



Přehledový článek | Review article

Úloha hypertenze v primární prevenci cévních mozkových příhod

(The role of arterial hypertension in the primary prevention of stroke)

Jiří Widimský

Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 9. 11. 2015

Přijat: 14. 11. 2015

Dostupný online: 14. 12. 2015

Klíčová slova:

Arteriální hypertenze

Primární prevence

SOUHRN

Hypertenze patří k nejvýznamnějším modifikovatelným rizikovým faktorům cerebrovaskulárních onemocnění a cévních mozkových příhod (CMP). Preferovanými způsoby měření krevního tlaku (TK) je jeho měření v domácím prostředí a 24hodinové ambulantní monitorování krevního tlaku (AMTK). Nefarmakologická léčba by měla být založena na zanechání kouření, snížení nadváhy, omezení příjmu alkoholu a střídme konzumaci soli.

Studie založené na důkazech přesvědčivě prokázaly, že farmakoterapie snižuje incidenci cerebrovaskulárních onemocnění a CMP o 40–60 %. U starších osob, u nichž se cerebrovaskulární onemocnění a CMP vyskytují nejčastěji, je systolický TK důležitějším parametrem než diastolický TK.

Zásadní diskuse se soustřeďuje na otázku cílových hodnot TK v prevenci cerebrovaskulárních onemocnění a CMP. Všechny studie založené na důkazech se bohužel prováděly pouze s pacienty s výchozím systolickým TK 160 mm Hg a vyšším.

Pouze dvě studie se zaměřily na cílovou hodnotu systolického TK v prevenci CMP. Ve studii ACCORD se srovnávaly cílové hodnoty 120 a 140 mm Hg. Cílová hodnota systolického TK 120 mm Hg se sice ukázala jako vhodnější (než hodnota 140 mm Hg) v prevenci CMP, ne však v prevenci jiných kardiovaskulárních příhod (infarktu myokardu nebo srdečního selhání).

Nedávno publikovaná studie SPRINT našla větší pokles celkové mortality u pacientů s cílovým systolickým TK 120 mm Hg než při cílové hodnotě 140 mm Hg. Na základě výsledků uvedených studií se zdá, že je třeba dávat přednost nižší hodnotě systolického TK.

© 2015, ČKS. Published by Elsevier sp. z o.o. All rights reserved

ABSTRACT

Hypertension belongs to the most important modifiable risk factors of cerebrovascular diseases and stroke. Home or 24-hour ambulatory blood pressure measurement (ABPM) are preferable measurements of blood pressure. Nonpharmacologic treatment should include smoking abstinence, overweight reduction, restriction of alcohol intake and moderate consumption of salt.

Evidence based clinical studies have convincingly proved that drug therapy decreases the incidence of cerebrovascular diseases and stroke by 40–60%. Systolic blood pressure is more important than diastolic blood pressure in the elderly patients, in whom the majority of cerebrovascular diseases and strokes occurs.

A great discussion concentrates on the issue of goal values of blood pressure in the prevention of cerebrovascular diseases and stroke. Unfortunately all evidence based studies were performed only in patients with initial systolic blood pressure of 160 mm Hg and more.

Adresa: Prof. MUDr. Jiří Widimský, DrSc., FESC, FAHA, FCMA, Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, e-mail: widimsky@seznam.cz

DOI: 10.1016/j.crvasa.2015.11.005

Keywords:

Arterial hypertension

Primary prevention

Only 2 studies focused on the target systolic blood pressure in the stroke prevention. The ACCORD study compared target values of 120 and 140 mmHg. Target systolic pressure 120 mmHg was superior (over 140 mmHg) in stroke prevention, but not in prevention of other cardiovascular events (myocardial infarction or heart failure).

The recent SPRINT study found a decrease of total mortality in patients with target systolic blood pressure of 120 mmHg over those with 140 mmHg target. From the above mentioned studies seems the lower systolic blood pressure preferable.

Ročně se u nás vyskytují cévní mozkové příhody zhruba u 50 000 osob, z nichž zhruba jedna čtvrtina na ně umírá. Výskyt cévních mozkových příhod stoupá s věkem, proto jsme věnovali hlavní pozornost i hypertenzi u starších osob. Cévní mozkové příhody mohou být ischemické nebo hemoragické. Ischemické cévní příhody tvoří 80 % všech cévních mozkových příhod. Cévní mozkové příhody zauímají třetí místo v úmrtnosti a první místo v invaliditě.

Rizikové faktory vzniku cévních mozkových příhod lze rozdělit na ovlivnitelné a neovlivnitelné (tabulka 1).

Arteriální hypertenze je zdaleka nejsilnějším rizikovým faktorem pro vznik CMP, svým významem se řadí za neovlivnitelné faktory, jako je věk, mužské pohlaví a rodinná anamnéza.

Hypertenze patří mezi hlavní rizikové faktory cévních mozkových příhod. Účinná léčba hypertenze brání vzniku ischemických i hemoragických cévních mozkových příhod.

Vztah mezi cerebrovaskulární mortalitou a krevním tlakem je lineární a začíná na hodnotách 115/75 mm Hg.

Zvýšení tlaku a vyšší výskyt hypertenze u starších osob nepředstavují přirozený důsledek stárnutí a nejsou benigními jevy. Výskyt systolicko-diastolické hypertenze, ale i izolované systolické hypertenze je u starších osob podstatně vyšší než v mladších věkových skupinách. Americká studie NHANES III udává, že v USA se vyskytuje zvýšený krevní tlak u 60 % starší bělošské populace [1].

Systolický tlak se projevil jako nejlepší jednotlivý prediktor koronárních i cerebrovaskulárních příhod ve studii Cardiovascular Health Study zahrnující 5 888 osob ve věku ≥ 65 let [2].

Proto na světovém kongresu věnovaném hypertenzi v Berlíně bylo navrženo, aby si všechny osoby ve věku ≥ 50 let pamatovaly jen jedno číslo – 150 mm Hg jako hranici hypertenze [3].

Tabulka 1 – Základní rizikové faktory vzniku cévních mozkových příhod

Neovlivnitelné	Ovlivnitelné
Věk	Hypertenze
Pohlaví	Kouření
Rasa	Hyperlipoproteinémie
Dědičnost	Nadměrná konzumace alkoholu
Předchozí CMP nebo TIA	Diabetes mellitus
	Fibrilace síní
	Zúžení karotid
	Nízká vytrvalostní fyzická zátěž
	Srdeční onemocnění

CMP – cévní mozková příhoda; TIA – transitorní ischemická ataka.

Systolický tlak má významnější prognostickou hodnotu nežli diastolický tlak

Po více jak 30 let se doporučení k léčbě hypertenze opírala o diastolický tlak. V 90. letech se však ukázalo, že systolický tlak je u starších osob lepším prediktorem kardiovaskulárních komplikací (ICHs, srdeční selhání, cévní mozkové příhody) i terminálního selhání ledvin, jakož i celkové mortality nežli diastolický tlak [2,4].

Systolický tlak stoupá s věkem, naproti tomu diastolický stoupá s věkem jen do 50 let a poté se nemění nebo klesá, tedy v době, kdy začíná kardiovaskulární riziko stoupat. Proto prevalence izolované systolické hypertenze stoupá u osob starších 50 let. Důsledkem toho je skutečnost, že prevalence systolické hypertenze stoupá ve skupině osob starších 50 let. Protože více než 75 % hypertenziků je starších 50 let, představuje hlavní zátěž ve skupině osob starších 50 let a zejména 60 let převážně systolická hypertenze. Používání diastolického tlaku pro diagnostiku a stratifikaci rizika stárnoucí populace se stalo nelogickým [3]. Tito autoři nazvali svou práci výstižně „Systolic pressure is all that matters“. Toto je jistě výstižné a pravdivé tvrzení, problémem však zůstává, že naše znalosti o optimální hodnotě systolického tlaku u starších osob jsou více než omezené a neopírají se o poznatky medicíny založené na důkazech („evidence based“ medicína). Počáteční systolický krevní tlak nebyl totiž v žádné ze studií léčby hypertenze starších osob včetně léčby izolované systolické hypertenze nižší než 160 mm Hg.

Evropská guidelines věnovaná léčbě arteriální hypertenze starších osob [5] doporučují zahájení antihypertenzní léčby u všech pacientů, jejichž systolický tlak je 160 mm Hg nebo vyšší a/nebo diastolický tlak je 90 mm Hg nebo vyšší.

Rozsáhlá retrospektivní observační analýza studie Prospective Studies Collaborators [6] se opírá o data 61 předchozích observačních studií o krevním tlaku a mortalitě a obsahuje téměř jeden milion osob (přesně 958 074) ve věku 40–89 let a 120 000 úmrtí. Krevní tlak vykazoval velice významnou lineární korelaci s rizikem kardiovaskulární mortality, rizikem ICHs i cévních mozkových příhod, dokonce i v tzv. normálním rozmezí, až k hodnotám 115 mm Hg systolického a 75 mm Hg diastolického tlaku. Snížení systolického krevního tlaku o 10 mm Hg nebo diastolického tlaku o 5 mm Hg by mělo dlouhodobě ve středním věku snížit riziko úmrtí na cévní mozkovou příhodu o 40 % a riziko úmrtí na koronární příhodu o 30 %. Vztah krevního tlaku k riziku je kontinuální bez jakékoliv hranice a platí i pro sedmou nebo osmou věkovou dekádu. Bohužel však jde o retrospektivní observační studii, byt provedenou na obrovském souboru osob.

Analýza studie PROGRESS [7] ukazuje menší pokles relativního rizika recidivy CMP ve skupině s výchozím tla-

kem 120–139 mm Hg oproti skupinám s výchozí TK 140–159 mm Hg a tlakem 160 mm Hg a vyšším (–14 % oproti –31 %, resp. –39 %).

Doporučení cílových hodnot se opírají o další studie. Ve studiích léčby ICHS inhibitory enzymu konvertujícího angiotensin (ACE) EUROPA [8] a HOPE [9] neměla většina pacientů hypertenzi. Ve studii EUROPA mělo hypertenzi jen 27 % souboru. Výchozí TK ve studii EUROPA činil 137/82 mm Hg. Přestože většina pacientů neměla hypertenzi, inhibitory ACE snížily výskyt infarktů myokardu o 20 %. Rovněž výskyt všech cévních mozkových příhod byl ve studii HOPE snížen o 32 % ($p < 0,0002$). *Hlavním překvapujícím nálezem studie HOPE (2000) byla skutečnost, že příznivý účinek byl pozorován i u nemocných s normálním výchozím TK. Studie prokázala význam snížení krevního tlaku i u normotoničků v primární prevenci cévních mozkových příhod.*

Systolický tlak nižší o 20 mm Hg je ve věkové skupině 60–69 let a 70–79 let spojen s více než výrazným snížením rizika mortality (relativní riziko pro mortalitu na cévní mozkové příhody 0,43 a 0,50 a pro mortalitu na ICHS 0,54 a 0,60) a také ve věkové skupině 80–89 let je provázen zhruba o jednu třetinu nižším rizikem jak cévních mozkových příhod, tak ICHS (relativní riziko 0,67). Krevní tlak silně koreloval s rizikem mortality z cerebrovaskulárních i koronárních příčin ve všech věkových dekadách, dokonce i v tzv. normálním rozmezí krevního tlaku, až k hodnotám 115 mm Hg systolického a 75 mm Hg diastolického tlaku.

Analýza údajů standardizovaných na věk ukazuje, že 20 mmHg rozdíl v systolickém tlaku je provázen čtyřnásobným rozdílem v mortalitě na hypertenzní srdeční chorobu, se zhruba dvojnásobným rozdílem mortality pro srdeční selhání, aneurysma aorty, aterosklerózu a náhlou smrt.

Studie ACCORD BP porovnávala snížení systolického TK < 140 mm Hg se snížením systolického TK < 120 mm Hg u diabetiků. Studie ACCORD [10] byla randomizovanou, nezaslepenou studií provedenou v 77 centrech ve Spojených státech amerických a v Kanadě. Studie zahrnovala 10 251 pacientů s diabetes mellitus 2. typu. Ve 2×2 faktoriálním plánu bylo 4 733 pacientů randomizováno na intenzivní a standardní léčbu hypertenze – část studie ACCORD BP (2010). Cílem intenzivní léčby hypertenze bylo snížení systolického tlaku < 120 mm Hg a cílem standardní léčby hypertenze bylo snížení systolického tlaku na hodnoty nižší než 140 mm Hg.

Primárním cílovým ukazatelem všech tří částí studie ACCORD bylo první objevení se větších kardiovaskulárních příhod, mezi které patřily nefatální infarkty myokardu plus nefatální cévní mozkové příhody plus úmrtí z kardiovaskulárních příčin.

Průměrné trvání studie ACCORD činilo 4,7 roku. Po prvním roce poklesl průměrný systolický tlak v intenzivně léčené skupině na 119,3 mm Hg a na 133,5 mm Hg ve standardně léčené skupině. Průměrný rozdíl v systolickém tlaku mezi intenzivně a standardně léčenou skupinou činil 14,2 mm Hg (95% CI 13,7–14,7). Odpovídající průměrné hodnoty diastolického tlaku činily 64,4 mm Hg (95% CI 64,1–64,7) v intenzivně léčené skupině a 70,5 mm Hg (95% CI 70,2–70,8) ve standardně léčené skupině. Tabulka 2 ukazuje primární a sekundární cílové ukazatele studie ACCORD BP.

Větší koronární příhody zahrnují fatální koronární příhody, nefatální infarkt myokardu (IM) a nestabilní anginu pectoris.

Jak ukazuje tabulka 2, výskyt primárního cílového ukazatele se významně nelišil mezi oběma léčebnými skupinami. Z plánovaných sekundárních cílových ukazatelů došlo ve studii ACCORD BP k významnému poklesu všech CMP a také nefatálních CMP. Výskyt nefatálních IM, jakož i všech ostatních plánovaných sekundárních cílových ukazatelů se významně nelišil mezi intenzivně a standardně léčenou skupinou diabetiků. Také celková mortalita a mortalita z kardiovaskulárních příčin se významně nelišily mezi oběma léčebnými skupinami.

Výskyt nežádoucích účinků

Celkový výskyt závažných nežádoucích účinků byl nízký, ale významně vyšší v intenzivně léčené skupině (77 z 2 362 účastníků – 3,3 % oproti 30 z 2 731 účastníků – 1,3 %, $p < 0,001$ ve standardně léčené skupině). Bylo to způsobeno častějším výskytem hypotenze a hyperkalémie v intenzivně léčené skupině.

Diagnostika

Krevní tlak u starších osob měříme vždy při první návštěvě vsedě nebo vleže a hlavně též vestoje. Snažíme se totiž odhalit nemocné, u nichž je přítomen významně větší pokles systolického TK vestoje (o 20 mm Hg a více). Až 18

Tabulka 2 – Primární a sekundární cílové ukazatele studie ACCORD BP

Cílový ukazatel	Intenzivní léčba n = 2 263 příhod, n	Standardní léčba n = 2 371 příhod, n	HR	p
Primární cílový ukazatel	208	237	0,88 (0,73–1,06)	0,20
Některé plánované sekundární cílové ukazatele				
Nefatální IM	126	146	0,87	0,25
Všechny CMP	36	62	0,59	0,01
Nefatální CMP	34	55	0,63	0,03
Všechna úmrtí	150	144	1,07	0,55
Úmrtí z KV příčin	60	58	1,06	0,74
Větší koronární příhody	253	270	0,94	0,50

CMP – cévní mozková příhoda; IM – infarkt myokardu; KV – kardiovaskulární.

% neléčených starších hypertoniků vykazuje totiž po 1–3 minutách vestoje pokles systolického tlaku o 20 mm Hg nebo více, aniž by měli příznaky hypotenze [11]. Ojedinele lze u starších hypertoniků nalézt tzv. pseudohypertenzi. Ta je způsobena excesivním snížením poddajnosti v důsledku kalcifikací stěny arteria brachialis, která se pak jeví jako „nestlačitelná“. Pseudohypertenzi lze snadno poznat podle Oslera tím, že puls na a. radialis nevymizí ani při nafouknutí manžety na hodnoty > 250 mm Hg.

Výskyt „hypertenze bílého pláště“ je častější u starších osob, zejména u žen.

Variabilita krevního tlaku je též u starších hypertoniků zvýšena. Proto je nutné změřit krevní tlak šest- až devětkrát při dvou až třech prohlídkách před stanovením závažnosti hypertenze. Velmi cenné je domácí měření TK, které navíc zlepšuje adherenci nemocných k léčbě.

Naprostá většina případů hypertenze starších osob je primární povahy, ale může se vyskytnout i sekundární hypertenze, nejčastěji renovaskulární hypertenze nebo primární hyperaldosteronismus.

Nefarmakologická léčba

Nefarmakologická léčba umožňuje snížit intenzitu farmakoterapie a u některých nemocných postačí i sama o sobě ke kontrole hypertenze. Opírá se o redukci celkové hmotnosti u nemocných vykazujících více než 10% nadváhu a má též příznivý účinek na další rizikové faktory, jakými jsou inzulinová rezistence, diabetes mellitus, dyslipidémie a hypertrofie levé komory srdeční. Příznivý vliv snížení tělesné hmotnosti je vhodné doplnit současným zvýšením tělesné aktivity a snížením přívodu soli. Cílem sníženého přívodu soli je dosažení přívodu ≤ 5–6 g soli denně. I redukce tělesné hmotnosti jen o 5 kg má příznivý účinek na krevní tlak a další rizikové faktory.

Tabulka 3 ukazuje výsledky dvou studií léčby systolicko-diastolické hypertenze starších osob – studie STOP-Hypertension [12] a studie MRC [13] a tří studií léčby izolované systolické hypertenze starších osob – studie SHEP [14], studie SYST-EUR [15] a studie SYST-CHINA [16] uveřejněných vesměs v 90. letech 20. století.

Výrazná restrikce přívodu soli není ale u některých starších hypertoniků vhodná – většina starších hypertoniků má menší nebo větší snížení ledvinné funkce,

a proto by při větší restrikci soli mohlo dojít k volumové depleci.

Je třeba varovat před nadměrnou konzumací alkoholu, protože zvyšuje riziko vzniku mozkových cévních příhod. Příjem alkoholu omezujeme na 20–30 g denně u mužů a 10–20 g u žen či mužů menší tělesné konstituce. Nekuřáci snižuje výrazně celkové kardiovaskulární riziko hypertoniků.

Farmakoterapie

Velké studie farmakoterapie hypertenze dokázaly velký význam farmakoterapie pro snížení výskytu fatálních i nefatálních cévních mozkových příhod, srdečního selhání a ischemické choroby srdeční.

Z tabulky 3 je jasné patrné, že antihypertenzní léčba vedla ve všech studiích k významnému snížení všech cévních mozkových příhod, ICHS i srdečního selhání, přičemž změny byly patrné ve studiích systolicko-diastolické hypertenze i studiích izolované systolické hypertenze.

Ve studii SHEP spočívala léčba v podávání chlorthalidonu, ve studii MRC a studii STOP-Hypertension v podávání diuretik a beta-blokátorů, ve studii SYST-EUR a SYST-CHINA byl základním lékem dihydropyridinový blokátor kalciových kanálů nitrendipin. Ve studii SHEP vedla léčba izolované systolické hypertenze chlorthalidonem ke snížení cévních mozkových příhod o 33 %, koronárních příhod o 27 % a srdečního selhání o 55 % oproti placebo. Ve studiích SYST-EUR a SYST-CHINA vedla léčba nitrendipinem ke snížení cévních mozkových příhod (42 % a 38 %), koronárních příhod (27 % a 6 %) a srdečního selhání (24 % a 58 %). Navíc v čínské studii došlo ke snížení celkové mortality o 35 % a mortality z kardiovaskulárních příčin o 39 %. Předpokládá se, že průkaz účinku nitrendipinu platí i pro jiné dlouhodobě působící blokátory kalciových kanálů. Bylo to prokázáno studiemi NORDIL [17] pro diltiazem, studií INSIGHT [18] pro nifedipin a studiemi GITS a STOP-Hypertension-2 [19] pro felodipin a isradipin.

Všechny studie léčby hypertenze starších osob včetně studií izolované systolické hypertenze starších osob měly výchozí systolický tlak 160 mm Hg a vyšší. Neexistují bohužel studie léčby hypertenze starších osob, v nichž by výchozí systolický tlak činil 140–159 mm Hg [20].

Tabulka 3 – Léčba hypertenze u starších osob – přehled velkých studií antihypertenzní léčby

Název studie	STOP-Hypertension	MRC	SHEP	SYST-EUR	SYST-CHINA
n	1 627	4 396	4 736	4 695	1 253
Věk	70–84	65–74	60–80	60–85	≥ 60
Výchozí TK	195/102	185/91	170/77	174/86	171/86
RR pro CMP	0,58	0,75	0,67	0,58	0,62
RR pro ICHS	0,87	0,81	0,73	0,73	0,94
RR pro srdeční selhání	0,4	Neudáno	0,45	0,76	0,42
Všechny KV příhody	0,60	0,83	0,68	0,73	0,61

CMP – cévní mozkové příhody; ICHS – ischemická choroba srdeční; KV – kardiovaskulární; RR – relativní riziko (menší než 1,00 značí pokles rizika, tj. morbidity a mortality. Relativní riziko např. 0,60 značí pokles o 40 %).

Tabulka 4 – Rizika neléčené a léčené izolované systolické hypertenze starších osob

Parametry	Snížení léčbou o
Celková mortalita	13 %, $p = 0,02$
Mortalita z kardiovaskulárních příčin	18 %
Všechny kardiovaskulární komplikace	26 %
Cévní mozkové příhody	30 %
Koronární příhody	23 %

Staessen a spol. [21] provedli metaanalýzu osmi studií systolické hypertenze u starších osob, která zahrnovala 15 693 starších pacientů. Výsledky ukazuje tabulka 4.

Příznivý dopad léčby hypertenze starších osob nelze zcela zevšeobecňovat. Do velkých studií antihypertenzní léčby starších osob byli zařazeni většinou nemocní bez dalších závažných přidružených onemocnění – proto nelze zevšeobecňovat. Zvláště u nemocných s jinými závažnými přidruženými onemocněními zkracujícími životní prognózu nebo výrazně omezujícími kvalitu života musí lékař individuálně zvážit možný přínos antihypertenzní léčby.

Metaanalýza 31 studií léčby hypertenze zahrnující více než 190 000 pacientů provedená skupinou autorů Blood Pressure Lowering Treatment Trialists [22] ukázala, že příznivý účinek snížení TK je stejný u starších jako u mladších hyperteniků. Jelikož absolutní pravděpodobnost onemocnění kardiovaskulární chorobou je u starších hyperteniků výrazně vyšší, má stejné snížení krevního tlaku u starších osob větší léčebný dopad v kratším čase než u mladších hyperteniků.

Intenzivnější snížení krevního tlaku tedy vede k většímu snížení rizika cévní mozkové příhody. Léčba systolické hypertenze též zpomaluje progresi stenóz karotid. Léčba hypertenze starších osob představuje také účinnou prevenci vzniku srdečního selhání.

Cílové hodnoty systolického tlaku

Již studie ACCORD ukázala, že snížení systolického tlaku na hodnoty 140 mm Hg je výhodné v prevenci cévních mozkových příhod.

Velká studie sponzorovaná Národními instituty zdravotní (National Institutes of Health – NIH, především National Heart, Lung, and Blood Institute – NHLBI) zjistila, že intenzivnější strategie snížení krevního tlaku s cílem dosáhnout systolického tlaku ≤ 120 mm Hg je účinnější v redukci celkové mortality i kardiovaskulárních příhod než dosavadní běžná strategie snižování krevního tlaku.

Studie SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) [23] ukázala, že léčba vysoce rizikových hyperteniků ve věku ≥ 50 let snižující systolický tlak na hodnotu ≤ 120 mm Hg vedla k významné redukci celkové mortality o téměř 25 % a kardiovaskulárních příhod, jakými jsou infarkty myokardu, srdeční selhání a cévní mozkové příhody, o 30 % v porovnání s léčbou snižující systolický tlak na hodnotu ≤ 140 mm Hg.

Tato studie dokazuje, že intenzivní léčba krevního tlaku je schopná zabránit kardiovaskulárním komplikacím a zachránit životy.

Studie SPRINT zahrnovala hyperteniky s dalším kardiovaskulárním rizikovým faktorem nebo předchozím one-

mocněním ledvin a byla pro předběžné příznivé výsledky intenzivnější léčby přerušena dříve, než se původně plánovalo (2018).

Řešitelé studie SPRINT neodhalili vliv intenzivní léčby na jednotlivé parametry kardiovaskulárních komplikací včetně infarktů myokardu, akutních koronárních syndromů, cévních mozkových příhod, srdečního selhání nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin.

Výsledky studie snížily platnost úvah o existenci J-křivky, i když platnost J-křivky zcela pochopitelně nevymýtily, protože nulový systolický tlak není slučitelný se životem.

Studie SPRINT byla zahájena na podzim roku 2009 a byla provedena u 9 361 pacientů ve sto klinických centrech v USA a Portoriku.

Jde o největší studii tohoto typu, jejímž cílem je zjistit, jak snížení systolického tlaku na hodnoty nižší nežli dosud doporučované ovlivní riziko vzniku kardiovaskulárních onemocnění a onemocnění ledvin.

Ze studie SPRINT byli vyloučeni pacienti s diabetem a anamnézou cévní mozkové příhody. Zhruba 25 % pacientů bylo ve věku 75 let a starších.

Pacienti s intenzivní kontrolou krevního tlaku byli léčeni třemi a více antihypertenzivy, včetně diuretik (chlorthalidon), blokátorem kalciových kanálů (amlodipin) a inhibitory ACE (lisinopril). O těchto léčích je známo z dřívějších studií, že snižují nejen krevní tlak, ale také výskyt kardiovaskulárních příhod a mortalitu.

Pacienti druhé skupiny byli léčeni méně intenzivní léčbou k dosažení cíle ≤ 140 mm Hg. Byli průměrně léčeni dvěma antihypertenzivy.

Poslední návštěva pacienta byla plánována, ale studie byla předčasně přerušena vzhledem k významnému snížení kardiovaskulárních komplikací a celkové mortality.

Použití jednotlivých antihypertenziv

Doporučené postupy Evropské společnosti pro hypertenzi (ESH) a Evropské kardiologické společnosti (ESC) z roku 2013 [5] uvádějí, že pro léčbu hypertenze u starších osob nejsou preferovány jisté třídy antihypertenziv pochopitelně s výjimkou izolované systolické hypertenze, kde jsou nejvhodnější diuretika a blokátory kalciových kanálů, protože nejvíce snižují systolický tlak. Existují však preference některých skupin léků u vybraných průvodních onemocnění, která hypertenzi starších osob často doprovázejí (tabulka 5).

Lze tedy léčbu zahájit kterýmkoliv lékem z uvedených skupin s některými výjimkami. Verapamil (a částečně i diltiazem) nejsou vhodné u starších osob s poruchami sinoatriálního a atrioventrikulárního vedení nebo systolickou dysfunkcí levé komory srdeční nebo srdečním selháním. Zásadně rovněž nepoužíváme v léčbě hypertenze u starších osob neretardovaný nebo nedokonale retardovaný nifedipin, a to ani v léčbě hypertenzní krize. Je o něm známo, že zvyšuje riziko ICHS aktivací sympatického nervového systému a renin-angiotensinového systému [24]. K používání plně retardovaného nifedipinu působícího 24 hodin není naproti tomu námitek. Tabulka 5 ukazuje doporučené skupiny léků u některých onemocnění provázejících často hypertenzi starších osob.

Dopad léčby hypertenze starších osob je větší nežli dopad léčby hypertenze osob ve středním věku, což souvisí s jejich vyšším absolutním rizikem. Vyjadřuje se počtem hy-

Tabulka 5 – Doporučené skupiny léků u některých onemocnění provázejících často hypertenzi starších osob

Přidružená onemocnění	Doporučené léky
ICHS, stav po infarktu myokardu	Beta-blokátory, inhibitory ACE
Srdeční selhání	Inhibitory ACE (blokátory receptoru AT ₁ pro angiotensin II), beta-blokátory ^a , diuretika ^b , blokátory aldosteronových receptorů ^c
Diabetes mellitus	Inhibitory ACE, blokátory receptoru AT ₁ pro angiotensin II
Diabetická nefropatie	Inhibitory ACE, blokátory receptoru AT ₁ pro angiotensin II

ACE – enzym konvertující angiotensin; ICHS – ischemická choroba srdeční.

^a Z beta-blokátorů používáme u chronického srdečního selhání jen carvedilol, bisoprolol, retardovaný metoprolol sukcinát a nebivolol.

^b Je-li koncentrace kreatininu 115–177 µmol/l a TK po malé dávce hydrochlorothiazidu nebo chlorthalidonu zůstává neovlivněn, je vhodné podávat malé dávky furosemidu místo thiazidového diuretika. Furosemid podáváme u těchto nemocných v dávce 20 mg 2× denně.

^c Spironolacton, eplerenon.

pertoniků, které je nutné léčit po dobu pěti let k zabránění fatální nebo fatální i nefatální kardiovaskulární nebo cerebrovaskulární komplikace nebo koronární příhody.

Retrospektivní metaanalýza Muketeho a spol. [25] provedená na souboru 17 randomizovaných studií u 251 853 osob ukázala, že jako nejúčinnější v dlouhodobé prevenci cévních mozkových příhod se ukázaly blokátory kalciových kanálů, které snižovaly riziko vzniku cévních mozkových příhod o 17 %. Beta-blokátory se naopak ukázaly nejen jako neúčinné, ale riziko vzniku cévních mozkových příhod zvyšovaly o 42 %.

Zásady léčby

Léčba hypertenze starších osob má některá specifika:

- léčbu zahajujeme menšími dávkami léků, obvykle polovičními dávkami těch, které jsou používány v léčbě hypertenze u osob středního věku;
- krevní tlak snižujeme pomaleji;
- používáme zásadně léky působící 24 hodin;
- snažíme se omezit počet tablet na minimum (preference fixních kombinací);
- nezapomínáme na laboratorní kontroly;
- přihlížíme k přítomnosti dalších přidružených onemocnění při rozhodování o léčbě;
- k dosažení cílových hodnot TK je třeba u většiny hypertoniků kombinace antihypertenziv;
- neméně důležité je snížení celkového kardiovaskulárního rizika, tj. zejména zanechání kouření a ovlivnění lipidů nefarmakologickou i farmakologickou léčbou.

Požadavek podávat pouze léky působící 24 hodin je podmíněn skutečností, že nejvíce cévních mozkových příhod i infarktů myokardu nastává z 24hodinového cyklu mezi 6. hodinou ranní a 12. hodinou polední. Kario a spol. [26] ukázali, že pro vznik cévní mozkové příhody má důležitý význam nadměrný vzestup ranního krevního tlaku. Tito autoři zjistili, že vznik němých cévních mozko-

vých příhod byl častější u osob s ranním výrazným vzestupem krevního tlaku.

Metody ke stanovení schopnosti léku zajistit

24hodinovou kontrolu TK, zahrnují:

- a) domácí měření krevního tlaku
- b) 24hodinové ambulantní monitorování TK

Ranní krevní tlak lze snadno zjistit domácím měřením TK. Pokud je ranní doma měřený TK vyšší než 140/90 mm Hg, je třeba zvýšit účinnost antihypertenzní léčby za použití léků účinkujících nejméně 24 hodin.

Významnou roli v kombináční léčbě hraje fixní kombinace dvou antihypertenziv. Je obtížnější dosáhnout cílových hodnot systolického tlaku nežli diastolického tlaku. Nedávno dokončená studie ACCOMPLISH [27] ukázala, že při kombinaci inhibitoru ACE s blokátorem kalciových kanálů nebo inhibitoru ACE s diuretikem dosáhlo cílových hodnot TK (< 140/90 mm Hg) více než 75 % pacientů (u části pacientů bylo přidáno třetí antihypertenzivum).

Cílem léčby hypertenze není jen snížení TK, ale také zpomalení rozvoje, eventuálně regrese orgánových projevů a ovlivnění dalšího průběhu průvodních kardiovaskulárních a renálních onemocnění.

Domácí měření krevního tlaku by se mělo co nejvíce rozšířit za předpokladu používání ověřených přístrojů měřících TK na paži. Umožní vyloučit hypertenzi bílého pláště, která se vyskytuje častěji u starších pacientů, je vhodnější také proto, že variabilita TK je u starších osob větší, a navíc zlepšuje adherenci nemocných k léčbě.

Prognóza hypertenze závisí více na úrovni TK během léčby nežli na úrovni krevního tlaku před léčbou. Čím nižšího TK při léčbě dosáhneme, tím lepší bude prognóza nemocného.

Omezení doporučení

Příznivý dopad léčby izolované systolické hypertenze u starších osob nelze zcela zevšeobecnit. Do velkých studií léčby hypertenze u starších osob byli zařazeni většínou nemocní bez závažných přidružených onemocnění. Zvláště u nemocných s jinými závažnými onemocněními zkracujícími očekávanou délku života nebo výrazně omezujícími kvalitu života musí lékař individuálně zvážit možný přínos antihypertenzní léčby.

Věkový limit léčby hypertenze?

Dosud neexistovaly důkazy o účinnosti a bezpečnosti farmakoterapie hypertenze osob starších 80 let. Existovala shoda v tom, že pokud je hypertenze zjištěna v šesté nebo sedmé životní dekádě, nevysadíme tuto léčbu po dosažení 80 let, ale pokračujeme v ní. Naprosto nejasná však byla otázka, zda u nemocných s hypertenzí zjištěnou ve věku 80 let a vyšším máme zahajovat antihypertenzní léčbu.

Byla proto provedena velká randomizovaná studie, která měla zhodnotit možný význam léčby hypertenze u velmi starých osob. Studie Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) [28] řešila otázku léčby hypertenze osob ve věku ≥ 80 let. Na počátku studie měl být TK všude během placebového období 160–199 mm Hg a diastolický TK 90–109 mm Hg. V pozdější fázi studie byli do studie zahrnuti také pacienti s izolovanou systolickou hypertenzí.

Systolický TK vestoje po dvou minutách musel v celém průběhu studie činit 140 mm Hg nebo více. Randomizováno bylo 3 845 pacientů průměrného věku 83,6 roku na skupinu léčenou indapamidem (1,5 mg), ke kterému mohl být přidán perindopril, a na placebovou skupinu. Průměrný TK vsedě před zahájením léčby činil 173,0/90,8 mm Hg.

Primárním cílovým ukazatelem studie HYVET byl výskyt cévních mozkových příhod (fatálních a nefatálních) s výjimkou TIA. Cílových hodnot TK < 150/< 80 mm Hg bylo dosaženo u téměř 50 % pacientů. Studie HYVET byla předčasně přerušena z etických důvodů po mediánu sledování 1,8 roku pro významný rozdíl v celkové mortalitě (snížení o 21 %, $p = 0,02$) a ve výskytu fatálních cévních mozkových příhod ve prospěch aktivně léčené skupiny (snížení o 39 %, $p = 0,046$).

Neočekávaný nález studie HYVET představuje významný pokles celkové mortality o 21 %. Studie HYVET je tak jednou z nemnohých jednotlivých studií léčby hypertenze demonstrující snížením krevního tlaku také snížení všech úmrtí.

Výskyt nežádoucích účinků byl rovněž významně nižší v aktivně léčené skupině oproti placebové skupině. Studie nezjistila žádné známky J-křivky. Výsledky studie neplatí pro devátou dekádu, protože tak starých pacientů byla ve studii HYVET menšina. Také je nutno zdůraznit, že cílové hodnoty TK ve studii činily 150/80 mm Hg, a výsledky tedy nelze přenášet na nižší hodnoty TK.

Je však třeba také přiznat, že účastníci studie HYVET byli zdravější nežli populace v tomto věku. Pro to svědčí i skutečnost, že pouze 12,8 % 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), s perindopilem nebo bez něj přináší výrazný příznivý účinek u velmi starých hypertoniků a vede ke snížení rizika úmrtí ze všech příčin, snížení výskytu fatálních cévních mozkových příhod a ke snížení incidence srdečního selhání.

Navíc platí pravidlo uvedené již ve statí léčby hypertenze starších osob: krevní tlak snižujeme pomalu a v léčbě nemocných po cévních mozkových příhodách nemají místo léky vedoucí k poklesu krevního tlaku vestoje (proto nejsou vhodné: α -methyldopa, clonidin, α -blokátory a la-betalol).

Prohlášení autora o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Financování

Žádné.

Prohlášení autora o etických aspektech publikace

Výzkum byl veden v souladu s Helsinskou deklarací.

Literatura

- [1] V.L. Burt, P. Whelton, E.J. Roccella, et al., Prevalence of hypertension in the US adult population: results from the third

National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1991, *Hypertension* 25 (1995) 305–313.

- [2] B.M. Psaty, C.D. Furberg, L.H. Kuller, et al., Association between blood pressure level and the risk of myocardial infarction, stroke, and total mortality, *Archives of Internal Medicine* 161 (2001) 1183–1192.
- [3] B. Williams, L. Lindholm, P. Sever, Systolic pressure is all that matters, *Lancet* 379 (2008) 2219–2221.
- [4] A. Benetos, F. Thomas, K. Bean, et al., Prognostic value of systolic and diastolic blood pressure in treated hypertensive patients, *Archives of Internal Medicine* 162 (2002) 577–581.
- [5] G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz, et al., 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), *European Heart Journal* 34 (2013) 2159–2219.
- [6] Prospective Studies Collaborators, 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* 360 (2002) 1903–1913.
- [7] H. Arima, J. Chalmers, M. Woodward, et al., Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial, *Journal of Hypertension* 24 (2006) 1201–1208.
- [8] The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators, Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease; randomised, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (the EUROPA study), *Lancet* 362 (2003) 782–788.
- [9] S. Yusuf, P. Sleight, J. Pogue, et al. Effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients, The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Investigation, *New England Journal of Medicine* 342 (2000) 145–153.
- [10] The ACCORD Study Group, Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus, *New England Journal of Medicine* 362 (2010) 1575–1585.
- [11] W.L. Ooi, S. Barrett, M. Hosain, et al., Patterns of orthostatic blood pressure change and their clinical correlates in a frail, elderly population, *Journal of the American Medical Association* 277 (1997) 1299–1304.
- [12] B. Dahlöf, L.H. Lindholm, L. Hansson, et al., Morbidity and mortality in the Swedish trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension), *Lancet* 338 (1991) 1281–1285.
- [13] Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party, *British Medical Journal* 304 (1992) 405–412.
- [14] 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), *Journal of the American Medical Association* 265 (1991) 3255–3264.
- [15] J.A. Staessen, R. Fagard, L. Thijs, et al., Morbidity and mortality in the placebo-controlled European Trial on Isolated Systolic Hypertension in the Elderly, *Lancet* 360 (1997) 757–764.
- [16] L. Liu, J.G. Wang, I. Gong, et al., Comparison of active treatment and placebo in older patients with isolated systolic hypertension, *Journal of Hypertension* 16 (1998) 1823–1829.
- [17] L. Hansson, T. Hedner, P. Lund-Johansen, et al., Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study, *Lancet* 356 (2000) 359–365.
- [18] M.J. Brown, C.R. Palmer, A. Castaigne, et al., Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT), *Lancet* 256 (2000) 366–372.
- [19] L. Hansson, L.H. Lindholm, T. Ekblom, et al., Randomised trial of old and new antihypertensives drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study, *Lancet* 354 (1999) 1751–1756.
- [20] A. Zanchetti, Blood pressure targets of antihypertensive

- treatment up and down the J-shaped curve, *European Heart Journal* 31 (2010) 2837–2840.
- [21] J.A. Staessen, J. Gasowski, J.G. Wang, et al., Risks of untreated and treated isolated hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials, *Lancet* 357 (2001) 865–872. (Erratum, *Lancet* 357 (2001) 724).
- [22] Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration, Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials, *British Medical Journal* 336 (2008) 1121–1123.
- [23] The SPRINT Research Group, A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control, *New England Journal of Medicine* 373 (2015) 2103–2116.
- [24] C.D. Furberg, B.M. Psaty, J.V. Meyer, Nifedipine: dose related increase in mortality in patients with coronary artery disease, *Circulation* 2 (1995) 1326–1331.
- [25] B.N. Mukete, M. Cassidy, K.C. Ferdinand, T.H. Le Jemtel, Long-term anti-hypertensive therapy and stroke prevention. A meta-analysis, *American Journal of Cardiovascular Drugs* 15 (2015) 243–257.
- [26] K. Kario, Th.G. Pickering, Y. Umeda, et al., Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives. A prospective study, *Circulation* 107 (2003) 1401–1406.
- [27] K. Jamerson, G. Bakris, B. Dahlöf, et al., Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients, *New England Journal of Medicine* 359 (2008) 2417–2428.
- [28] N.S. Beckett, R. Peters, A.E. Fletcher, et al., Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older, *New England Journal of Medicine* 358 (2008) 1887–1898.