

Účinnost nitrendipinu v prevenci demencí

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.
 Edukafarm, Praha

Epidemiologické studie ukázaly, že hypertenze zvyšuje riziko vzniku demencí ve vyšším věku. Lze proto předpokládat, že terapie hypertenze sníží riziko vzniku demencí. Dosavadní klinické studie však ukázaly, že se v tomto směru účinnost různých anti-hypertenziv liší. Lékovou skupinou, která se v metaanalýzách jeví v tomto směru jako nejúčinnější, jsou blokátory kalciových kanálů. Dosud nejvýraznější preventivní účinnost, pokud jde o ochranu před vznikem demencí, byla prokázána u nitrendipinu.

Charakteristika nitrendipinu

Nitrendipin patří k tzv. dihydropyridinovým kalciovým blokátorům. Základním mechanismem antihypertenzního účinku nitrendipinu je inhibice vstupu iontů vápníku do buněk, a to blokádu vstupu kalcia do kalciových kanálů typu L, obsažených v hladké svalovině cév, což se projevuje systémovou vazodilatací a následným poklesem krevního tlaku. Indikací pro podávání nitrendipinu je arteriální hypertenze, zvláště systolická hypertenze a hypertenze ve stáří, a dále angina pectoris. Jak ukázala studie Syst-Eur, působí nitrendipin i ochranně na centrální nervový systém - snižuje riziko cévních mozkových příhod a rozvoje demencí.

Studie Syst-Eur

Studie Syst-Eur (Systolic hypertension in Europe) patří k nejvýznamnějším kardiologickým studiím 90. let. Původně byla zaměřena především na hodnocení účinnosti nitrendipinu v terapii izolované systolické hypertenze u seniorů. Tento typ hypertenze se vyskytuje ve stáří velmi často. Do studie bylo zařazeno 4 695 pacientů (průměrný věk: 70 let), s hodnotami systolického tlaku (TK) nad 160 mmHg, diastolického TK pod 95 mmHg. V dvojité slepé fázi studie, trvající v průměru dva roky, byli pacienti randomizováni na skupinu placebo a skupinu, ve které byl podáván nitrendipin (při nedostatečném snížení TK byl přidán enalapril, případně hydrochlorothiazid). Léčba byla dávkována tak, aby bylo dosaženo cílového systolického TK 150 mmHg, s minimálním poklesem o 20 mmHg. Dvojité slepé fáze byla předčasně ukončena vzhledem ke zjištění, že riziko cévních mozkových příhod bylo v aktivně léčené skupině signifikantně sníženo o 42% oproti placebo, a výskyt všech kardiologických příhod byl snížen o 31%. Na dvojité zaslepenou fázi studie navázala otevřená fáze, kdy všichni jedinci dostávali aktivní léčbu podle stejného schématu. Celková doba sledování odpovídala v průměru 6,1 roku. Výsledky ukázaly, že ve skupině léčené od začátku nitrendipinem přetrvávalo snížené riziko iktů, výskyt všech kardiologických příhod byl významně snížen až do konce sledování.

Dlouhodobé podávání nitrendipinu bylo pacienty dobře tolerováno.

Jeden z projektů studie Syst-Eur byl zaměřen na výskyt demence. Její výskyt byl sledován pomocí standardních dotazníků, tzv. Mini Mental State Examination. Pacienti s podezřením na demenci podle tohoto testu byli vyšetřeni podrobněji (včetně CT mozku). Během dvojité zaslepené fáze vzniklo 32 nových případů demence (23 bylo diagnostikováno jako Alzheimerova nemoc, 2 jako vaskulární a 7 jako smíšená demence). Z těchto 32 případů vzniklo 21 v kontrolní skupině a 11 ve skupině nitrendipinu - léčba tímto kalciovým blokátorem během zaslepené fáze studie významně snížila (oproti kontrole) výskyt demence, a to o 50% ($p=0,05$). Na konci otevřené fáze byl účinek nitrendipinu ještě výraznější. U pacientů, kteří užívali nitrendipin od počátku studie, byl výskyt demencí nižší dokonce o 55% ($p=0,008$). Poklesl výskyt jak Alzheimerovy nemoci tak i vaskulární demence. Analýza ukázala, že léčba nitrendipinem u 1000 starších pacientů s hypertenzí po dobu 5 let může zabránit vzniku 20 případů demence.

Mechanismy působení nitrendipinu na rozvoj demence

Výsledky studie Syst-Eur ukazují, že nitrendipin kromě toho, že snižuje riziko mozkových cévních příhod, přispívá ke snížení výskytu nejen vaskulární demence, ale i Alzheimerovy nemoci. Zdá se, že ovlivnění snížení výskytu Alzheimerovy nemoci není závislé jen na samotném snížení krevního tlaku, a že dihydropyridinový kalciový blokátor nitrendipin působí prospěšně i dalšími specifickými mechanismy. Na rozdíl od většiny ostatních antihypertenziv prochází hematoencefalickou bariérou a váže se především v oblasti kortexu, thalamu a hippokampu, tedy v místech nejčastěji postižených při Alzheimerově nemoci. Postřednictvím přímé interakce s receptory NMDA (N-methyl-D-aspartát), které jsou spřažené s kalciovými kanály, zabraňuje vstupu vápníku do nervových buněk. Kumulace vápníku v neuronech s věkem stoupá, a může být spouštěcím

mechanismem degenerativních procesů nervové tkáně. Další prospěšný účinek nitrendipinu může být zprostředkovan reakcí mozkového cévního systému. U pacientů po cévní mozkové příhodě 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 nitrendipinu v prevenci demencí.

Porovnání studií antihypertenziv v prevenci demence

V současnosti jsou dostupné výsledky několika randomizovaných, placebem kontrolovaných studií k tomuto tématu. V některých se prokázala účinnost antihypertenziv na zlepšení kognitivních funkcí (Syst-Eur, PROGRESS), v některých nikoli (např. studie SHEP - léčba diuretikem chlorthalidonem). Ve studii HYVET-COG (léčba indapamidem), se projevil trend k poklesu výskytu demence, ale tento pokles nebyl statisticky významný, studie PROGRESS, ve které byl použit perindopril, případně indapamid u pacientů průměrného věku 64 let s cévní mozkovou příhodou (CMP) či tranzitorní ischemickou poruchou (TIA) v anamnéze, bylo významně sníženo riziko vzniku rekurentní CMP o 34%. Výsledky studie Syst-Eur, ve které nitrendipin snížil výskyt demence o více než 50%, ukázaly dosud nejvýraznější účinnost antihypertenziva v prevenci demencí.

Závěr

Nitrendipin je účinné antihypertenzivum, u kterého byla ve studii Syst-Eur prokázána významná schopnost snižovat výskyt demence. Jeho použití je proto zvláště výhodné u starších pacientů se systolickou hypertenzí, u kterých je ohrožení demencí vysoké. Nitrendipin je možno užívat nejen v monoterapii, ale i jako součást dnes obvyklé kombinací léčby hypertenze, například s inhibitory ACE.

Literatura

Poon IO. Effects of antihypertensive drug treatment on the risk of dementia and cognitive impairment. *Pharmacotherapy* 2008;28:366-375.

Filipovský J, Doležal T, Píkrýl R. Nitrendipin. *Farmakoterapie* 2008;4:373-380.

Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. The preventiv of dementia with antihypertensive treatment. New evidence from the Systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002;162:2046-2052.

Další literatura u autora.