

Starosti s hypertenzí a krevním tlakem vůbec

P. Jerie

V odborném tisku se množí články vyjadřující nespokojenost s výsledky současné antihypertenzní léčby i podmínky k nejnovějším směrnici a doporučením. Tak v 9. čísle časopisu Vnitřní lékařství zpochybňuje J. Widimský sen. [1] některá doporučení týkající se především starých hypertoniků a v srpnu 2009 bylo pod titulem **The Hypertension Paradox** připomenuto v NEJM, že přibývá pacientů s vysokým krevním tlakem (TK), ačkoli terapeutické možnosti se neobyčejně zlepšily [2]. Tuto skutečnost rozebíral v roce 2003 též Widimský v článku nazvaném Kardiovaskulární skandál č. 1 [3] a vrací se k tomuto tématu znovu v roce 2006 [4]. Zásadní otázky týkající se výsledků velkých studií byly probírány opakovaně již před tím u nás i v cizině [5,6]. Nespokojenost s dosaženými výsledky kontrastuje s optimistickými výhledy podloženými prokazatelnými daty o účinnosti nových léků z let 60. a 70. minulého století [7,8]. V té době byl též objasněn význam systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) a všechno bylo najednou snadno vysvětlitelné: esenciální hypertenze nebyla pouhou těžko definovatelnou etiologickou jednotkou. Stala se „*kybernetickou poruchou nervové, renální, endokrinní a kardiovaskulární regulace*“ podle Laraghovy definice [9]. Mělo to i praktické důsledky, jež třeba připomenout.

Pamatuji se, jak jeden z koryfejí evropské hypertenziologie hlásal, že „léčba hypertenze (HT) je konečně vyřešena: stačí změřit TK a předepsat lék.“ Ničeho více netřeba! Směrnice zatím nebyly, ale třídění a definice byly jasné, diagnóza snadná: k hodnotám diastolického tlaku (dTK) se přidalo vyšetření očního pozadí a moči,

zhodnotily se cerebrovaskulární a kardiální komplikace a pacient se zařadil do příslušné skupiny 1 až 4. Příslušné hraniční hodnoty dTK byly 90, 100, 115 a 130 mm Hg. I orgánové změny byly tříděny do 4 skupin a ze součtu bodů se stanovil tzv. „severity index“ – základ klasifikace podle závažnosti HT [10]. Podle návrhu Grosse a Robertsona byla hranice pro normální TK do věku 30 let 140/90 mm Hg, hodnoty nad 160/95 mm Hg byly u osob nad 30 let klasifikovány jako hypertenze [11]. TK mezi těmito hodnotami byl označován jako HT hraniční (borderline). Tyto hodnoty TK a věku byly po dlouhou dobu základními kritérii pro diagnózu HT; 140/90 mm Hg bylo pak přijato jako hranice normálního TK [12]. Hypertenze je nyní odstupňována podobně jako dříve, ale na základě výsledků epidemiologických studií byly stanoveny hranice pro „optimální tlak“ – pod 120/80 mm Hg, „normální TK“ – do 129/84 mm Hg a „vysoký normální TK“ – 130–139/85–89 mm Hg. K tomu se i nyní řadí výskyt vaskulárních příhod, ale bez ohledu na věk [13]. Zvláštní skupinu tvoří izolovaná systolická hypertenze (ISH) [14], kde dTK je nižší než 90 mm Hg a sTK je nad 160 mm Hg. ISH není ale totožná s hypertenzí starých lidí (HT of the elderly), kde TK přesahuje 160/100 mm Hg či 170/110 mm Hg u osob nad 65 let i starších („velmi starých“) [15–17]. Různí autoři udávali pro osoby od 60 do 90 let různě vysoké hodnoty TK zřejmě podle zkoumané populace, pohlaví a věku; tak nalézáme čísla pro sTK 150–200 mm Hg, pro dTK 100–110 mm Hg. Rozlišování těchto dvou forem je důležité! Ve starších dobách studií nalézáme zajímavá data:

u ISH je dokumentován účinek chloralidonu na systolický TK při různém dávkování. Pokles TK (systolického!) je tím větší, čím vyšší byl výchozí TK a největší pokles je též způsoben nejvyšší dávkou (u nemocných s nejvyšším sTK) [14]. Samozřejmě, že maximální účinek nejvyšších dávek je provázen nejčastěji nežádoucími účinky – zde hypokalemií, hyperurikemií a zvýšením hladiny lipidů. V této studii ještě nešlo o průkaz vlivu léčby na morbiditu a mortalitu, takže nelze říci, zda velký pokles sTK – 38,4 mm Hg $\pm$ 13,6 – negativně ovlivnil další průběh, a zda tedy existuje J-křivka také pro sTK. Na její existenci poukázali Farnett et al již roku 1991 [18]. Klíčový význam má však studie HOT (Hypertension Optimal Treatment), k tomuto účelu založená, jak svědčí prospekt firmy ASTRA z roku 1996 [20], nadepsaný *How far should we lower blood pressure?* Hlavní autor této studie, L. Hansson, analyzoval data ze studií se skutečnými hypertoniky vyššího věku již v roce 1990 a dospěl k závěru, že vztah mezi dTK a kardiovaskulární mortalitou lze vyjádřit křivkou tvaru J nebo U; nejnižší bod této křivky je ale individuálně různý [21]. V tomto smyslu vyzněly i výsledky HOT studie: byl prokázán vzestup kardiovaskulární i celkové mortality po překročení nehlubšího bodu křivky, a to při dTK 86,5 mm Hg. Výchozí dTK byl 105 mm Hg $\pm$ 3,4. Objektivní kritika studie od Kaplana vyšla v témže čísle Lancetu pod titulem „J-curve not burned off by HOT study“ [22]. Není pochyby o tom, že křivka vyjadřující vztah poklesu TK k výskytu komplikací má tvar J. Otázkou však bylo a je, zda další snížení TK v místě, kde se křivka obrací, je prospěšné. Propagovalo se totiž

heslo „čím nižší TK, tím lépe“ a doporučovalo se zvyšování dávek. Což zatím trvá. Nejnovější vyhodnocení studií z tohoto roku, jež Widimský uvádí, tj. Bangalore a Messerli, jednoznačně ukazují, že pacienti s poklesem sTK pod 110 mm Hg a dTK pod 60 mm Hg jsou vystaveni trojnásobnému riziku, ba i dTK pod 70 mm Hg představuje větší riziko [1,23]. Není divu, uvážíme-li, jací pacienti byli ve věku mezi 35 a 70 lety s ischemickou chorobou srdeční a co všechno asi užívali. Starší studie přinášejí různá jiná, často rozporná data. Mimořádně zajímavá je studie HYVET, jejíž pilotní část byla na velmi starých pacientech provedena pod vedením významného britského statistika u pacientů starších 80 let se sTK 160–219 mm Hg a dTK 90–109 mm Hg, a to převážně v Bulharsku (88%) a dále ve zlomcích procenta až 3% v Rumunsku, UK, v Polsku, Finsku, Litvě, Irsku, Řecku a Srbsku! Studie byla otevřená a jedna třetina (na placebo) nebyla léčena. Druhá třetina dostávala různá diuretika, třetí ACE-inhibitory. Ve studii byli i pacienti s ISH. Redukce kardiovaskulárních příhod nebyla prokazatelná, ale bylo více úmrtí u aktivně léčených pacientů než v kontrolní skupině [24]. Autoři skupiny HYVET založili poté další studii o léčení hypertenze velmi starých pacientů, do níž rekrutovali 4 761 osob ve věku od 80 do 105 let, a to 2 144 z východní Evropy – převážně Ruska, 1 526 z Číny, po několika z Austrálie, Belgie, Finska, Francie, Irska, Nového Zélandu, Tunisu a Velké Británie – celkem se účastnilo 195 center. Polovina pacientů byla léčena indapamidem a perindopilem, polovina dostávala placebo. V léčené skupině došlo k redukci kardiovaskulárních komplikací (oproti placebo) na hranici signifikance a k signifikantní redukci srdečního selhání, ačkoli jen necelých 12% mělo v anamnéze kardiovaskulární onemocnění. Studie tedy ukázala účinnost aktivní léčby u velmi starých pacientů s vyšším TK [25]. Widimský tyto výsledky dvakrát zavrhl komentoval [1,31].

Jak velkého snížení TK lze – a je třeba – bez rizika dosáhnout, nelze vyřešit daty multicentrických studií. Víme, že pokles sTK je při léčbě větší než snížení dTK. Větší pokles vyšších hodnot je obecně znám, odpovídá zákonitosti přirozených logaritmu a spadá v matematice pod tzv. E-funkci, platící např. v termodynamice. Při ovlivnění vysokého TK se na efektu ovšem podílí mnoho činitelů, daných vlastnostmi pacienta, okolím, lékem/léky samými a dalšími faktory. Vliv těchto faktorů je znám a prokázán, takže rekrutování smíšené populace a různých forem HT je absurdní, z hlediska dobré klinické praxe a evidence based medicine nepřípustné. Stejně tak jsou problematické výsledky studií srovnávajících kvalitu léčby v terénu s péčí odborného střediska, když se pacienti liší věkem, vzděláním a povoláním; i podílem mužů a žen, a dokonce léčbou [26]. To jistě vysvětluje částečně i skutečnost, „proč výsledky léčby hypertenze neodpovídají současným možnostem a úsilí“. Pozoruhodná je i skutečnost, že autoři HYVET studie pod záštitou Imperial College London a s podporou British Heart Foundation musili hledat hyperteniky v Číně, Rusku, na Balkánském poloostrově a v severní Africe. V Americe a západní i střední Evropě je totiž většina zkušených center zapojena do studií a „spolehliví“ pacienti jsou léčeni.

Při výzkumu HT – snad ještě více než při její léčbě – je třeba úzkostlivě respektovat **diagnózu** hypertenze, zejména zajímá-li nás izolovaná systolická HT, kdy se musí vyloučit kardiaci s aortální regurgitací a pacienti s hyperkinetickým syndromem. V roce 1986, kdy jsme analyzovali první výsledky studií u starých hyperteniků, jsme srovnali základní demografické a klinické údaje: staří pacienti ve věku průměrně 70 let (N = 359) měli TK 189/107 mm Hg, známky hypertrofie levé komory v 10%, diabetes v 17%, srdeční slabost ve 24% a byli již dříve léčeni v 91%, nicméně přídatnou terapií během studie jen v 6%. Žen bylo 61%. Nemocní s esenciální HT (N = 541)

měli TK 187/112 mm Hg, průměrný věk 52 let, hypertrofii LK ve 37,5%, diabetes v 11%, srdeční selhání v 18%, dříve léčeni v 72%, ale přídatnou léčbu v 50%. Žen bylo 44%. Pacienti s esenciální HT byli tedy sice mladší, ale měli těžší hypertenzi – viz dTK a hypertrofii LK. Nebo prostě HT jinou [27]. Dnes už by měla být známa problematika nepoddajnosti cévní stěny – arterial wall stiffness, které se říká sklerotická, někdy též pružňková HP. Věnuje se jí zatím jen Filipovský. A tak se měření TK stává znovu naléhavým problémem!

Hypertenze není nutně celoživotní chorobou. Ukázal to ve známé studii Widimský u mladistvých: po 20 letech měla jedna třetina normální TK [28]. Psal o tom již Vančura [29]. A TK nestoupá nutně s věkem, jak ukázal Timio et al, kteří sledovali po 20 let 138 řádových sester a 126 právníček. U jeptišek TK nestoupnul [30]. Prokázaný vzestup TK s věkem není tedy nutným biologickým projevem stárnutí, nýbrž důsledek působení nepříznivých zevních faktorů zprostředkovaný sympatikem – ať už jde o to, co řadíme pod pojem stresové reakce, nebo o nadbytek natria a nedostatek kalia, či o tzv. metabolický syndrom. Proč je progresivní vzestup TK ve vyšším věku u žen rychlejší než u mužů, se přesně neví. Že se na něm podílí v posledních čtyř desetiletích náhradní hormonální léčba a antikoncepce, je téměř jisté, jenže se o tom nemá nebo nesmí mluvit – nebo jde o dobře zdůvodněnou snahu věc bagatelizovat.

Popsal jsem, jak vznikla klasifikace hypertenze i její třídění, v čem se změnilo, jaký je důsledek vyhodnocení multicentrických studií a proč je zájem o J-křivku. Snížení cílových hodnot TK při léčbě použitím větších dávek léků příznivě ovlivňuje rizikové faktory, ale vede i k nežádoucím účinkům, pro něž pacient přestane užívat. To je příčina non-compliance. Další příčina hypertenzního paradoxu či skandálu je, že indikace terapie byla „zprůšněna“ stanovením nižších hodnot pro zahájení léčby i pro dosažený cíl. Mnoho lékařů

ale ví, že to nesouhlasí s jejich zkušeností – oni léčí pacienta, nikoli nozologickou jednotku. Jak vidíme, dělá to naštěstí starost i odborníkům; většina studií přece jen není „tak spolehlivá!“ Navíc: vzhledem k současné socioekonomické situaci v dnešním globalizovaném světě s převážně kvantitativními měřítky rostou požadavky na jednotlivce – více na ženy, a věk se prodlužuje. Hypertenze bude přibývat. A pokud jde o TK a HT: víme jistě, že pozitivní výsledky jsou následkem jeho snížení, nebo působí léky na kardiovaskulární systém i přímo? Mnohdy je zvýšení TK regulačním (adaptačním) mechanismem; nejen při poplachové reakci, ale i při snížení minutového objemu a ve stáří. Zaslouhou J. Widimského je, že sebral důležitá data a vyslovil i pochybnosti. Ještě je zapotřebí, aby lékař, ke kterému pacient přijde, krevní tlak změřil, nebo se alespoň zeptal, co pacient o sobě ví.

Literatura

1. Widimský J. Cílové hodnoty léčby hypertenze. Budou platit i u starších hypertoniků, diabetiků a u pacientů s ICHS? *Vnitř Lék* 2009; 55: 833–840.
2. Chobanian AV. The hypertension paradox – more uncontrolled disease despite improved therapy. *N Engl J Med* 2009; 361: 878–887.
3. Widimský J. Kardiovaskulární skandál č. 1 – špatná léčba hypertenze v populaci. *Cor Vasa* 2003; 45: 530–532.
4. Widimský J. Klady a úskalí “evidence based” medicíny. *Cor Vasa* 2006; 48: 24–31.
5. Jerie P. Úskalí klinického zkoušení nových léků. *Čas Lék Čes* 1999; 138: 632–637.
6. Julius S. Worldwide trends and shortcomings in the treatment of hypertension. *Amer J Hypert* 2000; 13: 575–615.
7. Milliez P. *Pharmacologie clinique des antihypertensifs*. SANDOZ Editions, Rueil-Malmaison 1973.
8. McMahon FG. *Management of essential hypertension*. Futura Publish. Company, Inc. Mount Kisco, New York 1978.
9. Laragh JH. *Hypertension manual*. Yorke Medical Books, New York 1974, 934 s.
10. Armstrong ML, Bakke JL, Freis ED et al. A double blind control study of antihypertensive agents. Veterans Administration Cooperative Study. Washington, DC. *Arch Int Med* 1960; 196: 81–96.
11. Gross F, Robertson JIS (eds). *Arterial Hypertension*. Pitman Medical, New York 1980: 1–9.
12. WHO. *Hypertension control*. WHO Technical Report Series 862. WHO Geneva 1996.
13. Widimský J et al. *Hypertenze*. 3. vydání. Praha: Triton 2008.
14. Moredge JH, Ettinger B, Aranda J. Isolated systolic hypertension in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1986; 34: 199–206.
15. Dustan HP. Isolated systolic hypertension: A long-neglected cause of cardiovascular complications. *Am J Med* 1999; 86: 368–369.
16. Jerie P. Co je arteriální hypertenze? Bilance padesáti let výzkumu a racionální léčby. *Čas Lék Čes* 1998; 137: 739–742.
17. Barlow DTC. Appropriate therapy of hypertension in “the elderly”. *Am Heart J* 1978; 95: 809–810.
18. Farnett L, Mulrow CD, Lind WD et al. The J-curve phenomenon and the treatment of hypertension. Is there a point beyond which pressure reduction is dangerous? *JAMA* 1991; 265: 489–495.
19. Hansson L, Zanchetti A, Caruthers SG et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762.
20. Anonym. *HOT Study interim results*. Astra AB, Oxford Clin Communications Oxford 1996, 4.
21. Hansson L. How far should blood pressure be lowered? What is the role of the J-curve? *Am J Hypertension* 1990; 3: 726–729.
22. Kaplan N. J-curve not burned off by HOT study. *Lancet* 1998; 351: 1748–1749.
23. Messerli FH. 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 session of the ACC in Orlando 2009. *J Am Coll Cardiol* 2009; 535: A 46 (No 2511–586).
24. Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J et al. Results of the pilot study for the hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens* 2003; 21: 2409–2417. (HYVET I)
25. Beckett NS, Peters R, Fletcher A. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887–1897 (HYVET II).
26. Jozifová M, Cífková R, Škodová Z et al. Porovnání léčby hypertenze a rizikového profilu hypertoniků v obecné populaci a na specializovaném pracovišti. *Cor Vasa* 2003; 45: 533–541.
27. Jerie P, Lasance A. The characteristics of hypertension in the elderly: Methodological consequences for clinical trials. International Symposium, Montreux, Switzerland, March 30–April 2, 1987: Aging and clinical problems in the elderly.
28. Widimský J, Jandová R. Longitudinální prognóza juvenilní hypertenze. *Čas Lék Čes* 1975; 115: 291–297.
29. Vančura A. *Vysoký krevní tlak*. Praha: Melantrich 1949.
30. Timio M, Verdecchia P, Ronconi M et al. Blood pressure changes over 20 years in nuns in a secluded order. *J Hypertens* 1985; 3 (Suppl 3): 387–388.
31. Widimský J. Léčba velmi starých hypertoniků snižuje významně riziko celkové mortality i úmrtí na cévní a mozkové příhody. Výsledky studie HYVET. *Cor Vasa* 2008; 50: 354–357.

dr. Med. Pavel Jerie
Leymenstrasse 49
CH-4253 Reinach/BL 1
Switzerland

Doručeno do redakce: 21. 10. 2009