

Může léčba hypertenze ovlivnit výskyt demence?

Miroslav Souček^{1,2}

¹ II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

² Mezinárodní centrum klinického výzkumu FN u sv. Anny Brno, ředitel Gorazd B. Stokin, M.D., MSc., Ph.D.

Souhrn

Vysoký krevní tlak patří k významným rizikovým faktorům vzniku demence ve vyšším věku. Hledají se souvislosti mezi léčbou hypertenze a snížením rizika zhoršení kognitivních funkcí a demence. Jak ukázaly klinické studie, léčba hypertenze snižuje riziko vzniku demence, ale účinnost různých antihypertenziv ve svém vlivu na výskyt demence je vyjádřena v různé míře. V blízké budoucnosti s prodlužujícím se věkem a výskytem především systolické hypertenze bude demence závažným nejen zdravotnickým problémem. Léčba hypertenze může ovlivnit demenci jak v primární prevenci, tak v sekundární prevenci a v posledních letech se věnuje pozornost možnosti ovlivnění i subklinických poškození mozku vysokým krevním tlakem.

Klíčová slova: demence – hypertenze – primární a sekundární prevence – subklinická orgánová poškození

Treatment of hypertension may affect the incidence of dementia?

Summary

High blood pressure is one of the main risk factor for developing dementia in high age. The connection between treatment of hypertension and reduced risk of cognitive impairment has been studied. Clinical trials have shown reduced risk of dementia after hypertension treatment. Efficacy of antihypertensive drugs varies in their impact on the incidence of dementia. Dementia together with higher life expectancy and prevalence of systolic hypertension will be real issue not only for health care in the near future. Primary and secondary prevention of dementia might be affected by hypertension treatment. Recently, it has been studied possible influence of subclinical damage by hypertension.

Key words: dementia – hypertension – primary and secondary prevention – subclinical organ damage

Úvod

Zájem o možnost ovlivnění demence léčbou hypertenze je již dlouhodobý. Bohužel některé dřívější prospektivní randomizované studie léčby hypertenze u starších osob, porovnávající aktivní léčbu s placebem, snížený výskyt demence nenalezly: studie SHEP [1], podobně studie MRC [2] a některé další malé studie. Studie léčby izolované systolické hypertenze starších osob SYST-EUR [3] byla první studií, která našla snížení výskytu demence při léčbě hypertenze.

Primární prevence demence

Studie SYST-EUR byla původně plánována především na hodnocení účinnosti nitrendipinu v terapii izolované systolické hypertenze u seniorů. Do studie bylo zařazeno 4 695 pacientů průměrného věku 70 let, jejichž systolický krevní tlak (STK) byl vyšší než 160 mm Hg a diastolický nižší než 95 mm Hg. V první, dvojité slepé fázi studie (průměrné trvání 2 roky), byli pacienti randomizováni na skupinu nitrendipinu (při nedostatečném snížení TK byl přidán enalapril, případně

hydrochlorotiazid) a skupinu placeba. Dávkování léčiv bylo takové, aby bylo dosaženo systolického TK 150 mm Hg, s minimálním poklesem o 20 mm Hg.

Výsledky studie ukázaly, že na konci studie poklesl ve skupině placeba ($n = 2\,297$) systolický TK o 13 mm Hg a diastolický o 2 mm Hg a v aktivně léčené skupině ($n = 2\,398$) se snížil systolický TK o 23 mm Hg a diastolický TK o 7 mm Hg. Rozdíly mezi skupinami odpovídaly 10,1 mm Hg pro systolický TK a 4,5 mm Hg pro diastolický TK. Cílového tlaku dosáhlo 21,4 % pacientů ve skupině placeba a 43,5 % pacientů ve skupině aktivní léčby. Aktivní léčba snížila celkový roční výskyt cévních mozkových příhod (CMP) z 13,7 na 7,9 na 1 000 pacientů (snížení o 42 %). Výskyt nefatálních CMP poklesl vlivem léčby o 44 %. Ve skupině aktivní léčby poklesl výskyt všech kardiálních příhod včetně náhlého úmrtí o 26 %. Výskyt nefatálních srdečních příhod v této skupině poklesl o 33 % a fatálních a nefatálních kardiovaskulárních (KV) příhod o 31 %. Aktivní léčba snížila výskyt všech cerebrovaskulárních příhod o 34 %. Vzhledem k těmto výsledkům byla tato dvojité zaslepená fáze předčasné

ukončena a následovala otevřená fáze, trvající v průměru 4 roky (SYST-EUR 2), ve které všichni pacienti dostávali aktivní léčbu. Výsledky ukázaly, že ve skupině léčené od začátku nitrendipinem přetrvávalo snížené riziko iktů a výskyt všech KV příhod zůstal významně snížen až dokonce sledování. Tolerance nitrendipinu i při dlouhodobém podávání byla velmi dobrá, srovnatelná s placebem.

V rámci studie SYST-EUR byl hodnocen také výskyt demence (pomocí tzv. Mini Mental State Examination – MMSE). V průběhu dvojité zaslepené fáze studie vzniklo 32 nových případů demence (23 bylo diagnostikováno jako Alzheimerova, 2 jako vaskulární a 7 jako smíšená demence). Z těchto 32 případů vzniklo 21 v kontrolní skupině a 11 ve skupině s nitrendipinem. Nitrendipin během zaslepené fáze studie významně snížil oproti kontrole výskyt demence o 57 %. Na konci otevřené fáze přetrvával signifikantně nižší výskyt demencí ve skupině nitrendipinu (o 55 %), přičemž poklesl výskyt Alzheimerovy nemoci i vaskulární demence. Analýza ukázala, že léčba nitrendipinem u 1 000 starších pacientů s hypertenzí po dobu 5 let může zabránit vzniku 20 případů demence.

Výsledky studie SYST-EUR prokázaly, že nitrendipin snižuje výskyt CMP, vaskulární demence i Alzheimerovy nemoci. Zdá se, že ovlivnění snížení výskytu Alzheimerovy nemoci není závislé jen na samotném snížení TK a že dihydropyridinové kalciové blokátory včetně nitrendipinu působí prospěšně i dalšími specifickými mechanismy. Na rozdíl od většiny ostatních antihypertenziv procházejí hematoencefalickou bariérou a váží se především v oblasti kortexu, talamu a hipokampu, tedy v místech nejčastěji postižených při Alzheimerově nemoci, a prostřednictvím přímé interakce s receptory NMDA (N-metyl-D-aspartát), které jsou spřaženy s kalciovými kanály, zabráňují vstupu vápníku do nervových buněk. Kumulace

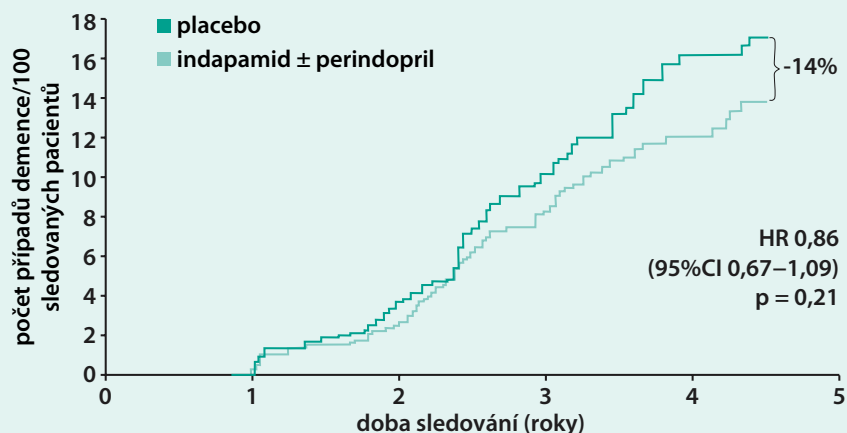
vápníku v neuronech, která s věkem stoupá, a může být spouštěcím mechanismem degenerativních procesů nervové tkáně. Další prospěšný účinek nitrendipinu může být zprostředkován reakcí mozkového cévního systému. U pacientů po cévní mozkové příhodě (CMP) byl zkoumán vliv nitrendipinu na cerebrovaskulární průtok. Průměrná hodnota systolického TK poklesla, a přitom krevní průtok jak v postischemické, tak ve zdravé hemisféře vzrostl. I tento účinek může být podkladem příznivých účinků [4].

Byla provedena celá řada dalších studií s blokátory RAS, např. SCOPE, HOPE a další, které měly součástí cílů také ovlivnění kognitivních funkcí a demence.

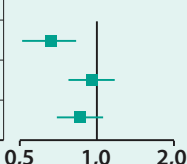
Studie HYVET a HYVET-COG

Studie představuje první prospektivní, dvojité slepou studii hodnotící účinnost antihypertenzní léčby ve 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. 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 TK pod 150/80 mm Hg. Po 2 letech trvání studie byl průměrný TK v aktivně léčené skupině nižší o 15,0/6,1 mm Hg oproti placebové skupině. Cílových hodnot bylo dosaženo u téměř 50 % pacientů. Celková mortalita byla snížena o 21 % ($p = 0,02$), výskyt fatálních CMP o 39 % ($p = 0,045$) a incidence srdečního selhání o 64 % ($p = 0,001$). Studie HYVET-COG jako součást studie HYVET řešila otázku vztahu mezi léčbou hypertenze a poklesem kognitivních schopností a výskytem demence [5]. Aktivní léčba hypertenze velmi starých osob vede k příznivému ovlivnění poklesu kognitivních schopností a poklesu výskytu demence. Tyto poklesy nedosáhly statistické významnosti, protože studie musela být předčasně přerušena pro významný

Graf 1. HYVET-COG: hypertenze a riziko rozvoje demence



Tab. Studie PROGRESS: demence v souvislosti s recidivou CMP

	absolutní počet příhod		aktivní lepší	placebo lepší	snížení RR (95% CI)
	aktivní	placebo			
recidiva CMP	43	65			34% (3–55%)
bez recidivy CMP	150	152			1% (24–22%)
celkem	193	217			12% (8–28%)

aktivní léčba: perindopril ± indapamid

rozdíl v celkové mortalitě a ve výskytu fatálních CMP (graf 1) [6].

Sekundární prevence demence u nemocných po cévní mozkové příhodě nebo TIA

Studie PROGRESS [7] řešila také možnost ovlivnění demence a pokles kognitivních funkcí po cévní mozkové příhodě nebo TIA antihypertenzní léčbou. Výsledky studie PROGRESS ukazuje tab. Vznik demence byl aktivní léčbou významně snížen, a to o 34 % u nemocných, u nichž došlo ke vzniku recidivy CMP. U nemocných bez

recidivy CMP byl výskyt demence stejný. U nemocných bez výchozí poruchy kognitivních funkcí vedla při vzniku recidivy CMP léčba perindopilem v kombinaci s indapamidem ke snížení vzniku demence dokonce o 50 %. Léčba perindopilem a indapamidem byla v prevenci vzniku demence a narušení kognitivních funkcí u pacientů po CMP účinná a měla by být využívána v klinické praxi u pacientů po proběhlé mozkové příhodě.

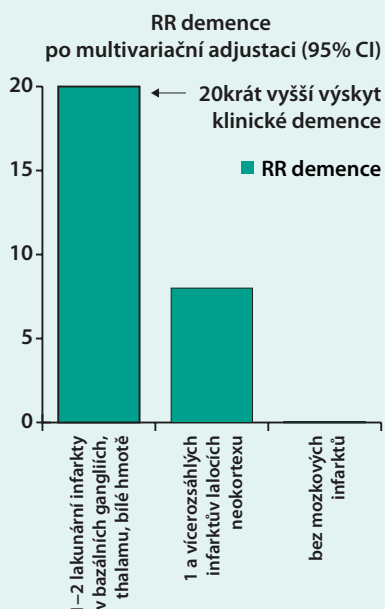
Studie MOSES [8] byla prospektivní randomizovaná a kontrolovaná studie porovnávající u hypertoniků po CMP léčbu AT_1 -blokátorem eprosartanem s léčbou blokátorem kalciových kanálů nitrendipinem. Do studie bylo zařazeno 1 405 hypertoniků s anamnézou cévní mozkové příhody prokázané CT nebo magnetickou rezonancí. Léčba opírající se o eprosartan vedla k významnému snížení primárního cíle studie (celková mortalita, kardiovaskulární a cerebrovaskulární příhody) o 21 % ve srovnání s léčbou opírající se o nitrendipin. Rovněž recidivy cerebrovaskulárních příhod byly významně sníženy eprosartanem proti nitrendipinu o 25 %. Ve studii byly sledovány i kognitivní funkce a jejich ovlivnění. Byly provedeny MMSE score, Barthel Index a modifikovaný Rankin Scale. V obou léčebných ramenech bylo dosaženo stejného výsledku.

Prevence subklinických postižení vysokým krevním tlakem

Taktéž subklinickým orgánovým poškozením vlivem vysokého krevního tlaku je v poslední době věnována výrazná pozornost. S možností využít v diagnostice nukleární magnetickou rezonanci (NMR) se otevřel prostor pro zachycení časných orgánových postižení i v mozku. Zdá se, že právě těsná vazba mezi hypertenzí a mozem je příčinou častých asymptomatických postižení. Léčebné ovlivnění léčbou hypertenze je možné a úzce souvisí s poruchou kognitivních funkcí a demencí (graf 2) [9].

Vzhledem k tomu, že hypertenze se jeví jako hlavní ovlivnitelný rizikový faktor, zdá se logické ověřit nejprve hypotézu, že antihypertenzní léčba může ovliv-

Graf 2. Incidence demence a zhoršení kognitivních funkcí v závislosti na výskytu SOP mozku



The Nun Study: 61 pacientů splňujících neuropatologická kritéria AD dlouhodobě sledovaných s následným pitevním nálezem

nit vývoj neurologických poruch. Touto otázkou se zabývala klinická studie PROGRESS MRI, což je podstudie studie PROGRESS [10]. Do této podstudie bylo zahrnuto 192 pacientů (průměrný věk 60 let), z nichž 89 bylo v rameni s aktivní léčbou a dalších 103 pacientů bylo v placebovém rameni. Každý účastník podstoupil na začátku studie vstupní NMR vyšetření mozku a druhé NMR vyšetření po průměrné době sledování 36 měsíců. Obecné riziko nových hyperdenzit bílé hmoty mozku (HBH) bylo o 43 % nižší v terapeutickém rameni než v placebovém rameni, i když tento rozdíl nebyl statisticky významný ($p = 0,10$). Největší rozdíl byl zjištěn ve skupině pacientů se závažným HBH na prvním NMR snímku. V této skupině nebyly u pacientů zařazených do terapeutického ramene pozorovány žádné nové léze, zatímco v placebové skupině se objem HBH zvýšil o $7,6 \text{ cm}^3$ ($p = 0,001$). Konečně, nedávno ukázala studie PROGRESS, že pacienti s vysokým výskytem HBH mají 7,7krát vyšší riziko závažného poklesu kognitivních funkcí nebo demence (95% CI 2,1–28,6). Tyto předběžné výsledky jsou povzbuzivé, protože poprvé ukázaly, že je možné zpomalit rozvoj HBH snížením arteriálního tlaku. Protože se ukázalo, že HBH hrají roli při vzniku a zhoršování poklesu kognitivních funkcí a demence, mohlo by být zpomalení jejich progresu základním kamenem širší strategie prevence demence a kompenzace vaskulárních rizikových faktorů.

Důkazy o důležité prognostické roli subklinického orgánového poškození stále narůstají, a to jak u pacientů s hypertenzí, tak u obecné populace. Při přítomnosti 2 známek orgánového poškození se KV riziko významně zvyšuje a pacient se dostává do vyšší rizikové kategorie. Dosud není z publikovaných dat jasné, zda subklinické orgánové poškození zvyšuje celkové KV riziko u pacientů s vysokým normálním TK, i když přítomnost samotného subklinického orgánového poškození či v kombinaci s dalšími riziky je spojená s dvojnásobným až trojnásobným nárůstem relativního rizika u normotoniců. Guideline z roku 2007 doporučují zahrnout relativní riziko do rozhodování o léčbě především mladých pacientů a pacientů ve středním věku.

Nepoznaná subklinická orgánová poškození mohou hrát důležitou roli. V některých observačních studiích měli paradoxně vyšší incidenci KV příhod léčení hypertonici než neléčení. To může podporovat představu, že antihypertenzní léčba nemůže snížit vysoké riziko do nízkého z toho důvodu, že antihypertenzní léčba byla zahájena pozdě až v době orgánového poškození. Zjištění subklinického orgánového poškození může vést k časně léčebné intervenci a prevenci další progresu orgánového poškození.

Závěr

Nitrendipin je účinné a bezpečné antihypertenzivum ze skupiny dihydropyridinových kalciových blokátorů,

jehož účinnost ve snižování výskytu kardiovaskulárních příhod i v primární prevenci vzniku demencí byla prokázána na základě medicíny založené na důkazech. Proto je léčba nitrendipinem výhodná u starších pacientů se systolickou hypertenzí; právě tyto pacienti jsou vznikem kardiovaskulárních příhod i demence zvláště ohroženi. Taktéž efekt léčby v sekundární prevenci vzniku a progresu demencí byl prokázán pro perindopril a indapamid ve studii PROGRESS. S rozvojem diagnostických metod (NMR) se otvírá prostor pro zachycení časných známek poškození cílových orgánů hypertenzí a jejich možné ovlivnění.

Literatura

1. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA 1991; 265(24): 3255–3264.
2. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party. Brit Med J 1992; 304 (6824): 405–412.
3. 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.
4. 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(18): 2046–2052.
5. 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(12): 2409–2417.
6. Peters R, Beckett N, Forette F et al (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(8): 683–689.
7. Tzourio C1, Anderson C, Chapman N et al (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(9): 1069–1075.
8. Schrader J, Luders S, Kulschewski A et al (the MOSES study group). Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared With Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). Stroke 2005; 36(6): 1218–1226.
9. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. JAMA 1997; 277(10): 813–817.
10. Dufouil C, Chalmers J, Coskun O et al. Effect of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) magnetic resonance imaging substudy. Circulation 2005; 112(11): 1644–1650.

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

✉ miroslav.soucek@fnusa.cz

II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno

www.fnusa.cz

Doručeno do redakce: 4. 2. 2014