

umožnila vedle analýzy bezpečnosti provést i předběžnou analýzu účinnosti této léčby. Léčba pyridoxaminem byla celkově dobře tolerována, trend k vyššímu výskytu závažných nežádoucích účinků a úmrtí u pacientů léčených vyšší dávkou pyridoxaminu (pacientů na aktivní léčbě bylo dvakrát více než pacientů na placebo) byl statisticky nevýznamný, příčiny smrti byly různé a obvyklé v dané populaci a souvisely spíše s existujícími komorbiditami než s léčbou pyridoxaminem, i když jistě i v budoucích studiích bude nutno bezpečnosti léčby pyridoxaminem věnovat zvýšenou pozornost. Elektrokardiografická analýza neprokázala žádný významný vliv pyridoxaminu na srdeční frekvenci nebo AV převod.

*Analýza účinnosti naznačuje možný příznivý účinek léčby pyridoxaminem na progresi renální insuficience (zejména u pacientů s diabetem 2. typu a již preexistující chronickou renální insuficiencí). Dostupná data ukazují, že zvýšení dávky pyridoxaminu z  $2 \times 50$  mg na  $2 \times 250$  mg nezvýšilo účinnost této léčby. Důležité je, že renoprotektivní účinek pyridoxaminu bylo možno prokázat i u pacientů léčených inhibitory ACE či blokátory receptorů  $AT_1$  pro angiotensin II (více než 90 % pacientů). Pyridoxamin by tedy mohl mít, jak naznačila i nedávno publikovaná experimentální studie (Zhang et al., 2007), účinek aditivní k účinku inhibitorů ACE. Mechanismus renoprotektivního účinku pyridoxaminu je zřejmě zcela odlišný od účinku inhibitorů ACE či antagonistů angiotensinu. Pyridoxamin zřejmě nemá žádné hemodynamické účinky, neovlivňuje albuminurii, ale snižuje*

## Léčba hypertenze snižuje riziko srdečního selhání a cévních mozkových příhod i u starších pacientů

Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887–1998.

**P**říznivý vliv antihypertenzní léčby na snížení rizika cévní mozkové příhody a srdečního selhání byl přesvědčivě prokázán v různých populacích nemocných a při použití různých antihypertenziv (Neal et al., 2000). Důkazy pro účinnost a bezpečnost léčby hypertenze u osob starších 80 let ale dosud chyběly. Vztah mezi vyšší krevního tlaku a rizikem cévní mozkové příhody se s rostoucím věkem stává méně významný a u velmi starých lidí byl popsán inverzní vztah mezi vyšší krevního tlaku a mortalitou (Satish et al., 2001). Pacienti starší 80 let nebyli do většiny prospektivních randomizovaných kontrolovaných studií zařazování anebo jejich počty byly v těchto studiích příliš malé, aby dovolily jasné závěry ohledně účinnosti antihypertenzní léčby. Metaanalýza zaměřená na tuto věkovou skupinu sice ukázala, že antihypertenzní léčba snižuje riziko cévní mozkové příhody o 36 %, ale na druhé straně také prokázala hraničně statisticky významný (14%) vzestup cel-

kové mortality u léčených pacientů (Gueyffier et al., 1999). K podobným závěrům dospěla i pilotní studie předcházející komentovanou studií HYVET (Bulpitt et al., 2003).

Studie HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) je tedy první velkou studií antihypertenzní léčby v této věkové skupině. Do studie bylo zařazeno 3 845 pacientů starších 80 let s perzistujícím zvýšením systolického tlaku na  $\geq 160$  mm Hg. Do studie nebyli zařazováni pacienti s akcelerovanou nebo sekundární hypertenzí, krvácivou cévní mozkovou příhodou v posledních šesti měsících, srdečním selháním vyžadujícím antihypertenzní léčbu, demencí, sérovou koncentrací kreatininu  $> 150$   $\mu\text{mol/l}$  a koncentrací draslíku  $< 3,5$  nebo  $> 5,5$  mmol/l. Po zařazení byli pacienti převedeni z aktivní antihypertenzní léčby na dvouměsíční užívání placebo. Pacienti se systolickým krevním tlakem 160–199 mm Hg pak byli randomizováni k léčbě indapamidem s prodlouženým uvolňováním (1,5 mg denně) nebo užívání placebo a stratifikováni podle věku (80–89 let a  $> 90$  let). Cílový systolický TK byl  $< 150$  mm Hg a cílový diastolický TK byl  $< 80$  mm Hg. Pokud nebylo dosaženo cílového krevního tlaku monoterapií, byl přidán perindopril (2 nebo 4 mg) nebo placebo. Potřeba používat další antihypertenziva po dobu delší než tři měsíce vedla k vyřazení z dvojité slepé studie. Ze studie byli také vyřazeni pacienti, kteří měli na maximální studijní medikaci opakovaně (po alespoň dvou týdnech) systolický TK  $> 220$  mm Hg a diastolický TK  $> 110$  mm Hg.

Primárním sledovaným parametrem byly fatální i nefatální cévní mozkové příhody (součástí tohoto parametru nebyly transitorní ischemické ataky). Sekundárními sledovanými parametry byly celková mortalita, kardiovaskulární mortalita, kardiální mortalita (infarkt myokardu, srdeční selhání, náhlá smrt) a mortalita na CMP. Studie byla předčasně ukončena, když průběžná analýza prokázala významné snížení celkové mortality u pacientů na aktivní léčbě.

Vstupní parametry se u pacientů na placebo a aktivní léčbě nelišily. Průměrný věk pacientů byl 83,5 roku, 60 % pacientů byly ženy, průměrný krevní tlak vsedě byl 173/91 mm Hg a vstoje 168/89 mm Hg, ortostatickou hypotenzí trpělo 8 % nemocných, izolovanou systolickou hypertenzi mělo 32 % nemocných. Kardiovaskulární onemocnění v anamnéze mělo 12 % nemocných (7 % nemocných bylo po CMP, 3 % po infarktu myokardu, 3 % měla v anamnéze srdeční selhání). Jen 6 % pacientů byli kuřáci, diabetiků bylo 7 %, průměrný BMI byl 24,7, průměrná sérová koncentrace cholesterolu byla 5,3 mmol/l a kreatininu 89  $\mu\text{mol/l}$ .

Střední doba sledování byla 1,8 roku. Na konci druhého roku léčby klesl krevní tlak vsedě v placebové skupině o 14,5/6,8 mm Hg a v aktivně léčené skupině o 29,5/12,9 mm Hg. Cílový krevní tlak byl dosažen u 19,9 % pacientů na placebo a u 48 % pacientů aktivně léčených.

V aktivně léčené skupině užívalo na konci druhého roku léčby 23,5 % pacientů jen indapamid, 23,9 % indapamid a 2 mg perindoprilu a 49,5 % pacientů indapamid a 4 mg perindoprilu. V placebové větvi bylo 71 % pacientů na kombinaci s (předpokládanou) vyšší dávkou placebo.

V aktivně léčené skupině se vyskytlo 51 a na placebo 69 cévních mozkových příhod, což odpovídá snížení rizika CMP o 30 % ( $p = 0,06$ ). Pro prevenci jedné cévní mozkové příhody bylo tedy třeba léčit 94 pacientů dva roky. Zemřelo 431 pacientů zařazených do studie, aktivní léčba snížila celkovou mortalitu o 21 % ( $p = 0,02$ ), riziko fatální cévní mozkové příhody bylo v aktivní větvi nižší o 39 % ( $p = 0,05$ ), kardiovaskulární mortalita klesla o 23 % ( $p = 0,06$ ) a výskyt fatálního a nefatálního srdečního selhání byl při aktivní léčbě nižší o 64 % ( $p < 0,001$ ). Riziko jakékoli kardiovasku-

lární příhody (kardiovaskulární a cerebrovaskulární mortalita, infarkt myokardu, srdeční selhání) byl v aktivně léčené skupině nižší o 34 % ( $p < 0,001$ ). Příznivý vliv léčby se začal projevovat již během prvního roku léčby. Všechny tyto účinky byly více a statisticky významně vyjádřeny u pacientů, kteří dodrželi léčebný protokol. Laboratorní parametry (kreatinin, cholesterol, draslík, glykémie) se v obou skupinách během sledování významně nezměnily. Výskyt závažných nežádoucích účinků byl statisticky vysoce významně vyšší v placebové větvi (448 vs. 358,  $p < 0,001$ ).

## ■ KOMENTÁŘ Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

*Výsledky studie HYVET ukazují, že léčba hypertenze indapamidem samotným nebo v kombinaci s 2–4 mg perindoprilu významně snižuje u velmi starých pacientů riziko úmrtí na cévní mozkovou příhodu a celkovou mortalitu. Zatímco snížení rizika CMP potvrzuje závěry předchozích studií (Gueyffier et al., 1999), snížení mortality je nový a nečekaný výsledek.*

*Vztah mezi vyšší krevního tlaku a mortalitou je kontinuální a riziko cévní mozkové příhody dále neklesá teprve při poklesu krevního tlaku pod 115/75 mm Hg. Ve studii MRFIT bylo riziko cévní mozkové příhody u pacientů se systolickým krevním tlakem vyšším než 180 mm Hg 15krát vyšší než u pacientů s optimálním krevním tlakem (Lewington et al., 2003). Vyšší riziko cévní mozkové příhody u pacientů s vysokým krevním tlakem je přítomno i u starších lidí, ale korelace je ve vyšších věkových skupinách méně strmá. Zatímco u pacientů ve věkové skupině 50–59 let je u pacientů se systolickým krevním tlakem vyšším než 180 mm Hg ve srovnání s optimálním krevním tlakem riziko cévní mozkové příhody 16krát vyšší, ve věkové skupině 80–89 let je toto riziko již jen třikrát vyšší.*

*Počet cévních mozkových příhod byl ve studii HYVET podobný jako v jiných studiích (Syst-Eur, Staessen et al., 1997, STOP-Hypertension, Dahlof et al., 1991), proporce fatálních cévních mozkových příhod byly ale ve studii HYVET (57,5 %) pravděpodobně kvůli vyššímu věku pacientů, který je hlavním prediktorem smrtelnosti na CMP, podstatně vyšší (Syst-Eur – 28,9%, STOP – 18,3%).*

*Významným a ne zcela očekávaným nálezem komentované studie je snížení celkové mortality aktivně léčených pacientů, které je v rozporu s dříve publikovanou metaanalýzou (Gueyffier et al., 1999). Většina pacientů zahrnutých do této starší metaanalýzy byla léčena diuretiky nebo beta-blokátory. Starší pacienti léčení thiazidovými diuretiky mohou mít vyšší riziko hypokalémie, hyperglykémie i poruch lipidového metabolismu, beta-blokátory jsou u starších pacientů méně účinné. Indapamid je naproti tomu metabolicky neutrální a nezvyšuje riziko hypokalémie. Je ale také třeba vzít v úvahu, že pacienti zařazení do studie HYVET měli (jak tomu u klinických studií bývá) nižší výskyt cévních mozkových příhod než běžná populace osob starších 80 let. I když je jistě problematické generalizovat výsledky klinických studií na obecnou populaci, naznačuje to ale na druhé straně, že by účinnost léčby (počet pacientů, které je třeba léčit, abychom se vyhnuli jedné CMP) mohla být u běžných pacientů ještě vyšší.*

*Velmi významný je jistě i dopad antihypertenzní léčby na výskyt srdečního selhání, který je v souladu s nízkým rizikem hospitalizace pro srdeční selhání a fatálního srdečního selhání u pacientů léčených kombinací inhibitorů ACE a diuretik ve studii ALLHAT (Davis et al., 2006).*

*Studie HYVET je první prospektivní randomizovaná studie, která ukázala, že antihypertenzní léčba založená na indapamidu, resp. kombinaci indapamidu s perindopilem, snižuje mortalitu i u pacientů starších než 80 let (Kostis, 2008). Výsledky komentované studie otevírají také otázku optimálního cílového krevního tlaku u pacientů*

*starších 80 let. Na základě výsledků studie HYVET je zřejmé, že krevní tlak 150/80 mm Hg, který byl v této studii bezpečně dosažen asi u 50 % pacientů, je spojen s významným snížením celkové mortality, výskytu cévních mozkových příhod i srdečního selhání. Není jasné, zda by i pacienti této věkové skupiny profitovaly z poklesu krevního tlaku k nižším hodnotám.*

*Na základě studie HYVET lze uzavřít, že chceme-li snížit mortalitu a morbiditu velmi starých pacientů, je třeba věnovat pozornost léčbě hypertenze i v této věkové skupině. Kombinace indapamidu a perindoprilu je u těchto pacientů účinná a je také velmi dobře tolerována.*

#### **Literatura**

- Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J, et al. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens* 2003;21:2409–2417.
- Dahlof 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.
- Davis BR, Piller LB, Cutler JA, et al. Role of diuretics in the prevention of heart failure: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *Circulation* 2006;113:2201–2210.
- Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 1999;353:793–796.
- Kostis JB. Treating hypertension in the very old. *N Engl J Med* 2008;358:1958–1959.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. 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.
- Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000;356:1955–1964.
- Satish S, Freeman DH, Jr, Ray L, et al. The relationship between blood pressure and mortality in the oldest old. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:367–374.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with systolic hypertension: the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997;350:757–764.

svalové síly: při poklesu svalové hmoty o 25–30% klesá svalová síla o 30–40% a pokles pokračuje tempem 1–2% za rok. Mění se i poměr vláken svalu – klesá především počet rychle účinných kontraktálních vláken typu 2 a relativně přibývá vláken s pomalou kontraktilitou.

#### **Svalová regenerace**

Velkou změnu představuje i schopnost svalové regenerace. Po poškození svalu infiltrují do svalu neutrofilní leukocyty, které uvolňují plejadu cytokinů, především TNF $\alpha$  a IL-6, které dále atrahují makrofágy fagocytující poškozené zbytky buněk. Z experimentálních studií je zřejmé, že regenerační schopnost mladého svalu je výrazně vyšší, než je tomu u starých jedinců. Významnou roli zde mohou hrát tzv. satelitní buňky (objevené již v roce 1961) uložené blízko bazální membrány a obklopující každou myofibrilu. V současné době jsou satelitní buňky považovány za myogenetické kmenové buňky, které se mohou významně podílet na reparaci poškozených a degenerujících svalových vláken. Rozložení satelitních buněk ve svalu není rovnoměrné, obklopují především vláknitý typ 1, motorická nervová spojení a kapiláry. Poškozením svalu a invazí makrofágů jsou satelitní buňky aktivovány k proliferaci a přeměně na myofibrily 1. či 2. typu. Nově vzniklá svalová vlákna mají nejprve buněčná jádra umístěna centrálně, a teprve později migrují do periferie. S věkem klesá počet satelitních buněk a klesá jejich profilační schopnost tak, jak se při replikaci zkracují telomery. K úbytku satelitních buněk mohou přispět i změny vnitřního prostředí svalu: úbytek intracelulární vody a posun k acidóze.

#### **Proteiny teplotního šoku (heat shock protein/hsp)**