

Význam liečby artériovej hypertenzie v primárnej a sekundárnej prevencii cievnych mozgových príhod

Ľ. Gašpar^{1,2}, J. Murín¹

¹I. interná klinika LF UK a UN Bratislava, Slovensko

²Inštitút fyzioterapie, balneológie a liečebnej rehabilitácie v Piešťanoch, Univerzita sv. Cyrila a Metoda v Trnave, Slovensko

Súhrn

Zvýšený krvný tlak je hlavným modifikovateľným rizikovým faktorom vzniku cievnej mozgovej príhody (CMP). Je dostatok vedeckých dôkazov, že antihypertenzívna liečba riziko CMP signifikantne znižuje. V primárnej prevencii CMP sa potvrdila vyššia efektivita intenzívnej antihypertenzívnej liečby v porovnaní s menej intenzívnou, je však dôležité v prevencii závažných nežiaducich udalostí dodržiavať aktuálne Odporúčania ESC/ESH pre manažment artériovej hypertenzie. Pri antihypertenzívnej liečbe v sekundárnej prevencii CMP sa kladie dôraz na jej individualizáciu berúc ohľad na etiopatogézu CMP (predovšetkým rozsah a lokalizáciu aterosklerotických zmien).

Kľúčové slová

krvný tlak – cievna mozgová príhoda – primárna prevencia CMP – sekundárna prevencia CMP

The importance of treatment of arterial hypertension in the primary and secondary prevention of strokes

Abstract

Elevated blood pressure is a major modifiable risk factor for stroke. There is sufficient scientific evidence that antihypertensive treatment significantly reduces the risk of stroke. In the primary prevention of stroke, a higher efficacy of intensive antihypertensive treatment was confirmed, compared to less intensive methods. However, keeping in mind the prevention of serious adverse events, it is important to follow the current ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. In antihypertensive treatment for the secondary prevention of stroke, emphasis is placed on its individualisation taking into account the etiopathogenesis of its development (mainly the extent and localisation of atherosclerotic plaques).

Key words

blood pressure – stroke – primary stroke prevention – secondary stroke prevention

Úvod

Nekontrovaná artériová hypertenzia je významným rizikovým faktorom pre cievnu mozgovú príhodu (CMP) ischemickej aj hemoragickej etiológie. Incidencia cievnych mozgových príhod rastie progresívne s rastúcim krvným tlakom (TK), najmä systolickým, a to obzvlášť u osôb vo veku nad 65 rokov. Liečba hypertenzie a kontrola TK preukázateľne znižuje výskyt CMP, ako ischemických, tak aj hemoragických. Dlhodobé štúdie tiež podporujú spojitosť medzi poruchou kognitívnych funkcií vo vyššom veku a nekontrovanou hypertenziou [1,2]. Priama a príčinná súvislosť medzi hodnotami systémového artériového tlaku a rizikom CMP je už dlhodobo známa [3–5]. Metaanalýzou výsledkov viacerých štúdií sa zistila i asociácia medzi výskytom CMP a vyšším

normálnym tlakom, t. j. v rozmedzí (130–139/85–89 mmHg) [6]. Nekontrovaná artériová hypertenzia je významným rizikovým faktorom ako hemoragických CMP, či už intracerebrálnych alebo subarachnoidálnych, tak i mikroangiopaticky podmienených lakunárných CMP. Relatívne riziko vzniku hemoragickej CMP je u hypertonika 3,7–9,2× vyššie než u normotenznej osoby, pričom výskyt systémovej artériovej hypertenzie u pacientov s intracerebrálnou hemoragiou sa udáva v rozmedzí 56–80 % [7–9]. Štúdia Stroke Prevention of Small Subcortical Strokes (SPS3) ukázala, že dosiahnutie cieľového systolického TK < 130 mmHg u osôb po prekonanej lakunárnej ischemickej CMP znížilo riziko intracerebrálnej hemoragie o 60 % [10]. Metaanalýza 11-tich randomizovaných štúdií s pacientmi po

prekonanej CMP potvrdila, že liečba artériovej hypertenzie redukovala relatívne riziko recidívy cievnej príhody o 27 % [11]. Artériová hypertenzia sa na vzniku CMP podieľa viacerými mechanizmami, ktoré pôsobia komplexne, či už vo forme štrukturálnych cievnych zmien alebo cerebrálnej autoregulácie (endotelová dysfunkcia, hypertenzívna vaskulopatia, lipohyalinóza, fibrinoidná nekróza a ďalšie). Tieto komplexné zmeny podmieniajú v rôznom rozsahu ako zvýšenú vaskulárnu fragilitu, tak i stenookluzívne zmeny ciev, ktoré sa potom patognomicky podieľajú na vzniku CMP. Nemožno opomenúť i hypertenznú chorobu srdca, ktorá je výsledkom štrukturálnych, funkčných a adaptačných zmien vedúcich k hypertrofii ľavej komory srdca, diastolickej dysfunkcii, chronickému srdcovému zlyhá-

vaniu, abnormalitám prietoku krvi koronárnymi artériami v dôsledku aterosklerotických zmien, poruchám mikrocirkulácie a ku srdcovým arytmiám [12]. K hypertrofii svaloviny ľavej komory prispievajú hemodynamické aj genetické faktory, hypertonicita s hypertrofiou ľavej komory majú zvýšené riziko vzniku ischemickej choroby srdca, cievnej mozgovej príhody, srdcového zlyhávania a náhlej srdcovej smrti. Účinná kontrola arteriovej hypertenzie môže nielen zastaviť progresiu, ale viesť i k regresii hypertrofie ľavej komory a znížiť kardiovaskulárne riziko [13]. Mnohé práce poukazujú na to, že vo vekovej skupine 75 ročných a starších je prevalencia arteriovej hypertenzie 70–80 % [14]. S vekom súvisí aj problematika aterosklerózy a jej klinických komplikácií, pričom vek je významným rizikovým faktorom pre vznik ako ischemických, tak i hemoragických CMP. Proces aterosklerózy začína ale už v mladších vekových skupinách, čo sa potvrdilo i pri vyšetrení donorských srdiec intravaskulárnym ultrazvukom. V skupine 30–39 ročných sa u 60 % vyšetovaných našli v koronárnych cievach aterosklerotické lézie [15]. Vzhľadom na súvislosť medzi arteriovou hypertenziou a CMP je dôležitá dôsledná diagnostika arteriovej hypertenzie a jej efektívna liečba. Metaanalýza klinických štúdií potvrdzuje, že efektívna liečba arteriovej hypertenzie redukuje výskyt CMP u starších osôb (< 65 rokov) o 34 % a u mladších osôb (≤ 65 rokov) o 49 % [16]. Významná je i redukcia kardiovaskulárnej mortality a narušenia mnestickej funkcie [17]. U pacientov s fibriláciou predsiení je významne zvýšené tromboembolické riziko, obzvlášť pri kumulácii ďalších rizikových faktorov (predovšetkým vyšší vek, prítomnosť arteriovej hypertenzie, diabetu, syndrómu srdcového zlyhávania, anamnéza už prekonanej CMP v minulosti, ako i ďalších faktorov, ako sú uvedené v kalkulátore CHA₂DS₂-VASc Score for Atrial Fibrillation Stroke Risk [18]. Pri rozhodovaní o antikoagulačnej liečbe treba vziať do úvahy i riziko krvácania, ktoré môžeme zhodnotiť pomocou HAS-BLED Calculator for Atrial Fibrillation [19]. V diagnostike arteriovej hypertenzie a ku kontrole efektívnosti jej liečby sa osvedčila metodika ambulantného monitorovania TK (AMTK). Vo vzťahu ku kardiovaskulárnym komplikáciám, vrátane CMP, je táto metodika významná i preto, lebo umožňuje určiť diurnálny znak a index (dipping status). Jeho určenie má prognostický význam, keďže metaanalýza viacerých štúdií poukázala na to, že najčastejší výskyt kardiovaskulárných kom-

pplikácií je v skupine riserov (reverzných dipperov), u ktorých sú priemerné hodnoty TK v nočnej fáze merania vyššie než priemerné hodnoty TK v dennej fáze merania [20,21]. Výskyt CMP je najčastejší práve v ranných hodinách, preto je dôležité poznať hodnoty TK ako v dennej, tak i v nočnej fáze monitorovania TK, čo umožňuje následne realizovať efektívnu terapeutickú intervenciu. Metodika AMTK je vhodná i k manažmentu arteriovej hypertenzie z chronofarmakologických aspektov, lebo vieme, že pri výskyte CMP (ischemických aj hemoragických) sa uplatňujú i cirkadiánne rytmy. Táto metodika bola opakovane použitá v rámci randomizovaných klinických štúdií sledovania efektívnosti antihypertenzívnej liečby v rámci sekundárnej prevencie CMP. Okrem už uvedenej SPS3 štúdie to boli štúdie Post-Stroke Antihypertensive Study (PATS) [22], v ktorej sa zistilo, že redukcia TK indapamidom o 5/2 mm Hg systolického, resp. diastolického TK u osôb s prekonanou CMP redukovala incidenciu fatálnych alebo nefatálnych CMP o 29 %. Ďalšou zo štúdií bola Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS) [23], v ktorej redukcia TK o 9/4 mm Hg znížila relatívne riziko recidívy CMP o 28 %. Cieľové hodnoty TK v rámci sekundárnej prevencie CMP treba individualizovať a mať na pamäti, že hodnoty systolického TK pod 120 mm Hg sú spojené so zvýšeným rizikom recidívy CMP, predovšetkým v období prvých 6 mesiacov po predchádzajúcej príhode [24–26].

Záver

CMP sú veľmi častou príčinou morbiditu a mortality, pričom u osôb po prekonanej CMP je významný i faktor následného dlhodobého neurologického deficitu vo väčšom alebo menšom rozsahu. Početné klinické i epidemiologické štúdie potvrdili, že zvýšené hodnoty systémového TK patria medzi hlavné rizikové faktory ischemických i hemoragických CMP. Súčasne potvrdili, že efektívna liečba arteriovej hypertenzie signifikantne znižuje výskyt CMP v rámci primárnej, ale i sekundárnej prevencie ako u starších, tak i u mladších jedincov.

Literatúra

1. Borghi C, Tartagni E. The older patient with hypertension: care and cure. *Ther Adv Chronic Dis* 2012; 3(5): 231–236. doi: 10.1177/2040622312452189.
2. Owolabi MO, Aquinloye AM. Risk factors for stroke among patients with hypertension: a case-control study. *J Neurol Sci* 2013; 325(1–2): 51–56. doi: 10.1016/j.jns.2012.11.016.

3. Turnbull F, Neal B, Ninomiya T et al. Blood pressure lowering trialist collaboration. Effect of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008; 336(7653): 1121–1128. doi: 10.1136/bmj.39548.738368.BE.
4. Jacquin A, Hervieu-Begue M, Daubail B et al. Epidemiology of stroke in the elderly: „The Silver Tsunami“. *Rev Prat* 2012; 6(9): 1221–1224.
5. Kim BJ, Cho YJ, Hong KS et al. Trajectory groups of 24 hour systolic blood pressure after acute ischemic stroke and recurrent vascular events. *Stroke* 2018; 49(8): 1836–1842. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.021117.
6. Huang Y, Cai X, Li Y et al. Prehypertension and the risk of stroke: a meta-analysis. *Neurology* 2014; 82(13): 1153–1161. doi: 10.1212/WNL.0000000000000268.
7. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW et al. Heart disease and stroke statistics – 2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2018; 137(12): e67–e492. doi: 10.1161/CIR.0000000000000558.
8. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet* 2016; 388(9735): 761–775. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30506-2.
9. Gorelick PB, Qureshi S, Farooq MU. Management of blood pressure in stroke. *Int J Cardiol Hypertens* 2019; 3(100021): 1–6. doi: 10.1016/j.ijchy.2019.100021.
10. Benavente OR, Coffey CS, Conwit R et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet* 2013; 382(9891): 507–515. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60852-1.
11. James PA, Oparil S, Carter BL et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311(5): 507–520. doi: 10.1001/jama.2013.284427.
12. Karavidas A, Lazaros G, Tsiachris D et al. Aging and the cardiovascular system. *Hellenic J Cardiol* 2010; 51(5): 421–427.
13. Chen HL. Hemodynamic mechanism of ventricular hypertrophy in hypertension. *Chin J Physiol* 2012; 55(6): 369–379. doi: 10.4077/cjp.2012.baa088.
14. Lionakis N, Mendrinou D, Sanidas E et al. Hypertension in the elderly. *World J Cardiol* 2012; 4(5): 135–147. doi: 10.4330/wjc.v4.i5.135.
15. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults. Evidence from intravascular ultrasound. *Circulation* 2001; 103(22): 2705–2710. doi: 10.1161/01.cir.103.22.2705.
16. Mottillo S, Filion KB, Genest J et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(14): 1113–1132. doi: 10.1016/j.jacc.2010.05.034.
17. Waeber B, Feihl F. Hypertension. Effects of antihypertensive therapy on cognitive functions. *Rev Med Suisse* 2013; 9(369): 108, 110–111.
18. van den Ham HA, Klungel OH, Singer DE et al. Comparative performance of ATRIA, CHADS₂, and CHA₂DS₂-VASc risk scores predicting stroke in patients with atrial fibrillation. *JACC* 2015; 66(17): 1851–1859. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.033.

19. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138(5): 1093–1100. doi: 10.1378/chest.10-0134.
20. Potucek P, Klimas J. Chronopharmacology of high blood pressure – a critical review of clinical evidence. *Eur Pharm J* 2019. doi: 10.2478/afpuc-2019-0017.
21. Castilla-Guerra L, Fernandez-Moreno MC. Chronic management of hypertension after stroke: The role of ambulatory blood pressure monitoring. *J Stroke* 2016; 18(1): 31–37. doi: 10.5853/jos.2015.01102.
22. Post-stroke antihypertensive treatment study: a preliminary result. PATS Collaborating Group. *Chin Med J (Engl)* 1995; 108(9): 710–717. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06178-5.
23. PROGRESS Collaborative Study Subgroup. Randomized trial of perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 2001; 358(9287): 1033–1041.
24. Ovbiagele B. Low-normal systolic blood pressure and secondary stroke risk. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; 22(5): 633–638. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.12.003.
25. Keun-Sik H. Blood pressure management for stroke prevention and in acute stroke. *J Stroke* 2017; 19(2): 152–165. doi: 10.5853/jos.2017.00164.
26. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for Management of Arterial Hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39(33): 3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.

Doručeno do redakce: 2. 5. 2020
Přijato po recenzi: 11. 5. 2020

prof. MUDr. Ľudovít Gašpar, CSc.
www.unb.sk
ludovitgaspar@gmail.com

Stanovisko Angiologickej sekcie Slovenskej lekárskej komory (AS SLK)

k užívaniu antagonistov renín–angiotenzín–aldosterónového systému (ACE inhibítorov; blokátorov receptora angiotenzínu II – ARB, sartanov; kombinácie ARB s inhibítorom neprilyzínu – ARNI) počas pandémie spôsobenej SARS-CoV-2 (Koronavírusová choroba 2019; Covid-19)

P. Gavorník

Predseda Angiologickej sekcie SLK

Počas prebiehajúcej pandémie Covid-19 sa objavujú rôzne hypotézy a teórie o možných rizikových faktoroch infekcie SARS-CoV-2 a nepriaznivého priebehu tejto choroby. Dôkazy o významnej úlohe receptorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu 2 (ACE2) v patogeneze Covid-19 viedli k teoretickým úvahám o možnom vplyve liekov ovplyvňujúcich aktivitu renín–angiotenzín–aldosterónového systému (RAAS) na Covid-19. Hypoteticky môže byť vplyv týchto liekov nielen nepriaznivý, ale naopak aj priaznivý, mechanizmom ochrany ciev a orgánov pred závažným funkčným i štruktúrnym poškodením. Chýbajú však relevantné experimentálne a klinické dôkazy, ktoré by tieto hypotézy a teórie podporili.

Vzhľadom k tomu, že správy o údajnom škodlivom vplyve týchto liekov sú akcelerované sociálnymi sieťami, dochádza k ich masívnej dezinterpretácii najmä v laickej verejnosti, ale aj medzi niektorými lekármi. Angiologická sekcia Slovenskej lekárskej komory

považuje za nevyhnutné vyjadriť v tejto mimoriadnej situácii svoje stanovisko.

Lieky ovplyvňujúce RAAS systém sú v prvej línii efektívnej liečby arteriovej hypertenzie a iných cievnych a organovaskulárnych chorôb s dokázaným významným benefitom na morbiditu a na organovaskulárnu i celkovú mortalitu. Do tejto skupiny liekov patria všetky inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACEI), blokátory angiotenzínových receptorov (ARB alebo sartany), vrátane kombinácie ARB s inhibítorom neprilyzínu (ARNI).

Vynechanie týchto liekov v aktuálnej pandemickej situácii považujeme v súlade so všetkými medzinárodnými odbornými angiologickými inštitúciami, za nesprávne, pre reálnu hrozbu destabilizácie klinického stavu pacientov, vrátane zvýšeného rizika závažných organovaskulárnych akútnych príhod (napr. akútne koronárne príhody, akútne srdcové zlyhanie; náhle cievne mozgové príhody; akútne membrovaskulárne príhody; akútne renovas-

kulárne zlyhanie; akútne bronchopulmovasculárne syndrómy; akútne gastrointestinokulárne syndrómy a i.).

Pri súčasnom stave poznania považujeme používanie týchto liekov pri komplexnom manažmente pacientov všeobecnými praktickými lekármi a špecialistami (internistami–angiológmi i orgánovými špecialistami) za optimálnu farmakoterapiu cievnych a organovaskulárnych chorôb, ktoré podmieňujú angiopandémiu tretieho tisícročia. Je samozrejme, že v tejto oblasti už prebieha intenzívny výskum, ktorého výsledky bude treba aplikovať v klinickej praxi.

V Bratislave 13. 5. 2020

doc. MUDr. Peter Gavorník, PhD., mim. prof.
predseda Angiologickej sekcie SLK
gavornik.peter@gmail.com