Jaké jsou optimální hodnoty systolického tlaku u diabetiků? Studie ACCORD Blood Pressure dokončena

Jiří Widimský

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

Widimský J. **Jaké jsou optimální hodnoty systolického tlaku u diabetiků? Studie ACCORD Blood Pressure dokončena.** *Cor Vasa* 2010;52:700–705.

Přítomnost hypertenze výrazně zhoršuje kardiovaskulární riziko pacientů s diabetes mellitus 2. typu. Evropské doporučené postupy pro léčbu hypertenze z roku 2007 uvádějí u hypertoniků s diabetem snížení systolického TK na hodnoty < 130 mm Hg. Toto doporučení se však neopírá o žádnou randomizovanou prospektivní studii. Pouze studie ADVANCE dosáhla ve skupině léčené fixní kombinací perindoprilu/indapamidu u diabetiků průměrných hodnot systolického TK 135/74 mm Hg.

Retrospektivní analýza studie ONTARGET ukázala J-křivku vztahu systolického TK a primárního cílového ukazatele studie (nefatální infarkty myokardu, nefatální cévní mozkové příhody a kardiovaskulární mortalita). J-křivka se ale nevztahovala na cévní mozkové příhody.

Studie ACCORD pak řešila otázku, zda snížení systolického TK na < 120 mm Hg povede k většímu poklesu kardiovaskulárních komplikací u diabetiků oproti snížení systolického TK jen na hodnoty < 140 mm Hg.

Snížení systolického krevního tlaku na < 120 mm Hg (průměr TK v průběhu léčby 119,3/64,4 mm Hg) nevedlo k významnému snížení kombinovaného primárního cílového ukazatele studie (nefatální infarkty myokardu plus nefatální cévní mozkové příhody plus kardiovaskulární úmrtí) ani k poklesu kardiovaskulární nebo celkové mortality oproti standardní léčbě (průměr TK v průběhu léčby 133,5/70,5 mm Hg). Výskyt cévních mozkových příhod však významně poklesl ve skupině s cílovým systolickým tlakem < 120 mm Hg. Také známky renální dysfunkce byly příznivě ovlivněny ve skupině s intenzivní léčbou systolického tlaku.

Snížování systolického TK na hodnoty nižší než 130 mm Hg není tedy opodstatněno u všech pacientů s diabetes mellitus 2. typu z hlediska celkové i kardiovaskulární mortality. U pacientů s vysokým rizikem cévní mozkové příhody, tj. především u starších pacientů a u osob po prodělané cévní mozkové příhodě, je vhodné snížit systolický TK na < 130 mm Hg.

Doplněk evropských doporučených postupů pro léčbu hypertenze, uveřejněný v roce 2009, jako kdyby tušil výsledky studie ACCORD BP, doporučil za cílové hodnoty systolického TK u diabetiků 130–139 mm Hg, odpovídající výsledkům studie ADVANCE. Výsledky prospektivní studie ACCORD BP byly podpořeny retrospektivní analýzou diabetiků ze studie INVEST, zahrnujících hypertoniky s ICHS a diabetem 2. typu.

Klíčová slova: Cílový systolický TK – Diabetes mellitus 2. typu – Intenzivní vs. standardní léčba hypertenze při diabetu

Widimský J. **What are the optimal values of systolic blood pressure in patients with diabetes? The ACCORD Blood Pressure study completed.** *Cor Vasa* 2010;52:700–705.

The presence of hypertension dramatically increases the cardiovascular risk of patients with type-2 diabetes mellitus. The 2007 European guidelines for the management of arterial hypertension recommend to decrease systolic blood pressure (BP) to < 130 mmHg in hypertensive patients with diabetes. However, this recommendation is not based on data obtained from a randomized prospective study. Mean systolic BP levels of 135/74 mmHg were only reported in a group of patients with diabetes treated with a fixed perindopril/indapamid combination in the ADVANCE study.

A retrospective analysis of ONTARGET showed a J-curve relation between systolic BP and the primary endpoint (nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, and cardiovascular mortality). However, no J-curve phenomenon was seen with stroke.

The ACCORD study sought to determine whether a decrease in systolic BP to < 120 mmHg would result in a greater reduction in the incidence of cardiovascular complications compared with a decrease in systolic BP to < 140 mmHg.

A decrease in systolic BP to < 120 mmHg (mean BP during therapy 119.3/64.4 mmHg) did not result in a significant decrease in the composite primary endpoint (nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, and cardiovascular mortality) or a decrease in cardiovascular or total mortality compared with standard therapy (mean BP during therapy 133.5/70.5 mmHg). However, there was a significant decrease in the incidence of stroke in the group with target systolic BP < 120 mmHg. Signs of renal dysfunction were also favourably affected in the group achieving intensive systolic BP control.

Hence, there is no rationale for decreasing systolic BP < 130 mmHg in all patients with type-2 diabetes mellitus in terms of total and cardiovascular mortality. In patients at high risk for stroke, i.e., primarily in the elderly patients and in individuals after a stroke, it is advisable to decrease systolic BP to < 130 mmHg.

The 2009 Reappraisal of the European guidelines on hypertension management, as if foreseeing the results of the ACCORD Blood Pressure study, BP, recommended target systolic BP levels of 130–139 mmHg for patients with diabetes, consistent with results of the ADVANCE study. Results of the prospective ACCORD Blood Pressure study were supported by retrospective analysis of data of patients with diabetes in the INVEST study involving hypertensives with coronary heart disease and type-2 diabetes.

Key words: Target systolic BP – Type-2 diabetes mellitus – Intensive vs. standard management of hypertension in diabetes

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

Systolický tlak má významnější prognostickou hodnotu než diastolický tlak. Po více než 30 let se doporučení pro léčbu hypertenze opírala o diastolický tlak. Řada studií však ukázala, že systolický tlak je u padesátiletých a starších osob lepším prediktorem kardiovaskulárních komplikací (ICHs, srdečního selhání, cévních mozkových příhod) a terminálního selhání ledvin, jakož i celkové mortality než diastolický tlak.^{1–3}

Diastolický tlak je určován především výší periferního cévního odporu, a proto se naprostá většina studií léčby hypertenze dříve primárně opírala o snížení diastolického tlaku – určovaného vasokonstrikcí a remodelací drobných tepének. Výše systolického tlaku je určována stavem pružnosti, výší elastického odporu hlavních tepen. Dlouho se považovalo za přirozené, že systolický tlak stoupá s věkem paralelně s rozvojem aterosklerózy a že jeho výše je léčebně neovlivnitelná. Diastolický tlak naproti tomu stoupá jen do 50 let a poté klesá.

Rozeznáváme systolicko-diastolickou hypertenzi, izolovanou diastolickou hypertenzi a izolovanou systolickou hypertenzi. Zatímco v mládí a středním věku se vyskytují všechny tři typy hypertenze, od 50 let věku stoupá výskyt izolované systolické hypertenze, která posléze tvoří naprostou většinu hypertenze u starších osob.¹

Význam systolické hypertenze stoupá také proto, že od 50 let stoupá také výrazně kardiovaskulární riziko. 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.²

Jelikož více než 75 % hyperteniků je starších 50 let, je hlavní zátěž ve věkové skupině nad 50 let a zejména nad 60 let tvořena převážně systolickou hypertenzí.

Studie UKPDS 38 (UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes)⁴ porovnála intenzivní léčbu hypertenze při diabetes mellitus 2. typu s méně intenzivní léčbou u 1 148 pacientů. Počáteční TK celého souboru byl 160/94 mm Hg. Intenzivní léčba hypertenze vedla k průměrnému TK 144/82 mm Hg, méně intenzivně léčená skupina diabetiků s hypertenzí vykazovala průměrný TK 154/87 mm Hg. Rozdíl v průměrných tlacích činil jen 10/5 mm Hg. Přesto vedla intenzivní léčba hypertenze k celé řadě příznivých účinků.

Tabulka 1 ukazuje procentuální snížení hlavních sledovaných parametrů ve studii UKPDS 38.⁴

Jak ukazuje *tabulka 1*, intenzivní léčba hypertenze vedla k výraznému a významnému poklesu výskytu cévních moz-

kových příhod o 44 % a srdečního selhání o 56 %. Naproti tomu pokles výskytu infarktů myokardu nebyl v intenzivně léčené skupině statisticky významný. Nižší byl také výskyt retinopatie ve skupině intenzivně léčené o 34 % ($p = 0,038$) a menší zhoršení visu o 47 % ($p = 0,0036$).⁴

Tyto výsledky ukázaly, že intenzivní léčba hypertenze při diabetu vedla k výraznému poklesu makrovaskulárních i mikrovaskulárních komplikací, přestože rozdíl dosažených hodnot krevního tlaku mezi oběma skupinami činil pouze 10/5 mm Hg. Příznivý dopad snížení TK na výskyt makrovaskulárních a mikrovaskulárních komplikací diabetu byl v této studii větší než snaha o zlepšení diabetu.

Dalším zajímavým nálezem této studie bylo zjištění, že inhibitor ACE captopril nebyl v této studii účinnější nežli beta-blokátor atenolol. Látky blokující renin-angiotensin-aldosteronový systém mají v léčbě hypertenze přednost ze dvou důvodů: mají vyjádřený nefroprotektivní vliv a brání vzniku diabetické nefropatie účinněji než ostatní antihypertenziva. Nově vzniklý diabetes je pozorován podstatně méně často při dlouhodobé léčbě těmito látkami než při léčbě diuretiky nebo beta-blokátory.⁵

Dosavadní evropské doporučené postupy pro léčbu arteriální hypertenze z roku 2007⁶ doporučují zahájení antihypertenzní léčby méně rychle nebo rychleji u všech pacientů, jejichž systolický tlak je ≥ 140 mm Hg nebo diastolický tlak ≥ 90 mm Hg. Cílem je snížení krevního tlaku pod hodnoty 140/90 mm Hg. U pacientů s diabetem nebo anamnézou kardiovaskulárního nebo renálního onemocnění doporučily evropské guidelines pro léčbu hypertenze z roku 2007 zahájení farmakoterapie, pokud se systolický tlak pohybuje v rozmezí 130–139 mm Hg nebo diastolický tlak v rozmezí 85–89 mm Hg.⁶ Cílové hodnoty krevního tlaku byly těmito doporučeními stanoveny na hodnoty < 130/80 mm Hg.

Ale již tyto evropské guidelines z roku 2007⁶ doprovázely toto doporučení informací, že zejména pro doporučení

Tabulka 1 Výsledky studie UKPDS 38. Snížení sledovaných parametrů vyvolané intenzivní léčbou hypertenze při diabetu

Úmrtí způsobená diabetem	–24 %	$p = 0,019$
Infarkty myokardu	–21 %	$p = 0,13$
Cévní mozkové příhody	–44 %	$p = 0,013$
Jakékoli komplikace diabetiků	–24 %	$p = 0,0046$
Mikrovaskulární komplikace	–37 %	$p = 0,0092$
Srdeční selhání	–56 %	$p = 0,0043$

cílových hodnot krevního tlaku u diabetiků chybějí data z prospektivních randomizovaných studií.

Cílem studie ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation Trial, 2007)⁷ bylo zjistit účinek snížení krevního tlaku a intenzivní kontroly diabetu u pacientů s diabetes mellitus 2. typu. Studie ADVANCE⁷ měla dvě větve, z nichž první sledující snižování krevního tlaku byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie, zatímco druhá sledující zlepšenou kontrolu glykemie byla prospektivní, randomizovaná, otevřená studie se zaslepeným hodnocením cílových ukazatelů (typ PROBE). Výchozí krevní tlak celého souboru pacientů ve studii ADVANCE⁷ byl na počátku studie 145/81 mm Hg, tedy obdobný jako krevní tlak v intenzivně léčené skupině studie UKPDS 38.⁴

Snížení krevního tlaku se opíralo o fixní kombinaci inhibitoru ACE perindoprilu a diuretika indapamidu v počáteční dávce 2,0 mg/0,625 mg denně, která se zvýšila po třech měsících na dávku 4,0 mg perindoprilu + 1,25 mg indapamidu denně v porovnání s placebem. Tato fixní kombinace byla přidána ke stávající antihypertenzní léčbě.

Primárním cílovým ukazatelem studie ADVANCE bylo snížení kombinace makrovaskulárních (nefatální cévní mozková příhoda, nefatální infarkt myokardu nebo kardiovaskulární úmrtí) a mikrovaskulárních komplikací (nově vzniklá nebo zhoršující se nefropatie nebo mikrovaskulární oční onemocnění). Celkem 12 878 pacientů vstoupilo do úvodní šestitýdenní fáze a 11 140 pacientů bylo randomizováno.

Zhruba 75 % souboru bylo ve studii ADVANCE⁷ již na počátku studie léčeno antihypertenzivy, 35 % hypolipidemiky a 47 % protidietskou léčbou. Léčba antihypertenzivy byla ponechána a k léčbě byla přidána v aktivní skupině fixní kombinace perindoprilu a indapamidu a v kontrolní skupině placebo. Studie ADVANCE⁷ trvala po dobu 4,3 roku. V průběhu studie snížila aktivní léčba krevní tlak oproti placebo o 5,6/2,2 mm Hg.

Průměrný TK během sledování ve studii ADVANCE činil 140,0/76,6 mm Hg v placebové skupině a 135/74 mm Hg ve skupině s přidanou fixní kombinací perindoprilu a indapamidu. Systolický TK byl tedy během léčby o 10 mm Hg nižší, než byl počáteční systolický TK. Hlavní výsledky studie ADVANCE ukazuje tabulka 2.

Primární kombinovaný cílový ukazatel (větší makrovaskulární a mikrovaskulární příhody) byl léčbou významně snížen o 9 %. Výskyt makrovaskulárních nebo mikrovaskulárních příhod samotných vykazoval rovněž pokles, který však nebyl statisticky významný. Ze sekundárních cílových ukazatelů bylo významné především snížení celkové mortality o 14 %. Také kardiovaskulární mortalita významně poklesla o 18 % vlivem fixní kombinace perindoprilu a indapamidu. Výskyt všech koronárních příhod byl významně snížen o 14 %. Cerebrovaskulární mortalita a morbidita zůstaly neovlivněny.

Pokud jde o vliv snížení krevního tlaku v normálním rozmezí, existuje u diabetiků pouze jedna studie, která zkoumala vliv snížení systolického TK u normotenzních

Tabulka 2 Hlavní výsledky studie ADVANCE.⁷ Snížení sledovaných parametrů vyvolané přidáním fixní kombinace perindoprilu a indapamidu ke stávající léčbě

Větší makrovaskulární nebo mikrovaskulární příhody	–9 %	$p = 0,04$
Makrovaskulární příhody	–8 %	$p = 0,16$
Mikrovaskulární příhody	–9 %	$p = 0,16$
Celková mortalita	–14 %	$p = 0,03$
Kardiovaskulární mortalita	–18 %	$p = 0,03$
Všechny koronární příhody	–14 %	$p = 0,02$
Nově vzniklá mikroalbuminurie	–21 %	$p < 0,0001$

diabetiků – studie ABCD.⁸ Tato studie však obsahovala jen 480 pacientů a nedovolovala hodnotit dopad snížení normálního krevního tlaku na kardiovaskulární příhody. Navíc definice normotenze v této studii se opírala jen o diastolický TK, který činil 80–89 mm Hg, zatímco průměrný systolický TK činil 137 mm Hg, přičemž zařazovací kritéria dovoluovala zařadit do studie i pacienty se systolickým TK do 160 mm Hg.

Důležitější jsou dvě velké studie – MICRO-HOPE⁹ a ADVANCE.⁷ Ve studii MICRO-HOPE⁹ nemělo 44 % pacientů hypertenzi a účinek ramiprilu údajně nezávisel na přítomnosti hypertenze, ale relativní rizika nebyla pro normotoniky a hypertoniky udána. Studie ADVANCE⁷ zahrnovala 11 140 pacientů s diabetem, s hypertenzí i bez ní, ale normotonici představovali jen šestinu souboru. Snížení relativního rizika bylo u normotoniků obdobné jako u hypertoniků, snížení relativního rizika však nebylo u normotoniků významné.⁷

Data z poslední doby vzbuzují určité pochybnosti nad tezí „čím nižší krevní tlak, tím lepší důsledky“.^{10,11} Zanchetti a spol. 2009¹⁰ provedli rozbor prospektivních studií léčby hypertenze a uzavírají na podkladě své analýzy, že **doporučení o snížení krevního tlaku na hodnoty nižší než 130 mm Hg u diabetiků nebo pacientů s kardiovaskulárními či ledvinovými nemocemi postrádá přesvědčivé důkazy z prospektivních randomizovaných studií.**

Zanchetti a spol.¹⁰ analyzovali vliv snížení krevního tlaku u diabetiků na vznik kardiovaskulárních komplikací. Z jejich analýzy vyplývá, že dopad na snížení kardiovaskulárních komplikací je větší při hodnotách systolického tlaku kolem 140 mm Hg než při hodnotách systolického tlaku kolem 130 mm Hg.¹⁰

Sleight a spol. 2009¹¹ v retrospektivní analýze velké studie ONTARGET porovnávající telmisartan s ramipilem a jejich kombinací zjistili J-křivku pro systolický tlak a pro primární sledovaný ukazatel studie (nefatální infarkty, nefatální cévní mozkové příhody a kardiovaskulární úmrtí) (obrázek 1), dále pro kardiovaskulární mortalitu s bodem obratu (nadir) J-křivky 130 mm Hg a pro infarkty myokardu s bodem obratu (nadir) J-křivky 126 mm Hg. Snížení systolického tlaku na hodnoty nižší než uvedené bylo spojeno se stoupající kardiovaskulární mortalitou (a i celkovou mortalitou) v důsledku patrně snížené koro-

Obrázek 1 Retrospektivní analýza studie ONTARGET ukazující vztah typu J-křivky mezi systolickým TK a primárním cílovým ukazatelem studie¹¹

nární a renální perfuze v přítomnosti skrytých arteriálních stenóz.¹¹ Naproti tomu J-křivka nebyla patrná pro cévní mozkové příhody.

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

S napětím proto byly očekávány výsledky studie ACCORD BP.¹² Tato nedávno dokončená studie totiž porovnála snížení systolického TK < 140 mm Hg se snížením systolického TK < 120 mm Hg u diabetiků.

Studie ACCORD byla randomizovanou, nezaslepenou studií provedenou v 77 centrech v USA a Kanadě. Studie zahrnovala 10 251 pacientů s diabetes mellitus 2. typu. Všichni účastníci byli randomizováni buď k intenzivní, nebo ke standardní glykemické kontrole (glykemická část studie ACCORD) (obrázek 2). Cílem intenzivní kontroly glykemie bylo dosažení glykovaného hemoglobinu < 6 %, cílem standardní kontroly glykemie bylo dosažení glykovaného hemoglobinu 7,0–7,9 % (obrázek 2).

Navíc bylo 5 518 pacientů studie ACCORD randomizováno podle 2×2 faktoriálního plánu na lipidovou část studie,

STUDIE ACCORD					
Dvojitý 2×2 faktoriální plán					
	sTK		Lipidy		
	Intenzivní (sTK < 120)	Standard (sTK < 140)	Statin + fenofibrát	Statin + placebo	
Intenzivní glykemie (HbA _{1c} < 6 %)	1 178	1 193	1 383	1 374	5 128*
Standardní glykemie (HbA _{1c} 7–7,9 %)	1 184	1 178	1 370	1 391	5 123*
	2 362*	2 371*	2 753*	2 765*	10 251

* Primární analýzy porovnávají účinky označené hvězdičkami.

Obrázek 2 Plán studie ACCORD

ve které byla porovnána léčba simvastatinem + fenofibrátem oproti léčbě simvastatinem + placebem.

Rovněž bylo randomizováno 4 733 pacientů ve 2×2 faktoriálním plánu k intenzivní a standardní léčbě hypertenze – část studie ACCORD BP. Cílem intenzivní léčby hypertenze bylo snížení systolického tlaku < 120 mm Hg a cílem standardní léčby hypertenze bylo snížení systolického tlaku na hodnoty < 140 mm Hg. V léčbě byla užívána všechna dostupná antihypertenziva až v kombinacích 5 látek – cílem bylo dosažení uvedených hodnot systolického tlaku.

Primárním cílovým ukazatelem všech tří částí studie ACCORD byl první výskyt větších kardiovaskulárních příhod, mezi které patřily nefatální infarkty myokardu, nefatální cévní mozkové příhody a kardiovaskulární úmrtí.

Studie ACCORD trvala v průměru 4,7 roku. Po prvním roce poklesl průměrný systolický tlak na 119,3 mm Hg v intenzivně léčené skupině a na 133,5 mm Hg ve standardně léčené skupině. Průměrný rozdíl v systolickém tlaku mezi intenzivně a standardně léčenou skupinou činil 14,2 mm Hg (95% CI 13,7–14,7). Odpovídající průměrné hodnoty diastolického tlaku činily 64,4 mm Hg (95% CI 64,1–64,7) v intenzivně léčené skupině a 70,5 mm Hg (95% CI 70,2–70,8) ve standardně léčené skupině. Průměrný rozdíl v hodnotách diastolického tlaku činil 6,1 mm Hg (95% CI 5,7–6,5). Obrázek 3 ukazuje hodnoty systolického TK v průběhu studie ACCORD BP.

Průměrný počet antihypertenziv činil v intenzivně léčené skupině po prvním roce 3,4 v intenzivně léčené skupině oproti 2,1 antihypertenziva ve standardně léčené skupině.

Tabulka 3 ukazuje výsledky studie ACCORD BP.

Jak ukazuje tabulka 3, výskyt primárního cílového ukazatele se významně nelišil mezi oběma léčenými skupinami. Z plánovaných sekundárních cílových ukazatelů došlo ve studii ACCORD BP k významnému poklesu všech cévních mozkových příhod a také nefatálních cévních mozkových příhod. Jak je vidět z tabulky 3, výskyt cévních mozkových příhod byl výrazně nižší (3,7krát) než výskyt nefatálních infarktů myokardu. Výskyt nefatálních infarktů myokardu, jakož i v všech ostatních plánovaných sekundárních cílových ukazatelů se významně nelišil mezi intenzivně a standardně léčenou skupinou diabetiků. Ani

Obrázek 3 Systolický tlak v intenzivně a ve standardně léčené skupině během studie ACCORD BP¹²

Tabulka 3 Primární a sekundární cílové ukazatele studie ACCORD BP

Cíl	Intenzivní léčba n = 2 263 (příhody, n)	Intenzivní léčba n = 2 263 (%/rok)	Standardní léčba n = 2 371 (příhody, n)	Standardní léčba n = 2 371 (%/rok)	HR	p
Primární cílový ukazatel	208	1,87	237	2,09	0,88 (0,73–1,06)	0,20
Některé plánované sekundární cílové ukazatele						
■ Nefatální IM	126	1,13	146	1,28	0,87	0,25
■ Všechny CMP	36	0,32	62	0,53	0,59	0,01
■ Nefatální CMP	34	0,30	55	0,47	0,63	0,03
■ Všechna úmrtí	150	1,28	144	1,19	1,07	0,55
■ KV úmrtí	60	0,52	58	0,49	1,06	0,74
Primární cílový ukazatel + revaskularizace nebo nefatální srdeční selhání	521	5,10	551	5,31	0,95	0,40
Větší koronární příhody	253	2,31	270	2,41	0,94	0,50
Fatální nebo nefatální srdeční selhání	83	0,73	90	0,78	0,94	0,67

Příhody jsou vyjadřovány jako roční procento příhod v průběhu sledování.

Větší koronární příhody zahrnují fatální koronární příhody, nefatální IM a nestabilní anginu pectoris.

celková mortalita a kardiovaskulární mortalita se významně nelišily mezi oběma léčenými skupinami.

Výskyt nežádoucích účinků

Celkový výskyt závažných nežádoucích účinků byl nízký, ale významně větší v intenzivně léčené skupině (77 z 2 263 účastníků – 3,3 % oproti 30 z 2 371 účastníků – 1,3 %, $p < 0,001$ ve standardně léčené skupině). Bylo to způsobeno častějším výskytem hypotenze a hyperkalemie v intenzivně léčené skupině.

Změny ledvinové funkce ve studii ACCORD BP

Vypočtená glomerulární filtrace byla významně nižší v intenzivně léčené skupině a obdobně vypočtená glomerulární filtrace < 30 ml/min/1,73 m² tělesného povrchu se vyskytla častěji v intenzivně léčené skupině než ve standardně léčené skupině (99 vs. 52, $p < 0,001$). Výskyt makroalbuminurie byl však nižší v intenzivně léčené skupině (tabulka 4).

Hypertenze byla ve studii ACCORD relativně dobře kontrolována, což dobře demonstuje celkový počáteční průměr-

ný krevní tlak, který činil $139,2 \pm 15,8/76,0 \pm 10,4$ mm Hg. Lze to vysvětlit částečně tím, že 87 % pacientů bylo před zahájením studie ACCORD léčeno antihypertenzivy.

Interpretace výsledků studie ACCORD není jednoduchá. Vzhledem k faktoriálnímu plánu celkové studie ACCORD a zařazovacím i vylučovacím kritériím studie byla statistická síla studie zeslabena a počet příhod byl téměř o 50 % nižší oproti očekávání autorů.

Nelze vyloučit, že by větší studie nebo studie zahrnující rizikovější pacienty mohla ukázat významný příznivý účinek v primárním cílovém ukazateli.^{12,13}

Počet větších koronárních příhod byl podstatně vyšší než počet všech cévních mozkových příhod (253 vs. 36 ve skupině intenzivně léčené a 270 vs. 62 ve skupině standardně léčené).¹²

Hlavním závěrem studie ACCORD BP je, že snížení systolického krevního tlaku na hodnoty nižší než 120 mm Hg není namístě u pacientů s diabetes mellitus 2. typu z hlediska celkové i kardiovaskulární mortality.

Autoři dodatku evropských guidelines pro léčbu hypertenze¹⁴ jako kdyby předem tušili výsledek studie ACCORD BP, neboť doporučili u diabetiků nesnižovat systolický tlak na < 130 mm Hg a jako optimální hodnoty systolického tlaku doporučili hodnoty 130–139 mm Hg.

Nelze ale vyloučit, že hodnoty systolického TK < 130 mm Hg, ale > 120 mm Hg mohou vést k maximálnímu příznivému účinku, který mizí, pokud je TK dále snižován.

V roce 2010 byla také uveřejněna retrospektivní analýza studie INVEST, která zahrnuje pacienty s hypertenzí a ischemickou chorobou srdeční.¹⁵ Základní léčebnou strategií byl v jedné větvi studie verapamil SR, ve druhé atenolol. Dalším přidáním lékem byl trandolapril k verapamilu nebo hydrochlorothiazid k atenololu. Retrospektivní analýza studie INVEST zahrnovala 6 400 pacientů s diabetes mellitus 2. typu a ICHS. Výsledky byly stratifikovány do tří skupin: intenzivní kontrola znamenala systolický tlak < 130 mm Hg, obvyklá

Tabulka 4 Studie ACCORD BP. Změny renální funkce v obou léčených skupinách

	Intenzivní léčba	Standardní léčba	p
Vypočtená GFR, průměr (ml/min/1,73 m ²)	74,0	80,6	$< 0,0001$
Albumin/kreatinin v moči, medián (mg/g)	11,0	13,3	$< 0,0001$
Makroalbuminurie (%)	6,6	8,7	0,009
eGFR kdykoli < 30 ml/min/1,73 m ² (%)	4,2	2,2	$< 0,001$

Tabulka 5 Hlavní výsledky studie INVEST

Sledovaný parametr	Intenzivní kontrola (n = 2 255) sTK < 130 mm Hg Skupina 1	Obvyklá kontrola (n = 1 970) sTK 130–139 mm Hg Skupina 2	Nekontrolovaná (n = 2 175) sTK ≥ 140 mm Hg Skupina 3	p*
Úmrtí/IM/CMP	12,7 %	12,6 %	19,8 %	< 0,0001
Nefatální IM	1,3 %	1,7 %	3,1 %	0,008
Nefatální CMP	1,0 %	1,3 %	2,4 %	0,001
Celková mortalita	11,0 %	10,2 %	15,4 %	< 0,0001

* Porovnání skupina 2 vs. 3

Tabulka 6 Studie INVEST. Celková mortalita v % u pacientů s intenzivní kontrolou systolického TK a s obvyklou kontrolou systolického TK

Intenzivní kontrola sTK < 130 mm Hg Skupina A	Obvyklá kontrola sTK 130–139 mm Hg Skupina B	HR (95% CI)	p
11,0 %	10,2 %	1,20 (0,99–1,45)	0,06
Po zařazení extenze studie 3/2003–8/2008			
22,8 %	21,8 %	1,15 (1,01–1,32)	0,04

kontrola značila dosažení systolického tlaku 130–139 mm Hg a skupina se systolickým tlakem ≥ 140 mm Hg byla označena jako nekontrolovaná. Tabulka 5 ukazuje hlavní výsledky retrospektivní analýzy studie INVEST.¹⁵

Pacienti s nekontrolovaným systolickým TK vykazovali téměř o 50 % vyšší výskyt kombinovaného cílového ukazatele úmrtí/infarkty myokardu/cévní mozkové příhody v porovnání s obvyklou kontrolou. Významně vyšší byla i celková mortalita a výskyt nefatálních infarktů myokardu a nefatálních cévních mozkových příhod ve skupině s nekontrolovaným systolickým TK.

Další analýza hodnotila celkovou mortalitu ve skupině s intenzivní kontrolou systolického TK oproti skupině s obvyklou kontrolou systolického TK (tabulka 6).

Pacienti ve skupině s intenzivní kontrolou systolického TK vykazovali trend ke zvýšené celkové mortalitě. Tento rozdíl se stal mírně významným po zařazení pacientů z extenze studie provedené v době od března 2003 do srpna 2008. Výsledky této retrospektivní analýzy studie INVEST rovněž dokládají, že intenzivní kontrola systolického TK není provázána sníženým výskytem kardiovaskulárních komplikací, a celková mortalita je dokonce v této skupině významně vyšší.

Cílové hodnoty systolického TK u diabetiků se mají tedy pohybovat mezi 130–139 mm Hg a systolický tlak nebudeme snižovat pod 130 mm Hg s výjimkou nemocných s vysokým rizikem vzniku cévní mozkové příhody a nemocných po cévní mozkové příhodě, neboť studie PROGRESS¹⁶ prokázala snižování ischemických a hemoragických cévních mozkových příhod i při systolickém TK ≤ 120 mm Hg při léčbě perindopilem a indapamidem.

Literatura

- Williams B, Lindholm L, Sever P. Systolic pressure is all that matters. *Lancet* 2008;372:2219–2221.
- Psaty BM, Furberg CD, Kuller LH, et al. Association between blood pressure level and the risk of myocardial infarction, stroke, and total mortality. *Arch Intern Med* 2001;161:1183–1192.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group. National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on Hypertension in the Elderly. *Hypertension* 1994;23:275–285.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703–713.
- Elliot WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;369:201–207.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al; ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1105–1087.
- Patel A and ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829–840.
- Estácio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. 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.
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in MICROHOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253–259.
- Zanchetti A, Grossi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens* 2009;27:923–934.
- Sleight P, Redon J, Verdecchia P, et al; 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;27:1360–1369.
- The ACCORD Study Group. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575–1585.
- Nissen PM. ACCORD and Risk-Factor Control in Type-2 Diabetes. *N Engl J Med* 2010;362:1628–1630.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force documents. *J Hypertens* 2009;27:2121–2158.
- Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA* 2010;304:61–68.
- Arima H, Chalmers J, Woodward M, et al, for the PROGRESS Collaborative Group. Lower target blood pressure are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens* 2006;24:1201–1208.

Došlo do redakce 14. 9. 2010

Přijato 14. 9. 2010