

LÉČBA HYPERTENZE V RÁMCI PREVENCE MOZKOVÝCH PŘÍHOD

MUDr. Jiří Krupička, Ph.D.

Kardiochirurgické oddělení Nemocnice na Homolce, Praha

Hypertenze (jak systolický, tak diastolický krevní tlak – sTK resp. dTK) má přímou souvislost i s výskytem centrálních mozkových příhod (CMP). Ovlivněním hypertenze zabráníme CMP v daleko větší míře než ovlivněním jiných rizikových faktorů. Léčba hypertenze tedy patří k základním krokům primární a sekundární prevence CMP. Některé studie naznačují, že určité skupiny přípravků mají proti jiným v léčbě hypertenze větší dopad v prevenci CMP. Článek se snaží o shrnutí recentních poznatků.

Klíčová slova: hypertenze, mozková příhoda, kombináční léčba, moderní přípravky.

TREATMENT OF HYPERTENSION WITHIN THE SCOPE OF STROKE PREVENTION

Hypertension (both systolic and diastolic blood pressure – SBP, resp. DBP) has a direct relation to prevalence of stroke. By influencing hypertension we can prevent a stroke in a much larger scale than by a modification of other risk factors. The treatment of hypertension belongs to basic steps in primary or secondary prevention. Some clinical studies show that certain groups of medications may prevent a stroke in a larger scale than other groups of medications. The article attempts to summarize recent findings.

Key words: hypertension, stroke, combination treatment, modern preparations.

Interní Med. 2007; 9 (6): 273–275

Úvod

Podle dat z ÚZIS z roku 2006 je ročně v ČR přes 300 případů CMP na 100 000 obyvatel. Protože je CMP jednou z hlavních příčin invalidity a třetí nejčastější příčinou úmrtí v Evropě a USA, je její prevenci věnována velká pozornost (10, 11). Hypertenze patří mezi olivnitelné rizikové faktory s velkým dopadem na incidenci mozkové příhody. Bohužel jen malá část hypertenzí je adekvátně léčena (dosahují cílové hodnoty krevního tlaku). To je velmi důležité vzhledem k faktu známému přes 30 let, kterým je těsný vztah mezi hodnotou krevního tlaku a výskytem CMP (13). Americká data z National Health and Nutrition Examination Survey ukázala, že jen 27 % jedinců ze vzorku 16 000 pacientů s hypertenzí mělo krevní tlak nižší než 140/90 mmHg (18). Data z ČR jsou obdobná (1). Vztah mezi výší krevního tlaku a výskytem CMP je kontinuální. Snížení krevního tlaku o několik málo milimetrů rtuťového sloupce (mmHg) (v klinice často podceňované) vede k významnému dopadu na výskyt CMP – snížení o pouhé 2 mmHg snižuje mortalitu na CMP o 10 % (21). Riziko CMP dokonce stoupá se zvyšující se hodnotou TK i v rozmezí normálních tlaků (13). Proto by rozdělení krevního tlaku na normální a hypertenzní hodnoty nemělo v případě pacientů s CMP platit tak arbitrárně. I když je obtížné prokázat snížení mortality u pacientů s relativně dobře kontrolovaným tlakem, při nekontrolované hypertenzi je zvýšení rizika jednoznačné (12, 14). Minimální krevní tlak, který by definoval hodnotu, od níž dochází k zestupu rizika CMP, ale není jasně určen (27). Pro diabetiky s hypertenzí a primárně vyšším rizikem CMP je cílovou hodnotou tlak < 130/80 mmHg (11).

Zajímavou skupinou jsou pacienti s izolovanou systolickou hypertenzí, protože vztah mezi systolickým krevním tlakem a výskytem CMP je těsnější než vztah mezi diastolickým krevním tlakem a CMP (4, 7). Pacienti s izolovanou systolickou hypertenzí jsou navíc pacienti vyššího věku a věk je dalším rizikovým faktorem pro vznik CMP. Obava, že by snížení krevního tlaku u starších pacientů mohlo vést k orgánové hypoperfuzi, není na místě, neboť data z klinických studií tuto teorii nepotvrzují (23). I u starších pacientů je tedy nutné dosahovat cílové hodnoty krevního tlaku, i když je to někdy obtížné, a je tak potřebné stanovovat si postupné cíle (11). Přesto by snížení krevního tlaku nemělo být razantní, neboť recentní zprávy u starších pacientů v sekundární prevenci ukázaly, že riziko recidivy CMP se významně zvyšuje, pokud je systolický TK pod 130 mmHg a diastolický pod 65 mmHg resp. vyšší než 85 mmHg (15). K definitivnímu závěru je ale nutné počkat na další studie.

Současné dostupné guidelines podporují v sekundární prevenci CMP léčbu diuretiky, ACE inhibitory a AT1 blokátory a dosažení cílových hodnot krevního tlaku (11). Je jisté, že k terapii budeme potřebovat kombináční léčbu. Moderní přípravky (ACE inhibitory, AT1 blokátory, druhogenerační dihydropyridinové kalciové blokátory) mají lepší data než „starší“ přípravky (diuretika, betablokátory) a u vysoce rizikových skupin (diabetici, pacienti s dyslipidemií) bychom měli preferovat metabolicky neutrální přípravky.

Kalcioví antagonisté

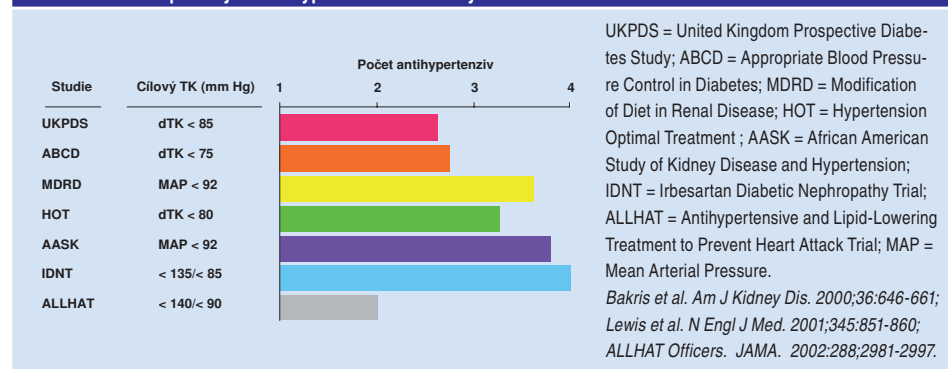
Jednou z prvních studií, která upozornila na vztah mezi izolovanou systolickou hypertenzí (de-

finována jako sTK ≥ 160 mmHg a dTK ≥ 95 mmHg) a prevencí CMP a ukázala na prospěch léčby hypertenze, byla Syst-Eur 1 (8). Výsledek studie preferuje léčbu kalciovými antagonisty (nitrendipin 10–40 mg/den) v kombinaci s ACE inhibitory (enalapril 5–20 mg/den) resp. thiazidovými diuretiky (hydrochlorothiazid 12,5–25 mg/den). Mозkové příhody (primární konečný cíl: fatální a nefatální CMP) byly sníženy o 39 %. Cílovou hodnotou sTK byl TK < 150 mmHg, což je z dnešního pohledu sice nedostatečná hodnota, ale přesto snížení TK bylo prospěšné. Po skončení studie byla část pacientů nadále sledována a pacienti na placebo začali být aktivně léčeni nitrendipinem (Syst-Eur 2). Rozdíl ve výskytu CMP byl v této extendované studii jen 11 %, ale v celkovém sledovacím intervalu (Syst-Eur 1 a 2) byl významný, 28 % (P < 0,01). Na prospěch léčby kalciovými antagonisty poukázala i meta-analýza Staessena (15 studií, 120 574 pacientů s hypertenzí), která poukázala na větší prospěch léčby kalciovými antagonisty v prevenci CMP (15). Recentní data ze studie ASCOT-BPLA také poukázala na prospěch kombinace amlodipin + perindopril (na konci sledování bylo jen 14,5 % pacientů na monoterapii amlodipinem) – snížení fatální a nefatální CMP o 44 % proti kombinaci atenolol + bendroflumethiazid (3).

ACE inhibitory versus diuretika a betablokátory

Studie HOPE randomizovala téměř 10 000 pacientů s vaskulární příhodou v anamnéze resp. s diabetem či přidatným rizikem pro vznik vaskulární příhody (28). Ramipril významně ovlivnil vaskulární konečné cíle: relativní riziko CMP bylo 0,68 (95 %

Obrázek 1. Počet použitých antihypertenziv v klinických studiích



confidenční interval, 0,56–0,84). Protože krevní tlak byl ovlivněn ramipriem proti placebo velmi málo (3/2 mmHg), usuzovalo se, že ACE inhibice má další prospěch přesahující samotné snížení krevního tlaku. Tato hypotéza ale dosud nebyla jasně prokázána.

Ve studii PROGRESS byli sledováni pacienti s cílem prokázat přínos snížení krevního tlaku u jedinců s cerebrovaskulárním (CV) postižením v anamnéze (20). Léčení byli perindopriem (4 mg/den) popř. v kombinaci s indapamidem (2,5 mg/den) vs. placebo. Podobně jako ve studii HOPE bylo pozorováno mírné snížení TK (9/4 mmHg), ale s dramatickým dopadem na riziko recidivy CV příhody. Ovlivnění jejího výskytu bylo pozorováno jak mezi hypertoniky, tak mezi pacienty bez hypertenze. Zajímavým zjištěním bylo, že léčba samotným ACE inhibitorem nevedla k ovlivnění recidivy CMP, ačkoliv konfidenční interval byl široký a konzistentní s podobnými studiemi ukazujícími snížení relativního rizika vaskulárních příhod o 15–20%.

ACE inhibitory jsou každopádně účinná antihypertenziva s výhodou přidané hodnoty. Tou je nižší výskyt nově diagnostikovaného diabetu u pacientů léčených ACE inhibitory proti pacientům léčených diuretiky či betablokátry. Jak ukázala studie CAFÉ (v rámci studie ASCOT), vedou ACE inhibitory spolu s kalciovými antagonisty také k daleko vyššímu (statisticky signifikantnímu) ovlivnění centrálního krevního tlaku proti diuretikům resp. betablokátorům (25).

AT 1 blokátory (sartany)

Blokátory AT1 receptoru pro angiotenzin II (AT1A, sartany) jsou relativně novými přípravky s antihypertenzním účinkem srovnatelným s ACE inhibitory. Jejich nespornou výhodou je velmi nízký výskyt nežádoucích účinků, který je podle některých dat srovnatelný s placebem (6). Pokud si uvědomíme, že léčba hypertenze je doživotní a vztah pacienta k léčbě (compliance) ovlivňují nežádoucí účinky jednotlivých přípravků, jeví se sartany jako ideální léky. Podle recentních zpráv je léčba sartany v po-

rovnání s ostatními skupinami nejméně přerušovaná a adherence k AT1A je výrazně lepší než u jiných antihypertenziv (6). Jejich další výhodou je přidaná hodnota ve formě snížení výskytu nově diagnostikovaného diabetu při léčbě a významný vliv na hypertrofii levé komory (11).

V posledních britských guidelines (BHS/NICE) z minulého roku se objevil algoritmus léčby preferující ACE inhibitory nad sartany (17). Je nutné komentovat, že autoři guidelines stanovili toto doporučení jen na základě poměru ceny ACEi vs. sartany na britském trhu.

Monoterapie vs. kombinace

K dosažení cílových hodnot TK budeme u většiny pacientů (80 % a více) potřebovat kombinaci léčby. Jak ukazuje obrázek 1, byla ve většině velkých studií potřeba kombinace alespoň dvěma přípravky. Měli bychom vybírat takovou kombinaci, kdy účinek léků je aditivní. Pokud bude pacientovi postačovat monoterapie, je výhodné dávat preparáty, jejichž působení je 24hodinové, tedy jejichž T/P ratio (poměr účinku na konci dávkovacího intervalu k maximálnímu účinku) je více než 50 %. Ukazuje se, že ranní vzestup krevního tlaku je v přímé souvislosti s výskytem KV příhod (19). Pokud uvažujeme, že pacient může občas zapomenout na svou ranní medikaci, poskytují mu preparáty s 24hodinovým popř. i delším účinkem určitou ochranu i v inkriminovaných ranních hodinách. Data ze souboru 5 100 pacientů s lehkou až středně těžkou hypertenzí, kteří byli monitorováni 24hodinovým sledováním (ambulantní monitorování krevního tlaku), ukázala, že:

- monitorace významným způsobem zlepšuje péči o pacienty (potvrzeno dalšími prezentacemi (více než 200 prezentací), které se zabývaly ambulantním monitorováním krevního tlaku)
- telmisartan v léčbě hypertenze dosahuje 3 důležitých momentů – snižuje průměrný 24hodinový TK, významně omezuje ranní hypertenzní špičky, omezuje excesivní variabilitu (peaks and troughs) hodnot TK během 24 hodin (19).

Temisartan je AT1A s nejlepším tzv. „smoothness“ indexem, který charakterizuje homogenitu snížení TK v průběhu 24 hodin. Má lepší index než valsartan, losartan a ramipril a srovnatelný index má s amlodipinem (oproti němu má lepší toleranci) (19).

Antiagregace

Acetylosalicylová kyselina (ASA) patří mezi přípravky indikované v léčbě hypertenze. Ve studii HOT vedla malá dávka ASA (75 mg/den) k 15% snížení velkých kardiovaskulárních příhod (12). Podle posledních guidelines je ASA indikovaná u pacientů s kontrolovanou hypertenzí (11). Pokud je hypertenze dekompenzovaná, počkáme s nasazením ASA až po kontrole TK.

V sekundární prevenci je podle výsledků studie ESPIRIT (prokázala výsledky předchozích studií ESPIRIT 1 a 2) duální terapie dipyridamolem + ASA lepší než samotná ASA (5). Proto by všichni pacienti po CMP měli být léčeni touto duální terapií, a to neohledě na přítomnost ICHS. I když nám chybí primární data o bezpečnosti kombinace dipyridamol + ASA u pacientů s ICHS, ze studií ESPIRIT a ESPIRIT vyplynulo, že tato duální terapie je bezpečná a účinná i u pacientů s ICHS (5).

Dyslipidemie a hypertenze vs. CMP

Vzájemný výskyt hypertenze a dyslipidemie má vysokou prevalenci – až 50 % (16). Tato komorbidity významně zvyšuje CV riziko. Léčba kombinace hypertenze s dyslipidemií je slabě kontrolovaná a méně než 10 % pacientů dosahuje cílových hodnot. Studie, které sledovaly současnou léčbu hypertenze a dyslipidemie (GEMINI, AVALON či studie AVALON – AWC) fixní kombinací, prokázaly, že kontrola hypertenze a dyslipidemie je při podávání fixní kombinace velmi dobrá (2, 9, 16).

Účinnost statinů v primární a sekundární prevenci ICHS byla dobře dokumentována (např. 4S, CARE). Metaanalýza z roku 2004 (26 klinických studií, primární a sekundární prevence ICHS) ukázala, že léčba statiny byla spojena se snížením (RR) všech CMP o 21 % ($P < .0001$). Riziko fatální CMP bylo sníženo o 9 % ($P = \text{NS}$). I když uvedená data byla poměrně sugestivní, chyběla tvrdá data: analyzované studie byly zaměřeny na pacienty s ICHS resp. s rizikovými faktory ICHS. Cca 1/4 pacientů s ischemickou CMP ale nemá ICHS. Studie SPARCL se zaměřila právě na ochranu před CV příhodami neohledě na přítomnost ICHS nebo riziko pacienta (26). Jednalo se tedy o první prospektivní studii sledující vliv statinů v sekundární prevenci CMP. Primárním cílem byla nefatální a fatální CMP. Během sledování (medián 4,9 roku) došlo ke statisticky signifikantnímu snížení primárního konečného cíle o 16 % (HR 0,84, $P = .03$) díky léčbě

atorvastatinem. Další signifikantní snížení bylo patrné u fatální CMP. Nesignifikantně byla ovlivněna nefatální CMP.

Jiná recentní práce ukázala vliv statinů na prevenci nové CMP nebo infarktu myokardu u pacientů s významným aterosklerotickým procesem na karotických arteriích (22). Studie poukazuje na nutnost léčit rizikové pacienty statiny neohledě na jejich aktuální hladinu cholesterolu. Celkem 449 pacientů s karotickou stenózou, kteří odmítli revaskularizaci a nebo nebyli vhodní k revaskularizaci, bylo zařazeno do sledování – 298 (66 %) bylo léčeno statiny, 151 bylo bez léčby. Sledování byli 26 měsíců

(statiny +) resp. 21 měsíců (statiny -). Pacienti na statinech měli hypercholesterolemii ve 100 % případů, pacienti bez statinů měli hypercholesterolemii v 96 % případů! Incidence nových CMP, infarktů myokardu nebo úmrtí byla 15 % ve skupině statin + vs. 68 % ve skupině statin - ($P < 0,001$).

Uvedená data jasně ukazují, že léčba dyslipidemie statiny je v prevenci mozkových příhod nezbytná.

Závěr

Léčba hypertenze je v prevenci CMP zcela zásadní. U všech pacientů bychom měli dosahovat cí-

lové hodnoty krevního tlaku. Je otázná, zdali by TK měl u seniorů s izolovanou systolickou hypertenzí klesat pod hodnotu 130/65 mmHg. U většiny pacientů budeme potřebovat kombinační léčbu k dosažení cílových hodnot TK. Dobrá data pro prevenci CMP mají obecně moderní preparáty (kalcioví antagonisté, ACE inhibitory, AT1 blokátory), ze starších anti-hypertenziv diuretika.

MUDr. Jiří Krupička, Ph.D.

Kardiocirurgické oddělení Nemocnice na Homolce
Roentgenova 2, 151 19 Praha 5
e-mail: jikru@volny.cz

Literatura

1. Cifková R. Arterial hypertension as a public health issue in the Czech Republic. *Blood Press Suppl.* 2005; 2: 25–8.
2. Cohn JN, Neutel J, Houston M, et al. Early improvements in vascular compliance following coadministration of amlodipine and atorvastatin in patients with concomitant hypertension and dyslipidemia. The Avalon Arterial Wall Compliance (AWC) trial. Program and abstracts from the 20th Annual Scientific Meeting of the American Society of Hypertension; May 14–18, 2005; San Francisco, California. Late Breaking Clinical Trials.
3. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, for the ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
4. Davis TM, Millens H, Stratten JM, et al. Risk factors for stroke in type 2 diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 29. *Arch Intern Med.* 1999; 159: 1097–1103.
5. Diener HC. NSA guidelines for management of transient ischaemic attacks. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 996–997.
6. Esposti LD, Di Martino M, Saragoni S, et al. Pharmacoeconomics of antihypertensive drug treatment: an analysis of how long patients remain on various antihypertensive therapies. *J Clin Hypertens* 2004; 6: 76–84.
7. Fagan TC, Sowers JR. Type 2 diabetes mellitus: greater cardiovascular risks and greater benefits of therapy. *Arch Intern Med.* 1999; 159 (10): 1033–1034.
8. Fagard R. Long-term outcome results of the Systolic Hypertension in Europe trial (Syst-Eur). ESC Congress 2003, August 30–September 3, 2003, Vienna, Austria. Clinical Trial Update III Hypertension/Prevention, Presentation 3701.
9. Flack J, Houston M, Neutel J, et al. Efficacy and safety of atorvastatin plus amlodipine versus either agent alone in patients with concomitant dyslipidemia and hypertension: the AVALON study. Program and abstracts from Hypertension 2004 – 20th scientific meeting of the International Society of Hypertension; February 15–19, 2004; S. Paulo, Brazil. *J Hypertens.* 2004; 22 (suppl 1): 12S. Abstract OP 036.
10. Gorelick PB. Stroke prevention therapy beyond antithrombotics: Unifying mechanisms in ischemic stroke pathogenesis and implications for therapy. *An Invited Review. Stroke*, 2002; 33: 862–875.
11. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011–53.
12. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial-HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762.
13. Kannel WB, Wolf PA, Verter J, et al. Epidemiologic assessment of the role of blood pressure in stroke: The Framingham Study. *JAMA* 1970; 214: 301–310.
14. Kannel WB, Wolf PA, Verter J, et al. Epidemiologic assessment of the role of blood pressure in stroke: The Framingham Study. 1970. *JAMA.* 1996; 276: 1269–1278.
15. Kaplan RC, Tirshwell DL, Longstreth WT Jr, et al. Blood pressure level and outcomes in adults aged 65 and older with prior ischemic stroke. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 1309–1316.
16. Neutel J, LaSalle J, Berman L, et al. Dual goal attainment with amlodipine/atorvastatin single pill in a broad range of patients: results from the GEMINI study. *Am J Hypertens.* 2004; 17 (5 Pt 2): 184A.
17. NICE/BHS. Clinical guideline 34: hypertension: management of hypertension in adults in primary care: partial update. <http://www.nice.org.uk/CG034guidance> (accessed June 28, 2006).
18. Obisesan TO, Vargas CM, Gillum RF. Geographic variation in stroke risk in the United States: Region, urbanization, and hypertension in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Stroke* 2000; 31: 19–25.
19. Parati G. Blood pressure variability: its measurement and significance in hypertension. *J Hypertens Suppl* 2005 Apr; 23 (1): S19–S25.
20. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–1041.
21. 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.
22. Ravipati G, Aronow WS, Ahn C, et al. Reduction of myocardial infarction or stroke or all-cause mortality in patients with carotid arterial disease treated with statins. *CHEST* 2006; October 21–26, 2006; Salt Lake City, UT. Abstract 3651.
23. Sacco RL. Reducing the risk of stroke in diabetes: what have we learned that is new? *Diabetes Obes Metab.* 2002; 4 (suppl 1): S27–S34.
24. Staessen JA, Wang JH, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens.* 2003 Jun; 21 (6): 1055–1076.
25. The CAFE Investigators, for the ASCOT Investigators. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: Principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. *Circulation* 2006; 113.
26. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006; 355: 459–559.
27. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1291–1297.
28. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients: The heart outcomes prevention evaluation study investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–153.