

Wartości docelowe ciśnienia tętniczego u osób z chorobą wieńcową – spojrzenie po badaniu SPRINT

STRESZCZENIE

Nadciśnienie tętnicze jest jednym z głównych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Istotnie obciąża też rokowanie u osób po zawale serca lub z niewydolnością serca. Leczenie przeciwnadciśnieniowe poprawia rokowanie, także u osób z chorobą wieńcową. Opublikowane w ciągu ostatniego roku wyniki kilku dużych badań i analiz zmodyfikowały wytyczne postępowania w zakresie docelowego ciśnienia tętniczego. W artykule przedstawiono aktualne poglądy na docelowe ciśnienie tętnicze u osób z chorobą wieńcową.

Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, zawał serca

Kardiol. Inwazyjna 2016; 11 (4): 63–67

ABSTRACT

Hypertension is one of the major cardiovascular risk factors. High blood pressure is related to poor prognosis in patients with coronary artery disease or heart failure. Antihypertensive treatment improves prognosis, also in coronary artery disease patients. As recently published results of several trials and analyses have influenced guidelines (including guidelines of European Society of Cardiology) concerning blood pressure goals the article presents current views on blood pressure goals in patients with coronary artery disease.

Key words: hypertension, coronary artery disease, myocardial infarction

Kardiol. Inwazyjna 2016; 11 (4): 63–67

Wprowadzenie

Nadciśnienie tętnicze jest jednym z głównych czynników ryzyka wystąpienia choroby wieńcowej, w tym zawału serca i niewydolności serca, niezależnie od wieku, płci i grupy etnicznej. Wykazano, że ryzyko rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego zmniejsza się w wyniku zastosowania skutecznej terapii hipotensyjnej. Zagadnienie docelowych wartości ciśnienia tętniczego u osób z chorobą wieńcową, a więc takich, po których uzyskaniu korzyści z obniżenia ciśnienia tętniczego są największe, a jednocześnie nie obserwuje się nadmiernego zwiększenia ryzyka występowania działań niepożądanych, jest obecnie przedmiotem kontrowersji. Wyniki niektórych badań wskazują bowiem na zwiększenie ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z za niskimi wartościami ciśnienia tętniczego, także u chorych z chorobą wieńcową [1, 2].

Docelowe wartości ciśnienia tętniczego u chorych z chorobą wieńcową — obowiązujące wytyczne

W wytycznych *European Society of Hypertension* i *European Society of Cardiology* (ESH/ESC) z 2013 roku oraz Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tę-

Aleksander Prejbisz¹, Piotr Jankowski²

¹Klinika Nadciśnienia Tętniczego,
Instytut Kardiologii w Warszawie

²Klinika Kardiologii i Elektrokardiologii Interwencyjnej
oraz Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii,
Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*

niczego (PTNT) z 2015 roku w odniesieniu do leczenia chorych z chorobą wieńcową zaproponowano wartości docelowe ciśnienia tętniczego < 140/90 mm Hg [3, 4].

Zagadnienie docelowych wartości ciśnienia tętniczego u chorych na chorobę wieńcową zostało szczegółowo omówione w stanowisku *American Heart Association, American College of Cardiology i American Society of Hypertension (AHA/ACC/ASH)* opublikowanym w 2015 roku. Sformułowano poniżej przedstawione zalecenia odnośnie do wartości docelowych terapii nadciśnienia tętniczego [2].

1. Docelowe ciśnienie tętnicze < 140/90 mm Hg jest rozsądną wartością w prewencji wtórnej incydentów sercowo-naczyniowych u chorych z nadciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową (klasa IIa; poziom dowodów B).

2. Niższe docelowe ciśnienie tętnicze (< 130/80 mm Hg) może być odpowiednie dla wybranych osób z chorobą wieńcową, po przebytych zawałach serca, udarze mózgu lub przemijającym napadzie niedokrwienia albo z ekwiwalentami choroby wieńcowej (choroba tętnic szyjnych, choroba tętnic obwodowych, tętniak aorty brzusznej) (klasa IIb; poziom dowodów B).

3. U pacjentów z podwyższonym ciśnieniem tętniczym rozkurczowym i chorobą wieńcową, z dowodami na niedokrwienie mięśnia sercowego, ciśnienie należy obniżyć powoli. Szczególną ostrożność należy zachować u osób z cukrzycą lub > 60. roku życia. U starszych osób z nadciśnieniem tętniczym i dużym ciśnieniem tętna obniżanie skurczowego ciśnienia tętniczego może skutkować bardzo niskimi wartościami ciśnienia rozkurczowego (< 60 mm Hg), co powinno wzbudzić czujność klinicysty ukierunkowaną na wnikliwą ocenę wszelkich nieoczekiwanych objawów podmiotowych oraz przedmiotowych, przede wszystkim wynikających z niedokrwienia mięśnia sercowego (klasa IIa; poziom dowodów C).

Badanie SPRINT

Badanie *Systolic Blood Pressure Intervention Trial* (SPRINT) (wyniki opublikowano w zeszłym roku) miało pomóc w ustaleniu optymalnych docelowych wartości ciśnienia tętniczego u chorych na nadciśnienie tętnicze, w tym także u chorych na nadciśnienie tętnicze współistniejące z chorobą wieńcową. Celem badania SPRINT było porównanie korzyści z obniżania ciśnienia skurczowego do wartości < 120 mm Hg (leczenie intensywne) oraz < 140 mm Hg (leczenie standardowe) u chorych na nadciśnienie tętnicze oraz wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym [5]. Do badania SPRINT włączono 9361 chorych:

■ leczonych na nadciśnienie tętnicze,

- charakteryzujących się wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym,
- w średnim wieku 68 lat (kryterium włączenia był wiek > 50 lat),
- charakteryzujących się średnimi wartościami ciśnienia tętniczego 140/78 mm Hg (kryterium włączenia — skurczowe ciśnienie tętnicze 130–180 mm Hg).

Poszczególne kryteria definiujące wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe występowały z następującą częstością:

- wiek ≥ 75 lat — 28%,
- przewlekła choroba nerek — 28%,
- jawna choroba układu sercowo-naczyniowego — 17%,
- subkliniczna choroba układu sercowo-naczyniowego — 5%,
- 10-letnie ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych ≥ 15 — 61%.

Tak więc w badaniu uczestniczyli również chorzy z chorobą wieńcową. Badanie zostało przerwane przedwcześnie z uwagi na stwierdzenie istotnych korzyści w grupie leczonej intensywnie. Wykazano, że intensywniejsze leczenie hipotensyjne związane jest z istotnym zmniejszeniem częstości występowania:

- głównego punktu końcowego (obejmującego: zawał serca, udar mózgu, ostry zespół wieńcowy, niewydolność serca, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych) o 25%,
- zgonów z jakiegokolwiek przyczyny o 27%,
- zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych o 43%,
- niewydolności serca o 38%.

Nie stwierdzono różnic w częstości występowania zawałów serca, ostrych zespołów wieńcowych i udaru mózgu pomiędzy badanymi grupami. Podobny efekt intensywnego leczenia obserwowano u osób z przewlekłą chorobą nerek i bez niej, w wieku poniżej i powyżej 75 lat, kobiet i mężczyzn oraz z różnymi wyjściowymi wartościami skurczowego ciśnienia tętniczego [5]. Korzyści wynikające z intensywnego leczenia hipotensyjnego były nieco mniej wyrażone u osób z chorobą układu sercowo-naczyniowego (w tym z chorobą wieńcową), chociaż różnica nie osiągnęła istotności statystycznej.

Należy jednak podkreślić częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych w grupie leczonej intensywnie: hipotonii (ale częstość hipotonii ortostatycznej była mniejsza w grupie leczonej intensywnie), omdleń, zaburzeń elektrolitowych i ostrego uszkodzenia nerek lub ostrej niewydolności nerek. Nie stwierdzono różnic w częstości występowania objawowej bradykardii i upadków związanych z koniecznością

porady na szpitalnym oddziale ratunkowym lub hospitalizacji pomiędzy grupami. U chorych wyjątkowo bez przewlekłej choroby nerek stwierdzono częstsze obniżenie eGFR o co najmniej 30% (ryzyko względne 3,49; $p < 0,001$) w grupie leczonej bardziej intensywnie [5].

Warto zaznaczyć, że w badaniu SPRINT pomiarów ciśnienia tętniczego dokonywano za pomocą tak zwanych automatycznych pomiarów gabinetowych (AOBP, *automated office blood pressure measurement*). Specjalnie zaprogramowany aparat wykonywał automatycznie trzy kolejne pomiary, podczas gdy pacjent pozostawał w cichym pomieszczeniu, bez obecności personelu placówki. Aparat był zaprogramowany tak, by pierwszy pomiar wykonać po pięciu minutach od uruchomienia, a kolejne pomiary wykonywane były w jednonominutowych odstępach [6, 7].

Wyniki pomiarów ciśnienia tętniczego wykonywanych za pomocą AOBP są niższe niż wartości ciśnienia tętniczego w pomiarach wykonywanych osobiście przez lekarza lub pielęgniarkę (typowy pomiar gabinetowy), z uwagi na mniej nasilony efekt białego fartucha [7, 8]. Zakres różnicy pomiędzy AOBP a pomiarami klinicznymi nie został jednoznacznie określony, z tego względu trudno jest bezpośrednio przenieść cele terapeutyczne oceniane za pomocą AOBP na wyniki typowych pomiarów gabinetowych.

Czy krzywa J istnieje?

Dowody na zwiększenie ryzyka zdarzeń sercowych w wyniku nadmiernego obniżenia rozkurczowego ciśnienia tętniczego, w tym u chorych z chorobą wieńcową, są sprzeczne. Dane z badań epidemiologicznych i klinicznych zarówno wskazują na obecność, jak i przeczą obecności tak zwanej krzywej J. U większości chorych na nadciśnienie tętnicze, włączając w to chorych z rozpoznaną chorobą serca, nie wystąpią zdarzenia wynikające z obniżenia rozkurczowego ciśnienia tętniczego w wyniku zastosowania standardowych leków hipotensyjnych. Obawy, że perfuzja wieńcowa będzie ograniczona po przekroczeniu progu autoregulacji nie zostały jeszcze zweryfikowane ani w badaniach z udziałem osób zdrowych, ani w badaniach z udziałem osób chorych z miażdżycą tętnic wieńcowych. Brak jest także konsensusu odnośnie do minimalnych bezpiecznych wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego. Wyniki badania *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) wskazują, że niższe docelowe wartości ciśnienia tętniczego ($< 120/80$ mm Hg) związane są ze zmniejszeniem ryzyka udaru mózgu i nie zwiększają istotnie ryzyka zdarzeń związanych z chorobą wieńcową. W większości badań, w których oceniano efekty obniżania ciśnienia tętniczego do niższych wartości docelowych, uzyskano wartości rozkurczowe ciśnienia tętniczego mieszające się

w zakresie 70–79 mm Hg. Zakres ten wydaje się być bezpiecznym [2].

Podkreśla się także, że znaczenie rokownicze niskich wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego uzależnione było od obecności jednocześnie wysokiego ciśnienia tętna, a możliwe wyjaśnienia tego związku obejmują obniżenie perfuzji, związane z wiekiem narastanie sztywności dużych tętnic lub jest to epifenomen wynikający z odwrotnej zależności, gdzie zły ogólny stan zdrowia i współistniejące choroby, na przykład niewydolność serca, choroba nowotworowa, tłumaczą zarówno niskie wartości ciśnienia tętniczego, jak i wysokie ryzyko zgonu [1].

Kjeldsen i wsp. podkreślają, że także w najnowszych analizach badań *Valsartan Antihypertensive Long-term. Use Evaluation* (VALUE) i *Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial* (ONTARGET) (drugim badaniem objęto również chorych z chorobą wieńcową) nie stwierdzono dowodów na zwiększanie ryzyka występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych przy sprowadzaniu ciśnienia tętniczego do niższych wartości [7, 9–11]. Również w omówionym badaniu SPRINT, w którym w grupie leczonej bardziej intensywnie obniżono rozkurczowe ciśnienie tętnicze do wartości 69 mm Hg, nie stwierdzono wzrostu ryzyka zdarzeń związanych z chorobą wieńcową [5]. Natomiast istnieją dowody na brak korzyści, a nawet na niekorzystny efekt obniżania ciśnienia tętniczego do zbyt niskich wartości u chorych po przebytych udarze mózgu (prewencja wtórna) lub z zaburzeniami funkcji poznawczych [12–14].

Podsumowanie

Jak postępować u chorych z chorobą wieńcową i nadciśnieniem tętniczym po badaniu SPRINT?

Czy zatem wyniki badania SPRINT mogą wpłynąć na codzienną praktykę? Poniżej przedstawiono charakterystykę dwojga chorych.

- 68-letnia kobieta z nadciśnieniem tętniczym, po przebytej angioplastyce prawej tętnicy wieńcowej z implantacją stentu trzy lata wcześniej, z eGFR 78 ml/min/1,73 m², leczona obecnie beta-adrenolitykiem i inhibitorem konwertazy angiotensyny, bez ograniczeń w codziennym funkcjonowaniu i hipotonii ortostatycznej, ciśnienie tętnicze 140/81 mm Hg;
- 72-letni mężczyzna z nadciśnieniem tętniczym i wieloletnią cukrzycą, po przebytych pomostowaniu aortalno-wieńcowym (choroba trójnaczyńniowa) i z upośledzoną funkcją skurczową (45%; EF, *ejection fraction*), leczony obecnie inhibitorem konwertazy angiotensyny, diuretykiem tiazydopodobnym i antagonistą wapnia, ciśnienie tętnicze 138/74 mm Hg.

Praktyczne podejście do wyboru bardziej lub mniej intensywnej terapii nadciśnienia tętniczego przedstawiono w wytycznych kanadyjskich dotyczących postępowania w nadciśnieniu tętniczym (CHEP 2016, *Canadian Hypertension Educational Program*). Autorzy zalecili, by u chorych wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego (tab. 1), w wieku > 50 lat, z wartościami skurczowego ciśnienia tętniczego > 130 mm Hg, rozważyć intensywne leczenie nadciśnienia tętniczego do wartości docelowych < 120 mm Hg. Eksperci kanadyjscy wskazali jednak, by intensywne leczenie było oparte na wynikach pomiarów AOBP, a nie na tradycyjnych pomiarach klinicznych. Podkreślono również, że decyzja o intensywnym leczeniu powinna być podejmowana indywidualnie i należy zachować ostrożność w niektórych grupach chorych (tab. 2) [15]. Na podstawie tego dokumentu, u pierwszej chorej można rozważyć bardziej intensywną terapię nadciśnienia tętniczego, w drugim przypadku należy zachować ostrożność w obniżaniu ciśnienia tętniczego do zbyt niskich wartości.

W tym roku Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne opublikowało zaktualizowane wytyczne dotyczące profilaktyki chorób układu sercowo-naczyniowego. Eksperci uznali, że uzasadnione może być rozważenie obniżania ciśnienia skurczowego do wartości < 120 mm Hg, szczególnie u osób o co najmniej dużym ryzyku sercowo-naczyniowym (klasa zaleceń IIb, poziom dowodów B) [16].

Podsumowując, wybierając w codziennej praktyce pomiędzy bardziej a mniej intensywnym leczeniem

hipotensyjnym należy uwzględnić wiele czynników (tab. 1 i 2) przemawiających zarówno za bardziej intensywną terapią nadciśnienia tętniczego, jak i przeciw niej. Decyzja musi być podejmowana indywidualnie.

Piśmiennictwo

1. Prejbisz A., Jankowski P. Leczenie nadciśnienia tętniczego u chorych na chorobę wieńcową: omówienie stanowiska American Heart Association, American College of Cardiology i American Society of Hypertension. *Med. Prakt.* 2015; 9: 16–31.
2. Rosendorff C., Lackland D.T., Allison M. i wsp. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. *Hypertens.* 2015; 65: 1372–1407.
3. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. i wsp. 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). *J. Hypertens.* 2013; 31: 1281–1357.
4. Tykarski A., Narkiewicz K., Gaciong Z. i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2015 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce* 2015; 1: 1–10.
5. Wright J.T. Jr, Williamson J.D., Whelton P.K. i wsp. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 2103–2116.
6. Myers M.G., Cloutier L., Gelfer M. i wsp. Blood Pressure Measurement in the Post-SPRINT Era: A Canadian Perspective. *Hypertens.* 2016; 68: e1–3.

Tabela 1. Chorzy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego — potencjalni kandydaci do intensywnego leczenia hipotensyjnego według wytycznych CHEP 2016; wyróżniono wybrane czynniki mające znaczenie przy podejmowaniu decyzji u osób z chorobą wieńcową. Zmodyfikowano na podstawie [15]

Chorzy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego — potencjalni kandydaci do intensywnego leczenia hipotensyjnego (według CHEP 2016)
Jawna lub subkliniczna choroba układu sercowo-naczyniowego Przewlekła choroba nerek (nefropatia niecukrzycowa, białkomocz < 1 g/24 godz., eGFR 20–59 ml/min/1,73 m ²) 10-letnie ryzyko sercowo-naczyniowe według modelu Framingham ≥ 15%
U chorych spełniających ≥ 1 z powyższych należy rozważyć intensywną terapię nadciśnienia tętniczego

Tabela 2. Chorzy, u których należy zachować ostrożność lub nie powinno się stosować intensywnego leczenia hipotensyjnego według wytycznych CHEP 2016; wyróżniono wybrane czynniki mające znaczenie przy podejmowaniu decyzji u osób z chorobą wieńcową. Zmodyfikowano na podstawie [15]

Chorzy, u których należy zachować ostrożność lub nie powinno się stosować intensywnego leczenia hipotensyjnego (według CHEP 2016)		
Ograniczona liczba dowodów lub ich brak	Dowody niejednoznaczne	Przeciwwskazane
<ul style="list-style-type: none"> • Wskazany, ale obecnie niestosowany beta-adrenolityk • Osoby w wieku podeszłym w złym stanie ogólnym lub przebywające w zakładach opieki 	<ul style="list-style-type: none"> • Cukrzyca • Przebyty udar mózgu • eGFR < 20 ml/min/1,73 m² 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak chęci lub brak możliwości stosowania schematu wielolekowego • Skurczowe ciśnienie tętnicze w pozycji stojącej < 110 mm Hg <ul style="list-style-type: none"> • Brak możliwości dokładnego pomiaru skurczowego ciśnienia tętniczego • Nadciśnienie tętnicze wtórne

7. Kjeldsen S.E., Narkiewicz K., Hedner T. i wsp. The SPRINT study: Outcome may be driven by difference in diuretic treatment demasking heart failure and study design may support systolic blood pressure target below 140 mmHg rather than below 120 mmHg. *Blood Press.* 2016; 25: 63–66.
8. Cushman W.C., Whelton P.K., Fine L.J. i wsp. SPRINT Trial Results: Latest News in Hypertension Management. *Hypertens.* 2016; 67: 263–265.
9. Kjeldsen S.E., Oparil S., Narkiewicz K. i wsp. The J-curve phenomenon revisited again: SPRINT outcomes favor target systolic blood pressure below 120 mmHg. *Blood Press.* 2016; 25: 1–3.
10. Mancia G., Kjeldsen S.E., Zappe D.H. i wsp. Cardiovascular outcomes at different on-treatment blood pressures in the hypertensive patients of the VALUE trial. *Eur. Heart J.* 2016; 37: 955–64.
11. Verdecchia P., Reboldi G., Angeli F. i wsp. Systolic and diastolic blood pressure changes in relation with myocardial infarction and stroke in patients with coronary artery disease. *Hypertens.* 2015; 65: 108–114.
12. Mossello E., Pieraccioli M., Nesti N. i wsp. Effects of low blood pressure in cognitively impaired elderly patients treated with antihypertensive drugs. *JAMA Intern. Med.* 2015; 175: 578–585.
13. Odden M.C., McClure L.A., Sawaya B.P. i wsp. Achieved Blood Pressure and Outcomes in the Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes Trial. *Hypertens.* 2016; 67: 63–69.
14. Peralta C.A., Katz R., Newman A.B. i wsp. Systolic and diastolic blood pressure, incident cardiovascular events, and death in the elderly persons: the role of functional limitation in the Cardiovascular Health Study. *Hypertens.* 2014; 64: 472–480.
15. Leung A.A., Nerenberg K., Daskalopoulou S.S. i wsp. Hypertension Canada's 2016 Canadian Hypertension Education Program Guidelines for Blood Pressure Measurement, Diagnosis, Assessment of Risk, Prevention, and Treatment of Hypertension. *Can. J. Cardiol.* 2016; 32: 569–588.
16. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur. Heart J.* 2016; 37: 2315–2381.

Adres do korespondencji:

Dr hab. n med. Aleksander Prejbisz
 Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii w Warszawie
 ul. Alpejska 42, 04–628 Warszawa
 tel.: +48 22 343 43 39, faks: +48 22 343 45 17
 e-mail: aprebisz@ikard.pl