

Variabilita krevního tlaku u hypertenze a možnosti jejího farmakologického ovlivnění

Jan Filipovský

II. interní klinika LF UK a FN Plzeň

Krevní tlak (TK) je velmi variabilní parametr. Jeho variabilitu můžeme studovat pomocí ambulantního monitorování TK, standardizovaného domácího měření pacientem nebo vyhodnocením TK měřeného při opakovaných návštěvách ordinace. Všechny způsoby mají prognostickou hodnotu, tj. vysoká variabilita TK zvyšuje výskyt kardiovaskulárních příhod; variabilita měřená pomocí ambulantního monitorování má větší prognostický význam u mladších jedinců do 50 let. Variabilita TK v ordinaci může být vyjádřena pomocí procenta návštěv ordinace s dosaženým cílovým TK; ideální je alespoň 75 % návštěv. Antihypertenzní léky mají rozdílný vliv na variabilitu TK, snižují ji blokátory kalciového kanálu a thiazidová a thiazidům podobná diuretika. Proto tyto léky mají být zařazovány do kombinační léčby s ostatními antihypertenzivy, které variabilitu spíše zvyšují.

Klíčová slova: variabilita krevního tlaku, ambulantní monitorování krevního tlaku, domácí měření krevního tlaku, čas strávený s dosaženým krevním tlakem, antihypertenziva a variabilita krevního tlaku.

Blood pressure variability in hypertension and options for its pharmacological management

Blood pressure (BP) displays a large variability. It can be studied by ambulatory BP monitoring, standardized home BP self measurement or by evaluation of BP measured during repeated office visits. All types of measurement predict future cardiovascular events; variability measured by ambulatory BP monitoring has the strongest predictive power in subjects below 50 years of age. Variability of office BP can be expressed as percentage of visits with achieved target BP; it is ideal to have at least 75%. Antihypertensive drugs have different impact on BP variability; it is decreased by calcium channel blockers, thiazide and thiazide-like diuretics. Therefore, they should make part of combination therapy with other antihypertensives which have rather opposite effects.

Key words: blood pressure variability, ambulatory blood pressure monitoring, home blood pressure measurement, time to therapeutic range, antihypertensives and blood pressure variability.

Je známo, že krevní tlak (TK) je velmi variabilní parametr; přesto se tomuto jevu věnuje v klinické praxi poměrně málo pozornosti. Variabilita TK je velmi komplexní jev a existuje mnoho faktorů, které ovlivňují proměnlivost TK (1), viz tabulka 1.

Jak studovat variabilitu krevního tlaku

Variabilitu můžeme sledovat v různých časových horizontech. O velmi krátké variabilitě můžeme hovořit, jestliže ji sledujeme srovnáváním změn TK v jednotlivých srdečních cyklech, tzv. beat-to-beat. Jde o poměrně náročnou výzkumnou metodu, která má větší význam z hlediska patofyziologie nežli klinické medicíny. V praxi je velmi využívané měření krátkodobé variability, a to metodou 24hodinového ambulantního

monitorování TK (AMTK). Střednědobou variabilitu můžeme sledovat pomocí domácího měření TK, kdy typicky vyhodnocujeme pravidelná měření prováděná po dobu 3–7 po sobě jdoucích dnů. Konečně je tu dlouhodobá variabilita: můžeme vyhodnocovat TK měřený při různých klinických návštěvách („visit-to-visit“); jiným druhem dlouhodobé variability je proměnlivost TK v závislosti na ročním období.

Pokud se zaměříme na povšechnou variabilitu, pak jednoduchým a víceméně postačujícím statistickým parametrem je směrodatná odchylka (standard deviation, SD), která nám charakterizuje, jak doširoka jsou rozptýleny jednotlivé hodnoty od průměru. Druhým užitečným parametrem je variační koeficient (coefficient of variation, CV), což je poměr SD a průměrné hodnoty měření; tento parametr je nutné

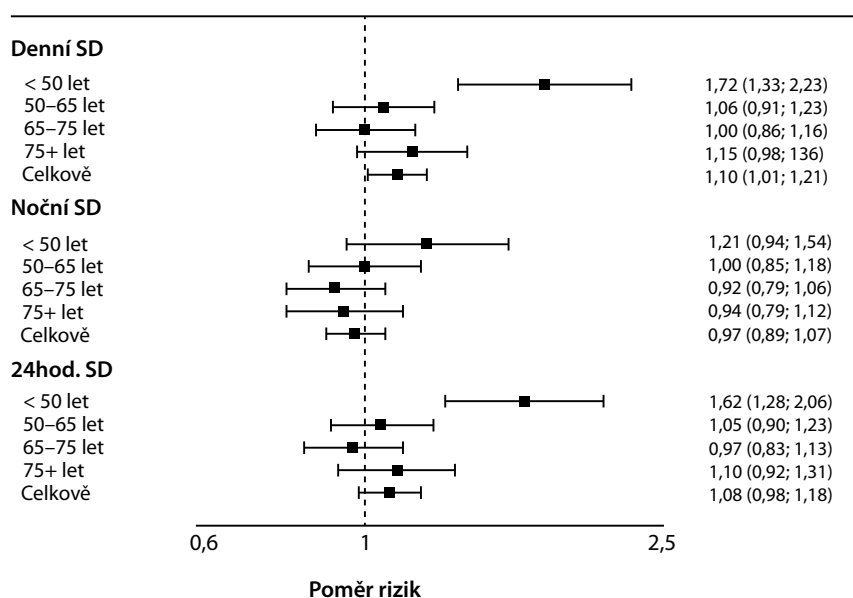
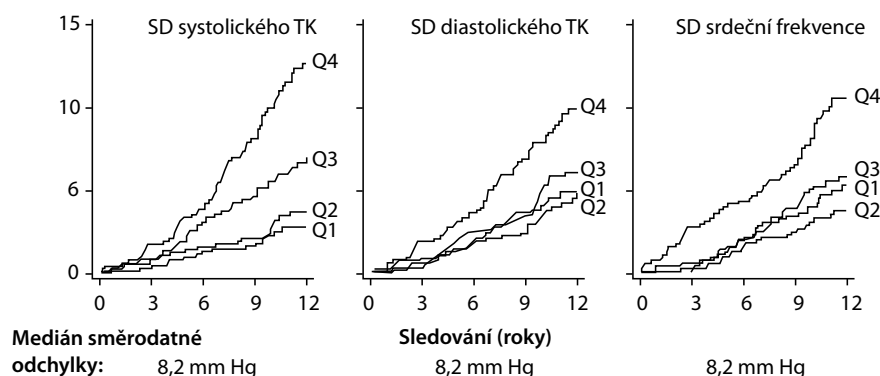
Tab. 1. Faktory ovlivňující variabilitu krevního tlaku

Vnitřní faktory
Centrální neurální mechanismy
Humorální mechanismy: kortizol, katecholaminy, systém renin-angiotenzin-aldosteron, oxid dusnatý a řada dalších hormonů a látek
Vaskulární vlivy: viskoelastické vlastnosti velkých tepen, modulační periferní vazokonstrikce
Respirační aktivita
Renální modulační: senzitivita na sůl, hypervolemie
Nemoci ovlivňující autonomní nervové funkce: neurodegenerativní nemoci (Parkinsonova choroba), poruchy spánku (obstrukční spánková apnoe), změny karotického řečiště ovlivňující fungování baroreflexu, chronické srdeční selhání, diabetes mellitus
Zevní faktory
Zevní prostředí: změny teploty, barometrického tlaku a vlhkosti, sluneční svit, znečištění ovzduší, hluk
Životní styl: náročnost zaměstnání, práce ve směnách, fyzická aktivita, kvalita a trvání spánku, jídelní návyky, kouření, konzumace alkoholu
Emoční stimuly: psychologický stres, deprese, úzkost
Spojitost s léčbou hypertenze a dalších nemocí: nepravidelné užívání antihypertenziv, antihypertenziva s krátkým poločasem, léky nepříznivě ovlivňující krevní tlak (kortikosteroidy, nesteroidní antirevmatika a další)

použít zejména tehdy, jestliže srovnáváme dva soubory s různou střední hodnotou sledované veličiny.

Jaký význam má zvýšená variabilita krevního tlaku

Existuje několik velkých studií, které jasně ukazují, že variabilita TK, zjištěná pomocí 24hodinového AMTK, predikuje výskyt kardiovaskulárních (KV) příhod, a to nezávisle na průměrném TK. Bylo to ukázáno např. v nedávno publikované irské studii (Dublin Outcome Study, citace 2), kam bylo zařazeno 9 154 neléčených jedinců, vyšetřených pro podezření na hypertenzi, průměrného věku 54 let; medián doby sledování byl 6,3 roku. Autoři rozdělili osoby podle věku; směrodatná odchylka systolického TK činila u jedinců do 50 let 10 mm Hg a u nejvyšší věkové skupiny byla 15 mm Hg. Tento výsledek dokumentuje dobře známý fakt, že variabilita TK roste s věkem. Obrázek 1 ukazuje riziko úmrtí z kardiovaskulární příčiny spojené se zvýšením o jednu standardní odchylku systolického TK, a to po komplexní adjustaci včetně průměrného systolického TK. Jak je patrné z obrázku, u osob do 50 let bylo zvýšení o jednu SD v denní době spojeno s 72% nárůstem rizika smrtelné KV příhody, zatímco u ostatních věkových skupin nebyla zjištěna významná asociace s KV mortalitou. SD diastolického TK byla rovněž ve významné, avšak slabší asociaci s rizikem, a to nezávisle na věku. Vysoké KV riziko spojené s velkou variabilitou u mladších jedinců bylo prokázáno rovněž v jiné studii (3).

Obr. 1. Komplexně adjustované riziko úmrtí z kardiovaskulární příčiny spojené se zvýšením o jednu standardní odchylku systolického TK měřeného pomocí ambulantního monitorování: Dublin Outcome Study. Podle (2)**Obr. 2.** Variabilita domácího krevního tlaku a kardiovaskulární úmrtnost: studie Ohasama. Nárůst o 1 SD systolického TK byl spojen se vzestupem KV mortality o 27 % v komplexně adjustovaném modelu. Podle (4)

Také variabilita domácího měření TK je spjata s vyšší KV mortalitou, a to i po adjustaci na průměrný TK. Svědčí pro to data starší japonské studie z Ohasamy (4). Bylo do ní zařazeno 2 455 jedinců ve věku 35–96 let; ti si měřili domácí TK každé ráno, a to v průměru 26 dní, a byli sledováni 11,3 roku. Za tu dobu se odehrálo 168 úmrtí z kardiovaskulární příčiny. Jak je patrné z obrázku 2, prediktorem KV úmrtí byla variabilita jak systolického, tak diastolického TK, ale i tepové frekvence.

Jak nahlížet na variabilitu hodnot krevního tlaku měřeného při klinických návštěvách

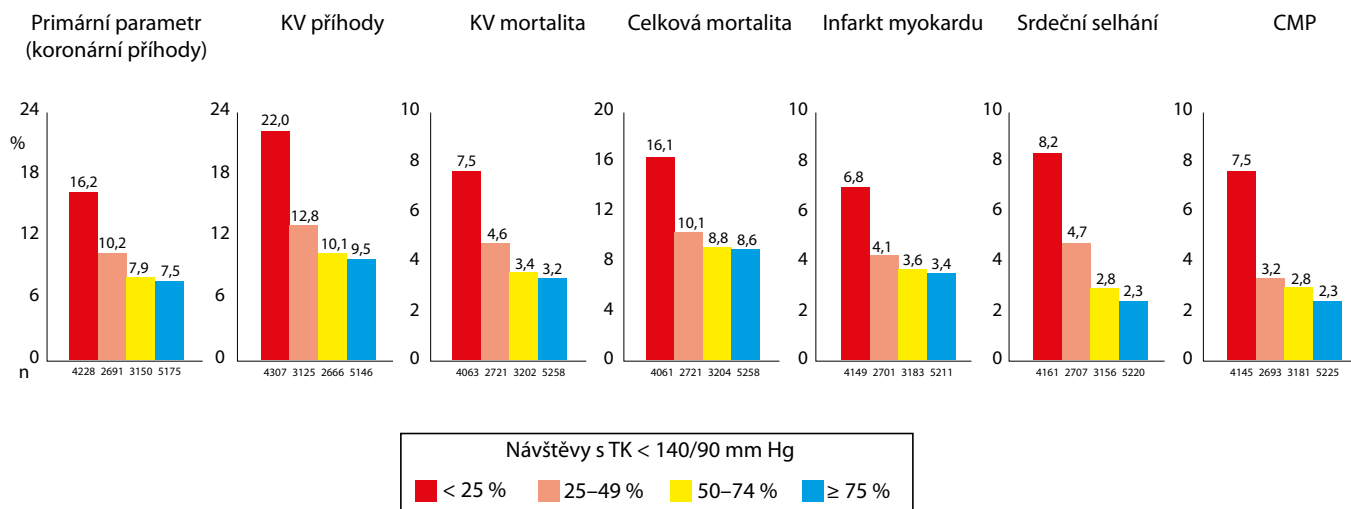
O variabilitě TK měřeného při různých klinických návštěvách máme mnoho důležitých dat, a proto je potenciálně významná pro klinickou praxi. Publikace o této problematice vycházejí většinou z prospektivních studií léčby hypertenze a ve většině případů byly analyzovány návštěvy vzdálené 6–12 měsíců. Variabilita klinického TK je buď vyjádřena klasicky směrodatnou odchylkou, nebo parametrem, který je srozumitelnější pro klinické lékaře, a to procentem návštěv, kdy bylo dosaženo předem definovaného cílového TK; parametr se rovněž nazývá termínem „time to therapeutic range“ zkracovaným jako TTR. Jednou z prvních studií, která byla takto analyzována, byla VALUE (5). Jednalo se o velkou studii se zařazením více než 15 000 jedinců průměrného věku 68 let, kteří měli hypertenzi a vysoké KV riziko dané dalšími přidruženými faktory. Klinické

návštěvy byly prováděny minimálně po šesti měsících a jedinci byli sledováni 4–6 let. Obrázek 3 ukazuje, že výskyt různých parametrů včetně celkové a KV mortality byl silně závislý na počtu návštěv s dosaženým cílovým TK, který byl stanoven jako TK <140/90 mm Hg při měření na konci dávkovacího intervalu. Je patrné, že pro nemocného je optimální, aby dosáhl cílového TK alespoň při 75 % návštěv.

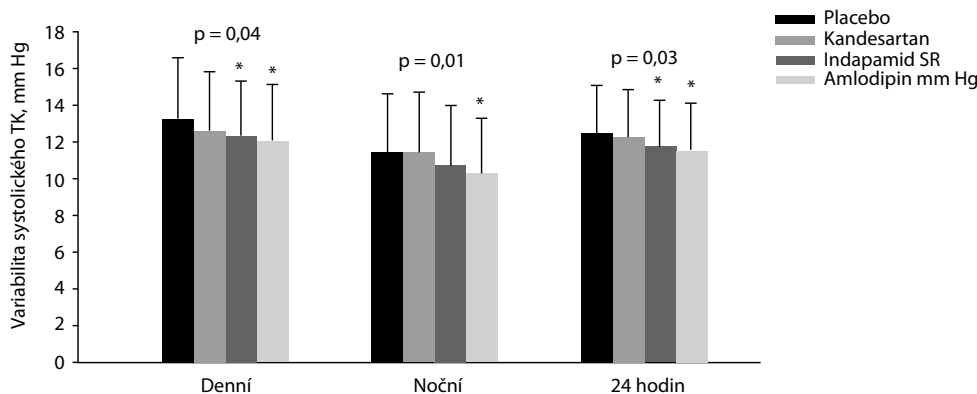
Jaký je vliv antihypertenčních léků na variabilitu krevního tlaku

Je důležité zamyslet se nad tím, zda existuje rozdíl mezi léky, resp. lékovými skupinami, v ovlivnění variability TK a zda tímto prostřednictvím může být prokazatelný dopad i na prognózu léčených jedinců. Doposud jedinou lékovou studií, kde snížení variability bylo primárním cílem, byla francouzská randomizovaná dvojité slepá studie X-Cellent (6), v jejímž rámci bylo randomizováno 577 nemocných s nekomplikovanou hypertenzí, a to na placebo, kandesartan, indapamid nebo amlodipin. Jedinci měli provedeno AMTK na začátku a po 12 týdnech léčby. Jak ukazuje obrázek 4, nejlépe si vedl amlodipin, který významně snížil směrodatnou odchylku oproti placebo jak v denní, tak v noční periodě, zatímco indapamid ji snížil jen v denním období; SD při léčbě kandesartanem na konci studie se nelišila od SD při placebo.

Obr. 3. Kontrola krevního tlaku během klinických návštěv: studie VALUE. Prognóza podle procenta návštěv s dosaženým cílovým krevním tlakem. Podle (5)

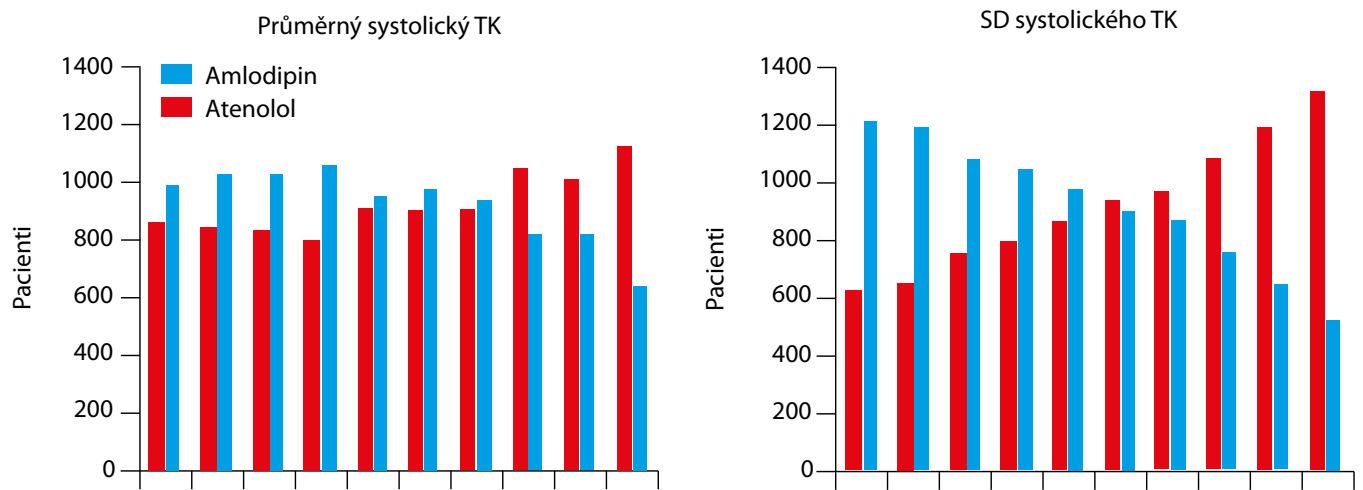


Obr. 4. Účinek léčby na snížení variability krevního tlaku: studie X-Cellent. Pokles STK oproti placebo byl cca o 10 mm Hg ve všech skupinách s aktivní léčbou. Podle (6)

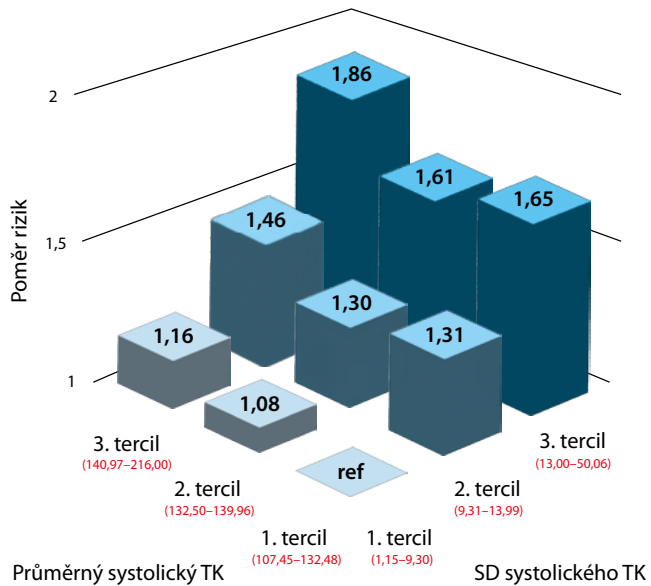


Inzerce

Obr. 5. Variabilita TK při srovnání klinických návštěv: studie ASCOT BPLA. Decily systolického TK a směrodatné odchylky v závislosti na léčbě. Podle (8)



Obr. 6. Vliv systolického TK měřeného během klinických návštěv a jeho variability ve studii ASCOT: 21leté sledování. Podle (9)



Zásadní poznatky přinesla studie ASCOT, kam bylo zařazeno bezmála 20 000 jedinců s hypertenzí a nejméně třemi dalšími KV rizikovými faktory; byli randomizováni na prvotní léčbu amlodipinem (s možným

přidáním perindoprilu) nebo atenololem (a případně bendroflumethiazidem). Dvojitě slepá fáze studie trvala v průměru 5,5 roku; jedinci randomizovaní na amlodipin měli lepší výsledky v několika cílových parametrech (7). Následná analýza ukázala, že skupiny se zásadně lišily v ovlivnění variability TK měřeného při klinických návštěvách (8): obrázek 5 ukazuje, že zatímco rozložení průměrného systolického TK se příliš nelišilo mezi oběma skupinami (levý graf), byl zjištěn zásadní rozdíl v ovlivnění variability systolického TK (pravý graf): vysoké modré sloupce v nižších decilech směrodatné odchylky a opačný trend červených sloupců ukazují, že amlodipin oproti atenololu výrazně snížil variabilitu TK.

V roce 2024 byla publikována nová analýza studie ASCOT, která ukazuje společný vliv průměrného systolického TK, měřeného během klinických návštěv, a jeho variability na 21letý výskyt KV příhod a KV intervencí (9). Na obrázku 6 je zřetelné, že oba parametry určují prognózu synergicky a že stále působí, a to i přes dlouhou dobu, která uplynula od skončení dvojitě slepé fáze studie; poté byli probandi již léčeni volně bez vazby na proběhlou studii podle uvážení ošetřujícího lékaře. Nejlepší prognózu měli jedinci, kteří měli jak průměrný systolický TK měřený během návštěv ve dvojitě slepé fázi studie, tak jeho směrodatnou odchylku v 1. tercilu rozložení, tj. systolický TK < 132 mm Hg a SD < 9,3 mm Hg; naproti tomu pokud oba parametry byly ve třetím tercilu,

Obr. 7. Účinek antihipertenziv na variabilitu systolického TK: metaanalýza randomizovaných studií. Podle (10)

	Pacienti	Studie		Změna CV (95% CI)	p
Léková skupina oproti všem ostatním skupinám					
CCB	106 697	94	●	-15,50% (-17,60--13,40)	< 0,0001
CCBND	2753	39	●	-10,59% (-18,52--2,65)	0,0074
DD	81 772	69	●	-10,32% (-14,06--6,58)	< 0,0001
ARB	39 447	47	●	10,28% (7,73--12,83)	< 0,0001
ACEI	76 064	125	●	11,52% (8,99--14,04)	< 0,0001
BB	39 392	78	●	7,69% (4,23--11,15)	< 0,0001

CV – variační koeficient; CCB – blokátory kalciových kanálů; CCBND – nondihydropyridinové blokátory kalciových kanálů; DD – diuretika; ARB – blokátory receptorů pro angiotenzin II; ACEI – ACE inhibitory; BB – betablokátory

tj. STK > 141 mm Hg a SD > 13 mm Hg, pak prognóza byla nejhorší. Stojí za zmínku, že rozdíl v průměrném systolickém TK mezi výše uvedenými skupinami se může jevit jako nepřilíš velký.

Vztah konkrétní léčby hypertenze k variabilitě TK byl zkoumán již dříve. R. 2010 byla publikována metaanalýza 293 farmakologických studií s použitím antihypertenziv; tyto studie zahrnuly celkem přes 150 000 jedinců (10). Obr. 7 ukazuje srovnání variačního koeficientu (CV) systolického TK v ordinaci, měřeného na konci a na začátku zahrnutých studií. Je zde patrné, že CV je nejvíce snížen dihydropyridiny (o 15,5 %), z nichž nejčastěji byl použit amlodipin; dalšími léky, které snižovaly CV, jsou nondihydropyridinové kalciové blokátory (o 10,6 %) a thiazidová a thiazidům podobná diuretika (o 10,3 %). Ostatní léky variabilitu spíše zvyšují.

Závěry

Máme velké množství dat ukazujících, že variabilita TK má vztah k prognóze nemocných, a to ať už ji měříme pomocí AMTK, domácího měření nebo srovnáním TK při klinických návštěvách; proto bychom měli měření variability věnovat více pozornosti v klinické praxi. Analýzy rozsáhlých dat ukázaly, že variabilita TK je farmakologickou léčbou ovlivňována rozdílně: nejvíce ji snižují dihydropyridiny a dlouhodobě působící

diuretika. Je pravděpodobné, že vliv na variabilitu TK souvisí s eliminačním poločasem jednotlivých léků, tedy farmakokinetickým parametrem; ten je velmi dlouhý právě např. u amlodipinu nebo chlortalidonu. Na druhou stranu i jiné léky mohou příznivě ovlivnit variabilitu TK, protože nejdůležitější je farmakodynamický účinek, který nemusí být přímo úměrný farmakokinetice, tj. jde o to, jak dlouho příslušný lék způsobuje snížení TK.

Nepochybně správným trendem v léčbě hypertenze je kombinační léčba; v jejím rámci samozřejmě můžeme kombinovat léky, které sice variabilitu TK nesnižují, ale mají jiné prospěšné účinky. Dříve zmíněná studie ASCOT ukázala, že kombinace amlodipinu s perindopilem podávaná vysokorizikovým hypertonikům vedla oproti nejstarší podávané kombinaci betablokátoru s thiazidem k významnému snížení cévních mozkových příhod, KV příhod a KV procedur, incidence diabetu a dokonce celkové mortality (5). Jiná velká studie, PROGRESS, ukázala, že kombinace perindoprilu a diuretika indapamidu významně snížila pravděpodobnost recidivy cévní mozkové příhody (11).

Z uvedeného vyplývá, že v kombinační léčbě je prospěšné kromě léků snižujících variabilitu TK používat blokátory renin-angiotenzinového systému, a to především ACE inhibitory, které mají nejvíce dat o snížení rizika rozvoje orgánových komplikací hypertenze, jmenovitě hypertrofie levé srdeční komory a vysoké tepenné tuhosti.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Parati G, Bilo G, Kollias A, et al. Blood pressure variability: methodological aspects, clinical relevance and practical indications for management - a European Society of management - a position paper. *J Hypertens.* 2023; 41:527-544.
2. Bilo G, Dolan E, O'Brien E, et al. The impact of systolic and diastolic blood pressure variability on mortality is age dependent: Data from the Dublin Outcome Study. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27:355-364.
3. Palatini P, Saladini F, Mos L, et al. Short-term blood pressure variability outweighs average 24-h blood pressure in the prediction of cardiovascular events in hypertension of the young. *J Hypertens.* 2019;37:1419-1426.
4. Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, et al. Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study. *Hypertension.* 2008;52:1045-1050.
5. Mancia G, Kjeldsen SE, Zappe DH, et al. Cardiovascular outcomes at different on-treatment blood pressures in the hypertensive patients of the VALUE trial. *Eur Heart J.* 2016;37:955-964.
6. Zhang Y, Agnoletti D, Safar ME, et al. Effect of Antihypertensive Agents on Blood Pressure Variability. The Natrilix SR Versus Candesartan and Amlodipine in the Reduction of Systolic Blood Pressure in Hypertensive Patients (X-CELLENT) Study. *Hypertension.* 2011;58:155-160.
7. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an anti-hypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:895-906.
8. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet.* 2010;375:895-905.
9. Gupta A, Whiteley WN, Godec T. Legacy benefits of blood pressure treatment on cardiovascular events are primarily mediated by improved blood pressure variability: the ASCOT trial. *European Heart Journal.* 2024;45:1159-1169.
10. Webb AJS, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2010;375:906-15.
11. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet.* 2001;358:1033-41.