

Izolovaná systolická hypertenze starších osob

Jiří Widimský

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

Widimský J. **Izolovaná systolická hypertenze starších osob.** *Cor Vasa* 2009;51(10):698–707.

Výskyt izolované systolické hypertenze stoupá s věkem od 50 let. Systolický tlak vykazuje větší prognostický význam než 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 začátkem 90. let minulého století. Všechny tyto studie měly výchozí systolický tlak ≥ 160 mm Hg. Bylo to způsobeno tím, že v té době byla izolovaná systolická hypertenze definována systolickým tlakem ≥ 160 mm Hg a diastolickým tlakem < 95 mm Hg.

Dosud neexistuje studie, která by prokázala, že snížení systolického tlaku u starších osob mezi 140–159 mm Hg příznivě ovlivňuje morbiditu a mortalitu s cílem dosažení hodnot systolického tlaku < 140 mm Hg. Doporučení cílových hodnot < 140 mm Hg i u starších osob se opírá především o observační studie. Další nevyřešený problém představuje možná existence J křivky diastolického tlaku u pacientů s ischemickou chorobou srdeční. Rovněž v tomto ohledu scházejí randomizované studie srovnávající léčbu s cílem diastolického tlaku < 80 mm Hg, < 70 mm Hg a < 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. U diabetiků, pacientů s kardiovaskulárními nebo renálním onemocněním (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 činí podle skóre $\geq 5\%$ pak doporučují snížení na hodnoty $< 130/80$ mm Hg.

Domníváme se, že v současné situaci rozporných údajů o J křivce vztahu diastolického tlaku a koronárních příhod, je vhodná opatrnost u starších pacientů s izolovanou systolickou hypertenzí a ICHS, pokud diastolický tlak při léčbě klesá < 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.

Klíčová slova: Systolická hypertenze – Léčba systolické hypertenze – Cílové hodnoty TK při léčbě

Widimský J. **Isolated systolic hypertension in the elderly.** *Cor Vasa* 2009;51(10):698–707.

The incidence of isolated systolic hypertension starts to increase with age over 50 years. Systolic blood pressure (BP) has a higher prognostic value than diastolic BP in those aged over 50 years. Treatment of isolated systolic hypertension significantly decreases the incidence of stroke, coronary events, and total mortality. Most of the studies demonstrating the above facts were conducted in the early 1990s. In all these studies, the baseline systolic BP was ≥ 160 mmHg. This was because isolated systolic hypertension was defined at that time as a systolic BP ≥ 160 mmHg and diastolic BP < 95 mmHg.

There has been no study to date showing that decreasing systolic BP in the elderly with initial BP of 140–159 mmHg has a beneficial effect on morbidity and mortality and aiming to achieve systolic BP < 140 mmHg. The recommendation of goal levels < 140 mmHg also in the elderly is based primarily on observational studies. Another problem to be still solved is the potential existence of the diastolic BP J-curve in patients with coronary heart disease. Likewise, no randomized trial comparing diastolic BP levels of < 80 mmHg, < 70 mmHg, and < 60 mmHg has been reported.

The guidelines of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology define goal values for isolated systolic hypertension as $< 140/90$ mmHg. In patients with diabetes, those with cardiovascular or renal disease (status after myocardial infarction, after stroke, and renal dysfunction), also, in metabolic syndrome patients and patients whose overall cardiovascular risk, using SCORE, is $\geq 5\%$, the guidelines recommend the decrease of BP to the value $< 130/80$ mmHg.

We believe that, against the background of contradictory data regarding the J-curve of the relationship of diastolic BP and coronary events, caution is to be exercised in elderly patients with isolated systolic hypertension and coronary heart disease in cases where diastolic BP on therapy declines to < 70 mmHg. In such cases, we will not insist on achieving goal systolic BP. In our opinion, this should apply particularly to elderly patients with coronary heart disease.

Key words: Systolic hypertension – Treatment of systolic hypertension – Goal BP values on therapy

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

Izolovaná systolická hypertenze je definována systolickým tlakem (STK) ≥ 140 mm Hg a normálním diastolickým tlakem (DTK), tj. < 90 mm Hg. Izolovaná systolická hypertenze starších osob je způsobena ztrátou poddajnosti velkých tepen důsledkem aterosklerózy. U nemocných s izolovanou systolickou hypertenzí je zvýšena tlaková amplituda – známka snížené poddajnosti cév. Izolovaná systolická hypertenze u starších osob (> 60 let) má některé charakteristické patofyziologické rysy. Jsou přítomny cévní strukturální změny – cévy mají zvýšenou rigiditu a sníženou poddajnost, což se projevuje zejména u aorty a velkých tepen, a také prekapi-lární arterioly vykazují hyalinní degeneraci medie. Zvýšená rigidita cév je způsobena zvýšeným obsahem kolagenu a kalcia, sníženým obsahem elastinu v medii cévní stěny a proliferací pojivové tkáně v intimě cévní stěny.

Bývá přítomna snížená senzitivita baroreceptorů. Hypertenze starších osob se vyznačuje omezenou schopností ledvin vylučovat sodík a sníženou tvorbou prostaglandinů. Plazmatická reninová aktivita bývá snížena, a aktivita sympatoadrenálního systému naopak zvýšena. Pokles plazmatické reninové aktivity je patrně způsoben hyalinní degenerací aferentních arterioly a sníženou reaktivitou juxtaglomerulárních β -adrenergických receptorů.⁽¹⁾ Výskyt aterosklerózy je vysoký. U starších osob se také častěji vyskytuje posturální hypertenze.

Kannel a spol.⁽²⁾ uvádějí následující rozložení typů hypertenze u 65–89letých hypertoniků: 60 % má izolovanou systolickou hypertenzi, 30 % systolicko-diastolickou hypertenzi a 10 % izolovanou diastolickou hypertenzi.

Systolický tlak má významnější prognostickou hodnotu než diastolický tlak „Systolic pressure is all that matters“⁽³⁾

Po více než třicet let se doporučení k léčbě hypertenze opírala o diastolický tlak. V 90. letech minulého století se však ukázalo, že systolický tlak je u starších osob lepším prediktorem kardiovaskulárních komplikací (ICHs, srdečního selhání, cévních mozkových příhod) i terminálního ledvinového selhání, jakož i celkové mortality než diastolický tlak.⁽⁴⁾ 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.⁽⁵⁾

U nemocných s izolovanou systolickou hypertenzí je zvýšena tlaková amplituda, známka snížené poddajnosti cév, která je dokonce lepším prediktorem kardiovaskulárního rizika, než samotný systolický či diastolický tlak.⁽⁶⁾ Absolutní riziko kardiovaskulárních chorob je u starších osob větší než u mladších, platí to pro každou úroveň krevního tlaku.

Systolický tlak stoupá s věkem; naproti tomu diastolický tlak stoupá s věkem jen do 50 let a poté klesá, tedy v době, kdy se začíná kardiovaskulární riziko zvyšovat. Důsledkem toho je skutečnost, že prevalence systolické hypertenze stoupá ve věkové skupině > 50 let. Jelikož více než 75 % hypertoniků je starší než 50 let, je hlavní zátěž ve věkové skupině > 50 let (a zejména > 60 let) tvořena převážně systolickou hypertenzí.⁽³⁾

Používání diastolického tlaku pro diagnostiku a stratifikaci rizika stárnoucí populace se stalo nelogické.⁽³⁾ Práce Williamse a spol.⁽³⁾ měla velký ohlas na Světovém kongresu o hypertenzi v Berlíně v roce 2008. V pokynech pro tisk bylo zdůrazněno, že osoby starší než 50 let si mají pamatovat jen jedno číslo: jejich systolický tlak krve (TK) má být nižší než 150 mm Hg.

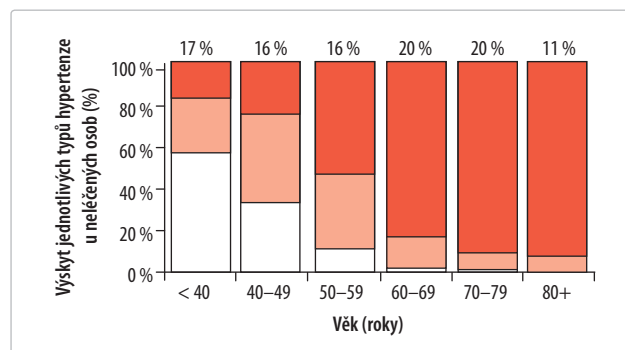
U mladších osob je zvýšení systolického a diastolického TK způsobeno zvýšením periferní cévní rezistence, vyvolané funkčním a strukturálním zúžením rezistenčních tepen a arterioly. S pokračujícím věkem se však stávají dominantními strukturální změny velkých tepen, provázené zvýšením jejich rigidity. Poddajnost velkých tepen klesá a zmenšuje se nárazníková kapacita arteriálního systému.

Obrázek 1 ukazuje výskyt jednotlivých kategorií hypertenze u neléčených pacientů v jednotlivých věkových deká-dách podle Franklina a spol.⁽⁷⁾ Obrázek zobrazuje výskyt izolované systolické hypertenze, systolicko-diastolické hypertenze a izolované diastolické hypertenze. Z obrázku je vidět, že zatímco výskyt izolované diastolické hypertenze po 50 letech téměř mizí, naprostá většina hypertoniků má ve věkovém desetiletí 50–59 let izolovanou systolickou hypertenzi a její podíl se dále s věkem zvyšuje a v šestém desetiletí tvoří 87 % všech kategorií hypertenze.⁽⁷⁾

Systolický tlak byl dlouhou dobu ignorován, byl považován za přirozený projev stárnutí, což nejlépe ukazuje situaci let před tím, než se objevily první práce o tom, že izolovaná systolická hypertenze se dá úspěšně léčit a pokles systolického TK vede k poklesu cévních mozkových příhod. Před devadesátými lety minulého století byl za normální TK považován TK 100 + věk. To v klinické praxi znamenalo, že u osob v sedmé dekádě byl za normální systolický TK považován TK 170 mm Hg. Toto tvrzení dlouho přetrvávalo a zažil jsem situace, kdy pacient byl lépe informován než lékař.

Definice hypertenze se opírala dříve jen o diastolický tlak, což nejlépe ukazuje tabulka 1, která zobrazuje vývoj definice hypertenze u dospělých podle Amerických národních doporučení.

Z tabulky 1 je vidět, že od roku 1976 až do roku 1987 byla hypertenze v amerických doporučeních definována jen diastolickým tlakem. Teprve poté došlo ke změně a hyper-



Obrázek 1 Frekvenční distribuce neléčené hypertenze podle věku a jednotlivých podtypů hypertenze (Franklin a spol.)⁽⁷⁾

červená barva – izolovaná systolická hypertenze, světle červená barva – systolicko-diastolická hypertenze, bílá barva – izolovaná diastolická hypertenze

Tabulka 1 Vývoj definice hypertenze u dospělých podle amerických národních doporučení

Doporučení	Rok uveřejnění	Kritéria TK	Definice
JNC 1	1976	DTK	≥ 90 mm Hg
JNC 2	1980	DTK	≥ 90 mm Hg
JNC 3	1984	DTK	≥ 90 mm Hg
JNC 4	1988	STK a/nebo DTK	≥ 140/90 mm Hg
JNC 5	1993	STK a/nebo DTK	≥ 140/90 mm Hg
JNC 6	1997	STK a/nebo DTK	≥ 140/90 mm Hg
JNC 7	2003	STK a/nebo DTK	≥ 140/90 mm Hg

JNC – Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure, DTK – diastolický krevní tlak, STK – systolický krevní tlak

tenze se začala definovat nejen diastolickým, ale také systolickým tlakem.

Léčba izolované hypertenze ve světle „evidence based medicine“

Teprve počátkem devadesátých let minulého století se objevily první studie vlivu léčby izolované systolické hypertenze. V roce 1991 byla uveřejněna první velká studie léčby izolované systolické hypertenze starších osob – studie SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program).⁽⁸⁾ Ve studii SHEP⁽⁸⁾ vedla léčba izolované systolické hypertenze chlorthalidonem ke snížení cévních mozkových příhod o 33 %, koronárních příhod o 27 % a srdečního selhání o 55 % ve srovnání s placebem.

Další velké studie léčby izolované systolické hypertenze SYST-EUR (Systolic Hypertension – Europe)⁽⁹⁾ a čínská studie SYST-CHINA (Systolic Hypertension in China)⁽¹⁰⁾ použily k léčbě blokátory kalciových kanálů nitrendipin. Léčba vedla ke snížení cévních mozkových příhod o 42 %, resp. 38 %, koronárních příhod o 27 %, resp. 6 % a srdečního selhání o 24 %, resp. 58 %. Navíc v čínské studii léčba vedla ke snížení celkové mortality o 35 % a kardiovaskulární mortality o 39 %.

Studie SYST-EUR⁽⁹⁾ jako první prokázala příznivý účinek léčby dlouhodobě působícím blokátorem kalciových kanálů nitrendipinem na výskyt cévních mozkových příhod. Studie musela být dokonce předčasně ukončena pro 42 % rozdíl ve výskytu cévních mozkových příhod mezi skupinou hypertoniků léčených nitrendipinem a kontrolní placebovou skupinou. Analýza výsledků studie SYST-EUR provedená po skončení studie podle protokolu,⁽¹¹⁾ tj. podle toho, jakými léky byli nemocní skutečně léčeni (nikoli tedy podle běžně užívané a žádoucí analýzy „intention-to-treat“ – léčebného úmyslu), ukázala i snížení kardiovaskulární a celkové mortality. *Tabulka 2* ukazuje hlavní výsledky velkých studií léčby izolované systolické hypertenze.

Počáteční systolický krevní tlak nebyl ale v žádné z uvedených tří studií léčby izolované systolické hypertenze < 160 mm Hg. Vysvětlení je jednoduché. Uvedené tři studie byly zahajovány v době, kdy definice hypertenze byla od-

Tabulka 2 Léčba izolované systolické hypertenze starších osob, přehled velkých studií antihypertenzní léčby

Název studie	SHEP	SYST-EUR	SYST-CHINA
N	4 736	4 695	1 253
Průměrný TK na počátku v mm Hg	170/77	174/86	171/86
Relativní riziko cévních mozkových příhod	0,67	0,58	0,62
Relativní riziko ischemické choroby srdeční	0,73	0,73	0,94
Relativní riziko srdečního selhání	0,45	0,76	0,42
Všechny kardiovaskulární příhody	0,68	0,73	0,61

Relativní riziko < 1,00 znamená pokles rizika, tj. morbiditu a mortality (např. relativní riziko 0,60 znamená pokles o 40 %)

lišná; místo nynějších ≥ 140/90 mm Hg byla hranice hypertenze „měkčí“, činila ≥ 160/95 mm Hg nebo ≥ 160/90 mm Hg.

Ve studiích izolované systolické hypertenze byla použita buď diuretika (chlorthalidon ve studii SHEP), nebo blokátory kalciových kanálů (nitrendipin ve studii SYST-EUR a SYST-CHINA).⁽⁸⁻¹⁰⁾

Proto guidelines ESH (European Society of Hypertension) a ESC (European Society of Cardiology) 2007⁽¹²⁾ konstatují, že nejvhodnějšími léky izolované systolické hypertenze jsou diuretika a blokátory kalciových kanálů. Guidelines ESH a ESC mají pro tato doporučení další důvod. Thiazidová diuretika a blokátory kalciových kanálů totiž snižují systolický tlak nejvíce ze všech tříd antihypertenziv.

Diuretika také překvapivě dobře snášeli starší hypertonici. Vysvětlením byly nižší dávky použitých thiazidových diuretik.^(13,14) Diuretika jsou v léčbě hypertenze starších osob i v prevenci komplikací starších hypertoniků účinnější než beta-blokátory.

Je-li koncentrace kreatininu 115–177 μmol/l a krevní tlak po malé dávce hydrochlorothiazidu nebo chlorthalidonu zůstává neovlivněn, je vhodné podávat malé dávky furosemidu místo thiazidového diuretika. Furosemid podáváme u těchto nemocných v dávce 20 mg dvakrát denně.

Z blokátorů kalciových kanálů není však podávání verapamilu (a částečně i diltiazemu) vhodné u starších osob vykazujících poruchy vedení vzruchu SA a AV nebo systolickou dysfunkci levé komory či srdeční selhání.

Staessen a spol.⁽¹⁵⁾ provedli metaanalýzu studií léčby izolované systolické hypertenze. Do této metaanalýzy byly především zahrnuty tři již zmíněné velké studie izolované systolické hypertenze (studie SHEP, studie SYST-EUR a SYST-CHINA).⁽⁸⁻¹⁰⁾ Dále byly do analýzy zahrnuty studie obsahující také pacienty s izolovanou systolickou hypertenzí, tj. studie EWPHE,⁽¹⁶⁾ HEP,⁽¹⁷⁾ STOP,⁽¹⁸⁾ MRC1⁽¹⁹⁾ a studie MRC2.⁽²⁰⁾

Metaanalýza zahrnovala 15 693 pacientů, z tohoto počtu bylo 11 825 pacientů z uvedených tří hlavních studií. Tato metaanalýza osmi studií⁽¹⁵⁾ zahrnujících různé lékové režimy u pacientů se systolickým TK ≥ 160 mm Hg a diastolickým TK < 95 mm Hg ukázala, že farmakoterapie izolované systolické hypertenze trvající průměrně 3,8 let snížila celkovou mortalitu o 13 % a kardiovaskulární mortalitu

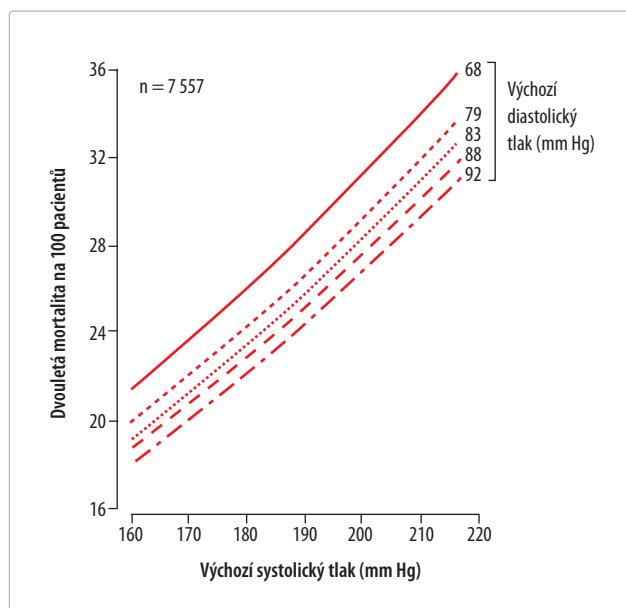
o 18 %. Navíc všechny kardiovaskulární komplikace byly sníženy o 26 %, cévní mozkové příhody o 30 % a koronární příhody o 23 %.⁽¹⁵⁾ Léčba systolické hypertenze též zpomaluje progresi stenóz karotid.

Tato metaanalýza ukázala, že celková mortalita vykazovala pozitivní korelaci se systolickým tlakem při zahájení studií ($p = 0,0001$), ale korelace s diastolickým tlakem byla negativní ($p = 0,05$).⁽¹⁵⁾ Tato zjištění ukázala význam tlakové amplitudy jako rizikového faktoru. Pro každou úroveň systolického tlaku byl nižší diastolický tlak provázen vyšší mortalitou,⁽¹⁵⁾ viz obrázek 2.

Léčba izolované systolické hypertenze má nejen velký význam v prevenci cévních mozkových příhod a koronárních příhod, ale také srdečního selhání.⁽²¹⁾ Jak ukazuje *tabulka 2* léčba izolované systolické hypertenze snížila ve studii SHEP⁽⁸⁾ výskyt srdečního selhání o 55 %. Obdobný pokles byl pozorován i ve studiích SYST-EUR⁽⁹⁾ a SYST-CHINA.⁽¹⁰⁾ Jelikož ale v průběhu studie SHEP⁽⁸⁾ významná část placebové skupiny začala užívat aktivní léčbu, byl by skutečný dopad léčby podstatně větší. Účinek byl větší u pacientů s izolovanou systolickou hypertenzí, kteří již prodělali infarkt myokardu. V této podskupině studie SHEP snížila léčba chlorthalidonem výskyt srdečního selhání dokonce o 80 %.⁽²¹⁾ Účinek byl způsoben snížením systolického tlaku, prevencí vzniku diastolické dysfunkce levé komory snížením předtížení nebo kombinací obou těchto faktorů.

Zásady léčby

Izolovaná systolická hypertenze se léčí stejně jako systolicko-diastolická hypertenze u starších osob. Léčbu zahajujeme nefarmakologickými opatřeními.



Obrázek 2 Riziko mortality u kontrolních pacientů se systolickým tlakem při počátku studií a fixovanou úrovní diastolického tlaku, dvoutletá mortalita byla korigována na ženské pohlaví, průměrný věk (70 let), žádné předchozí kardiovaskulární komplikace a nekuřáctví (Staessen a spol.)⁽⁴⁷⁾

Farmakologická léčba izolované systolické hypertenze starších osob má některá specifika:

- › začínáme malou dávkou léku,
- › používáme menší dávky léků, obvykle polovinu dávek používaných v léčbě hypertenze osob středního věku,
- › používáme zásadně léky působící 24 hodin,
- › snažíme se omezit počet tablet na minimum,
- › nezapomínáme na laboratorní kontroly,
- › přihlížíme k přítomnosti dalších onemocnění při rozhodování o léčbě.

Zásadně nepoužíváme v léčbě starších hypertoniků léky, které mohou vést k posturální hypotenzii – periferní adrenergní blokátory, prazosin, dále guanetidin, labetalol a vysoké dávky diuretik (s výjimkou srdečního selhání). Centrálně působící α_2 -agonisté mohou zhoršovat kognitivní funkce starších pacientů.

Požadavek podávat pouze léky působící 24 hodin je podmíněn faktem, že nejvíce cévních mozkových příhod i infarktů myokardu nastává během 24hodinového cyklu mezi 6. hodinou ranní a 12. hodinou polední. Ukazují to i výsledky studie CONVINCENCE 2003⁽²²⁾ (*tabulka 3*), která porovnávala léčbu retardovaným verapamilem s léčbou atenololem nebo hydrochlorothiazidem.

Nedávná studie Metokiho a spol.⁽²³⁾ však zjistila, že prudký ranní vzestup TK je prediktorem jen hemoragických cévních mozkových příhod. Výskyt ischemických cévních mozkových příhod na velikosti ranního vzestupu TK nezávisel, ale byl určován především menším poklesem TK v noci nebo jeho chyběním „non-dipping“, resp. zvýšením TK v noci – „reverse dipping“.⁽²³⁾

Studie izolované systolické hypertenze SYST-EUR našla také snížení výskytu demence v léčené skupině, a to jak demence senilní, tak demence způsobené Alzheimerovou chorobou.^(24,25) Nálezy však byly zjištěny v menší podskupině souboru, k řešení této otázky je třeba dalších studií.

Beta-blokátory a inhibitory ACE jsou léky volby u všech starších hypertoniků po infarktu myokardu, protože vykazují kardioprotektivní účinek.

V léčbě nemocných s chronickým srdečním selháním je kromě diuretik indikována léčba inhibitory ACE a beta-blokátory (několika studiemi bylo prokázáno snížení celkové mortality u nemocných se srdečním selháním léčených beta-blokátory – studie CIBIS II⁽²⁶⁾ pro bisoprolol, studie MERIT-HF⁽²⁷⁾ pro retardovaný metoprolol sukcinát, studie COPERNICUS⁽²⁸⁾ pro carvedilol a studie SENIORS⁽²⁹⁾ pro

Tabulka 3 Studie CONVINCENCE⁽²²⁾ výskyt kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních komplikací včetně kardiovaskulárních úmrtí v průběhu 24 hodin

Časové období	Verapamil	Atenolol/HCTZ
24:00–6:00	48	58
6:00–12:00	99	88
12:00–18:00	61	69
19:00–24:00	69	58

nebolol u starších osob). V léčbě chronického srdečního selhání se proto používají uvedené čtyři beta-blokátory.

Důležitým nálezem je skutečnost, že beta-blokátory jsou v prevenci cévních mozkových příhod méně účinné než ostatní antihypertenziva. Snižují totiž centrální arteriální tlak méně než ostatní antihypertenziva, jak to ukázala studie CAFE.⁽³⁰⁾ Proto dáváme u starších nemocných, bez ICHS a bez srdečního selhání, přednost blokátorům kalciových kanálů nebo nízkým dávkám diuretik nebo látkám blokujícím systém renin-angiotensin-aldosteron (inhibitory ACE, blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II).

Cílové hodnoty

Léčbou se snažíme nejen snížit krevní tlak, ale dosáhnout normalizace krevního tlaku, tj. jeho snížení na < 140 mm Hg. U nemocných s výraznou systolickou hypertenzí je někdy nutné nejdříve dosáhnout cíle „interim“, tj. systolického tlaku 150 mm Hg.

Přitom cílem není jen snížení krevního tlaku, ale také zpomalení rozvoje, popř. regrese orgánových projevů a ovlivnění dalšího průběhu vaskulárních komplikací hypertenze.

Doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi a Evropské kardiologické společnosti uvádějí za cílové hodnoty léčby hypertenze, včetně izolované systolické hypertenze, hodnoty < 140/90 mm Hg a u diabetiků, pacientů s kardiovaskulárním nebo renálním onemocněním (stav po infarktu myokardu, stav po cévní mozkové příhodě a renální dysfunkce) hodnoty ≤ 130/80 mm Hg, i když to může být obtížné.⁽³¹⁾

Je otázkou, zda tato doporučení odpovídají poznatkům medicíny opírající se o důkazy. Všechny studie léčby izolované systolické hypertenze měly totiž výchozí systolický tlak ≥ 160 mm Hg. Neexistují bohužel studie léčby izolované systolické hypertenze, v nichž by výchozí systolický tlak činil 140–159 mm Hg.⁽³¹⁾

Údaje podporující cílové hodnoty evropských směrnic léčby hypertenze lze nalézt především v observační rozsáhlé studii Prospective Studies Collaborators⁽³²⁾ a v některých randomizovaných studiích.^(32–34)

Rozsáhlá retrospektivní observační analýza studie Prospective Studies Collaborators⁽³²⁾ se opírá o údaje 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.⁽³²⁾ Např. 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 úmrtností na cévní mozkové příhody a také dvojnásobným zvýšením úmrtí na ICHS a jiné vaskulární choroby.⁽³²⁾ Naopak snížení systolického krevního tlaku o 10 mm Hg nebo diastolického tlaku o 5 mm Hg by mělo dlouhodobě

snížit ve středním věku riziko úmrtí na cévní mozkovou příhodu o 40 % a riziko úmrtí na koronární příhodu o 30 %. Autoři studie Prospective Studies Collaborators⁽³²⁾ také zdůrazňují, že vztah krevního tlaku k riziku je kontinuální bez jakékoli hranice a platí i pro věk 70 nebo 80 let. Bohužel se ale jedná o retrospektivní observační studii, byť provedenou na obrovském souboru osob.

Ve studii Prospective Studies Collaborators však autoři⁽³²⁾ neprovedli korekci diastolického tlaku na současný systolický tlak.

Z randomizovaných studií uvedu jen některé. V randomizované, dvojité slepé studii PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study)⁽³³⁾ 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 hypertenici (46 %) i normotenici (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 % ($p < 0,0001$).

Výskyt recidiv cévních mozkových příhod v některých podskupinách nemocných ukazuje tabulka 4.

Z tabulky 4 je vidět, že aktivní léčba zabránila ve studii PROGRESS recidivám jak u hyperteniků, tak u nemocných bez hypertenze. Snížení krevního tlaku ve studii PROGRESS vedlo také ke snížení relativního rizika nefatálního infarktu myokardu o 38 %. I výskyt srdečního selhání byl léčbou významně snížen o 26 %.

Další analýza studie PROGRESS⁽³⁴⁾ ukazuje pokles relativního rizika ve skupině s výchozím tlakem 120–139 mm Hg ve srovnání se skupinami s výchozím TK 140–159 mm Hg a tlakem ≥ 160 mm Hg (-14 %, -31 % a -39 %).

Doporučení cílových hodnot TK se opírají o další studie. Ve studiích léčby ICHS inhibitory ACE HOPE⁽³⁵⁾ a EURO-PA⁽³⁶⁾ neměla většina pacientů hypertenzi. Ve studii EURO-PA mělo hypertenzi jen 27 % souboru. Výchozí TK ve studii EUROPA činil 137/82 mm Hg. Přestože většina pacientů neměla hypertenzi, inhibitory ACE snížily počty infarktů myokardu o 20 %. Rovněž výskyt všech cévních mozkových příhod byl ve studii HOPE snížen o 32 % ($p < 0,0002$).

Hlavním překvapujícím nálezem studie HOPE⁽³⁷⁾ byla skutečnost, že příznivý účinek byl pozorován i u nemocných s normálním výchozím TK. Studie prokázala význam sníže-

Tabulka 4 Výskyt recidiv cévních mozkových příhod ve studii PROGRESS podle anamnézy

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

ní krevního tlaku i u normotoniců 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. Údaje získané ze studií izolované systolické hypertenze jsou omezené. Proto zahrneme do naší analýzy vztahu systolického tlaku a jeho důsledků i studie léčby nejen systolické hypertenze, ale i systolicko-diastolické hypertenze.

Údaje poslední doby vykazují určité pochybnosti nad tezí „čím nižší krevní tlak, tím lepší důsledky“; Zanchetti a spol.⁽³¹⁾ provedli rozbor prospektivních studií léčby hypertenze a uzavírají na podkladě své analýzy: ... *doporučení o snížení krevního tlaku na < 140 mm Hg i u starších osob a na < 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 snížení kardiovaskulárních komplikací je větší při hodnotách systolického tlaku přibližně 140 mm Hg než při hodnotách systolického tlaku 130 mm Hg.*⁽³¹⁾

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,⁽³⁸⁾ ABCD-HT,⁽³⁹⁾ PROGRESS⁽³⁴⁾ a ADVANCE.⁽⁴⁰⁾

Studie ONTARGET, které se zúčastnilo 25 588 pacientů, umožnila analýzu vztahu systolického tlaku při léčbě hypertenze a prognózy.⁽⁴¹⁾ Výchozí systolický tlak ve studii ONTARGET se pohyboval v rozmezí 120,4–163,7 mm Hg. Výsledky studie ONTARGET rovněž zpochybnily nekritickou aplikaci „čím nižší tlak, tím lépe“. Pro cévní mozkové příhody je teze „čím nižší je tlak, tím lépe“ správná. Ale takový vztah neplatí pro infarkty myokardu, pro chronické srdeční selhání ani pro kardiovaskulární mortalitu. Byla zjištěna J křivka pro systolický tlak a tyto komplikace s vrcholem kolem 130 mm Hg. J křivka systolického tlaku pro kardiovaskulární mortalitu má bod obratu (nadír) 130 mm Hg, pro infarkty myokardu 126 mm Hg. Snížení systolického tlaku pod uvedené hodnoty bylo spojeno se stoupající kardiovaskulární mortalitou (a i celkovou mortalitou); důsledkem patrně snížené koronární a renální perfuze v přítomnosti skrytých arteriálních stenóz.⁽⁴¹⁾

Zjištěná J křivka vztahu 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⁽⁴¹⁾ prokazuje, že příznivé ovlivnění sledovaného ukazatele studie ONTARGET při snížení systolického tlaku < 130 mm Hg je způsobeno hlavně snížením cévních mozkových příhod, avšak infarkty myokardu neklesají a kardiovaskulární mortalita se buď nemění, nebo dokonce stoupá. Naléhavě potřebné

jsou další studie, zaměřené na pacienty s vysokým rizikem, které by se zabývaly otázkou snížení krevního tlaku z výchozích hodnot 130–150 mm Hg.

Dosažení cílových hodnot systolického TK je obtížnější než 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 deseti letech vycházely již ze současné definice systolicko-diastolické hypertenze $\geq 140/90$ mm Hg. Zatímco cílových hodnot diastolického tlaku < 90 mm Hg bylo dosaženo zhruba u 90 % hypertoniců, cílových hodnot systolického tlaku < 140 mm Hg bylo dosaženo daleko méně často (většinou v 60 %), maximálně ve studii VALUE⁽⁴²⁾ nebo ACCOMPLISH⁽⁴³⁾ > 70 %.

Proto tvoří izolovaná systolická hypertenze hlavní podíl nekontrolované hypertenze v populaci. Podle Franklina a spol.⁽⁷⁾ představuje izolovaná systolická hypertenze nejčastější typ nekontrolované hypertenze v USA (65 %).

Omezení doporučení

- › Příznivý dopad léčby hypertenze starších osob nelze zcela zevšeobecňovat.
- › Do velkých studií antihypertenzivní léčby starších osob byli zařazeni většinou nemocní bez dalších těžkých onemocnění – proto nelze zevšeobecňovat.
- › Zvláště u nemocných s jinými závažnými onemocněními zkracujícími životní prognózu, nebo výrazně omezujícími kvalitu života, musí lékař individuálně zvážit možný přínos antihypertenzní léčby.

Studie HYVET⁽⁴⁴⁾ prokázala, že léčba hypertenze přináší užitek i pacientům ≥ 80 let. V této studii se výchozí systolický krevní tlak (průměr čtyř měření ze dvou návštěv) pohyboval mezi 160–199 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 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 prokázala, že léčba hypertenze přináší prospěch i velmi starým pacientům; je třeba ale připustit, že pacienti v této studii byli s ohledem na svůj věk méně nemocní než pacienti běžné populace.

Existuje J křivka také pro diastolický tlak?

Již práce Cruickhanse⁽⁴⁵⁾ upozornila na možnost J křivky diastolického tlaku u ICHS. Vzhledem k tomu, že koronár-

ní tepny jsou perfundovány jen během diastoly, pak by se vliv J křivky měl nejspíš 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 ukazatelem 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 a spol.⁽⁴⁶⁾ Tito autoři provedli metaanalýzu dosavadních studií. Jejich studie neukázala vztah typu J křivky při léčbě hypertenze a cévních mozkových příhod, ale prokázala konsistentní vztah typu J křivky mezi diastolickým tlakem a výskytem srdečních komplikací.⁽⁴⁶⁾

Zvýšení koronární morbidita 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. Právě Staessen a spol.⁽⁴⁷⁾ 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.

Somes a spol.⁽⁴⁸⁾ analyzovali retrospektivně údaje studie SHEP. V jejich analýze byl nižší diastolický tlak provázen zvýšeným rizikem kardiovaskulárních chorob; a čím nižší byl dosažený diastolický tlak, tím větší bylo riziko kardiovaskulárních chorob. Relativní riziko se stalo významným při hodnotách diastolického tlaku < 70 mm Hg a zvýšilo se na dvojnásobek při hodnotách diastolického tlaku < 55 mm Hg. Výsledky této analýzy⁽⁴⁸⁾ ukazují, že starší pacienti léčení pro izolovanou systolickou hypertenzi s diastolickým tlakem < 70 mm Hg, a zvláště < 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 a spol.,⁽¹⁵⁾ 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 jakékoli úrovni systolického tlaku vykazuje nižší diastolický tlak vyšší úmrtnost,⁽¹⁵⁾ viz obrázek 2.

Franklin a spol.⁽⁴⁹⁾ upozorňovali na podkladě výsledků analýzy starší kohorty pacientů Framinghamské studie, že nemocní s tlakem 170/70 mm Hg mají dvojnásobné koronární riziko než pacienti s krevním tlakem 170/100 mm Hg.

Ne všechny údaje podporují existenci J křivky diastolického tlaku u pacientů s ICHS

Studie Cardiovascular Health Study⁽⁵⁰⁾ nenalezla u 5 888 osob ve věkové skupině ≥ 65 let žádné doklady pro vztah mezi diastolickým tlakem a kardiovaskulárním rizikem typu J křivky.

Také pacienti s chronickým srdečním selháním, vykazujícím často nízký diastolický tlak, nevykazují při léčbě inhibitory ACE enalapilem a diuretiky zvýšený výskyt koronárních komplikací, ale pravý opak.⁽⁴⁴⁾ Léčba enalapilem totiž měla ve studiích SOLVD naopak prospěšný vliv a snižovala výskyt koronárních komplikací.⁽⁵¹⁾

Boutitie a spol.⁽⁵²⁾ 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.⁽⁵²⁾ uzavřeli svou analýzu tím, že „špatný celkový zdravotní stav vedoucí k nízkému krevnímu tlaku a zvýšené riziko úmrtí těchto osob J křivku pravděpodobně vysvětluje“.

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),⁽⁵³⁾ která porovnávala účinek amlodipinu (do maximální dávky 10 mg), enalaprilu (do maximální dávky 20 mg) a placeba. Studie CAMELOT byla multicentrickou, dvojitě slepou studií, zahrnující 1 991 pacientů s ICHS; představuje první studii s použitím 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. Sledovaným 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 transitorní ischemickou ataku a nově zjištěnou ischemickou chorobu tepen dolních končetin.⁽⁵³⁾ Krevní tlak se zvýšil v placebové skupině o 0,7/0,6 mm Hg a poklesl ve skupině léčené amlodipinem a enalapilem (viz tabulku 5).

Významný pokles primárního kombinovaného ukazatele (RR 0,69, $p = 0,003$) byl způsoben významným snížením revaskularizací myokardu ve skupině léčené amlodipinem ve srovnání s placebem (RR 0,73, $p = 0,03$) a významným snížením hospitalizací pro anginu pectoris (RR 0,58, $p = 0,002$). Studie CAMELOT⁽⁵³⁾ nenalezla známky J křivky, přestože testovala snížení krevního tlaku u normotoniků a výchozí diastolický tlak činil pouze 78 mm Hg, takže během léčby se pohyboval < 75 mm Hg.

Studie CAMELOT obsahovala podstudii, která pomocí intravaskulárního ultrazvuku (IVUS) hodnotila progresi koronární aterosklerózy během dvouletého sledování.⁽⁵⁴⁾ Pacienti ve studii CAMELOT rozdělena do tří skupin podle

Tabulka 5 Změny krevního tlaku ve studii CAMELOT⁽⁵³⁾

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

průměrného krevního tlaku v průběhu studie: pacienti s normálním TK (průměr 114/71 mm Hg), pacienti s pre-hypertenzi [podle americké klasifikace hypertenze] (průměr 128/76 mm Hg) a pacienti s lehce zvýšeným TK (průměr 147/80 mm Hg), viz *tabulku 6*. Pacienti s lehce zvýšeným TK vykazovali progresi koronární aterosklerózy, pacienti s prehypertenzi nevykazovali podstatnější progresi a pacienti s normálním TK vykazovali známky regrese koronární aterosklerózy (zmenšení volumu ateromu o $4,6 \pm 2,6$ mm³). Změny byly statisticky významné ($p < 0,001$ analýzou kovariance a $p < 0,05$ pro porovnání jednotlivých párů).

Mnohorozměrová analýza prokázala za významné prediktory progresu koronární aterosklerózy systolický krevní 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).⁽⁵⁴⁾

Tyto výsledky studie CAMELOT^(53,54) naznačují, že u pacientů s ICHS je optimální krevní tlak podstatně nižší než jen lehce $< 140/90$ mm Hg. Tyto nálezy jsou také ve shodě s nálezy již zmíněné studie Prospective Studies Collaborators z roku 2002.⁽³²⁾

Studie CAMELOT tak přináší originální údaje ukazující, že snížení TK u pacientů s ICHS a normálním krevním tlakem může být prospěšné. Údaje však byly získány na relativně menším souboru pacientů.

Messerli a spol. však analyzovali údaje studie INVEST.⁽⁵⁵⁾ Studie INVEST⁽⁵⁶⁾ totiž obsahovala 22 576 pacientů s hypertenzí a ICHS. Porovnávala léčbu verapamilem \pm trandolaprilem s léčbou atenololem \pm diuretikem. Krevní tlak v této studii byl významně snížen a u 72 %, resp. 71 % pacientů v obou léčených skupinách došlo k poklesu tlaku na $< 140/90$ mm Hg. Primárním sledovaným ukazatelem studie byla kombinace úmrtí (z jakékoli příčiny) + nefatálních infarktů myokardu + cévních mozkových příhod. Sekundární sledované ukazatele tvořily: úmrtí z jakékoli příčiny, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozkové příhody. Riziko primárního ukazatele vykazovalo vztah mezi dosaženým systolickým tlakem, ale tento vztah se

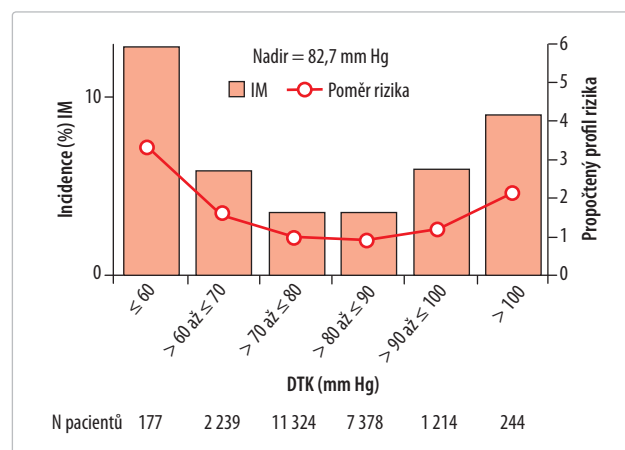
oploštil až vymizel v kategoriích systolického TK 110–129 mm Hg.

Riziko primárního ukazatele 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 (viz *obrázek 3*). Pro riziko fatální a nefatální cévní mozkové příhody byl vztah typu J křivky jen naznačen.⁽⁵⁵⁾

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 vyšší, a u pacientů s diastolickým tlakem < 60 mm Hg dokonce třikrát vyšší.⁽⁵⁵⁾ 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 a spol.⁽⁵⁵⁾ uzavírají: výskyt primárního ukazatele i sekundárních parametrů studie INVEST závisel na hodnotách 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 ukazatele studie INVEST progresivně narůstal s nízkým diastolickým tlakem. Vztah diastolického tlaku typu J křivky byl také nalezen pro celkovou mortalitu a daleko méně pro cévní mozkové příhody. Messerli a spol.⁽⁵⁵⁾ 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.

Editori 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



Obrázek 3 Úroveň diastolického tlaku a riziko fatálního a nefatálního infarktu myokardu podle Messerliho a spol.: Retrospektivní analýza studie INVEST

Uveřejněno v Cor Vasa: Widimský J. Hypertenze a ischemická choroba srdeční. Existuje J křivka pro diastolický tlak? Cor Vasa 2006;48:345–50.

Tabulka 6 Vztah krevního tlaku a progresu koronární aterosklerózy ve studii CAMELOT sledovaný IVUS⁽⁵⁴⁾

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

mezi úrovní krevního tlaku a výskytem komplikací. Tyto údaje však neprokázaly, že antihypertenzní léčba „příliš“ snižující diastolický tlak vede k nežádoucím účinkům.

Messerli a spol. však analyzovali také údaje studie VALUE.⁽⁵⁷⁾ Zjistili, že hodnoty diastolického tlaku < 70 mm Hg byly provázeny také zvýšeným výskytem primárního ukazatele studie VALUE. Obdobný trend byl pozorován pro mortalitu, všechny infarkty myokardu a srdeční selhání, ne však pro cévní mozkové příhody.

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 než u pacientů bez ICHS. Naproti tomu nezjistili J křivku diastolického tlaku pro cévní mozkové příhody bez ohledu na přítomnost nebo chybění ICHS.

Fagard a spol.⁽⁵⁸⁾ analyzovali diastolický tlak ve studii SYST-EUR a zjistili, že nízký diastolický tlak během léčby byl provázen zvýšeným rizikem kardiovaskulárních příhod, ale jen u pacientů s ICHS. Tyto nálezy také podporují hypotézu o tom, že systolickou hypertenzi lze rázně léčit u starších osob do doby, kdy diastolický tlak dosáhne hodnoty 55 mm Hg. U pacientů s ICHS však je vhodnější volit opatrnější přístup, diastolický tlak by neměl být < 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.

Zajímavé se zdají být i výsledky Chaudhryho a spol.⁽⁵⁹⁾ Tito autoři ukazují z údajů velkých studií, že thiazidová diuretika jsou účinnější ve snižování tlakové amplitudy než blokátory kalciových kanálů nebo inhibitory ACE (natož beta-blokátory); jinými slovy snižují daleko více systolický než diastolický tlak. Proto jsou thiazidová diuretika v malých dávkách indikována především u pacientů s izolovanou systolickou hypertenzí.

Obdobné výsledky získali Cushman a spol.⁽⁶⁰⁾ Tito autoři 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 než po captoprilu nebo atenololu; 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, a proto se tlaková amplituda zmenšuje při léčbě méně než při léčbě diuretiky. *Tabulka 7* ukazuje změny krevního tlaku ve studii izolované systolické hypertenze SHEP,⁽⁸⁾ která porovnávala léčbu chlorthalidonem s léčbou placebem.

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 jako nejpravděpodobnější výklad podle Kannela a spol.⁽⁶¹⁾ který upozorňuje na skutečnost, že zvýšené riziko se vysky-

Tabulka 7 Změny krevního tlaku ve studii izolované systolické hypertenze SHEP

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

tuje především u starších nemocných s izolovanou systolickou hypertenzí.

Bohužel neexistují prospektivní randomizované studie, které by zkoumaly vliv léčby hypertenze cílené na dosažení nízkých hodnot diastolického tlaku, tj. snížení na < 80, < 70 a < 60 mm Hg u pacientů s ICHS. Taková studie by byla ideální u pacientů s izolovanou systolickou hypertenzí a ICHS.

Domníváme se, že v současné situaci rozporných údajů o J křivce vztahu diastolického tlaku a koronárních příhod, je vhodné doporučení Kaplana z roku 2006.⁽⁵⁴⁾ U pacientů s izolovanou systolickou hypertenzí a ischemickou chorobou srdeční doporučuje opatrnost, pokud diastolický tlak při léčbě klesá na < 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.

Literatura

- Filipovský J. Arteriální hypertenze ve stáří. *Cor Vasa* 1998;40:291–8.
- Kannel WB, Wolf PA, McGee DL, et al. Systolic blood pressure, arterial rigidity and stroke. The Framingham study. *JAMA* 1981;245:1225–8.
- Williams B, Lindholm L, Sever P. Systolic pressure is all that matters. *Lancet* 2008;372: 2219–21.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group. National High Blood Pressure Education Program working group report on hypertension in the elderly. *Hypertension* 1994;23:275–85.
- 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;161:1183–92.
- Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Alderman MH. Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction. *Hypertension* 1994;23:395–401.
- 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;37:869–74.
- SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991;265:3255–64.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al, for the Systolic Hypertension-Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Morbidity and mortality in the placebo-controlled European Trial on Isolated Systolic Hypertension in the Elderly. *Lancet* 1997;360:757–64.
- Liu L, Wang JG, Gong I, Liu G, Staessen JA. Comparison of active treatment and placebo in older patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1823–9.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al, for the Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. Subgroup and per-protocol analysis of the randomized European Trial on Isolated Systolic Hypertension in the Elderly. *Arch Intern Med* 1998;158:1681–91.
- Mancia G, 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;25:1105–87.
- Widimský J. Léčba hypertenze starších osob – renaissance diuretik. *Remedia* 1994;4:109–11.

14. Widimský J. Nežádoucí účinky thiazidových diuretik a chlorthalidonu z pohledu 90. let. *Remedia* 1994;4:259–62.
15. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. Risks of untreated and treated isolated hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000;355:865–72.
16. Amery A, Birkenhäger W, Brixio P, et al. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly Trial. *Lancet* 1985;1:1349–54.
17. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *Br Med J* 1986;293:1145–52.
18. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, et al. Morbidity and mortality in the Swedish trial in Old Patients with Hypertension (STOP – Hypertension). *Lancet* 1991;338:1281–5.
19. MRC Working Party: Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *Br Med J* 1992;304:405–12.
20. Medical Research Council Working Party: MRC trial of treatment of mild hypertension in older adults: principal results. *Br Med J* 1985;291:97–104.
21. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, et al. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1997;278:212–6.
22. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, et al, for the CONVINCE Research Group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003;289:2073–82.
23. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, et al. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline. The Ohasama Study. *Hypertension* 2006;47:149–54.
24. Forette F, Seux M-L, Staessen JA, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment. New evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002;162:2046–52.
25. Forette F, Seux ML, Thijs L, Staessen JA. Antihypertensive treatment and prevention of dementia in older patients with isolated systolic hypertension: The Syst-Eur results. *J Hypertens* 1998;16 (Suppl 2):22.
26. CIBIS Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II). *Lancet* 1999;353:9–13.
27. The International Steering Committee. The Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001–7.
28. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al, for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651–8.
29. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomised trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215–25.
30. Williams B, Lacy PS, Tom SM, et al, for the CAFE Steering Committee and Writing Committee. The CAFE Investigators, for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Investigators. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes. *Circulation* 2006;113:1213–25.
31. Zanchetti A, Grossi G, Lancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens* 2009;27:923–34.
32. 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.
33. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033–41.
34. Arima H, Chalmers J, Woodward M, et al, for the PROGRESS Collaborative Group. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens* 2006;24:1201–8.
35. 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;342:145–53.
36. The 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;362:782–8.
37. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, et al, on behalf of the HOPE Investigators. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *Br Med J* 2002;324:699–702.
38. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in MI-CROHOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253–9.
39. 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.
40. 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;370:829–40.
41. Sleight P, Redon J, Verdecchia P, et al, on behalf of the 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;27:1360–9.
42. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al, for the 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;363:2022–31.
43. Jamerson K, Weber RA, Bakris GK, et al, for the ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High Risk Patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417–28.
44. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al, for the HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887–98.
45. Cruickshank JM, Thorp JM, Zacharias FJ. Benefits and possible harm of lowering high blood pressure. *Lancet* 1987;1:581–4.
46. Farnett L, Mulrow CD, Linn WD, et al. The J-curve phenomenon and the treatment of hypertension. *JAMA* 1991;265:489–95.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Yusuf S, Pepine CJ, Garces C, et al. Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fractions. *Lancet* 1992;340:1173–8.
52. 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.
53. Nissen SE, Tuscus 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;292:2217–26.
54. Spahi 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;48:833–8.
55. 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.
56. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff BM, et al, for the 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;290:2805–16.
57. 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.
58. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, et al. On-treatment diastolic blood pressure and prognosis in systolic hypertension. *Arch Intern Med* 2007;167:1884–91.
59. Chaudhry SI, Kromholz HM, Foody JM. Systolic hypertension in older persons. *JAMA* 2004;292:1074–80.
60. 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.
61. 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.
62. Kaplan NM, Kaplan's Clinical Hypertension. 9th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006:518.

Došlo do redakce 26. 6. 2009

Přijato k tiskání 14. 7. 2009