

Hypertenze a ischemická choroba srdeční. Existuje J-křivka pro diastolický tlak?

Jiří Widimský

Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Subkatedra kardiologie IPVZ, Praha, Česká republika

Widimský J (Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Subkatedra kardiologie IPVZ, Praha, Česká republika). **Hypertenze a ischemická choroba srdeční. Existuje J-křivka pro diastolický tlak?** *Cor Vasa* 2006;48(10):345–350.

Některé práce již dříve upozorňovaly na možnost existence J-křivky diastolického tlaku, ale jiné studie tento vztah nepotvrdily.

Nedávná retrospektivní analýza studie INVEST zahrnující 22 576 pacientů s hypertenzí a ischemickou chorobou srdeční prokázala, že riziko primárního cíle vykazovalo vztah křivky typu J s diastolickým tlakem s vrcholem při TK 119/84 mm Hg. Výrazně byl vyjádřen zejména vztah typu J-křivky mezi diastolickým tlakem a rizikem fatálního a nefatálního infarktu myokardu. Pro riziko fatální a nefatální cévní mozkové příhody byl vztah typu J-křivky jen naznačen. 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) dvakrát větší a u pacientů s diastolickým tlakem < 60 mm Hg dokonce třikrát větší.

Tyto nálezy zjištěné retrospektivně 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.

Bohužel neexistuje prospektivní randomizovaná studie, která by zkoumala vliv léčby 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.

Všechny uvedené nálezy v tomto přehledu, byť rozporné, naznačují, že nízké hodnoty diastolického tlaku by mohly být spojeny se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem.

Z uvedených tří možných výkladů vztahu diastolického tlaku ke koronárním příhodám typu J-křivky se jeví nejpravděpodobnější výklad upozorňující na skutečnost, že zvýšené riziko se vyskytuje především u starších nemocných s izolovanou systolickou hypertenzí.

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 i u starších osob pod 140 mm Hg se opírají především o již zmíněné observační studie.

Domníváme se, že v současné situaci rozporných údajů o J-křivce, vztahu diastolického tlaku a koronárních příhod, je vhodné pacientům s izolovanou systolickou hypertenzí věnovat zvýšenou 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.

Klíčová slova: J-křivka diastolického tlaku – Hypertenze a ICHS – Izolovaná systolická hypertenze

Widimský J (Department of Cardiology, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Division of Cardiology, Postgraduate Medical School, Prague, Czech Republic). **Hypertension and coronary heart disease. Is there a J-curve for diastolic blood pressure?** *Cor Vasa* 2006;48(10):345–350.

While some studies pointed to the possible existence of a J curve of diastolic blood pressure, other studies did not confirm such a relationship.

A recent retrospective analysis of INVEST involving 22,576 patients with hypertension and coronary heart disease has shown the risk of the primary endpoint had had a J-curve relationship with diastolic blood pressure (BP) peaking at a BP of 119/84 mmHg. A J-curve relationship was particularly obvious between diastolic BP and the risk of fatal and non-fatal myocardial infarction. A J-curve relationship for the risk for fatal and non-fatal stroke was only suggested. Compared with the incidence of myocardial infarction in patients with a diastolic BP of 70–90 mmHg, that in patients with a diastolic BP of 60–70 mmHg (on therapy) was double, and even triple in individuals with a diastolic BP < 60 mmHg.

These retrospective findings made in CHD patients receiving antihypertensive therapy do not document a causal relation nor do they allow concluding that the excess fall in diastolic BP caused by antihypertensive therapy results in excess morbidity and mortality.

Regrettably, there is no prospective randomized study evaluating the effect of antihypertensive therapy aimed at reaching low diastolic BP levels, i. e., decreases below 80, 70, and 60 mmHg. Such a study would be ideally conducted in patients with isolated systolic hypertension.

Though controversial, the above findings reported in this review suggest low diastolic BP levels may be associated with an increased cardiovascular risk.

Of the three potential interpretations of a J-curve relationship between diastolic BP and coronary events, the most likely one is highlighting the fact an increased risk is present particularly in elderly patients with isolated systolic hypertension.

There has been no study to date demonstrating a decrease in systolic BP in the elderly within a range of 140-159 mmHg has a beneficial effect on morbidity and mortality, with a goal systolic BP level below 140 mmHg. The recommendations of goal levels < 140 mmHg even in the elderly are particularly based on the observational studies.

It is our impression that, given the current controversial J-curve data, and the relationship between diastolic BP and coronary events, it is appropriate to give utmost attention to patients with isolated systolic hypertension whose diastolic BP falls below 65 mmHg while receiving therapy. In such situations, one should not insist on reaching goal systolic BP levels. This should presumably apply mostly to elderly patients with coronary heart disease.

Key words: Diastolic blood pressure-related J-curve – Hypertension and CHD – Isolated systolic hypertension

Adresa: prof. MUDr. Jiří Widimský, DrSc., FESC, ČLA, Klinika kardiologie, IKEM, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, Česká republika, e-mail: widimsky@seznam.cz

Stewart jako první naznačil v roce 1979 možnost existence J-křivky mezi dosaženým krevním tlakem.⁽¹⁾ Tato práce však nevzbudila větší zájem. Rovněž Coope a Warrander⁽²⁾ popsali vztah tvaru J-křivky mezi diastolickým tlakem a rizikem kardiovaskulárních chorob jak v aktivně léčené skupině hypertoniků, tak v placebové skupině.

Pozornost si získala teprve studie Cruickshanka a spol. v roce 1987.⁽³⁾ Hned v následujícím roce byly uveřejněny další dvě práce naznačující vztah typu J-křivky mezi diastolickým tlakem a výskytem koronárních příhod.^(4,5)

Jelikož koronární tepny jsou perfundovány jen během diastoly, pak by se vliv J-křivky měl nejspíše projevit ve vztahu diastolického tlaku a koronárních příhod, především u pacientů s omezenou koronární perfuzí, tj. u pacientů s ischemickou chorobou srdeční.

Také Samuelsson a spol.⁽⁶⁾ upozornili při sledování souboru 6 563 hypertoniků po dobu 12 let, že výskyt ICHS vykazoval vztah s diastolickým krevním tlakem typu J-křivky. Vrchol J-křivky pro diastolický tlak se nalézal při tlaku 80,9 mm Hg.⁽⁶⁾

Nízký diastolický tlak však může být jen markerem zvětšené tlakové amplitudy, a tak indikátorem snížené poddajnosti aorty a velkých tepen a známkou aterosklerózy.

Další studií, která se zabývala fenoménem J-křivky byla studie Farnetta a spol.⁽⁷⁾ Tito autoři zpracovali metaanalýzu dosavadních studií. Jejich studie neukázala vztah typu J-křivky při léčbě hypertenze s cévními mozkovými příhodami, ale prokázala konzistentní vztah typu J-křivky mezi diastolickým tlakem a výskytem srdečních komplikací.⁽⁷⁾

McCloskey a spol.,⁽⁸⁾ Madhavan a spol.,⁽⁹⁾ Miller a Lever⁽¹⁰⁾ zkoumali také vztah mezi diastolickým krevním tlakem a výskytem infarktu myokardu a také našli vztah typu J-křivky. Ve studii McCloskeyho a spol.⁽⁸⁾ však nebyla provedena adjustace na systolický krevní tlak. Madhavan a spol.⁽⁹⁾ i Miller a Lever⁽¹⁰⁾ za použití multivariační analýzy vzali v úvahu jak věk, tak systolický tlak a přesto našli mezi diastolickým tlakem a výskytem infarktů myokardu vztah typu J-křivky. Miller a Lever⁽¹⁰⁾ se opírali o údaje studie Medical Research Council Trial of Mild Hypertension a předpokládali, že jestliže tlaková amplituda představuje silnější rizikový faktor než systolický tlak, pak lze vztah typu J-křivky pro diastolický krevní tlak očekávat. Madhavan a spol.⁽⁹⁾ také potvrdili vztah typu J-křivky mezi diastolickým tlakem a výskytem infarktů myokardu; vyšší výskyt infarktů myokardu zjišťovali u pacientů s tlakovou amplitudou 63 mm Hg a vyšší.

Velkou tlakovou amplitudu jako nezávislý prediktor koronární mortality zjistil Benetos⁽¹¹⁾ u 19 000 francouzských mužů.

Problematika vztahu koronárních příhod a J-křivky ale není tak jednoznačná. Velká primárně preventivní americká studie MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial),⁽¹²⁾ zahrnující na 340 000 osob, nenalezla tlakovou amplitudu jako nejmocnější prediktor kardiovaskulární mortality. V jejich analýze byly prediktory kardiovaskulární mortality především systolický a diastolický tlak a podstatně méně tlaková amplituda. Také studie Prospective Studies Collaborators 2002⁽¹³⁾ zjistila, že tlaková amplituda poskytuje méně informací v predikci celkové a kardiovaskulární mortality než systolický a diastolický tlak.

Nález zvýšení koronární morbidity a mortality při nízkém diastolickém krevním tlaku by mohl být způsoben 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.⁽¹⁴⁾ Právě Staessen a spol.⁽¹⁴⁾ ve své analýze údajů studie EWPHB (European Working Party on High Blood Pressure in the elderly) našli nízký hematokrit a nízkou tělesnou hmotnost, jako známky špatného zdravotního stavu u řady osob s nízkým diastolickým tlakem.

Existuje však i řada prací, která nepotvrzuje vztah mezi diastolickým tlakem a koronárními příhodami typu J-křivky. Zajímavá je analýza první prospektivní randomizované kontrolované studie léčby izolované systolické hypertenze – studie SHEP.⁽¹⁵⁾ Protektivní účinek medikace ve studii léčby izolované systolické hypertenze SHEP (chlorthalidon vs. placebo) byl patrný jen u pacientů, jejichž diastolický tlak nepoklesl na hodnoty nižší než 55 mm Hg během aktivní léčby.⁽¹⁶⁾ Zvýšení tlakové amplitudy o 10 mm Hg bylo provázáno ve studii SHEP zvýšením rizika srdečního selhání o 32 % a zvýšením rizika cévní mozkové příhody o 24 %. Vztah mezi tlakovou amplitudou a rizikem ischemické choroby srdeční (ICHS) však byl slabý a statisticky nevýznamný.

Somes a spol.⁽¹⁷⁾ analyzovali retrospektivně údaje studie SHEP. V jejich analýze byl nižší diastolický tlak provázen zvýšeným rizikem kardiovaskulárních chorob; čím nižší byl dosažený diastolický tlak, tím větší bylo riziko kardiovaskulárních chorob. Relativní riziko se stalo významným při hodnotách diastolického tlaku nižším než 70 mm Hg a zvýšilo se na dvojnásobek při hodnotách diastolického tlaku nižším než 55 mm Hg.⁽¹⁷⁾

Výsledky této analýzy⁽¹⁷⁾ 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 podrobné sledování a velmi agresivní léčbu jiných rizikových faktorů (statiny?).

Franklin a spol.⁽¹⁸⁾ upozorňovali na podkladě výsledků analýzy starší kohorty pacientů Framinghamské studie, že nemocní s tlakem 170/70 mm Hg mají dvojnásobné koronární riziko ve srovnání s pacienty s krevním tlakem 170/100 mm Hg.

Metaanalýza studií léčby izolované systolické hypertenze zjistila, že při jakékoliv hodnotě systolického tlaku riziko úmrtí stoupalo se snižujícím se diastolickým tlakem, a tedy s větší tlakovou amplitudou.⁽¹⁹⁾ Prevence kardiovaskulárních úmrtí antihypertenzi léčbou však byla zvláště účinná u pacientů s tlakovou amplitudou 90 mm Hg a větší.⁽¹⁹⁾

Studie HOT (Hypertension Optimal Treatment)⁽²⁰⁾ nenalezla známky vztahu typu J-křivky mezi diastolickým tlakem a mortalitou nebo morbiditou. Cílové hodnoty diastolického tlaku ve studii HOT⁽²⁰⁾ činily méně než 90, méně než 85 a méně než 80 mm Hg. Ve skutečnosti se ale průměrné hodnoty diastolického tlaku v jednotlivých skupinách lišily podstatně méně; činily totiž 85,2 mm Hg, 83,2 mm Hg a 81,1 mm Hg. Nicméně u části pacientů ve studii HOT⁽²⁰⁾ došlo ke snížení diastolického krevního tlaku na hodnoty pod 70 mm Hg. Údaje studie však ukazují, že se nepodařilo dosáhnout intenzivní léčbou snížení diastolického tlaku pod 80 mm Hg (průměrný diastolický tlak v této skupině činil 81,1 mm Hg).⁽²⁰⁾ To naznačuje, že to byly jiné nekontrolované faktory, které přispěly u části nemocných k dosažení tak nízkých hodnot diastolického tlaku. Autoři studie však nenalezli žádné významné rozdíly v kardiovaskulárním riziku v rozmezí diastolického tlaku 70–105 mm Hg.

Studie Cardiovascular Health Study⁽²¹⁾ také nenalezla u 5 888 osob ve věkové skupině ≥ 65 let žádné doklady pro vztah mezi krevním tlakem, včetně diastolického, a kardiovaskulárním rizikem typu J-křivky.

Také pacienti s chronickým srdečním selháním, jež mají často nízký diastolický tlak, nevykazují při léčbě inhibitory ACE enalaprilem a diuretiky zvýšený výskyt koronárních komplikací, ale pravý opak.⁽²¹⁾ Léčba enalaprilem měla ve studiích SOLVD naopak prospěšný vliv a snižovala výskyt koronárních komplikací.⁽²²⁾

Rozsáhlá analýza studie Prospective Studies Collaborators⁽¹³⁾ se opírá o údaje 61 předchozích observačních studií o krevním tlaku a mortalitě, obsahuje téměř jeden milion osob (přesně 958 074) ve věku 40–89 let, 70 % z Evropy, 20 % ze Severní Ameriky a 10 % z Číny a Japonska. Z počtu jednoho milionu osob došlo k 120 000 úmrtí. Krevní tlak vykazoval velice významnou lineární korelaci s rizikem kardio-

vaskulární 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.⁽¹³⁾ Například ve věkové skupině 40–69 let každé zvýšení krevního tlaku o 20 mm Hg systolického tlaku nebo 10 mm Hg diastolického tlaku bylo provázeno dvojnásobným zvýšením úmrtnosti na cévní mozkové příhody a také dvojnásobným zvýšením úmrtnosti na ICHS a jiné vaskulární choroby.⁽¹³⁾

Naopak 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 %. Autoři studie Prospective Studies Collaborators 2002⁽¹³⁾ také zdůrazňují, že vztah krevního tlaku k riziku je kontinuální bez jakékoliv hranice a platí i pro sedmou nebo osmou věkovou dekádu.

Podle výsledků studie⁽¹³⁾ systolický tlak nižší o 20 mm Hg je ve věkové skupině 40–49 let spojen s více než výrazným snížením rizika mortality (relativní riziko 0,36 pro mortalitu na cévní mozkové příhody a 0,49 pro mortalitu na ICHS); i ve věkové skupině 80–89 let je provázen zhruba o třetinu nižším rizikem jak cévních mozkových příhod, tak ICHS (stejně relativní riziko 0,67). Studie však také naznačila mírný vzestup kardiovaskulární mortality u hodnot diastolického tlaku nižší než 80 mm Hg (obrázek 1).

Tabulka I uvádí relativní riziko mortality na cévní mozkové příhody nebo ICHS pro diastolický tlak o 10 mm Hg nižší než je obvyklý diastolický tlak.⁽¹³⁾

Tabulka I

Relativní riziko pro mortalitu na cévní mozkové příhody, ICHS a jinou vaskulární mortalitu pro obvyklý nižší diastolický tlak o 10 mm Hg

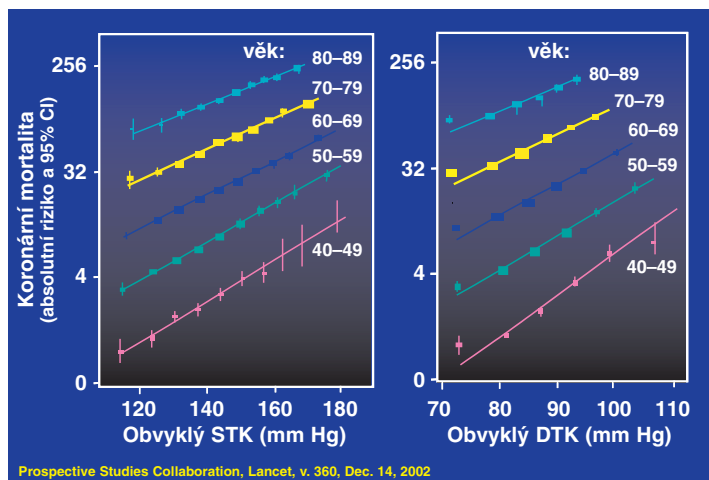
Obvyklý diastolický tlak vyšší než 75 mm Hg

Věková skupina	N úmrtí	Relativní riziko
CMP		
40–49	348	0,35 (0,30–0,40)
50–59	1 243	0,34 (0,32–0,37)
60–69	2 626	0,40 (0,38–0,42)
70–79	3 915	0,48 (0,45–0,51)
80–89	2 340	0,63 (0,58–0,69)
ICHS		
40–49	1 114	0,47 (0,43–0,51)
50–59	4 945	0,52 (0,50–0,55)
60–69	9 289	0,56 (0,54–0,58)
70–79	9 727	0,62 (0,60–0,64)
80–89	5 068	0,70 (0,65–0,74)

CMP – cévní mozková příhoda, ICHS – ischemická choroba srdeční

Uvedené nálezy neukázaly žádnou hranici krevního tlaku, pod kterou by se vaskulární mortalita zvyšovala. Například vaskulární mortalita je jen poloviční v populaci s TK 120 mm Hg oproti 140 mm Hg systolického tlaku. Nebyl při tom zjištěn žádný negativní vliv na jinou než vaskulární mortalitu.

Ve studii Prospective Studies Collaborators však autoři⁽¹³⁾ neprovedli korekci diastolického tlaku na současný systolický tlak. Kannel a spol.⁽²³⁾ totiž na podkladě nálezů Framinghamské studie zjistili zvýšené



Obr. 1 Koronární mortalita v jednotlivých věkových dekáдах ve vztahu k obvyklému systolickému a diastolickému tlaku na počátku dekády

Studie Prospective Studies Collaborators 2002

riziko diastolického tlaku nižšího než 80 mm Hg přítomné jen u pacientů se systolickým tlakem vyšším než 140 mm Hg (tabulka II), přičemž vztah měl spíše tvar křivky U než J a byl výraznější u mužů než u žen.

Tabulka II

Incidence nefatálních kardiovaskulárních příhod ve vztahu k diastolickému tlaku při specifické úrovni systolického tlaku⁽²³⁾

Diastolický TK	STK < 140 mm Hg	STK 140–159 mm Hg	STK ≥ 160 mm Hg
< 80 mm Hg	7,2 %	29,8 %	36,0 %
80–89 mm Hg	9,2 %	16,7 %	29,0 %
≥ 90 mm Hg	16,2 %	17,2 %	27,9 %

Boutitie a spol.⁽²⁴⁾ provedli metaanalýzu individuálních údajů longitudinálních studií hypertenze zahrnující 40 233 pacientů (průměrné trvání sledování 3,9 let). Pacienti v těchto studiích byli léčeni beta-blokátory nebo thiazidovými diuretiky ve srovnání s placebem nebo ve srovnání s pacienty bez léčby. Boutitie a spol.⁽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“.

Studie CAMELOT⁽²⁵⁾ představuje první studii zabývající se vlivem snížení krevního tlaku u pacientů s ICHS a normálním krevním tlakem. Průměrný výchozí krevní tlak souboru, jež zahrnuje 1 991 pacientů ve věku 32–82 let, činil 129/78 mm Hg. Tato studie randomizovala nemocné do tří skupin:

1. s amlodipinem, 2. s enalapilem a 3. s placebem.

Primárním cílem studie CAMELOT byla doba do vzniku první kombinované kardiovaskulární příhody (MACE) zahrnující: kardiovaskulární smrt, nefatální infarkt myokardu, resuscitovanou srdeční zástavu, potřebu koronární revaskularizace, 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⁾ Krevní tlak se zvýšil v placebové skupině

o 0,7/0,6 mm Hg a poklesl ve skupině léčené amlodipinem a enalapilem (tabulka III).

Tabulka III

Změny krevního tlaku ve studii CAMELOT⁽²⁵⁾

	Amlodipin	Enalapril	Placebo
Výchozí průměrný TK	129,5/77,7 mm Hg	128,9/77,2 mm Hg	128,9/77,6 mm Hg
Změna TK při léčbě	-4,8/2,5 mm Hg	-4,9/2,4 mm Hg	+0,7/0,6 mm Hg

Pokles krevního tlaku ve skupině léčené amlodipinem nebo enalapilem byl významný oproti placebové skupině. Tabulka IV pak ukazuje výskyt kombinovaných kardiovaskulárních příhod v těchto třech skupinách studie CAMELOT.⁽²⁵⁾

Tabulka IV

Výskyt kardiovaskulárních příhod ve studii CAMELOT⁽²⁵⁾

	Amlodipin	Enalapril	Placebo
Primární cíl			
Výskyt kombinovaných kardiovaskulárních příhod	110 (16,6 %)**	136 (20,2 %)	151 (23,1 %)
Sekundární cíle			
Koronární revaskularizace	78 (11,8 %)**	95 (14,1 %)	103 (15,7 %)
Hospitalizace pro anginu pectoris	51 (7,7 %)**	86 (12,8 %)	84 (12,8 %)

** – statisticky významné

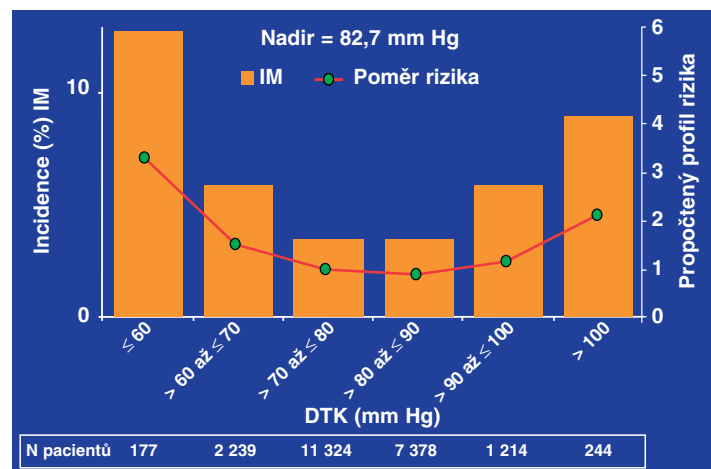
Významný pokles primárního kombinovaného cíle (RR /relativní riziko/ 0,69, $p = 0,003$) byl způsoben výrazným snížením revaskularizací myokardu ve skupině léčené amlodipinem oproti placebu (RR 0,73, $p = 0,03$) a významným snížením hospitalizací pro anginu pectoris (RR 0,58, $p = 0,002$). Studie CAMELOT⁽²⁵⁾ nenalezla 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.

Nedávno však analyzovali Messerli a spol. údaje studie INVEST.^(26,27) Studie totiž obsahovala 22 576 pacientů s hypertenzí a ischemickou chorobou srdeční. Porovnávala léčbu verapamilem (\pm trandolapilem) s léčbou atenololem (\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. Navíc léky první volby verapamil a atenolol měly být kardioprotektivní, i když metaanalýza Carlberga a spol. kardioprotektivní účinek atenololu vyvrátila.⁽²⁸⁾ Primárním cílem studie byla kombinace úmrtí (z jakékoliv příčiny) + nefatálních infarktů myokardu + cévních mozkových příhod. Primárního cíle bylo dosaženo u 2,269 pacientů. 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 snížil až

vymizel v kategorii systolického TK 110–129 mm Hg a v kategorii ≤ 110 mm Hg.^(26,27)

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 (obrázek 2). Pro riziko fatální a nefatální cévní mozkové příhody byl vztah typu J-křivky jen naznačen.^(26,27)



Obr. 2 Úroveň diastolického tlaku a riziko fatálního a nefatálního infarktu myokardu podle Messerliho a spol.

Retrospektivní analýza studie INVEST

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) dvakrát větší a u pacientů s diastolickým tlakem < 60 mm Hg dokonce třikrát větší.^(26,27) Zvýšené riziko pacientů s nízkým diastolickým tlakem nemohlo být vyvoláno jen zvýšeným systolickým tlakem, protože tlak klesl během léčby také (i když ne proporcionálně).

Messerli a spol.^(26,27) uzavírají: výskyt primárního cíle i sekundárních cílů studie INVEST závisel na hodnotách systolického i diastolického tlaku. Vztah měl tvar J-křivky s vrcholem 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.^(26,27)

Vztah diastolického tlaku typu J-křivky byl také nalezen pro celkovou mortalitu, a daleko méně pro cévní mozkové příhody. Messerli a spol.⁽²⁷⁾ zdůrazňují, že jejich nálezy vztahu diastolického tlaku typu J-křivky a výskyt u koronárních příhod 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 byly údaje Messerliho a spol. uveřejněny, upozorňují v redakční poznámce (uvedené přímo v článku), že Messerliho práce představuje pouze sekundární analýzu údajů velké studie dvou léčebných režimů u pacientů s ischemickou chorobou srdeční. Studie Messerliho a spol. podle editorů zkoumala vztah mezi úrovní krevního tlaku a výskytem komplikací. Tyto údaje však neprokázaly, že antihypertenzní léčba „příliš“ snižující diastolický tlak vede k nežádoucím účinkům.

K této poznámce editorů je třeba dodat, že neexistuje prospektivní randomizovaná studie, která by zkoumala vliv léčby 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.

Všechny uvedené nálezy v tomto přehledu byt rozporné naznačují, že nízké hodnoty diastolického tlaku by mohly být spojeny se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem.

Zajímavé se jeví nálezy Chaudhryho a spol.,⁽²⁹⁾ kteří ukazují z údajů velkých studií, že thiazidová diuretika jsou účinnější ve snižování tlakové amplitudy než blokátory kalciových kanálů nebo inhibitory ACE (natož betablokátory); jinými slovy snižují daleko více systolický než diastolický tlak. Proto jsou thiazidová diuretika v malých dávkách indikována, především u pacientů s izolovanou systolickou hypertenzí.

Cushman a spol.⁽³⁰⁾ analyzovali v randomizované studii změny tlakové amplitudy při léčbě jednotlivými třídami antihypertenziv u 1 292 mužů. Zmenšení tlakové amplitudy bylo po jednoleté léčbě významně větší po hydrochlorothiazidu $-6,2$ mm Hg ($p < 0,001$) než po captoprilu nebo atenololu ($-4,1$ mm Hg pro obě antihypertenziva), přičemž clonidin, diltiazem a prazosin se chovaly intermediárně, tj. lépe než captopril nebo atenolol, ale hůře než thiazidové diuretikum hydrochlorothiazid. Blokátory kalciových kanálů sice snižují systolický krevní tlak stejně dobře jako thiazidová diuretika, ale diastolický tlak snižují více než diuretika; proto se tlaková amplituda zmenšuje při léčbě méně než při léčbě diuretiky.

Tabulka V ukazuje změny krevního tlaku ve studii izolované systolické hypertenze SHEP, která porovnála léčbu chlorthalidonem s léčbou placebem.

Tabulka V
Změny krevního tlaku ve studii izolované systolické hypertenze SHEP

	Chlorthalidon	Placebo
Systolický TK	-28,5 mm Hg	-14,5 mm Hg
Diastolický TK	-8,6 mm Hg	-4,2 mm Hg
Tlaková amplituda	-19,7 mm Hg	-10,5 mm Hg

Z této tabulky je zřetelně patrné, že tlaková amplituda výrazně klesá při léčbě chlorthalidonem.

Z dříve uvedených tří možných výkladů vztahu diastolického tlaku ke koronárním příhodám typu J-křivky se jeví nejpravděpodobnější výklad podle Kannela a spol.,⁽²³⁾ 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 140–159 mm Hg příznivě ovlivňuje morbiditu a mortalitu s cílem dosažení hodnot systolického tlaku pod 140 mm Hg.⁽²⁹⁾ Doporučení cílových hodnot i u starších osob pod 140 mm Hg se opírají především o již zmíněné observační studie.

Domníváme se, že v současné situaci rozporných údajů o J-křivce vztahu diastolického tlaku a koronárních příhod je vhodné doporučení Kaplana z roku 2006.⁽³¹⁾ Ten doporučuje u pacientů s izolovanou

systolickou hypertenzí 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 toto doporučení mělo týkat zejména starších pacientů s ischemickou chorobou srdeční.

LITERATURA

1. Stewart IMG. Relation of reduction in pressure to first myocardial infarction in patients receiving treatment for severe hypertension. *Lancet* 1979;1:861–5.
2. Coope J, Warrander TS. Randomized trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *Br Med J* 1986;293:1145–51.
3. Cruickshank JM, Thorp JM, Zacharias FJ. Benefits and possible harm of lowering high blood pressure. *Lancet* 1987;1:581–4.
4. Walter PC, Isles CG, Lever AF, et al. Does therapeutic reduction of diastolic blood pressure cause death from coronary heart disease? *J Hum Hypertens* 1988;2:7–10.
5. Fletcher A, Beevers DGH, Bulpitt CJ, et al. The relationship between a low treated blood pressure and IHD mortality: a report from the DHSS Hypertension Care Comparing Project (DHCCP). *J Hum Hypertens* 1988;2:11–5.
6. Samuelsson OG, Wilhelmssen LW, Pennert KM, et al. The J-shaped relation between coronary heart disease and achieved blood pressure level in treated hypertensives. *J Hypertens* 1990;8:547–55.
7. Farnett L, Mulrow CD, Linn WD, et al. The J-curve phenomenon and the treatment of hypertension. *JAMA* 1991;265:489–95.
8. McCloskey LW, Psaty BM, Koepsell TD, Aagaard GN. Level of blood pressure and risk of myocardial infarction among treated hypertensives patients. *Arch Intern Med* 1992;152:473–6.
9. Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Alderman MH. Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction. *Hypertension* 1994;20:395–401.
10. Miller JA, Lever AF. Implications of pulse pressure as a prediktor of cardiac risk in patients with hypertension. *Hypertension* 2000;36:907–18.
11. Benetos A. Pulse pressure and cardiovascular risk. *J Hypertens* 1999;17 Suppl 5:S21–S24.
12. Domanski M, Mitchell G, Pfeffer M, et al. MRFIT Research Group. Pulse pressure and cardiovascular disease-related mortality: follow-up study of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 2002;287:2677–83.
13. 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;360:1903–13.
14. 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;298:1552–6.
15. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1991;265:3255–64.
16. Vaccarino V, Berger AK, Abramson J, et al. Pulse pressure and risk of cardiovascular events in the systolic hypertension in the elderly program. *Am J Cardiol* 2001;88:980–6.
17. Somes GW, Pahore M, Shorr RI, et al. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med* 1999;159:2004–9.
18. Franklin SS, Khan SA, Wang ND, et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999;100:354–60.
19. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. Risk of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly. *Lancet* 2000;355:865–72.
20. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers JG, et al. for the HOT Study Group. Effect of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755–62.
21. Psaty BM, Furberg CD, Kuller LH, et al. Association between blood pressure level and the risk of myocardial infarction, stroke and total mortality. The Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2001;161:1183–92.
22. Yusuf S, Pepine CJ, Garces C, et al. Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fraction. *Lancet* 1992;340:1173–8.
23. Kannel WB, Wilson PWF, Nam B-H, D'Agostino RB. A likely explanation for the J-curve of blood pressure cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 2004;148:16–26.
24. Boutitie F, Gueyffier F, Pocock S, et al. J-shaped relationship between blood pressure and mortality in hypertensives patients: new insights from a meta-analysis of individual-patient data. *Ann Intern Med* 2002;136:438–48.
25. Nissen SE, Tuscus EM, Libby P, et al. Effect of anti-hypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. The CAMELOT Study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2217–26.
26. Messerli FH, Mancia G, Conti R, et al. J-curve in hypertension and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005;95:160 (Letter to editor).
27. 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;144:884–93.
28. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004;364:1684–9.
29. Chaudhry SI, Krumholz HM, Foody JM. Systolic hypertension in older persons. *JAMA* 2004;292:1074–80.
30. Cushman WC, Materson BJ, Williams DW, et al. Pulse pressure changes with six classes of antihypertensive agents in a randomized, controlled, trial. *Hypertension* 2001;38:953–7.
31. Kaplan NM. *Kaplan's Clinical Hypertension*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006:518.

Došlo do redakce 30. 6. 2006

Přijato k otištění 27. 7. 2006