

Krevní tlak – je méně vždy více?

Doc. MUDr. Věra Čertíková Chábová, Ph.D.

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Léčba hypertenze u pacientů s onemocněním ledvin nepochybně zlepšuje jejich prognózu. Nepanuje ovšem zcela shoda v tom, jaká má být cílová hodnota dosaženého tlaku. SPRINT byla po dlouhé době pozitivní randomizovaná studie, která prokázala účinky snížení systolického tlaku na hodnoty nižší než 120 mm Hg. Jiné studie, zejména ty, které využívají rozsáhlé medicínské databáze, tyto účinky neprokázaly a ukazují spíše křivku tvaru J, kde příliš nízký krevní tlak je spojen s vyšší mortalitou. Tento rozpor je v současné době natolik v centru pozornosti, že bude tématem zvláštní konference KDIGO, která se uskuteční v prosinci. Novým trendem je i posuzování nočního poklesu tlaku, jehož patologické hodnoty jsou stále více považovány za důležitou příčinu komplikací hypertenze.

KLÍČOVÁ SLOVA: hypertenze – studie SPRINT – studie HOPE-3 – non-dipping

Krevní tlak významně ovlivňuje prognózu onemocnění ledvin. Existuje o tom dostatek dat z experimentů, klinických intervenčních studií a v poslední době i z rozsáhlých klinických databází. I metodicky dobře zpracované studie však často poskytují výsledky, v jejichž interpretaci se neshodnou ani uznávaní odborníci. Naším úkolem je však podat doporučení konkrétnímu pacientovi a tato doporučení se mohou v čase i významně měnit. Obecná dostupnost leckdy nekvalitně interpretovaných informací na internetu situaci dále komplikuje. Spolupracující pacienti uvádí ve zmatek a nespolečným poskytuje jejich účelová selekce podklad pro „úpravu“ léčby podle jejich představ. Ani pro odborníky často není situace jednoznačná. Doporučení odborných společností sice berou v úvahu všechna dostupná data, ale nové studie je mohou velmi brzo zpochybnout.

Dosavadní doporučení

Guidelines Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) z roku 2012 doporučují u pacientů s diabetem i bez diabetu s chronickým onemocněním ledvin (CKD) snížit tlak na hodnotu nižší než 140/90 mm Hg, což se kryje s doporučeními pro populaci bez onemocnění ledvin a má sílu 1B, jde tedy o silné doporučení. U pacientů s albuminurií se doporučuje snížit tlak na hodnotu nižší než 130/80 mm Hg, ale se silou pouze 2D, tj. dostupné důkazy nejsou považovány za dostatečně silné. Hranice 130/80 mm Hg platí i pro pacienty po transplantaci led-

vin. Pro pacienty pokročilého věku není hranice (alespoň v těchto doporučeních) stanovena vůbec a doporučuje se vzít v úvahu věk, přidružená onemocnění a další léky a pečlivě monitorovat nežádoucí účinky léčby, přičemž tomuto doporučení není přiřazen stupeň spolehlivosti. Obecné guidelines pro léčbu hypertenze pro tuto věkovou kategorii doporučují rozmezí 130–150 mm Hg systolického tlaku. Od roku 2012 byly publikovány další studie, které vnímání této hranice narušily, proto se ve dnech 7.–10. září 2017 konala konference KDIGO, která se tomuto tématu věnovala (<http://kdigo.org/conferences/>). Webové stránky pro guidelines zatím odkazují na výsledky studie SPRINT.

Zdroje nových informací

Základním zdrojem medicíny založené na důkazech jsou samozřejmě randomizované studie. Přelom znamenala studie SPRINT publikovaná v roce 2015. Prokázala, že u pacientů léčených s cílem snížit systolický krevní tlak k cílovým hodnotám nižším než 120 mm Hg je nižší riziko kardiovaskulárních příhod a úmrtí z jakýchkoliv příčin; tato studie bude ještě rozebrána dále. Dále se objevilo několik kohortových studií u různě definovaných populací pacientů, jejichž výsledky jsou protichůdné. Ani studie HOPE-3 a nová analýza velkého množství dat ze studie VALUE tyto povzbudivé výsledky nepotvrzují.

V současné době je možno čerpat i z rozsáhlých elektronických databází, ve kterých lze hodnotit velké množství jedinců bez jejich přímé účasti. Výhoda spočívá

zejména v tom, že jsou k dispozici informace i o těch nemocných, kteří by z nejrůznějších důvodů do randomizovaných studií nebyli zařazeni. To jsou na jedné straně pacienti s předpokládanou velmi krátkou dobou dožití a s mnoha přidruženými onemocněními, která by zkreslovala celkový výsledek. Na druhé straně může jít o jedince mladší nebo s podstatně nižším celkovým kardiovaskulárním rizikem. Zcela intuitivně lze očekávat, že u těchto skupin by se statisticky neprokázala účinnost jakékoliv intervence. U první skupiny proto, že již není v silách jakéhokoliv medicínského postupu zvrátit nepříznivou prognózu. U druhé skupiny by se pravděpodobně účinek nestačil projevit po omezenou dobu trvání studie. Nezodpovězenou otázkou ovšem zůstává, zda by se účinek léčby projevil po delší době. Není úplně vyloučeno, že značná část takových jedinců se nikdy nedostane do skupiny s vysokým rizikem, a jejich intenzivní léčba by tedy byla zbytečná, nebo dokonce nevýhodná, protože by je vystavila nežádoucím účinkům léčby. Použité databáze v tomto směru selektovány většinou nejsou, a jsou tedy nezastupitelným a relativně levným zdrojem informací. Nevýhodou databází je zejména fakt, že zadané údaje nejsou ověřovány tak, jak je to nutné u klinických studií, takže zejména příčiny úmrtí u starších osob mohou vykazovat podstatné zkreslení. Nikdy také není garantována úplnost informací a snadněji dojde k záměně příčiny a následku.

Jaké by měly být cílové hodnoty krevního tlaku?

Jak už bylo řečeno, poznatky z poslední doby se neshodují vždy s dosavadními doporučeními. Do studie SPRINT bylo zařazeno 9 361 hypertoniků starších 50 let se systolickým tlakem > 130 mm Hg a s vysokým kardiovaskulárním rizikem. Vyloučení byli zejména diabetici a pacienti s cévní mozkovou příhodou v anamnéze. Z nefrologického hlediska pacienti s chronickým onemocněním ledvin a glomerulární filtrací (GFR) $20\text{--}59$ ml/min/1,73 m² byli automaticky zařazeni do kategorie vysokého rizika a nemuseli mít žádný další prokazatelný rizikový faktor. Proteinurie vyšší než 1 g/24 h nebo glomerulonefritida předpokládající imunosupresivní léčbu však byly vylučovacími kritérii. Pacientů s CKD bylo celkem 2 648.¹

Pacienti byli randomizováni do skupiny s cílovou hodnotou systolického krevního tlaku < 120 mm Hg (intenzivní léčba) nebo < 140 mm Hg (standardní léčba). Primární složený sledovaný ukazatel zahrnoval infarkt myokardu nebo jiný akutní koronární syndrom, cévní mozkovou příhodu, srdeční selhání nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Původně bylo plánováno šestileté sledování, ale studie byla ukončena v okamžiku, kdy medián sledování byl 3,26 roku, protože intenzivně léčená skupina měla prokazatelně lepší výsledky než skupina randomizovaná k tlaku < 140 mm Hg.

Nejdůležitějším výsledkem bylo snížení primárního kritéria u intenzivně léčené skupiny o 25 % a redukce celkové mortality o 27 procent. Riziko srdečního selhání

dosahovalo u intenzivně léčené skupiny pouze 63 % rizika u standardní skupiny.²

Ve skupině pacientů s CKD byl primární výsledek podobný, ale nedosáhl statistické významnosti. Kdyby šlo o samostatnou studii, musel by být interpretován jako negativní, v kontextu ostatních výsledků nebyl prokázán signifikantní rozdíl mezi podskupinami. U pacientů s CKD nebyl zjištěn rozdíl v incidenci poklesu GFR o 50 % nebo zahájení dialýzy. U pacientů bez předchozí CKD byl častější pokles GFR v intenzivně léčené skupině, a to více než trojnásobně, zde však bylo jako pokles hodnoceno již 30 % s výslednou hodnotou < 60 ml/min/1,73 m². Podrobnější zhodnocení vlivu na renální funkci nebylo dosud publikováno.

Následná simulace výdajů na jeden rok kvalitního života ukázala, že jeden kvalitní rok života stojí méně než 50 000 dolarů na zdravotních výdajích (léky, kontroly a další péče) za pět let, pokud pak už klesá adherence a efektivita, nebo 28 000 dolarů, pokud stejný účinek i postup přetrvává i dále.³ Jde samozřejmě o americké ceny a v českém zdravotnictví by náklady byly jistě nižší. I tak by pravděpodobně většina českých důchodců dokázala s touto částkou zlepšit svou kvalitu života daleko více.

Pacienti s diabetem na rozdíl od předchozích informací z podobného snížení hodnot krevního tlaku nemají užitek, jak ukázala studie ACCORD již dříve.⁴ Tyto výsledky však byly známy již v době tvorby doporučení KDIGO, proto je podrobněji nerozebíráme. Ke stejným závěrům vedla nedávna práce Brunströma a Carlberga, která přinesla rozsáhlou metaanalýzu studií zabývajících se snižováním tlaku u diabetiků.⁵

Opačný výsledek než studie SPRINT přinesla studie HOPE-3, která zařadila 12 705 pacientů bez kardiovaskulárního onemocnění, ale s alespoň jedním rizikovým faktorem kromě věku. Zařazeni byli muži od 55 let a ženy od 65 let (resp. od 60 let, pokud měly alespoň dva rizikové faktory). Pacienti byli léčeni rosuvastatinem a kombinací kandesartanu s hydrochlorothiazidem, přičemž uspořádání studie bylo faktoriální: jedna skupina dostávala rosuvastatin + kombinaci antihypertenziv, druhá skupina rosuvastatin a placebo, třetí kandesartan/hydrochlorothiazid a placebo a čtvrtá dvojí placebo. Prvním koprímárním výsledkem byla kombinace úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálního infarktu myokardu a cévní mozkové příhody. Druhý koprímárním výsledek zahrnoval ještě resuscitaci pro srdeční zástavu, srdeční selhání a revaskularizaci. Pacienti byli sledováni 5,6 roku (medián).

Skupina s kombinací aktivní léčby měla nižší riziko prvního i druhého koprímárním výsledku než skupina s dvojnásobným placebem.⁶ Podávání antihypertenzní medikace samo o sobě nepřineslo rozdíl ani v jednom z prespecifikovaných výsledků.⁷ Rozdíl v dosaženém systolickém tlaku činil však pouze cca 6 mm Hg. Navíc do studie byli zařazeni i pacienti, kteří byli normotenzní na začátku studie a nebyla u nich vůbec stanovena diagnóza hypertenze a antihypertenzní medikace sama o sobě těžko mohla zlepšit jejich prognózu.

V poslední době byly také provedeny nové analýzy studie VALUE, která byla publikována už v roce 2004 a srovnávala valsartan s amlodipinem u pacientů s vysokým kardiálním rizikem.⁸ Celkem bylo do studie zařazeno 12 205 pacientů starších 50 let. Mezi oběma medikacemi nebyl rozdíl v primárním výsledku, který byl kombinací více parametrů kardiovaskulární morbidity a mortality z kardiovaskulárních příčin.

Nová analýza rozdělila pacienty nikoliv podle medikace, ale podle dosažených hodnot tlaku. Hodnocených podskupin bylo podstatně více, ale pro srovnání s ostatními studiemi je vhodné vybrat rozdělení podle dosaženého průměrného systolického tlaku: 140 mm Hg a více, 130–139 mm Hg a méně než 130 mm Hg. Referenční skupinu tvořili pacienti s průměrným systolickým tlakem 140 mm Hg a více. Snížení systolického krevního tlaku na 130–139 mm Hg vedlo k výrazné redukci rizika mortality z kardiovaskulárních příčin, celkové mortality, infarktu myokardu, srdečního selhání a cévní mozkové příhody. Skupina s hodnotou systolického krevního tlaku nižší než 130 mm Hg vykazovala další zlepšení pouze ve snížení rizika cévní mozkové příhody, jinak bylo riziko stejné, nebo dokonce vyšší než ve skupině druhé.

Studie SPRINT prokázala příznivé výsledky s intenzivní léčbou i u více než 2 500 pacientů, kteří byli starší 75 let.¹ Ani tyto výsledky nejsou v souladu s jinými publikovanými pracemi, i když zde nešlo o randomizované studie. Všechny se shodují, že velmi vysoké hodnoty krevního tlaku zvyšují kardiovaskulární riziko, ale pokud jde o celkovou mortalitu, mají křivky obvykle tvar písmene J, s vyšší mortalitou v oblasti nižších hodnot krevního tlaku.

Leiden 85-plus Study zařadila neselektovaně 513 pacientů ze spádové oblasti v měsíci jejich 85. narozenin. Průměrný systolický tlak byl 155 mm Hg, ale byl měřen pouze na začátku. Primárním sledovaným ukazatelem byla cévní mozková příhoda. Vyšší tlak nezvyšoval incidenci, ale naopak ji snižoval u pacientů s kognitivním nebo pohybovým deficitem na začátku studie.

Kohortová studie využívající zdravotnickou databázi Velké Británie, jež zahrnuje téměř osmdesát tisíc pacientů starších 80 let, prokázala nejnížší celkovou mortalitu u skupiny se systolickým tlakem 135–154 mm Hg, přičemž šlo o průměrný tlak po dobu sledování. Podobně jako u studie SPRINT byli vyřazeni pacienti s demencí a cévní mozkovou příhodou v anamnéze, ale diabetici byli součástí studované populace. Zvýšené riziko vzniku kardiovaskulárních příhod bylo zjištěno až u hodnot krevního tlaku vyšších než 154 mm Hg. Pouze riziko infarktu myokardu stoupalo kontinuálně od nejvyšších k nejnižším hodnotám tlaku.⁹ Tato studie byla komentována v prvním letošním čísle *Postgraduální nefrologie*, další podrobnosti je tedy možno nalézt tam.

Jakým způsobem posuzovat krevní tlak u konkrétního pacienta?

Další ne zcela vyřešenou otázkou je, jak máme posoudit, zda bylo dosaženo správné hodnoty krevního tla-

ku. Hypertenze bílého pláště je u chronických pacientů pravděpodobně minoritním problémem a dá se snadno vyloučit tím, že si pacient měří tlak automatickým přístrojem v domácím prostředí. S rozvojem ambulantního 24hodinového monitorování tlaku se však objevuje problém maskované hypertenze. Evropská doporučení už v takových případech zahrnují použití 24hodinového monitorování.¹⁰

Maskovaná hypertenze byla podle nedávné studie přítomna u více než čtvrtiny pacientů s CKD,¹¹ zatímco hypertenze bílého pláště pouze u 4,1 procenta pacientů. Ostatně i ve studii SPRINT byla podskupina pacientů, která absolvovala ambulantní monitoraci, a ukázalo se, že denní hodnoty krevního tlaku zejména v intenzivně léčené skupině byly vyšší než tlaky v ordinaci.¹² Procento nočního poklesu se nelišilo u intenzivně a standardně léčené skupiny, ale více než polovina pacientů neměla noční pokles tlaku, nebo měla dokonce vzestup, a to i po léčbě. Ambulantní měření nekorelovalo příliš s tlakem v ordinaci. Hlavním limitem však bylo, že monitorování proběhlo pouze jednorázově a až v průběhu studie, nikoliv na jejím začátku.

Posuzování nočního tlaku obecně nabývá v poslední době na důležitosti a je zahrnuto i do evropských doporučení.¹⁰ Některé studie prokázaly příznivý vliv relativního poklesu tlaku oproti dennímu, jiné naopak zdůrazňují důležitost absolutní hodnoty nočního tlaku. Rozdílná je i metoda, kterou se určuje, co vlastně noční tlak je. Například již zmíněná studie SPRINT používala k hodnocení pouze 9–21 hodin pro denní tlak a 1–6 hodin pro tlak noční, což zahrnuje i současné doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi.

Noční krevní tlak je nezávislým prediktorem rizika kardiovaskulární morbidity.¹³ V minulém čísle byla komentována studie, která hodnotila riziko rozvoje CKD v závislosti na poklesu nočního tlaku a vliv léčby. Snížení nočního tlaku vedlo i ke snížení rizika.¹⁴ Pacienti s denní hypertenzí a normotenzí v noci měli paradoxně nejvyšší riziko pravděpodobně proto, že měli z definice největší pokles oproti dennímu tlaku. Nedávná studie zaměřená na rozvoj srdeční hypertrofie však prokázala závislost na absolutní hodnotě nočního tlaku, a ne na stupni jeho poklesu.¹⁵

Závěr

Léčba hypertenze snižuje morbiditu a mortalitu u všech skupin pacientů a snížení krevního tlaku na normální hodnoty nižší než 140/90 mm Hg je nepochybně naším úkolem i u pacientů s chronickým onemocněním ledvin. V této chvíli není zcela prokázáno, že by snižování tlaku k ještě nižším cílovým hodnotám vedlo k jednoznačnému zlepšení prognózy pacientů, zejména těch, kteří mají nízké kardiovaskulární riziko. Budeme se ovšem muset pravděpodobně více zaměřovat na noční tlak pomocí ambulantního monitorování a odpovídajícího večerního dávkování léků.

LITERATURA

1. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥ 75 Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315:2673–2682.
2. Upadhyaya B, Rocco M, Lewis CE, et al. Effect of Intensive Blood Pressure Treatment on Heart Failure Events in the Systolic Blood Pressure Reduction Intervention Trial. *Circ Heart Fail* 2017;10(4). doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003613.
3. Bress AP, Bellows BK, King JB, et al. Cost-Effectiveness of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2017;377:745–755.
4. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575–1585.
5. Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2016;352:i717.
6. Yusuf S, Lonn E, Pais P, et al. Blood-Pressure and Cholesterol Lowering in Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2016;374:2032–2043.
7. Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P, et al. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2016;374:2009–2020.
8. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022–2031.
9. Delgado J, Masoli JA, Bowman K, et al. Outcomes of Treated Hypertension at Age 80 and Older: Cohort Analysis of 79,376 Individuals. *J Am Geriatr Soc* 2017;65:995–1003.
10. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159–2219.
11. Drawz PE, Alper AB, Anderson AH, et al. Masked Hypertension and Elevated Nighttime Blood Pressure in CKD: Prevalence and Association with Target Organ Damage. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:642–652.
12. Drawz PE, Pajewski NM, Bates JT, et al. Effect of Intensive Versus Standard Clinic-Based Hypertension Management on Ambulatory Blood Pressure: Results From the SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) Ambulatory Blood Pressure Study. *Hypertension* 2017;69:42–50.
13. Roush GC, Fagard RH, Salles GF, et al. Prognostic impact from clinic, daytime, and night-time systolic blood pressure in nine cohorts of 13,844 patients with hypertension. *J Hypertens* 2014;32:2332–2340; discussion 2340.
14. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Sleep-Time Ambulatory BP Is an Independent Prognostic Marker of CKD. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:2802–2811.
15. Cuspidi C, Facchetti R, Bombelli M, et al. Nighttime blood pressure and new-onset left ventricular hypertrophy: findings from the Pamela population. *Hypertension* 2013;62:78–84.