

# Krzywa J w leczeniu hipotensyjnym — nadal aktualny problem kliniczny, który można rozwiązać?

## J-curve in therapy of hypertension — is it still an unsolved issue?

Janina Skrzypek-Wańha

III Katedra i Klinika Kardiologii Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

### Abstract

*It has been undoubtedly proved that lowering the elevated blood pressure decreases the incidence of cardiovascular and especially cerebrovascular events. However, it still remains an unsolved issue what the target values of blood pressure should be. The results of INVEST Trial (International Verapamil SR Trandolapril Study) published in 2003 indicate the increased risk of cardiovascular mortality rate in group of patients with coronary artery disease (CAD) exposed to too aggressive antihypertensive therapy. Together with the critical analysis presented by Messeelie these results intensified the discussion carried on for last 25 years on relation between low blood pressure and increased mortality rate (J curve phenomenon). For patients with initially elevated diastolic blood pressure (DBP) reaching the target values below 80 mm Hg is not associated with significantly increased cardiovascular risk. However, in the presence of CAD uncontrolled lowering of DBP may lead to increased risk of myocardial infarction. In conclusion, in group of hypertensive patients with no evidence of CAD it is safe to lower DBP below 80 mm Hg. In patients with CAD the J curve phenomenon has to be taken into consideration and therapy of hypertension must be conducted gradually and cautiously with the target values of DBP below 80 mm Hg. In group of patients with high risk of stroke more aggressive therapy is advised. Lowering of systolic blood pressure to recommended values is not associated with increased risk of cardiovascular events. (Folia Cardiol. 2005; 12: 594–601)*

### J-curve, arterial hypertension, coronary heart disease

### Wstęp

Dane pochodzące z badań klinicznych ostatnich lat oraz postęp w zakresie leczenia nadciśnienia tętniczego spowodowały zasadnicze zmiany zarówno w klasyfikacji ciśnienia tętniczego, jak i w defi-

nicji docelowych wartości, do których należy obniżać ciśnienie w celu uzyskania największych korzyści [1, 2]. Istotne znaczenie w rozpoczęciu leczenia hipotensyjnego i wyznaczenia optymalnych wartości ciśnienia ma określenie całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego i obecności powikłań narządowych. Gdy ryzyko to jest wysokie, istnieją wskazania do obniżenia ciśnienia tętniczego już przy wartościach odpowiadających ciśnieniu prawidłowemu wysokiemu, a docelowe ciśnienie w trakcie leczenia hipotensyjnego powinno być mniejsze niż 130/85 mm Hg. Wyniki opublikowanego w 2003 r. badania *International Verapamil SR Trandolapril Study* (INVEST), wskazujące na ryzyko związane ze

Adres do korespondencji: Dr med. Janina Skrzypek-Wańha  
III Katedra i Klinika Kardiologii Śl. AM  
ul. Ziołowa 47, 40–635 Katowice  
tel./faks (0 32) 252 39 30  
e-mail: pwanha@o2.pl  
Nadesłano: 4.02.2005 r. Przyjęto do druku: 5.05.2005 r.

znacznym obniżeniem ciśnienia tętniczego u osób ze współistniejącą chorobą wieńcową (CAD, *coronary artery disease*) [3], wraz z krytyczną analizą przedstawioną przez Messerliego [4], uaktywniły toczącą się od 25 lat dyskusję na temat istnienia powiązania niskiego ciśnienia tętniczego ze zwiększoną śmiertelnością sercowo-naczyniową (tzw. zjawiska krzywej J). W niniejszej pracy omówiono zarówno badania wskazujące na istnienie tego zjawiska, jak i te, w których opisanej zależności nie potwierdzono.

### Korzyści z obniżania ciśnienia tętniczego

Nadciśnienie tętnicze jest powszechnie uznanym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego [5], które ściśle koreluje ze skurczowym (SBP, *systolic blood pressure*) i rozkurczowym (DBP, *diastolic blood pressure*) ciśnieniem tętniczym. Zwiększa się ono wraz ze wzrostem skurczowego ciśnienia tętniczego. Nie określono jednoznacznie granicy wartości prawidłowego ciśnienia niepowodującego wzrostu ryzyka, choć sugeruje się wartości SBP nie wyższe niż 115 mm Hg i DBP mniejsze lub równe 75 mm Hg. Nie ustalono też wartości progowej dla SBP i DBP, poniżej której dalsza redukcja ciśnienia tętniczego nie przyniosłaby korzyści. Ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego istnieje zatem nawet w łagodnym nadciśnieniu i ciśnieniu wysokim prawidłowym, dotyczy w równym stopniu obu płci i zwiększa się wraz z wiekiem [6].

Leczenie nadciśnienia tętniczego poprawia rokowanie niezależnie od stopnia jego ciężkości. W metaanalizie przeprowadzonej przez Collinsa i wsp. [7] opartej na 14 próbach klinicznych obejmujących łącznie prawie 37 000 pacjentów z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem, których leczono przede wszystkim preparatami moczopędnymi lub  $\beta$ -blokerami średnio przez 5 lat, wykazano, że obniżenie DBP o 5–6 mm Hg zmniejsza częstość występowania epizodów naczyniowo-mózgowych o 42% ( $p < 0,0001$ ) i częstość występowania incydentów wieńcowych o 14% ( $p < 0,01$ ).

Do lat 80. XX wieku lekarze zwracali uwagę głównie na podwyższone DBP, a efektywność postępowania terapeutycznego oceniano na podstawie stopnia kontroli rozkurczowego ciśnienia tętniczego [8]. Wartość DBP wzrasta średnio do 55 rż., po czym zaczyna się obniżać, podczas gdy SBP zwiększa się wraz z wiekiem co najmniej do 80 rż. [9]. W dużych badaniach epidemiologicznych, takich jak *Multiple Risk Factors Intervention Trial* (MRFIT) [10] i *Framingham Heart Study* [11], wykazano, że SBP jest niezależnym, ciągłym i poddającym się modyfikacji czynnikiem ryzyka wszystkich powikłań

sercowo-naczyniowych, a izolowane nadciśnienie skurczowe (ISH, *isolated systolic hypertension*), definiowane jako SBP równe co najmniej 160 mm Hg przy DBP poniżej 90 mm Hg, jest najczęstszą postacią nadciśnienia u chorych w wieku podeszłym. Izolowane nadciśnienie skurczowe występuje u około 15% mężczyzn i kobiet powyżej 60 rż. i wzrasta do ponad 20% wśród osób w wieku 80 lat [12–15].

Obecnie zwraca się uwagę na znaczenie ciśnienia tętna, obliczanego jako różnica pomiędzy SBP a DBP. Zwiększone ciśnienie tętna wiąże się ściśle z ISH i jest odzwierciedleniem postępującej z wiekiem sztywności tętnic, a w konsekwencji spadku podatności tętnic i wzrostu oporu naczyniowego. Wysokie ciśnienie tętna jest ważnym, niezależnym czynnikiem ryzyka śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, zwłaszcza z powodu choroby niedokrwiennej serca [16].

Przedmiotem szczególnego zainteresowania klinicystów było zagadnienie, czy leczenie poprawia rokowanie we wszystkich postaciach nadciśnienia tętniczego u osób powyżej 60 rż. W praktyce klinicznej uznano bowiem, że u pacjentów w podeszłym wieku obniżanie podwyższonego SBP nieprzekraczającego 200 mm Hg jest niewskazane, gdyż może spowodować pogorszenie ukrwienia ważnych narządów, takich jak serce, mózg czy nerki. Tymczasem wyniki międzynarodowych badań wskazały, że ryzyko związane z ISH jest co najmniej porównywalne z ryzykiem związanym z nadciśnieniem skurczowo-rozkurczowym [17].

Wyniki ośmiu dużych prób klinicznych — *European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly Trial* (EWPHE) [18], *Systolic Hypertension in the Elderly Program* (SHEP) [19], *Swedish Trial in Old Patients with Hypertension* (STOP-Hypertension) [20], *Medical Research Council Study* (MRC-Older) [4], *Cardiovascular Study in the Elderly* (CASTEL) [8], *Shanghai Trial Of Nifedipine in the Elderly* (STONE) [21], *Systolic Hypertension — Europe* (SYST-EUR) [22], *Systolic Hypertension in China* (SYST-CHINA) [23] — obejmujących wiele tysięcy pacjentów, wskazują na niską częstość występowania działań niepożądanych w trakcie leczenia hipotensyjnego. Na szczególną uwagę zasługuje badanie *STOP-Hypertension* [20], którym objęto 1627 chorych w wieku 70–84 lat, przydzielonych losowo do grup leczonych intensywnie albo otrzymujących placebo. Badanie po około 2 latach przerwano z przyczyn etycznych, ponieważ u osób poddanych intensywnej terapii uzyskano 40-procentowe zmniejszenie incydentów sercowo-naczyniowych, 47-procentowe zmniejszenie udaru i 43-procentową redukcję całkowitej śmiertelności w porównaniu z grupą przyjmującą placebo.

MacMahon i Rodgers [24], Insua i wsp. [25], Pearce i wsp. [26] oraz Gueyffier i wsp. [27] opracowali kolejne metaanalizy w celu oszacowania skuteczności leczenia nadciśnienia skurczowego u osób starszych. We wszystkich 4 metaanalizach, z których każda obejmowała kilkanaście tysięcy chorych w wieku powyżej 60 lat, średnio 5-letnim okresie obserwacji wykazano, że średnie obniżenie ciśnienia tętniczego o 15/6 mm Hg zmniejsza o 35% względne ryzyko śmiertelnych i niezakończonych zgonem incydentów naczyniowo-mózgowych oraz o 18–25% ryzyko incydentów wieńcowych.

Ponad 75% przypadków chorób układu krążenia u chorych na cukrzycę wiąże się z nadciśnieniem tętniczym, dlatego u osób ze współistniejącą cukrzycą i nadciśnieniem zaleca się stosowanie bardziej intensywnego leczenia w celu redukcji ciśnienia tętniczego do wartości poniżej 130/85 mm Hg [28]. W badaniu SHEP [29] starsi chorzy na cukrzycę typu 2 odnieśli większe korzyści z intensywnego obniżania SBP za pomocą leku moczopędnego w redukcji chorób układu krążenia niż pacjenci bez cukrzycy. Korzyści z intensywnego obniżania ciśnienia tętniczego w populacji chorych na cukrzycę obserwowano w badaniu SYST-EUR, gdzie redukcja zgonu z powodu chorób układu krążenia wynosiła 76% u chorych na cukrzycę w porównaniu z 26% u osób bez cukrzycy [30]. Najbardziej przekonujące dowody na konieczność obniżania DBP do wartości poniżej 80 mm Hg u chorych na cukrzycę przedstawiono w badaniu *Hypertension Optimal Treatment (HOT)* [31]. Wśród 18 790 osób z nadciśnieniem tętniczym korzystne skutki obniżenia DBP poniżej 80 mm Hg obserwowano jedynie w grupie 1501 chorych na cukrzycę, uzyskując ponad 50-procentowe zmniejszenie liczby poważnych incydentów sercowo-naczyniowych. Kolejne dowody wskazujące na konieczność intensywnego leczenia uzyskano w badaniu *UK Prospective Diabetes Study/Hypertension in Diabetes Study (UKPDS)* [32]. Autorzy wykazali, że każde obniżenie SBP o 10 mm Hg wiąże się z 12-procentową redukcją ryzyka powikłań cukrzycy, 15-procentowym zmniejszeniem ryzyka zgonu związanego z cukrzycą, a także zmniejszeniem ryzyka zawału serca o 11% i powikłań mikronaczyniowych o 16%. Jednocześnie najmniejsze ryzyko odnotowano u chorych na cukrzycę, u których wartość SBP zredukowano poniżej 120 mm Hg [32].

W badaniach przeprowadzonych w ostatnich 20 latach wykazano, że nadciśnienie tętnicze jest ciągle najważniejszym czynnikiem ryzyka udaru mózgu [7]. Wyniki opublikowanej w 1990 r. metaanalizy MacMahona i wsp. [33], obejmującej 5 prób klinicznych, w których wzięło udział ponad 47 000

pacjentów, dowodzą, że obniżenie SBP o 10–12 mm Hg, a DBP o 5–6 mm Hg wiąże się ze zmniejszeniem częstości udarów o 38% podczas 5-letniej obserwacji. Potwierdzają to wyniki badania *Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)* wskazujące na 32-procentowe zmniejszenie częstości udaru u 9297 pacjentów z wysokim ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych, nawet przy niewielkiej redukcji ciśnienia tętniczego wynoszącej 3,8 mm Hg dla SBP i 2,8 mm Hg dla DBP, niezależnie od wyjściowych wartości ciśnienia tętniczego [34].

Zasada, że im niższa jest wartość ciśnienia, tym mniej jest udarów, sprawdza się zarówno u chorych z podwyższonym ciśnieniem, jak i u osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego, u których dochodzi do 75% wszystkich epizodów udarowych [33]. Potwierdzają to wyniki badania *United Kingdom Transient Ischaemic Attack Study (UK-TIA)*, w którym ryzyko powtórnego udaru było tym mniejsze, im niższe było ciśnienie tętnicze, również w zakresie wartości uznawanych za prawidłowe [35]. W badaniu *Perindopril Protection Against Recurrent Stroke (PROGRESS)* u 6105 osób z chorobą naczyń mózgowych stosowanie perindoprilu w połączeniu z indapamidem powodowało średnią redukcję ciśnienia tętniczego o 9/4 mm Hg, co wiązało się z obniżeniem ryzyka ponownych udarów o 28% [36].

### Koncepcja krzywej J

Korzyści ze zmniejszenia podwyższonego ciśnienia tętniczego w celu zmniejszenia częstości incydentów sercowo-naczyniowych, a zwłaszcza naczyniowo-mózgowych, są obecnie niepodważalne. Nadal jednak pozostaje nierozwiązany problem, do jakich wartości należy obniżać ciśnienie tętnicze.

Już w 1979 r. Stewart [37] wykazał, że zależność między ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych a ciśnieniem tętniczym u chorych z objawami niedokrwienia mięśnia sercowego leczonych z powodu nadciśnienia nie ma charakteru liniowego, ale przyjmuje kształt krzywej J. Względne ryzyko wystąpienia zawału serca było 5-krotnie większe, gdy z powodu leczenia hipotensyjnego DBP zmniejszyło się poniżej 90 mm Hg. Nie dotyczyło to osób bez cech choroby niedokrwiennej serca, u których obniżenie DBP pozostało proporcjonalne do zmniejszonej częstości zawału serca zakończonego zgonem, nawet jeśli DBP wynosiło poniżej 85 mm Hg.

Koncepcja krzywej J opiera się na zależności przepływu wieńcowego od ciśnienia perfuzyjnego. W warunkach prawidłowych przepływ przez naczynia wieńcowe podlega autoregulacji i odbywa się za pośrednictwem zmian średnicy małych tętnic i tętniczek, które kurczą się lub rozszerzają wraz ze wzro-

stem lub obniżaniem się ciśnienia. U chorych z nadciśnieniem rezerwa wieńcowa ulega zmniejszeniu i już umiarkowane obniżenie ciśnienia może powodować niedokrwienie mięśnia sercowego. Zmniejszenie rezerwy wieńcowej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym jest następstwem zaburzeń związanych z przerostem lewej komory lub przyspieszoną akcją serca, a znacząco nasila się przy istotnym zwiększeniu tętnic wieńcowych [38].

Wzrost zachorowalności i śmiertelności z przyczyn sercowych związany z niskim DBP może być wynikiem podstawowej przewlekłej choroby zasadniczej, takiej jak obniżona funkcja lewej komory, niedożywienie, nowotwór, przewlekłe infekcje (*reverse causation*). Może też odzwierciedlać wzrost sztywności dużych tętnic, głównie u osób starszych, który prowadzi do wysokiego ciśnienia tętna i związanego z nim zagrożenia [38].

Nadal nie uzyskano odpowiedzi na pytanie, czy zwiększona śmiertelność w CAD spowodowana obniżeniem ciśnienia tętniczego jest wynikiem naturalnego procesu życiowego czy też zaawansowanej choroby wieńcowej. Próbuąc rozwiązać tę kwestię, Hasebe i wsp. [39] analizowali przypadki 234 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i CAD potwierdzoną angiograficznie. Autorzy badali związek pomiędzy wartościami SBP i DBP w trakcie leczenia hipotensyjnego a stopniem uszkodzenia naczyń wieńcowych i incydentami wieńcowymi. W badaniu nie stwierdzono znaczących różnic między średnim ciśnieniem tętniczym a wystąpieniem incydentów sercowo-naczyniowych. Nie obserwowano krzywej J dla DBP u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową. Natomiast korelację taką wykazano między SBP ( $\leq 124$  mm Hg) a poważnymi incydentami sercowo-naczyniowymi, potwierdzając wcześniejsze wnioski z badania MRFIT [13]. Powyższe wyniki sugerują, że niskie SBP po zawale serca wskazuje na gorsze rokowanie. Należy pamiętać, że niska wartość SBP może być konsekwencją uszkodzenia mięśnia sercowego. W badaniu *Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival* (COPERNICUS) obserwowano częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych w populacji osób z bardzo niskim ciśnieniem skurczowym. Jednocześnie chorzy ci odnieśli zdecydowanie większe korzyści z leczenia karwedilem [40].

### Badania potwierdzające koncepcję krzywej J

Wczesną koncepcję krzywej J przedstawioną przez Stewarta [37] potwierdzono w kolejnych badaniach — Cruickshanka i wsp. [41], Coope'a i Warrendera [42], Greena [43] oraz Farnetta i wsp. [44]. W metaanalizie Boutitie i wsp. [45] 7 randomizo-

wanych badań, obejmujących 40 223 chorych z nadciśnieniem, potwierdzono istnienie zależności o typie krzywej J między DBP i SBP a śmiertelnością z przyczyn sercowych i pozasercowych. Podobnie w retrospektywnej analizie badania *Framingham Heart Study* wykazano, że u chorych z zawałem serca w wywiadzie obserwowano krzywą J zależności między zgonem z powodu zawału a SBP i DBP [11]. Jednocześnie autorzy ci nie obserwowali podobnej korelacji dotyczącej zgonów z przyczyn pozasercowych [11]. Z kolei wyniki prospektywnej obserwacji populacji Framingham wyraźnie wskazują na znaczenie izolowanego ciśnienia skurczowego i zwiększonego ciśnienia tętna [46]. Zależność o typie krzywej J dla DBP była tym wyraźniejsza, im wyższe było SBP i ciśnienie tętna [46]. Opracowana przez Cruickshanka [47] analiza wyników badania HOT, obejmująca wyłącznie 3010 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i CAD wykazała, że obniżeniu DBP poniżej 80 mm Hg (w porównaniu z obniżeniem DBP poniżej 85 mm Hg) towarzyszy wyższe o 22% ryzyko zawału serca. Podobna zależność nie dotyczyła udaru mózgu. Wyniki opublikowanego niedawno badania INVEST wykazały, że nadmierne obniżanie DBP u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca wiąże się ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym [3]. Badanie INVEST okazało się optymalnym modelem do analizowania znaczenia krzywej J, ponieważ wszyscy pacjenci charakteryzowali się nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą CAD, a stopień obniżenia ciśnienia był zdecydowanie większy niż we wcześniejszych badaniach. Do badania INVEST włączono 22 576 chorych powyżej 50 rż., których przydzielono losowo do grup leczonych werapamillem lub atenololem. Trandolapril i/lub hydrochlorotiazyd podawano w celu osiągnięcia ciśnienia poniżej 140/90 mm Hg i poniżej 130/85 mm Hg przy współistnieniu cukrzycy lub uszkodzenia nerek [3]. W badaniu INVEST obserwowano zależność o typie krzywej J pomiędzy DBP a zawałem serca (w tym zakończonym zgonem). Wartość DBP, poniżej której ryzyko to rosło, wynosiła 82,7 mm Hg [3]. Podobnie jak w innych badaniach, nie wykazano obecności korelacji o typie krzywej J pomiędzy DBP a występowaniem udaru mózgu.

### Badania niepotwierdzające koncepcji krzywej J

Wielu klinicystów nie przyjmuje istnienia zależności o typie krzywej J między ciśnieniem tętniczym a występowaniem powikłań sercowo-naczyniowych, twierdząc, że koncepcja ta opiera się na badaniach retrospektywnych, nieplanowanych

w celu oceny docelowego poziomu obniżenia ciśnienia tętniczego, oraz że krzywą J jest trudniej wykażać w badaniach obejmujących dużą liczbę chorych.

W retrospektywnym badaniu MRC [48], w którym uczestniczyło 17 354 chorych na nadciśnienie, w większości z chorobą niedokrwienną serca, nie wykazano zależności o typie krzywej J. W badaniu MRFIT [10] na podstawie 16-letniej obserwacji ponad 5000 mężczyzn po zawale serca jedynie przez pierwsze 2 lata stwierdzano zależność zarówno między SBP a DBP, jak i SBP a śmiertelnością z powodu CAD i śmiertelnością ogólną. Jednak zwiększenie śmiertelności o 40% odnotowano tylko przy SBP o wartości równej co najmniej 140 mm Hg, niezależnie od wartości DBP (większe albo mniejsze od 80 mm Hg). W badaniu *Studies Of Left Ventricular Dysfunction* (SOLVD) [49] u 6797 chorych z niedokrwienną dysfunkcją lewej komory stosowanie enalaprylu wiązało się ze zmniejszeniem średniego DBP o 4 mm Hg (z 77 do 73 mm Hg), bez jakichkolwiek działań niepożądanych. W badaniach SHEP [19] i SYST-EUR [22], którymi objęto pacjentów w podeszłym wieku z ISH, czyli z prawidłowymi wartościami DBP w chwili włączenia do badania, obniżenie średniego DBP z 77 do 68 mm Hg (SHEP) i z 87 do 79 mm Hg (SYST-EUR) nie wiązało się ze zwiększeniem częstości epizodów sercowych. Oznacza to, że mimo teoretycznie uzasadnionych obaw dotyczących szkodliwego wpływu zmniejszenia perfuzji wieńcowej w czasie rozkurczu, aktywne leczenie nie dawało obrazu krzywej J, w której śmiertelność z przyczyn sercowych wzrasta przy niskich wartościach ciśnienia rozkurczowego. Chociaż docelowe wartości SBP pozostają nieokreślone, w obu badaniach założono osiągnięcie SBP poniżej 150 mm Hg. Dane pochodzące z tych badań oraz z SYST-CHINA poddano metaanalizie [50], w której wykazano, że aktywne leczenie obniżyło śmiertelność ogólną o 17%, śmiertelność sercowo-naczyniową — o 25%, częstość wszystkich udarów — 37%, a zawałów serca — o 25%. Chociaż DBP mierzone w dniu włączenia do badania wynosiło 75–85 mm Hg, w wyniku terapii doszło do znacznego zmniejszenia liczby powikłań sercowych mimo dalszego obniżenia ciśnienia rozkurczowego. Podobnie Hansson i wsp. [31] na podstawie retrospektywnego badania, którym objęto 18 790 chorych z nadciśnieniem tętniczym, sugerują, że mniej zdarzeń sercowo-naczyniowych obserwuje się przy redukcji DBP do 82,6 mm Hg, a jego dalsze obniżanie wydaje się bezpieczne.

Badanie HOT było jednym z nielicznych, które miało dać ostateczną odpowiedź, do jakich wartości obniżać ciśnienie tętnicze u chorych z nadciś-

nieniem tętniczym [31]. Była to otwarta, randomizowana, wielośrodkowa próba kliniczna przeprowadzona u 18 790 chorych z nadciśnieniem tętniczym, w wieku 50–80 lat, z DBP wynoszącym 100–115 mm Hg, wśród których było 16,4% osób z chorobą niedokrwienną serca. Celem badania było ustalenie stopnia intensywności leczenia hipotensyjnego przez porównanie chorobowości i śmiertelności sercowo-naczyniowej w 3 losowo dobranych grupach chorych oraz ocena korzyści włączenia do terapii przeciwnadciśnieniowej kwasu acetylosalicylowego. W każdej z grup wyznaczono 3 różne docelowe wartości DBP: do 90 mm Hg, do 85 mm Hg i do 80 mm Hg. Stosowano felodypinę w dopuszczalnym połączeniu z  $\beta$ -blokerem lub inhibitorem konwertazy angiotensyny albo hydrochlorotiazidem. Po średnio 3,8-letnim okresie obserwacji najmniejszą częstość występowania znaczących incydentów sercowo-naczyniowych obserwowano przy średniej wartości DBP wynoszącej 82,6 mm Hg, a najmniejsze ryzyko śmierci z powodu choroby układu sercowo-naczyniowego — przy wartości 86,5 mm Hg. Dalszą redukcję DBP poniżej 82,6 mm Hg oceniano jako bezpieczną. Krzywa zależności między DBP i śmiertelnością całkowitą była płaska [31]. Według Kaplana [51] wyniki badania HOT uznano równocześnie za sukces i rozczarowanie. Wprawdzie DBP obniżono o ponad 20 mm Hg u większości z niemal 19 000 chorych, jednak nie osiągnięto nadrzędnego celu badania, czyli wyjaśnienia kontrowersji dotyczącej istnienia krzywej J. Różnice DBP stwierdzone między trzema grupami osiągnęły jedynie połowę spodziewanej wartości, co uniemożliwiało wykazanie (na podstawie stopnia obniżenia ciśnienia tętniczego) różnic w osiągniętych korzyściach. W badaniu HOT zwrócono jednak uwagę na korzyści z intensywnego leczenia. Największą ochronę narządową osiągnięto przy wartościach ciśnienia tętniczego wynoszących 140/85 mm Hg, przy długotrwałym stosowaniu blokerów kanałów wapniowych.

### **Do jakich wartości można bezpiecznie obniżyć ciśnienie tętnicze?**

U chorych z podwyższonym DBP osiąga się małe lub żadne korzyści z obniżania DBP poniżej 80 mm Hg w prewencji incydentów sercowo-naczyniowych, ale w przypadku współistnienia choroby niedokrwiennej serca niekontrolowane zmniejszanie ciśnienia może zwiększyć ryzyko zawału serca [38]. Według Messerliego i wsp. [52] obecność zależności o typie krzywej J, przynajmniej w badaniu INVEST, mogła być spowodowana upośledzeniem przepływu wieńcowego powodującym niedokrwie-

nie mięśnia sercowego. Przy obniżaniu ciśnienia tętniczego u osób z CAD za pomocą werapamilu lub atenololu ryzyko zawału serca progresywnie wzrasta, jeżeli wartość DBP zmniejsza się poniżej 84 mm Hg. Messerli i wsp. [52] uważają, że krytyczna granica DBP może być nawet wyższa przy stosowaniu innych leków hipotensyjnych, które wykazują słabszą kardioprotekcję lub są pozbawione takiego działania.

Wydaje się, że u chorych z nadciśnieniem tętniczym bez CAD terapeutyczne obniżanie DBP poniżej 80 mm Hg jest korzystne. Jednak w razie współistnienia CAD należy pamiętać o możliwym zjawisku krzywej J między obniżeniem DBP a ryzykiem zawału serca. Nie wydaje się, aby dotyczyło ono udaru mózgu. U pacjentów z podwyższonym ryzykiem zawału serca należy rozważać ostrożne i stopniowe obniżanie DBP, aby ostatecznie osiągnąć wartości DBP poniżej 80 mm Hg. Równocześnie w grupie chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia udaru mózgu wskazane jest bardziej intensywne zmniejszanie ciśnienia tętniczego. Z kolei normalizacja SBP do wartości zalecanych w aktualnych wytycznych prawdopodobnie nie wiąże się z większym ryzykiem sercowo-naczyniowym.

W najnowszym opracowaniu przeglądowym Cruickshank [47] przedstawił dane wskazujące na systematyczne obniżanie się wartości ciśnienia tętniczego odpowiadające punktowi J, poniżej którego rośnie ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Pod koniec lat 70. XX wieku wartość DBP punktu J wynosiła 100–109 mm Hg, na przełomie XX i XXI wieku osiągnęła wartość 85–90 mm Hg, a obecnie równa się 80–85 mm Hg, gdy leczenie nadciśnienia tętniczego nie sprowadza się jedynie do obniżenia ciśnienia, lecz jednocześnie do redukcji całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego, choćby poprzez jednoczesne leczenie hipolipemizujące [38]. Kannel i wsp. [46] wskazali, że istotną redukcję ryzyka można osiągnąć przy takich wartościach DBP, o ile SBP będzie niższe od 140 mm Hg.

Podsumowując, można stwierdzić, że istnieje dostateczna liczba dowodów na istnienie zjawiska krzywej J w leczeniu nadciśnienia tętniczego współistniejącego z chorobą niedokrwienną serca. Mając to na uwadze, wskazane jest stosowanie leków hipotensyjnych wywierających jednocześnie działanie kardioprotekcyjne lub dołączenie do terapii leku ochraniającego mięsień sercowy.

## Streszczenie

*Korzyści z obniżenia podwyższonego ciśnienia tętniczego w celu zmniejszenia częstości incydentów sercowo-naczyniowych, a zwłaszcza naczyniowo-mózgowych, są obecnie niepodważalne. Nadal jednak pozostaje nierozwiązany problem, do jakich wartości należy obniżać ciśnienie tętnicze. Wyniki opublikowanego w 2003 r. badania International Verapamil SR Trandolapril Study (INVEST), wskazujące na ryzyko związane ze znacznym obniżeniem ciśnienia tętniczego u osób ze współistniejącą chorobą wieńcową (CAD), wraz z krytyczną analizą przedstawioną przez Messerliego, uaktywniły trwającą od 25 lat dyskusję dotyczącą korelacji niskiego ciśnienia tętniczego ze zwiększoną śmiertelnością sercowo-naczyniową (tzw. zjawisko krzywej J). U chorych z podwyższonym ciśnieniem rozkurczowym (DBP) ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych wynikające z jego redukcji poniżej 80 mm Hg jest nieistotne, ale w przypadku współistnienia choroby niedokrwiennej serca niekontrolowane obniżanie ciśnienia może zwiększyć ryzyko zawału serca. Wydaje się więc, że u chorych z nadciśnieniem tętniczym bez choroby wieńcowej terapeutyczne obniżanie DBP poniżej 80 mm Hg jest korzystne. Przy współistnieniu choroby wieńcowej należy pamiętać o możliwym zjawisku krzywej J między obniżeniem DBP a ryzykiem zawału serca, zaleca się zatem ostrożne i stopniowe obniżanie DBP, starając się ostatecznie osiągnąć wartości DBP poniżej 80 mm Hg. Równocześnie w grupie chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia udaru mózgu wskazane jest bardziej intensywne obniżanie ciśnienia tętniczego. Z kolei normalizacja ciśnienia skurczowego do wartości zalecanych w aktualnych wytycznych prawdopodobnie nie wiąże się z większym ryzykiem sercowo-naczyniowym. (Folia Cardiol. 2005; 12: 594–601)*

**krzywa J, nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa**

## Písmiennictwo

1. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. i wsp. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206–1252.
2. Joint National Committee on Prevention, Detection, and Treatment of High Blood Pressure. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). *Arch. Intern. Med.* 1997; 157: 2413–2445.
3. Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M. i wsp; for the INVEST Investigators. A calcium antagonist *vs.* a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805–2816.
4. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Medical Research Council Working Party. *Br. Med. J.* 1985; 291: 97–104.
5. Yusuf S., Reddy S., Qunpuu S., Anand S. Global burden of cardiovascular diseases. Part I. General considerations, the epidemiologic transition, risk factors and impact of urbanization. *Circulation* 2001; 104: 2746–2753.
6. Prospective Studies Collaboration: age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–1913.
7. Collins R., Peto R., Mac Mahon S. i wsp. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827–838.
8. Casiglia E., Spolaore P., Mazza A. i wsp. Effect of two different therapeutic approaches on total and cardiovascular mortality in a Cardiovascular Study in the Elderly (CASTEL). *Jpn. Heart J.* 1994; 35: 589–600.
9. Forette B. Hypertension in very old subjects. *Clin. Exp. Hypertens.* 1999; 21: 917–925.
10. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982; 248: 1465–1477.
11. D'Agostino R.B., Belanger A.J., Kannel W.B., Cruickshank J.M. Relation of low diastolic blood pressure to coronary heart disease death in the presence of myocardial infarction: the Framingham Study. *Br. Med. J.* 1991; 303: 385–389.
12. Benetos A., Thomas F., Bean K., Gautier S., Smulyan H., Guize L. Prognostic value of systolic and diastolic blood pressure in treated hypertensive men. *Arch. Intern. Med.* 2002; 62: 577–581.
13. Flack J.M., Neaton J., Grimm R. i wsp. Blood pressure and mortality among men with prior myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92: 2437–2445.
14. Leonetti G., Cuspidi C., Facchini M., Strambo-Badiale M. Is systolic pressure a better target for antihypertensive treatment than diastolic pressure? *J. Hypertens. Suppl.* 2000; 18: S13–S20.
15. Staessen J.A., Amery A., Fagard R. Isolated systolic hypertension in the elderly. Editorial review. *J. Hypertens.* 1990; 8: 393–405.
16. Boutouyrie P., Tropeano A.I., Asmar R. i wsp. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients. *Hypertension* 2002; 39: 10–15.
17. Antikainen R., Jousilahti P., Tuomilehto J. Systolic blood pressure, isolated systolic hypertension and risk of coronary heart disease, stroke, cardiovascular disease and all cause mortality in the middle-aged population. *J. Hypertens.* 1998; 16: 577–583.
18. Amery A., Birkenhager W., Brixko P. i wsp. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet* 1985; 1: 1349–1354.
19. SHEP Cooperative Research Group Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255–3264.
20. Dahlof B., Lindholm L.H., Hansson L., Schersten B., Ekblom T., Wester P.O. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338: 1281–1285.
21. Gong L., Zhang W., Zhu Y. i wsp. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J. Hypertens.* 1996; 14: 1237–1245.
22. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L. i wsp. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (SYST-EUR) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350: 757–764.
23. Liu L., Wang J.G., Gong L., Liu G., Staessen J.A. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *J. Hypertens.* 1998; 16: 1823–1829.
24. MacMahon S., Rodgers A. The effects of blood pressure reduction in older patients: an overview of five randomized controlled trials in elderly hypertensives. *Clin. Exp. Hypertens.* 1993; 15: 967–78.

25. Insua J.T., Sacks H.S., Lau T.S. i wsp. Drug treatment of hypertension in the elderly: a meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 1994; 12: 355–362.
26. Pearce K.A., Furberg C.D., Rushing J. Does antihypertensive treatment of the elderly prevent cardiovascular events or prolong life? A meta-analysis of hypertension treatment trials. *Arch. Fam. Med.* 1995; 4: 943–950.
27. Gueyffier F., Froment A., Gouton M. New meta-analysis of treatment trials of hypertension: improving the estimate of therapeutic benefit. *J. Hum. Hypertens.* 1996; 10: 1–8.
28. Sowers J.R., Epstein M., Frohlich E.D. Diabetes, hypertension and cardiovascular disease. *Hypertension* 2001; 37: 1053–1059.
29. Curb J.D., Pressel M.S., Cutler J.A. i wsp. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated hypertension. *JAMA* 1996; 276: 1886–1892.
30. Tuomilehto J., Rastenyte D., Birkenhager W.H. i wsp.; for the Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. Effects of calcium channel blockers in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 677–684.
31. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. i wsp. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762.
32. Adler A.I., Stratton I.M., Neill H.A.W. i wsp. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *Br. Med. J.* 2000; 321: 412–419.
33. Mac Mahon S., Peto R., Cutler J. i wsp. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765–774.
34. Bosch J., Yusuf S., Pogue J. i wsp. on behalf of HOPE. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomized trial. *Br. Med. J.* 2002; 324: 699–702.
35. UK-TIA Study Group. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1991; 54: 1044–1094.
36. PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–1041.
37. Stewart I.M. Relation of reduction in pressure to first myocardial infarction in patients receiving treatment for severe hypertension. *Lancet* 1979; 1: 861–865.
38. Cruickshank J.M. The J-curve in hypertension. *Curr. Cardiol. Reports* 2003; 5: 441–452.
39. Hasebe N., Kido S., Ido A., Kikuchi K. Reverse J-curve relation between diastolic blood pressure and severity of coronary artery lesion in hypertensive patients with angina pectoris. *Hypertens. Res.* 2002; 25: 381–387.
40. Rouleau J.L., Roecker E.B., Tendera M. i wsp. Influence of pretreatment systolic blood pressure on the effect of carvedilol in patients with severe chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 1423–1429.
41. Cruickshank J.M., Thorp J.M., Zacharias F.J. Benefit and potential harm of lowering high blood pressure. *Lancet* 1987; 1: 581–584.
42. Coope J., Warrender T.S. Randomized trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *Br. Med. J.* 1986; 293: 1145–1151.
43. Green K.G. Optimised blood pressure. *Lancet* 1979; 2: 33.
44. Farnett L., Mulrow C.D., Linn W.D., Lucey C.R., Tuley M.R. The J-curve phenomenon and the treatment of hypertension: Is there a point beyond which pressure reduction is dangerous? *JAMA* 1991; 265: 489–495.
45. Boutitie F., Gueyffier F., Pocock S., Fagard R., Boissel J.P. J-shaped relationship between blood pressure and mortality in hypertensive patients: now insights from a meta-analysis of individual-patient data. *Ann. Intern. Med.* 2002; 136: 438–448.
46. Kannel W.B., Wilson P.W.F., Nam B.-H., D'Agostino R.B., Li J. A likely explanation for the J-curve of blood pressure cardiovascular risk. *Am. J. Cardiol.* 2004; 94: 380–384.
47. Cruickshank J.M. Antihypertensive treatment and the J-curve. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2000; 14: 373–379.
48. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *Br. Med. J.* 1992; 304: 405–412.
49. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 293–302.
50. Staessen J.A., Wang J.G. Benefit of antihypertensive drug treatment in older patients with isolated systolic hypertension. *Eur. Heart J.* 1999; 1 (supl. P): P3–P8.
51. Kaplan N.M. J-curve not burned off by HOT study. *Lancet* 1998; 351: 1748–1749.
52. Messerli F.H., Conti C.R., Hewkin A.C. i wsp. Low blood pressure is associated with increased mortality and cardiovascular morbidity (J-shaped curve) in treated hypertensive patients with coronary artery disease. Program and abstracts from the American College of Cardiology 53<sup>rd</sup> Annual Scientific Session; March 7–10, 2004: New Orleans, Louisiana. Late Breaking Clinical Trials II.