

# Vliv systolického a diastolického krevního tlaku na kardiovaskulární výsledné ukazatele

Flint AC, Conell C, Ren X, et al. Effect of Systolic and Diastolic Blood Pressure on Cardiovascular Outcomes. *N Engl J Med* 2019;381:243–251.

Názory na důležitost systolického a diastolického krevního tlaku pro prognózu pacientů se v průběhu posledních desetiletí měnily. Přestože stále zapisujeme a léčíme obě hodnoty, za důležitější se v poslední době považovala hodnota systolického tlaku. Nová americká doporučení pro terapii hypertenze zahrnují do rozhodování kardiovaskulární riziko daného pacienta. V jeho kalkulaci se ovšem počítá pouze s tlakem systolickým. Některé práce navíc poukazují na možné riziko jak nízkých, tak vysokých hodnot diastolického krevního tlaku. Cílem studie bylo tedy zjistit, zda systolický a diastolický tlak nezávisle ovlivňují prognózu a zda existuje J-křivka vztahu mezi diastolickým tlakem a kardiovaskulárními výslednými ukazateli. Obojí bylo hodnoceno jak pro cílové hodnoty 140/90 mm Hg, tak pro 130/80 mm Hg.

Autoři zpracovali retrospektivní kohortovou studii zahrnující ambulantní pacienty Kaiser Permanente Northern California, což je velký integrovaný systém s více než čtyřmi miliony osob. Data z ambulantních kontrol, hospitalizací, laboratorních procedur a lékařských služeb jsou zachycena v jednotné elektronické databázi.

Do studie byli zařazeni pacienti starší 18 let, kteří měli v letech 2007–2008 alespoň jedno měření tlaku a do konce roku 2016 (konec observace) alespoň dvě další měření. Přidružená onemocnění byla zhodnocena v době iniciálního změření tlaku. Pokud měli pacienti poslední měření více než tři roky před koncem observační periody, byly výsledky cenzorovány k tomuto datu, stejně tak v případě úmrtí pacienta.

Hodnoty krevního tlaku byly interpolovány mezi měřeními a zprůměrovány. Pro zhodnocení různých cílových hodnot (140/90 mm Hg nebo 130/80 mm Hg) byly hodnoty nacházející se v normě nebo pod ní označeny jako 0 a vyšší tlak byl vyjádřen v mm Hg nad limit. Měření se systolou > 240 mm Hg nebo < 60 mm Hg a diastolou > 160 mm Hg a < 30 mm Hg byla vyřazena. Systolické i diastolické tlaky byly standardizovány jako z skóre (z = směrodatná odchylka od průměru).

Dalšími sledovanými informacemi byly věk, pohlaví, rasa nebo etnická skupina, body-mass index a přidružená onemocnění (diabetes mellitus, koronární onemocnění nebo infarkt myokardu v anamnéze, hypercholesterolemie, srdeční selhání, anamnéza mozkové příhody a kouření). Všechny multivariační modely zahrnovaly všechny tyto proměnné, pokud nebylo určeno jinak.

Výsledným ukazatelem studie byla kombinace infarktu myokardu, ischemické cévní mozkové příhody nebo krvácivé cévní mozkové příhody definovaná jako hospitalizace s touto diagnózou uvedenou v propouštěcí zprávě. Úmrtí nebylo součástí kompozitního výsledného ukazatele.

Statistické hodnocení bylo provedeno pomocí Coxovy bivariační a multivariační analýzy přežití za pomoci prediktorů hypertenze standardizovaných na z skóre. Bivariační analýza byla použita pro zhodnocení vlivu věku na J-křivku u diastolického tlaku. Bivariační analýzy byly také použity pro stanovení významnosti rizika výsledku u kvartilů krevního tlaku. Dále byly použity metody multivariační logistické regrese.

Kohorta splňující podmínky studie zahrnovala celkem 1 316 363 pacientů a 36 784 850 měření krevního tlaku. Medián počtu měření byl 22 (interkvartilový rozsah 13–36). Medián věku pacientů kohorty na začátku byl 53 (rozsah 18–111) let, ale pacienti s tlakem vyšším než 130/80 mm Hg měli medián věku 57 let a pacienti s hodnotami vyššími než 140/90 mm Hg 60 let. Překvapivé je, že aktuální kuřáci tvořili jen kolem 10 % celé studované populace. V průběhu observační periody bylo zaznamenáno 24 681 infarktů, 16 271 ischemických cévních mozkových příhod a 3 334 krvácivých příhod. Hypertenzní hodnoty tlaku byly nalezeny v 28,9 % při hranici 140/90 mm Hg a ve 43,5 % při hranici 130/80 mm Hg.

U systolického tlaku riziko stoupalo se stoupajícími kvartily, zatímco u diastolického tlaku nejnižší a nejvyšší decil zvyšovaly riziko. Při adjustaci na další proměnné se tento trend vytratil: V Coxově regresním modelu byl neadjustovaný poměr rizik v nejnižším kvartilu 1,44 ve srovnání se středními dvěma kvartily, ale po adjustaci na všechny

proměnné byl 0,90. Tento rozdíl byl způsoben zejména adjustací na věk.

V multivariační analýze zvyšovala systolická hypertenze  $\geq 140$  mm Hg poměr rizik na 1,18 na každou jednotku z skóre, diastolická hypertenze nad 90 mm Hg pak na 1,06. Pro hranici 130/80 mm Hg byly tyto hodnoty 1,18 a 1,08. Při kontinuálním hodnocení bez stanovení hranic byl systolický i diastolický tlak převyšující 75. percentil rizikový: poměr rizik u systolického tlaku představoval 1,40 a u diastolického tlaku 1,22, vztaženo na z jednotku. Podobné výsledky vyšly i pro celou kohortu: poměr rizik u systolického tlaku 1,2, u diastolického 1,16. Výsledky se nelišily u osob, které užívaly antihypertenzní léčbu, od těch, které ji neužívaly.

U pacientů s průměrným systolickým tlakem  $< 140$  mm Hg bylo riziko diastolického tlaku přesahujícího 90 mm Hg 1,66 na jednotku z skóre, při hranici dosahující 130 a 80 mm Hg činil poměr rizik 1,52. Systolická hypertenze představovala větší riziko u pacientů s nejnižším kvantilem diastolického tlaku (1,21) než u pacientů s nejvyšším kvantilem (1,16). Podobné výsledky byly nalezeny pro hranici 130 mm Hg (1,25 vs. 1,11).

## KOMENTÁŘ

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

Studie pracující s daty pocházejícími z patientské databáze používané pro rutinní péči o pacienty, jako je komentovaný článek, jsou čím dále častější. Proti plánovaným intervenčním studiím mohou být zahájeny rychle, protože odpadá nábor personálu a zařazování pacientů. Stejně tak je snadnější administrativní, která obvykle nevyžaduje poučení pacienta a jeho informovaný souhlas a dodatečná opatření na uchování dat. Nevýhodou je obvykle nesourodý soubor pacientů, jejichž zařazení do příslušného registru může být ovlivněno nemedicínskými vlivy, např. trvalým bydlištěm nebo dostupností pojištění. Informace také nejsou zadávány podle předem stanoveného plánu studie a často chybí zejména důležité údaje o přidružených onemocněních nebo kompletní medikaci. Podobné studie sice umožňují do určité míry sledovat populační výsledky nějaké přesně definované intervence, ale samozřejmě neumožňují randomizaci.

Studovaná populace v komentovaném článku má pro účely výzkumu významné výhody:

- Je soustředěna na omezený geografický prostor, což minimalizuje vlivy prostředí, ale přitom zahrnuje velmi různorodý etnický původ, kdy bělošská populace tvoří jen přibližně 55 % celkového počtu zkoumaných pacientů.
- Výběr pacientů není omezen na jedinou medicínskou specializaci nebo na příbuzné obory, ale zahrnuje všechny, kteří měli ambulantně změřený tlak a dostatečnou dobu sledování, bez ohledu na to, jakou zdravotní péči čerpali.
- Všichni posuzovaní jedinci jsou klienty jednoho zdravotnického systému, který obsahuje jak pojištění, tak léčebnou péči. I když pojistné plány jsou diverzifikované, dá se předpoklá-

Predikované riziko výsledného ukazatele po osmi letech bylo pro pacienty s průměrným tlakem  $> 160$  mm Hg (+3 z) 4,8 % za 8 let, zatímco u tlaku přibližně 136 mm Hg (+1 z) představovalo 1,9 %. Při diastolickém tlaku 96 mm Hg (+3 z) bylo riziko 3,6 %, zatímco u cca 81 mm Hg (+1 z) bylo 1,9 %.

Podle autorů byly hlavními limitacemi studie retrospektivní hodnocení, dále měření tlaku zaznamenané rutinní automatickou oscilometrickou metodou, a nikoliv zprůměrované jako v některých studiích. Farmakoterapie hypertenze byla zaznamenána, ale nebyly uvedeny nefarmakologické intervence. Hypercholesterolemie byla uvedena jako binární veličina a nebyly zahrnuty hodnoty cholesterolu. Šlo převážně o zdravou populaci, a data tedy nemusejí platit pro specifické subpopulace.

Studie má i silné stránky – data pocházejí z rutinních praxí a mají rozsah téměř celé populace. Automatické oscilometrické měření pomocnými pracovníky může zmenšit vliv hypertenze bílého pláště. Data také zahrnují každé zaznamenané měření tlaku u každého účastníka, což zvyšuje přesnost výpočtu zátěže hypertenzí.

dat, že postupy jsou do velké míry standardizované a neliší se příliš mezi jednotlivými poskytovateli, jak tomu může být u velkých multicentrických studií. Stejně tak kvalita dat je pravděpodobně srovnatelná.

- Zadávané údaje zahrnují data z ambulantní péče všech zahrnutých specializací, ale i údaje z hospitalizace, laboratorní výsledky a údaje o preskripci a výdejích léků v lékárnách, poskytují tedy komplexní obraz o pacientovi včetně přidružených onemocnění a léčby.

Základní nevýhody by mohly vyplývat z podobných premis:

- Poskytovatelé pojištění mají tendenci si vybírat zdravější a mladší jedince a ani studovaný soubor pravděpodobně nebude zahrnovat ty, kteří vyžadují extrémně nákladnou péči bez naděje na zlepšení, nebo ty, kteří nejsou schopni platit ani nejzákladnější pojištění. Takové osoby by však pravděpodobně byly vyřazeny i z plánovaných nebo randomizovaných studií. Naopak věková selekce se pravděpodobně příliš neuplatňuje, vzhledem k tomu, že medián věku u celé kohorty je 53 let a nejstarší osobě bylo 111 let.
- Sledovaní pacienti jsou velmi heterogenní z hlediska přidružených onemocnění a medikace, z nichž žádná se neuplatňuje jako zařazovací nebo vyřazovací kritérium, a jen omezený počet z nich mohl být použit v multivariační analýze.

Pokud jde o zkoumanou populaci, jsou relativně překvapivé dva údaje. Jedním z nich je vysoká prevalence diabetu a druhým naopak nízká prevalence kouření. U celé kohorty je prevalence diabetu 13,2 %, což pravděpodobně souvisí s mediánem BMI

27,2 a s horní hranicí prvního kvartilu 24,1, což znamená, že téměř tři čtvrtiny jedinců patří do kategorie nemocných s nadváhou nebo obezitou. Pokud jde o kouření, prevalence kouření ve státě Kalifornie je dlouhodobě jednou z nejnižších ve Spojených státech amerických a v roce 2017 byla 11,3 % u dospělé populace<sup>1</sup> (přesná data pro roky 2007 a 2008 se mi nepodařilo dohledat, ale dalo by se předpokládat, že byla spíše mírně vyšší). Tento údaj by tedy mohl svědčit o určité selekci pacientů v databázi směrem ke zdravějšímu nebo uvědomělejšímu souboru.

Studie potvrzuje, že zvýšený systolický i diastolický tlak představuje riziko vzniku kardiovaskulárních příhod – infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody. Použitá kalkulace pomocí směrodatné odchylky od průměru je statisticky velmi vhodná, protože umožňuje dobře porovnávat systolický a diastolický tlak a formulovat relevantní závěry. V klinické praxi se ovšem nedá použít, protože vycházíme z absolutního měření v mm Hg.

Další důležitou informací je, že zvýšení rizika kardiovaskulární příhody je patrné už od krevního tlaku vyššího než 130/80 mm Hg, což je v souladu s novými americkými doporu-

čeními pro léčbu hypertenze<sup>3</sup> i s cílovými tlaky při léčbě podle evropských doporučení.<sup>4</sup>

Pokud jde ovšem o absolutní riziko, vychází ze studie poměrně nízké. „Osmileté“ riziko vzniku infarktu nebo cévní mozkové příhody je pro systolický tlak > 160 mm Hg (+ tři směrodatné odchylky nad průměr) 4,8 %. Desetileté riziko by tedy pro věkově nestratifikovanou populaci mírně překročilo 5 %. Přitom jde o riziko fatální i nefatální sledované příhody, nikoliv úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Podle tabulky SCORE má padesátiletá jinak zdravá žena nekuřačka se systolickým tlakem 180 mm Hg a hodnotou cholesterolu 4,0 mmol/l desetileté riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin 1 %, které je označováno jako nízké.<sup>2</sup> Podle veškerých doporučení je však takovou pacientku nutno léčit, nejlépe rovnou vícekombinací v jedné tabletě.

Není tedy pravděpodobné, že by studie zaměřené na hypertenzi a kardiovaskulární riziko mohly přinést něco zásadně nového. Z hlediska výzkumu proto bude důležité testování nových terapeutických možností, ať už farmakologických, nebo nefarmakologických. Z praktického hlediska pak odstraňování diagnostické a terapeutické indolence a motivování pacientů k dobré adherenci k léčbě.

### LITERATURA

1. <https://www.cdc.gov/tobacco/about/osh/state-fact-sheets/california/>
2. <https://www.tevapoint.cz/wp-content/uploads/2015/11/DP-Dyslipedemie.pdf>
3. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018;71:1269–1324.
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2018;36:1953–2041.