

# STUDIE HYVET A HYVET-COG

## LÉČBA VELMI STARÝCH HYPERTONIKŮ

J. Widimský

### Souhrn

Dosud nebylo známo, zda léčba hypertenze velmi starých osob přináší příznivé účinky. Studie HYVET představuje první prospektivní, dvojité slepou studii hodnotící účinnost antihypertenzní léčby v této věkové skupině (80 let a více). Celkem bylo randomizováno 3 845 pacientů průměrného věku 83,6 let na aktivně léčenou skupinu a na placebovou skupinu. Průměrný TK vsedě před zahájením léčby činil 173,0/90,8 mmHg. Aktivní léčbu tvořil retardovaný indapamid v dávce 1,5 mg. K aktivní léčbě mohl být přidán perindopril v dávce 2 mg nebo 4 mg, pokud nebylo dosaženo cílových hodnot krevního tlaku < 150/< 80 mmHg. Po dvou letech trvání studie byl průměrný TK vsedě v aktivně léčené skupině nižší o 15,0/6,1 mmHg oproti placebové skupině. Cílových hodnot TK < 150/< 80 mmHg bylo dosaženo u téměř 50 % pacientů. Studie HYVET byla předčasně přerušena z etických důvodů nezávislou komisí pro monitoraci dat po mediánu léčby 1,8 let pro významný rozdíl v celkové mortalitě a ve výskytu fatálních cévních mozkových příhod ve prospěch aktivně léčené skupiny. Celková mortalita byla významně snížena o 21 % ( $p = 0,02$ ), výskyt fatálních cévních mozkových příhod o 39 % ( $p = 0,045$ ) a incidence srdečního selhání o 64 % ( $p < 0,001$ ). Léčba byla velmi dobře snášena a výskyt nežádoucích účinků byl menší nežli v placebové skupině. Studie HYVET přináší velmi důležité důkazy o tom, že léčba hypertenze u velmi starých osob, která se opírá o indapamid (s prodlouženým uvolňováním) a k níž byl u více než 70 % pacientů přidán perindopril, přináší výrazný příznivý účinek u velmi starých hypertoniků a vede ke snížení rizika úmrtí ze všech příčin, snížení fatálních cévních mozkových příhod a snížení incidence srdečního selhání. Studie HYVET-COG, součást studie HYVET, řešila otázku vztahu mezi léčbou hypertenze a poklesem kognitivních schopností a výskytem demence. Ukázala, že aktivní léčba hypertenze velmi starých osob vede k trendu poklesu kognitivních schopností a trendu poklesu výskytu demence. Tyto poklesy nedosáhly statistické významnosti především proto, že studie musela být předčasně přerušena pro významný rozdíl v celkové mortalitě a ve výskytu fatálních cévních mozkových příhod. Meta-analýza čtyř studií řešících otázku prevence vzniku demence v primární nebo v sekundární prevenci však ukázala schopnost významně snížit výskyt demence léčbou hypertenze.

### Klíčová slova

hypertenze velmi starých osob – studie HYVET – léčba hypertenze – prevence demence –HYVET-COG

### Summary

**The treatment in very old hypertensives patients – HYVET study and HYVAT-COG study.** The effect of hypertension treatment on cognitive faculties – HYVET-COG study. Until recently, it was not known whether very old people could also benefit from the treatment of hypertension. The HYVET study presents the first prospective, double-blind study evaluating the effect of antihypertensive treatment in the above age group (80 years and above). A total of 3,845 patients with mean age 83.6 years were randomised to an active therapy group and a placebo group. The average seated blood pressure prior to the start of therapy was 173.0/90.8 mmHg. Indapamide 1.5 mg was used for active therapy. A dose of 2 mg or 4 mg of perindopril could be added to the active treatment if BP target values < 150/< 80 mmHg were not achieved. After two years of duration of the study, the average seated BP in the actively treated group was by 15.0/6.1 mmHg lower as compared with the placebo group. The target BP values < 150/< 80 mmHg were achieved in almost 50 % of patients. The HYVET study was prematurely discontinued on ethical grounds by the data monitoring committee after a 1.8 year treatment median as a result of a significant difference in the total mortality and fatal cerebrovascular events rates in favour of the actively treated group. Overall mortality was significantly reduced by 21 % ( $p = 0.02$ ), fatal cerebrovascular events by 39 % ( $p = 0.045$ ), and the incidence of heart failure by 64 % ( $p < 0.001$ ). The treatment was very well tolerated and the incidence of adverse effects was lower than in the placebo group. The HYVET study provides important evidence of the fact that the treatment of hypertension in very old persons based on indapamide (with sustained release) combined with perindopril in more than 70 % of patients brings a highly positive result in very old hypertensive patients and reduces the risk of death for all causes, as well as fatal cerebrovascular events and the incidence of heart failure. The HYVET-COG study which forms part of the HYVET study was focused on the issue of the relation between the treatment of hypertension and cognitive decline and the incidence of dementia. The study has shown that treatment of hypertension in very old people results in a trend towards a less cognitive decline and towards lower incidence of dementia. The above decrease has not assumed statistical significance mainly because of the fact that the study had to be prematurely interrupted for a significant difference in overall mortality and in the incidence of fatal cerebrovascular events. However, meta-analysis of the four studies focussing the issue of prevention of dementia within primary or secondary prevention showed the capacity of hypertension treatment to significantly decrease the incidence of dementia.

### Key words

hypertension in very old people – HYVET study – hypertension treatment – prevention of dementia – HYVET-COG

### Věkový limit léčby hypertenze

Dosud neexistovaly doklady o účinnosti a bezpečnosti farmakologické léčby hypertenze osob ve věkové skupině nad 80 let. Ve studii izolované systolické hypertenze SYST-EUR (Systolic Hypertension in Europe) byli zahrnuti nemocní ve věkové skupině 60 let a více. Tato studie nenalezla jasný vztah mezi věkem a léčebným efektem na součet fatálních a nefatálních kardiovaskulárních komplikací, i když existoval trend k menšímu účinku na fatální příhody se stoupajícím věkem. Existovala shoda v tom, že jestliže je hypertenze zjištěna např. v šesté nebo sedmé životní dekádě, nevysadíme tuto léčbu po dosažení 80 let, ale pokračujeme v této léčbě. Naprosto nejasná však byla otázka, zda u nemocných s hypertenzí zjištěnou ve věku 80 let a vyšším máme zahajovat antihypertenzní léčbu.

Gueyffier et al 1999 [1] provedli meta-analýzu údajů o léčbě hypertoniků ve věkové skupině 80 let a více. Do této meta-analýzy zařadili nemocné 80leté a starší zahrnuté v jiných studiích antihypertenzní léčby starších osob.

Výsledky této meta-analýzy ukázaly, že léčba hypertenze velmi starých osob (80letých a starších) by sice mohla vést k významnému snížení cévních mozkových příhod o 36 %, snížila by významně i výskyt srdečního selhání, ale na druhé straně by celková mortalita nebyla významně ovlivněna, naopak byl pozorován trend ke zvýšení celkové mortality o 14 % ( $p = 0,05$ ).

Bulpitt et al [2] provedli pilotní studii léčby hypertenze u velmi starých osob.

Pilotní mezinárodní studie HYVET (HYper-tension in the Very Elderly Trial) [2] zahrnovala 1 283 velmi starých hypertoniků (> 80 let, průměrný věk činil 83,7 let). Průměrný výchozí TK byl 180,9–181,5/99,5–99,6 mmHg. Krevní tlak vestoje musel být 140 mmHg nebo vyšší (průměr z dvou měření). Nemocní byli rozděleni do tří skupin. První byla bez léčby, druhá

Tab. 1. Studie HYVET. Analýza podle léčebného úmyslu [3].

Primární cíl	Aktivní léčba (n)	Placebo (n)	Relativní riziko (95% CI)	Statistická významnost p
fatální nebo nefatální cévní mozkové příhody	51	69	0,70 (0,49–1,01)	0,06
<b>Sekundární cíle</b>				
celková mortalita	196	235	0,79 (0,65–0,95)	0,02
fatální cévní mozkové příhody	27	42	0,61 (0,38–0,99)	0,046
kardiovaskulární mortalita	99	121	0,77 (0,60–1,01)	0,06
jakékoliv srdeční selhání	22	57	0,36 (0,22–0,58)	< 0,001

skupina byla léčena diuretikem bendroflumethiazidem (dávkou 2,5 mg, ve 2. stupni 5 mg), třetí skupina pak inhibitorem ACE lisinopilem (dávkou 2,5 mg, ve 2. stupni 5 mg). 3. stupeň léčby ve druhé a třetí skupině značil přidání retardovaného diltiazemu v denní dávce 120 mg; ta pak byla ve 4. stupni zvýšena na 240 mg.

Významné bylo pouze snížení cévních mozkových příhod při léčbě diuretikem bendroflumethiazidem o 66 % ( $p = 0,02$ ). Snížení cévních mozkových příhod lisinopilem nebylo statisticky významné.

Pokud se analyzoval rozdíl mezi všemi aktivně léčenými nemocnými (diuretikem nebo ACE inhibitorem) oproti neléčené skupině, pak byl rozdíl ve snížení cévních mozkových příhod významný a činil 53 %. Úmrtnost na jiná onemocnění vykazovala pouze trend ke zvýšení rizika, protože na jiná onemocnění zemřelo pouze 15 nemocných.

Výsledky pilotní studie souhlasily s daty meta-analýzy. Došlo k výraznému snížení relativního rizika fatálních a nefatálních cévních mozkových příhod, byl zjištěn určitý, i když nevýznamný trend ke zvýšení mortality na jiná onemocnění nežli kardiovaskulární. Analýza výsledků pilotní studie byla omezena relativně malým počtem pacientů v jednotlivých třech skupinách. Podle autorů studie dokládají výsledky této pilotní studie nutnost provedení vlastní velké studie HYVET. Pilotní studie prokázala schůdnost i odůvodnění takové studie.

### Vlastní studie HYVET

Byla proto zahájena velká randomizovaná studie, která měla zhodnotit možný význam léčby hypertenze u velmi starých osob. Studie HYVET řešila otázku léčby hypertenze osob ve věku  $\geq 80$  let.

Studie HYVET představuje první prospektivní, dvojitě slepou studii hodnotící účinnost antihypertenzní léčby v této věkové skupině ( $\geq 80$  let) [3]. Studie byla prováděna ve 195 centrech východní Evropy ( $n = 2\ 144$ ),

Číny ( $n = 1\ 526$ ), Australasie ( $n = 19$ ), západní Evropy ( $n = 86$ ) a Tuniska ( $n = 70$ ). Pacienti účastníci se studie HYVET přerušili veškerou dosavadní antihypertenzní léčbu a užívali jen jednu tabletu placebo a opakovaně se jim měřil krevní tlak během každé ze dvou návštěv během dvou měsíců (v měsíčních odstupech) [3].

Během placebové periody měl být TK vsedě v rozmezí 160–199 mmHg a diastolický TK v rozmezí 90–109 mmHg. Do studie mohli být později (na základě dodatku) zahrnuti také pacienti s izolovanou systolickou hypertenzí. Pokud se průměrný systolický krevní tlak (průměr čtyř měření ze dvou návštěv) pohyboval mezi 160 a 199 mmHg, byli pacienti randomizováni. Systolický TK vestoje po dvou minutách musel v celém průběhu studie činit 140 mmHg nebo více. Krevní tlak byl měřen sphygmomanometry nebo ověřenými digitálními manometry [3].

Za kontraindikaci účasti ve studii byly považovány tyto stavy: kontraindikace plánované medikace, akcelerovaná hypertenze, sekundární hypertenze, hemorrhagická cévní mozková příhoda v posledních šesti měsících, srdeční selhání vyžadující antihypertenzní léčbu, sérový kreatinin větší než 150  $\mu\text{mol/l}$ , sérový draslík 3,5 mmol/l a nižší, nebo naopak 5,5 mmol/l a vyšší, dna, diagnóza klinické demence a nutnost ošetrovatelské péče.

Do placebové fáze vstoupilo 4 761 pacientů. Randomizováno pak bylo 3 845 pacientů průměrného věku 83,6 let na aktivně léčenou skupinu a na placebovou skupinu. Průměrný TK vsedě před zahájením léčby činil 173,0/90,8 mmHg. 11,8 % souboru mělo anamnézu kardiovaskulárního onemocnění. Věkové rozmezí souboru studie HYVET bylo 80–105 let, 73 % bylo v podskupině 80–84 let, 22,4 % v podskupině 85–89 let a 4,6 % ve skupině  $\geq 90$  let.

Aktivní léčbu tvořil retardovaný indapamid v dávce 1,5 mg. K aktivní léčbě mohl být přidán perindopril v dávce 2 mg nebo 4 mg, pokud

nebylo dosaženo cílových hodnot krevního tlaku  $< 150 / < 80$  mmHg. Po dvou letech bylo léčeno monoterapií indapamidem 25,8 % aktivně léčené skupiny, 73,4 % užívalo kombinaci indapamidu + perindoprilu (23,9 % indapamid + 2 mg perindoprilu a 49,5 % pacientů indapamid + 4 mg perindoprilu) [3].

Primárním cílem studie HYVET byl výskyt cévních mozkových příhod (fatálních a nefatálních) s výjimkou tranzitorní ischemické ataky (TIA). Sekundární cíle zahrnovaly celkovou mortalitu, kardiovaskulární mortalitu, mortalitu na cévní mozkové příhody [3].

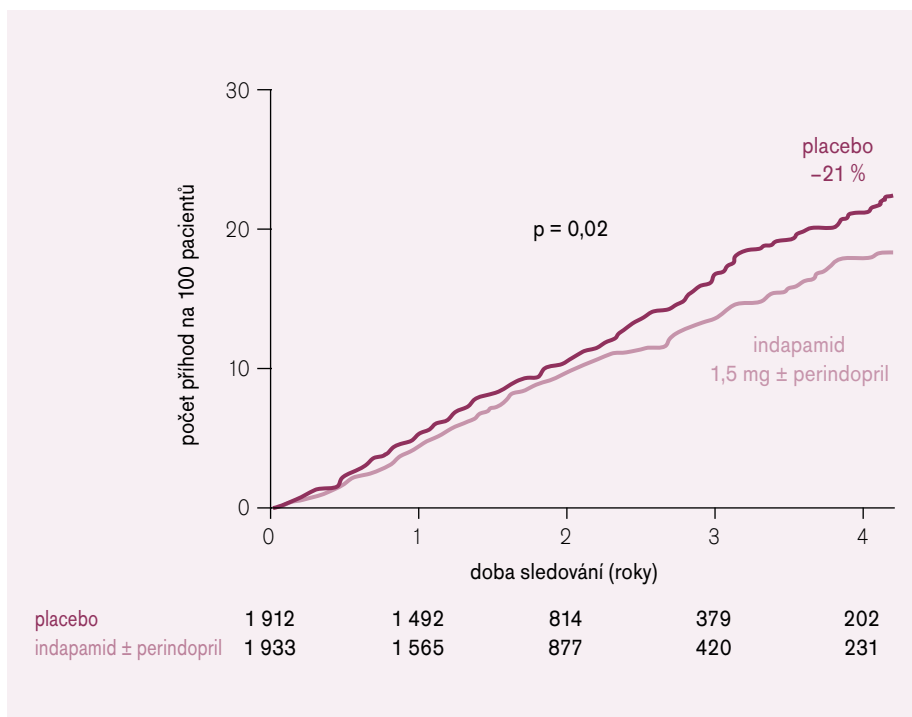
Krevní tlak poklesl v placebové skupině o 14,5/6,8 mmHg a v aktivně léčené skupině o 29,5/12,9 mmHg. Po dvou letech trvání studie byl průměrný TK vsedě v aktivně léčené skupině nižší o 15,0/6,1 mmHg oproti placebové skupině. Cílových hodnot TK  $< 150 / < 80$  mmHg bylo dosaženo u téměř 50 % pacientů.

Studie HYVET byla předčasně přerušena z etických důvodů nezávislou komisí pro monitoraci dat po mediánu léčby 1,8 let pro významný rozdíl v celkové mortalitě a ve výskytu fatálních cévních mozkových příhod ve prospěch aktivně léčené skupiny. Studie měla původně končit až na konci roku 2009. Výsledky studie HYVET ukazuje tab. 1.

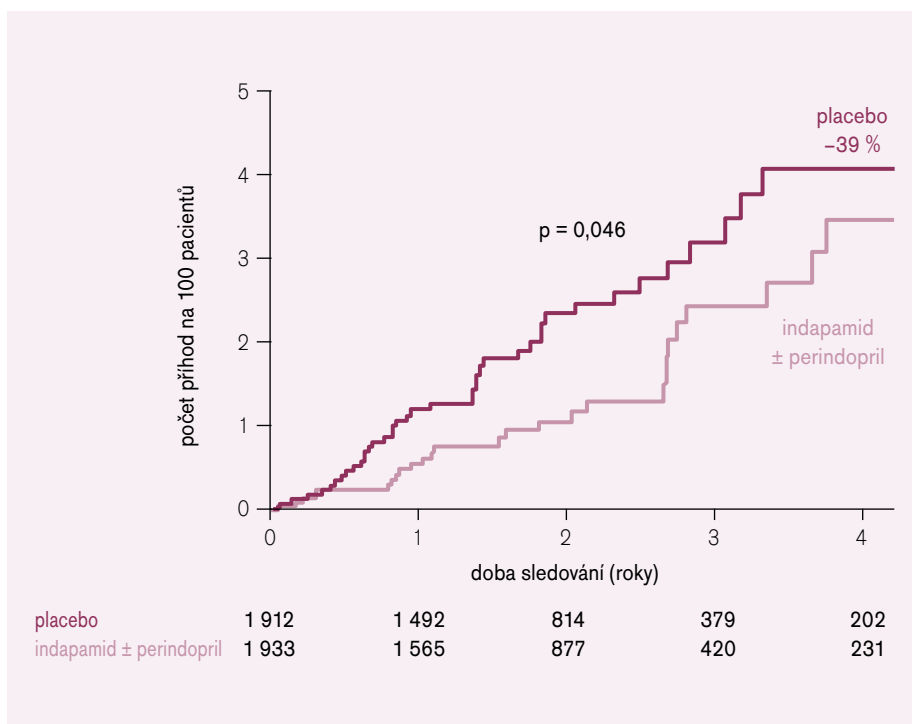
Neočekávaný nález studie HYVET představuje významný pokles celkové mortality o 21 % (obr. 1). Studie HYVET je tak jednou z nemocných jednotlivých studií léčby hypertenze demonstrujících snížením krevního tlaku také snížení všech úmrtí [3].

Celkem v průběhu studie zemřelo 431 pacientů, což odpovídá celkové mortalitě 53,1 na 100 pacientů/let.

Také fatální cévní mozkové příhody byly aktivní léčbou významně sníženy o 39 % (obr. 2). Aktivní léčba vedla také k výraznému a významnému snížení výskytu srdečního selhání o 64 %. Příznivý účinek léčby se počal objevovat již po prvním roce léčby.



Obr. 1. Studie HYVET. Vliv aktivní léčby na snížení celkové mortality o 21 %. Prospěch léčby byl zřejmý již během 1. roku sledování.



Obr. 2. Studie HYVET. Vliv aktivní léčby na pokles fatálních cévních mozkových příhod.

Tab. 2. Metabolické změny v obou léčených skupinách.

	Aktivní léčba	Placebo	Statistická významnost p
sérové kalium mmol/l	-0,02	0,03	0,09
kyselina močová μmol/l	11,6	3,5	0,07
glykemie mmol/l	0,16	0,11	0,56
sérový kreatinin μmol/l	3,4	2,3	0,30

Autoři studie HYVET provedli také analýzu podle protokolů pacientů (per protokol), tedy u všech nemocných souboru zařazených podle protokolu. Výskyt cévních mozkových příhod byl snížen o 34 % (95% CI 0,46–0,95,  $p = 0,03$ ), výskyt srdečního selhání byl nižší o 72 % (95% CI 0,17–0,48,  $p < 0,001$ ), kardiovaskulární mortalita byla snížena v této analýze o 27 % (95% CI 0,55–0,97,  $p = 0,03$ ). Navíc celková mortalita byla aktivní léčbou snížena o 28 % (95% CI 0,59–0,88,  $p = 0,001$ ) a cerebrovaskulární mortalita byla menší o plných 45 % (95% CI 0,33–0,93,  $p = 0,02$ ).

Procentuální výskyt fatálních cévních příhod ze všech cévních mozkových příhod byl ve studii HYVET vyšší (57,5 %) nežli ve studii izolované systolické hypertenze starších osob SYST-EUR [4] (28,9 %) a ve studii systolicko-diastolické hypertenze starších osob STOP (The Swedish Trial in Old Patients with Hypertension) [5] (18,3 %). Tento rozdíl je způsoben vyšším věkem pacientů ve studii HYVET. Zvyšující se věk je prediktorem fatálních cévních mozkových příhod.

Výskyt nežádoucích účinků byl významně nižší v aktivně léčené skupině oproti placebové skupině 358 vs 448 ( $p < 0,001$ ) [3]. Jen tři příhody v placebové skupině a dvě příhody v aktivně léčené skupině byly klasifikovány řešiteli studie jako nežádoucí účinky ve vztahu k léčbě studie. Průměrná koncentrace sérového draslíku poklesla o 0,02 mmol/l v aktivně léčené skupině a stoupla o 0,03 mmol/l v placebové skupině. Rozdíl nebyl významný ( $p = 0,09$ ) (tab. 2). Ani rozdíly v glykemii a v sérovém kreatininu nebyly mezi oběma léčenými skupinami významné. Je známo z dřívějších studií, že retardovaný indapamid má neutrální účinek na glykemii a hladiny lipidů [6].

Studie nezjistila žádné známky J-křivky.

Je však třeba přiznat, že účastníci studie HYVET byli zdravější nežli populace v tomto věku. Pro to svědčí i skutečnost, že pouze 11,8 % souboru mělo na počátku studie anamnézu kardiovaskulárního onemocnění. Tyto výsledky nelze tedy převádět na všechny velmi staré pacienty, zejména ne na pacienty v geriatrických zařízeních nebo dementní pacienty. U těchto pacientů je nutné se rozhodovat individuálně.

Studie HYVET přináší velmi důležité důkazy o tom, že léčba hypertenze opírající se o indapamid (s prodlouženým uvolňováním), ke které byl u více než 70 % pacientů přidán perindopril, přináší výrazný příznivý účinek u velmi starých hypertoniků a vede ke snížení rizika úmrtí

ze všech příčin, snížení fatálních cévních mozkových příhod a ke snížení incidence srdečního selhání.

## Studie HYVET-COG

### Možnost ovlivnění kognitivních schopností a snížení vzniku demence léčbou hypertenze

Některé epidemiologické studie našly negativní korelaci mezi výší krevního tlaku a kognitivní funkcí, Framinghamská studie to zjistila pro systolický i diastolický tlak [7]. Hypertenze může vést k mírným kognitivním deficitům. Může se to projevit obtížnějším zapamatováním nezvyklého telefonního čísla. Rozdíl v počtu čísel k zapamatování se liší mezi normotony a hypertony podobně jako mezi 45letými a 55letými osobami. Tyto poruchy jsou provázeny horší mobilizací mozkového krevního průtoku do parietálních oblastí. Skoog et al 1996 [8] provedli 15leté sledování krevního tlaku a demence v městské populaci Göteborgu ve Švédsku. Analyzovali vztah mezi krevním tlakem a demencí v populaci 70letých, kteří neměli demenci. Zjistili, že ti pacienti, u nichž vznikla demence ve věku 79–85 let, měli vyšší hodnoty systolického i diastolického tlaku ve svých 70 letech. Navíc Skoog et al 1996 [8] zjistili, že v letech před vznikem demence paradoxně krevní tlak klesal na rozdíl od osob, u nichž demence nevznikla. Pokles krevního tlaku však může mít jednodušší vysvětlení – snížení tělesné aktivity v době vzniku demence [9].

Rovněž 20leté sledování mužů iniciálně 50letých zjistilo, že ve věku 70 let byla kognitivní funkce nejlepší u osob s výchozím diastolickým tlakem nižším než 70 mmHg a naopak kognitivní funkce byla nejhorší u osob s iniciálním tlakem vyšším než 105 mmHg [10]. Uvedené longitudinální studie podporují hypotézu, že hypertenze predisponuje k poklesu kognitivních funkcí a ke vzniku demence, i když s větším časovým odstupem. Birkenhäger et al 2001 [9] proto správně doporučují monitorovat u starých nemocných s hypertenzí nejen krevní tlak, ale také kognitivní funkce. Výskyt asymptomatických mnohotných malých cévních mozkových příhod se zvyšuje u hypertoniků a mohou vést k demenci. Některé asymptomatické mozkové léze jsou tedy spojeny s hypertenzí a horší kognitivní funkcí.

Zajímavá je zejména studie Karia et al 2003 [11], která ukázala, že vznik němých cévních mozkových příhod byl častější u osob s výrazným ranním vzestupem krevního tlaku.

Tab. 3. Výsledky studie HYVET-COG.

	Placebo n	Léčba n	Relativní riziko
pokles kognitivních schopností	486	485	0,93 (0,82–1,05)
Alzheimerova choroba	86	78	0,85 (0,63–1,15)
vaskulární demence	43	41	0,87 (0,57–1,34)
všechny demence	137	126	0,86 (0,67–1,09)

Existují již první údaje ovlivu léčby hypertenze na výskyt demence. Studie léčby izolované systolické hypertenze starších osob SYST-EUR [4] byla první studií, která našla snížení výskytu demence při léčbě hypertenze. Této studii se účastnili pacienti ve věku  $\geq 66$  let s výchozím systolickým tlakem 160–219 mmHg a diastolickým tlakem  $< 95$  mmHg. Trvání studie činilo 24 měsíců. Studie byla předčasně přerušena, protože léčba nitrendipinem vedla k výraznému a významnému poklesu cévních mozkových příhod o 42 % [4].

Během těchto dvou let vznikla demence u 32 nemocných, přičemž výskyt byl ve skupině nemocných léčených nitrendipinem o 50 % nižší – 21 vs 11 nemocných ( $p = 0,03$ ) [12]. Snížení tedy výrazné, avšak opíralo se o malá čísla absolutního výskytu. Po přerušení dvojité slepé studie byla nemocným v placebové skupině nabídnuta možnost stejné léčby (nitrendipin, 2. stupeň enalapril, 3. stupeň hydrochlorothiazid), v jaké pokračovali nemocní aktivně léčené skupiny. Pacienti byli po přerušení studie dále dlouhodobě sledováni ke zjištění účinnosti a bezpečnosti léčby dihydropyridinovým blokátorem kalciových kanálů.

Analýza obou fází studie, tj. dvojité slepé dvouleté fáze i otevřené fáze trvající 1,9 let (medián), ukázala, že celkový počet demencí byl v původní aktivně léčené skupině nižší o 55 % [13] ( $p = 0,0008$ ), přičemž poklesl výskyt jak vaskulární demence, tak i Alzheimerovy demence.

Ne všechny studie léčby hypertenze starších osob byly pozitivní. Ve studii SHEP – studii léčby izolované systolické hypertenze chlorthalidonem – sice léčba vedla k výraznému a významnému poklesu cévních mozkových příhod, ale studie neprokázala ovlivnění kognitivních funkcí a snížení výskytu demence u nemocných aktivně léčených [14].

Studie HYVET-COG (HYpertension in the Very Elderly Trial COGNitive function assessment) [15] studovala změny kognitivních funkcí a výskyt demence. Do studie bylo zařazeno 3 336 pacientů, kteří měli minimálně jednu další prohlídku. Kognitivní schopnosti byly posuzovány na počátku studie a poté každý rok

metodou MMSE (Mini Mental State Examination) [16]. Každý účastník studie, u něhož skóre MMSE pokleslo pod 24 bodů nebo o více než tři body během jednoho roku, byl zařazen do skupiny s poklesem kognitivních schopností a byl podroben dalšímu specializovanému vyšetření. Další informace o MMSE lze nalézt v monografii Widimský et al – Hypertenze 2008 [17]. Výskyt demence byl posuzován podle statistického manuálu mentálních poruch, 4. vydání (DSM IV) podle kritérií diagnózy demence stanovené Americkou psychiatrickou společností 1994 – DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Revised 4th ed. American Psychiatric Association). DSM IV představuje diagnosticko-statistický manuál, zahrnující klasifikační strukturu pro diagnostiku duševních onemocnění. Pacienti jsou dotazováni na počátek ztráty kognitivních schopností, na progresi této ztráty a na přítomnost jiných symptomů podporujících diagnózu nálezu na CT scanu a podle modifikovaného ischemického skóre Hachinskiho (Modified Hachinski Ischemia Scale – MHIS).

Celkem 1 469 pacientů z 3 336 se účastnilo sledování i po dvou letech. Průměrný pokles systolického TK v placebové skupině činil 14,6 mmHg (SD 18,5), v aktivně léčené skupině pak 29,6 mmHg, rozdíl 15 mmHg. Průměrná změna MMSE po dvou letech činila –1,1 bodu (SD 3,9) v placebové skupině oproti 0,7 bodu (SD 4,0) ve skupině aktivně léčené ( $p = 0,08$ ).

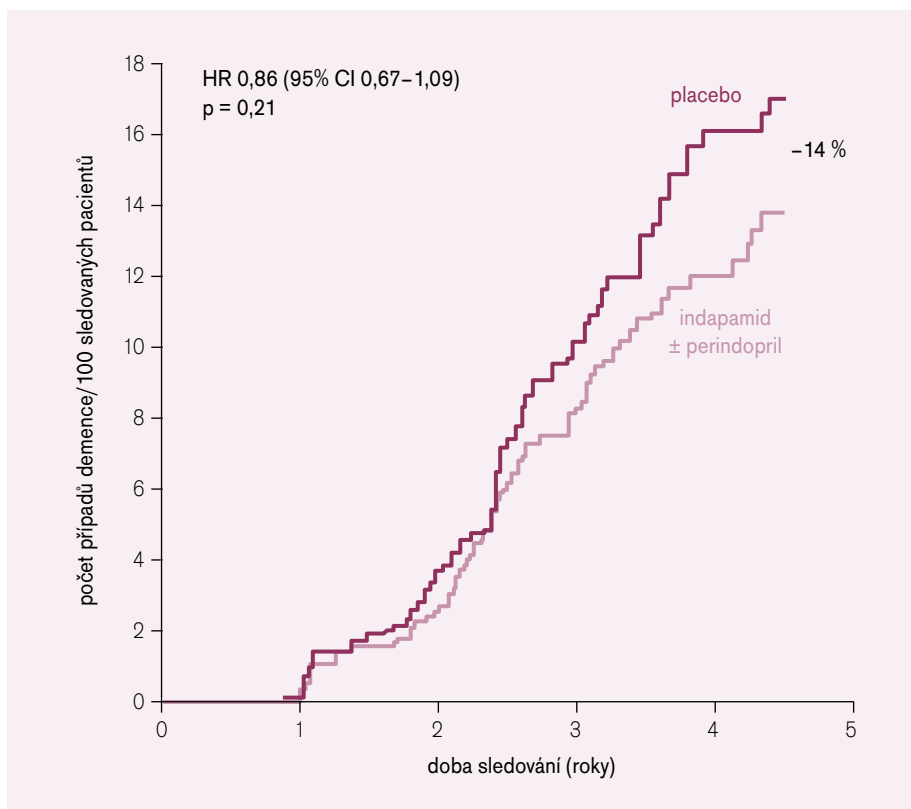
Tab. 3 ukazuje výsledky studie HYVET-COG.

Snížení výskytu všech demencí o 14 % nebylo statisticky významné.

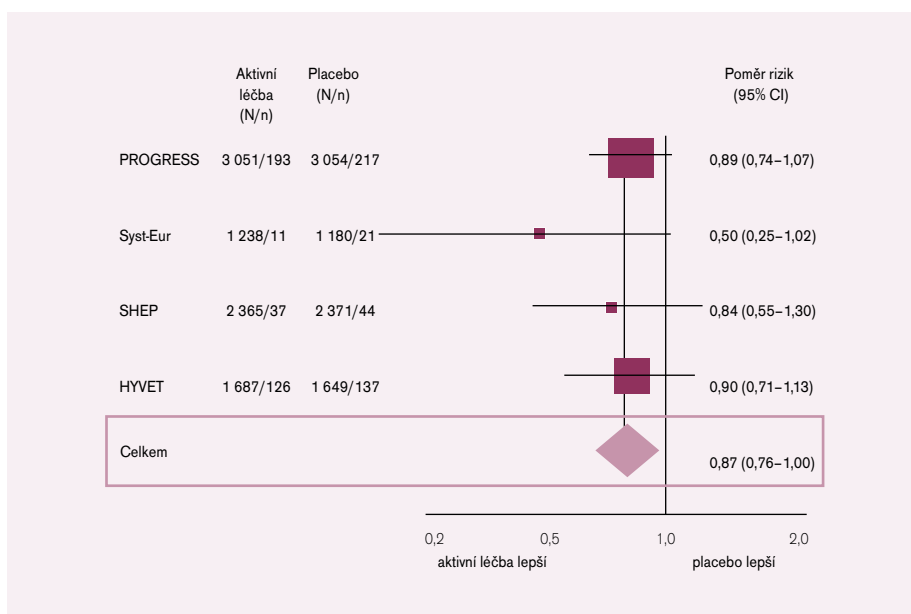
Obr. 3 ukazuje počet případů demence u sledovaných pacientů vzhledem k době sledování.

Analýza výsledků ukázala, že výše vzdělání, regionální oblast a věk patří mezi faktory ovlivňující výskyt demence. Po adjustaci na stupeň vzdělání, věk a regionální oblast činilo relativní riziko 0,85 (95% CI 0,67–1,09) pro demenci a relativní riziko pro pokles kognitivních schopností činilo 0,93 (95% CI 0,82–1,05).

Studie HYVET-COG ukázala, že aktivní léčba byla spojena s trendem k nižšímu výskytu



Obr. 3. Studie HYVET – COG: léčba hypertenze a riziko rozvoje demence.



Obr. 4. Vliv antihypertenzní léčby u starších na výskyt demence.

poklesu kognitivních schopností a trendem k poklesu demence.

Obr. 4 ukazuje meta-analýzu studií, které se otázkou léčby hypertenze a demence zabývaly. O studiích Syst-Eur [12,13], SHEP [14] a HYVET-COG [15] jsme již hovořili. Obrázek zařazuje navíc studii PROGRESS [18,19].

Studie PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study) [19] byla na

rozdíl od dosud uvedených studií sekundárně preventivní studií. Řešila možnost ovlivnění demence a poklesu poznávacích schopností u pacientů po cévní mozkové příhodě nebo TIA antihypertenzivní léčbou. Studie PROGRESS byla randomizovanou studií 6 105 nemocných po cévní mozkové příhodě nebo TIA porovnáující vliv aktivní léčby (perindopril nebo perindopril + indapamid) s léčbou placebem [18]. Tato

léčba byla přidána ke stávající léčbě zahrnující jiná antihypertenziva, hypolipidemika, kyselinu acetylsalicylovou a jiné léky. Do studie byli zahrnuti hypertonici i normotonici.

Aktivní léčba vedoucí ke snížení krevního tlaku snížila nejen výskyt cévních mozkových příhod [18], ale dokázala zmenšit pokles kognitivní funkce i vznik invalidity a nesoběstačnosti u těch nemocných, u nichž k recidivě cévní mozkové příhody došlo [19].

Aktivní léčba vedla ve studii PROGRESS k významnému snížení vzniku demence o 34 % u nemocných, u nichž došlo k recidivě cévní mozkové příhody. Vznik demence byl nejvýznamněji ovlivněn u nemocných s recidivou cévní mozkové příhody bez výchozí poruchy kognitivních funkcí, u nichž snížení rizika činilo 50 % [19].

Meta-analýza tedy zahrnuje primárně preventivní studie Syst-Eur, SHEP a HYVET-COG, jakož i sekundárně preventivní studii PROGRESS. Meta-analýza ukázala, že léčba snižuje významně relativní riziko vzniku demence o 13 %, což je významný nález [15] vzhledem ke stárnutí populace v Evropě i severní Americe a narůstající epidemii demence.

### Literatura

- Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. INDANA Group. Lancet 1999; 353: 793-796.
- Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J et al on behalf of Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) Working Group. Results from the pilot study for Hypertension in the Very Elderly Trial. J Hypertens 2003; 21: 2409–2417.
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al for the HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med 2008; 358: 1887–1898.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al for the Systolic Hypertension-Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Morbidity and mortality in the placebo-controlled European Trial on Isolated Systolic Hypertension in the Elderly. Lancet 1997; 360: 757–764.
- Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP Hypertension). Lancet 1991; 338: 1281–1285.
- Ambrosioni E, Safar M, Degaut JP et al. Low-dose antihypertensive therapy with 1,5 mg sustained-release indapamide: results of the randomised double-blind controlled studies. European Study Group. J Hypertens 1998; 16: 1677–1688.
- Elias MF, Wolf PA, D'Agostino RB et al. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham study. Am J Epidemiol 1993; 138: 353–364.
- Skoog I, Lernfelt B, Landahl S et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. Lancet 1996; 347: 1131–1135.



- 9.** Birkenhäger WH, Forette F, Seux ML et al. Blood pressure, cognitive functions, and prevention of dementias in older patients with hypertension. *Arch Intern Med* 2001; 161: 152–156.
- 10.** Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H et al. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. *The Honolulu-Asia Aging Study. JAMA* 1995; 274: 1845–1851.
- 11.** Kario K, Pickering TG, Umeda Y et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation* 2003; 107: 1401–1405.
- 12.** Forette F, Seux ML, Staessen JA et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2046–2052.
- 13.** Forette F, Seux ML, Thijs L et al. Antihypertensive treatment and prevention of dementia in older patients with isolated systolic hypertension: The Syst-Eur results. *J Hypertens* 1998; 16: 22.
- 14.** Applegate WB, Pressel S, Wittes J et al. Impact of the treatment of isolated systolic hypertension on behavioral variables: results from the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2154–2160.
- 15.** Peters R, Beckett N, Forette F et al for the HYVET investigators. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 683–689. <http://www.thelancet.com/neurology>.
- 16.** Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. „Mini-Mental State“. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res* 1975; 12: 189–198.
- 17.** Widimský J et al. *Hypertenze*. 3. vyd. Triton Praha 2008.
- 18.** PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–1041.
- 19.** Tzourio C, Anderson C, Chapman N et al for The PROGRESS Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1069–1075.

*Doručeno do redakce 14. 10. 2008  
Přijato k otištění po recenzi 27. 10. 2008*

**prof. MUDr. Jiří Widimský, DrSc., FESC, FAHA**  
Klinika kardiologie IKEM, Praha  
[widimsky@seznam.cz](mailto:widimsky@seznam.cz)