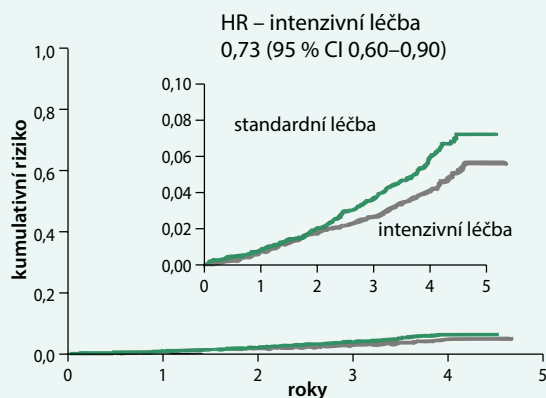
Studie ACCORD [10] měla obdobné cíle. Snížení STK pod 120 mm Hg vs pod 140 mm Hg. Studie SPRINT však měla 2krát větší počet účastníků než studie ACCORD: počet

Graf 2. Kombinovaný primární cíl v intenzivně a standardně léčené větvi. Upraveno podle Wright 2015 [12]



počet rizikových pacientů					
standardní léčba	4 683	4 437	4 228	2 829	721
intenzivní léčba	4 678	4 436	4 256	2 900	779

Graf 3. Celková mortalita v intenzivně standardně léčené větvi. Upraveno podle Wright 2015 [12]



počet rizikových pacientů					
standardní léčba	4 683	4 528	4 383	2 998	789
intenzivní léčba	4 678	4 516	4 390	3 016	807

Tab. Přehled příčin úmrtí ve studii SPRINT

příčina úmrtí	celkem	intenzivní léčba	standardní léčba
ICHs	102	37	65
CMP	50	18	32
NSS	13	2	11
městnavé srdeční selhání	17	8	9
nekardiální, ale jiná KV příčina	5	1	4
úmrtí z jiných než KV příčin	192	90	102
úmrtí na onemocnění ledvin	2	1	1
úmrtí v souvislosti s dialýzou	1	0	1
úmrtí z jiných kardiálních, neischemických příčin	2	0	2
nádorová onemocnění	101	49	52
úrazy/poranění/sebevraždy/vraždy	14	4	10
úmrtí z jiných příčin (ne kardiální, ne CMP)	72	36	36
úmrtí z neurčených příčin	71	28	43
neklasifikovatelné	35	13	22
dosud nezhodnoceno	36	15	21
CELKEM	365	155	210

účastníků studií činil 9 361 vs 4 733. Ve studii ACCORD byl výskyt CMP snížen zhruba o 40 %, ale ten představoval pouze sekundární cíl studie. Primární cíl studie ACCORD – celková mortalita – ovlivněna nebyla. Nicméně je překvapivé, že snížení STK nevedlo ve studii SPRINT ke snížení výskytu CMP. Studie ACCORD byla provedena primárně u hypertoniků s diabetem a její populace byla poněkud méně riziková než u studie SPRINT.

Komentář

TK byl měřen zcela odlišným způsobem než v dosud provedených klinických studiích. Všechna participující centra obdržela automatický přístroj (Omron, model HEM 907, Matsusaka Company Ltd., Matsusaka, Japonsko), který byl naprogramován tak, že vlastní měření TK bylo zahájeno po 5 min klidu. Personál byl instruován, aby po dobu měření TK opustil místnost a ponechal pacienta o samotě. Výsledky jsou postaveny na průměru 3 měření. Hodnoty TK měřené automatickým přístrojem bez přítomnosti zdravotnického personálu jsou nižší než hodnoty měřené stejným typem přístroje v přítomnosti lékaře nebo jiného zdravotnického personálu. Můžeme se tedy jen dohadovat, o kolik vyšší by byly hodnoty TK měřené klasickým způsobem v ordinaci lékaře [15,16]. Tato studie tedy prokázala, že intenzivní léčba TK může zabránit KV komplikacím a zachránit životy.

Za komentář jistě stojí, že významný rozdíl v STK mezi oběma rameny nevedl k rozdílu v CMP. Intervenční studie ukázaly, že snížení hodnoty STK významně snižují riziko CMP. Recentní metaanalýza 68 randomizovaných klinických studií zahrnující téměř čtvrt milionu pacientů prokázala snížení CMP o 36 % a pokles cel-

kové mortality o 11 % [17]. Ve studii SPRINT došlo k poklesu mozkových příhod o 11 % (HR 0,89, CI 0,63–1,25; $p = 0,50$) a celkové mortality o 27 % (HR 0,73, CI 0,60–0,90; $p = 0,003$).

Primární sledovaný parametr byl definován jako součet nefatálního infarktu myokardu, akutního koronárního syndromu, nefatální CMP, nefatálního akutního dekompenzovaného srdečního selhání, a úmrtí z KV příčin. Rozdíly mezi oběma skupinami jsou dány především rozdílem v úmrtí z KV příčin a nefatální akutní dekompenzací srdečního selhání, což je relativně měkké kritérium.

I když studie byla přijata pozitivně, v obou ramenech studie byl zaznamenán relativně vysoký počet závažných nežádoucích příhod (38,3 % v intenzivně léčené skupině a 37,1 % ve standardně léčené skupině; $p = 0,25$).

Významným omezením studie SPRINT je, že nebyli zařazeni pacienti s diabetem a po CMP. Výsledky studie SPRINT se tak poměrně zásadně liší od výsledků studie ACCORD, která zahrnovala diabetiky, a v intenzivně léčené skupině došlo k významnému snížení CMP.

Závěr

Studie SPRINT prokázala významný pokles sledovaných KV příhod v intenzivně léčeném rameni. Tento rozdíl byl způsoben především snížením dekompenzace srdečního selhání. Měření TK bylo odlišné od dosud provedených klinických studií (automatický přístroj, 3 měření po 5 min klidu v oddělené místnosti). V intenzivně léčeném rameni byl prokázán větší výskyt nežádoucích příhod. Studie nezařadila diabetiky a pacienty po CMP. Výsledky studie SPRINT vyvolávají diskusi v odborných společnostech jak amerických, tak evropských a uvidíme, zda budou mít vliv na změnu cílových hodnot TK.

Na závěry si budeme muset počkat. Myslím si, že hodnota STK okolo 130 mm Hg, jak je doporučena v našich doporučeních, je vyhovující a víme, že snížení hodnoty STK pod 120 mm Hg je velmi náročné na kombinaci léčby a dosažení této hodnoty je velmi obtížné [18,19].

Literatura

- Franklin SS, Jacobs MJ, Wong ND et al. Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives: analysis based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *Hypertension* 2001; 37(3): 869–874.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289(19): 2560–2572.
- Hsu CY, McCulloch CE, Darbinian J et al. Elevated blood pressure and risk of end-stage renal disease in subjects without baseline kidney disease. *Arch Intern Med* 2005; 165(8): 923–928.
- Sundström J, Arima H, Jackson R et al. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 162(3): 184–191.
- Neal B, MacMahon S, Chapman N et al. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood – pressure – lowering drugs: results of prospectively designed overview of randomised trials. *Lancet* 2000; 356(9246): 1955–1964.
- Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997; 277(9): 739–745.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. 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(9349): 1903–1913.
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358(18): 1887–1898.
- Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F et al. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (CardioSis): a open-label randomised trial. *Lancet* 2009; 374(9689): 525–533. Erratum in *Lancet* 2009; 374(9693): 880.
- Cushman WC, Evans GW, Byington RP et al. [ACCORD Study Group]. Effect of intensive blood pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362(17): 1575–1585.
- Benavente OR, Coffey CS, Conwit R et al. [SPS3 Study Group]. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet* 2013; 382(9891): 507–515. Erratum in *Lancet* 2013; 382(9891): 506.
- Wright JT, Williamson PK, Snyder JK et al. [SPRINT Research Group]. A Randomised Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2103–2116.
- Perkovic V, Rodgers A. Redefining Blood-Pressure Targets – SPRINT starts the Marathon. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2175–2178.
- Drazen JM, Morrissey S, Campion EW et al. A SPRINT to the Finish. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2174–2175.
- Cífková R. Změni výsledky studie SPRINT dosavadní doporučení pro léčbu hypertenze? *Hypertenze – kardiiovaskulární prevence* 2016; 5(1): 15–17.
- Souček M. Studie SPRINT. Kam až snižovat systolický krevní tlak. *Hypertenze – kardiiovaskulární prevence* 2016; 5(1): 11–14.
- Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on a outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014; 32(12): 2285–2295.
- Filipovský J, Widimský J, Ceral J et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2012. *Hypertenze – kardiiovaskulární prevence* 2013; 1(3): 1–16.
- Souček M, Widimský J, Lánská V. Control of hypertension in patients with hypertension, diabetes a impaired fasting glucose by Czech primary care physicians. *Kidney Blood Press Res* 2006; 29(6): 366–372.

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

✉ miroslav.soucek@fnusa.cz

II. interní klinika LF MU a ICRC FN u sv. Anny v Brně

www.fnusa.cz

Doručeno do redakce 15. 7. 2016

Přijato po recenzi 1. 8. 2016