

Antihypertenzní léčba a prevence demencí: účinnost nitrendipinu

MUDr. Pavel KostiuK, CSc.
 Edukafarm, Praha

Dlouhodobě neléčená hypertenze zvyšuje morbiditu a mortalitu následkem poškození řady orgánů. Zvyšuje například incidenci ischemické choroby srdeční, hypertrofie pravé komory, kardiovaskulárních příhod, nefroangiosklerózy, srdečního a ledvinového selhání. Jak se ukázalo v nedávné době, zvyšuje dlouhodobé působení vysokého krevního tlaku i riziko demence - jak vaskulárního, tak degenerativního původu (Alzheimerova choroba).

Poprvé byla nalezena souvislost mezi působením hypertenze a vznikem demence v práci autorů, kteří vyšetřovali u skupiny pacientů, zařazených do Framinghamské studie v odstupu 12-14 let od jejího počátku, kognitivní schopnosti a dávali tyto nálezy do souvislosti s výchozím krevním tlakem. Autoři zjistili, že hodnoty systolického i diastolického TK signifikantně negativně korelují s kognitivními funkcemi. Z těchto poznatků vychází snaha preventivně působit proti vzniku demence antihypertenzní léčbou. Řada studií se zabývala účinností různých tříd antihypertenziv v prevenci vzniku či zpomalení progresu již existující demence. Lékovou skupinou, u které se toto preventivní působení považuje za prokázané, jsou blokátory kalciových kanálů (BKK), především dihydropyridinový blokátor nitrendipin.

Místo nitrendipinu mezi kalciovými blokátory

Mechanismem antihypertenzního působení blokátorů kalciových kanálů je inhibice průniku kalciových iontů do buněk myokardu, převodního systému a hladkého svalstva cévní stěny s následným snížením kontraktility srdečního svalu, zpomalení šíření vzruchu a vazodilatací. Skupina BKK se rozděluje na tři skupiny se specifickou strukturou a vlastnostmi: dihydropyridiny, fenylalkylaminy a benzothiazepiny. Pokud jde o působení na cílové orgány, dihydropyridiny působí výrazněji na cévy, fenylalkylaminy více na myokard, benzothiazepiny oběma směry. Pro látku dihydropyridinového typu je charakteristická vysoká afinita k vápníkovým kanálům v buňkách stěny cév s následnou výraznou vazodilatací a pokles krevního tlaku. Významným zástupcem této skupiny je nitrendipin. Patří k druhé generaci BKK, pro kterou je charakteristický prodloužený účinek. Základním mechanismem působení nitrendipinu je blokáda tzv. pomalého kalciového kanálu, která způsobuje inhibici transmembránového transportu

kalciových iontů do buněk hladkého svalstva, buněk stěny cév a buněk myokardu, což má za následek snížení periferní cévní rezistence a výrazný pokles krevního tlaku. Jde tedy především o ovlivnění kalcium-dependenční myogenní kontraktility hladkého svalstva cévní stěny. Nitrendipin je indikován k léčbě esenciální arteriální hypertenze v monoterapii nebo v kombinaci s jinými antihypertenzivy, například s thiazidovými diuretiky, beta-blokátory nebo inhibitory ACE. Účinek nitrendipinu je dlouhodobý, lze jej užívat 1krát denně.

Nitrendipin a demence

Efekt léčby různými antihypertenzivy v prevenci demence byl zkoumán v několika studiích. Výsledky některých z nich byly zklamáním, například ve studii SHEP (léčba chlorthalidonem, atenololem či reserpinem) a ve studii SCOPE (léčba candesartanem či hydrochlorothiazidem) se signifikantní rozdíl ve vlivu zkoumaných léčiv na rozvoj demence oproti placebo neprokázal.

Dosud nejvýraznější vliv antihypertenziva na snížení rizika demence byl prokázán ve studii Syst-Eur (Systolic hypertension in Europe), která zkoumala účinnost nitrendipinu v léčbě izolované systolické hypertenze u seniorů. Do studie bylo zařazeno 4 695 pacientů průměrného věku 70 let se systolickým tlakem 160 – 219 mm Hg a diastolickým tlakem nižším než 95 mm Hg. Jako cílový systolický tlak byla stanovena hodnota 150 mmHg, minimální pokles o 20 mmHg. Pacienti byli randomizováni na skupinu placebo a skupinu aktivní léčby, ve které byl podáván nitrendipin (v případě potřeby přidán enalapril, hydrochlorothiazid). Tato fáze ukázala, že léčba nitrendipinem významně snižuje riziko CMP o 42%, incidenci všech kardiovaskulárních příhod o 31%, výskyt srdečních příhod o 23%. Tato fáze byla proto přerušena (v průměru po 2 letech). Následovala otevřená fáze studie (průměrné trvání 6,1 roku), ve které byli všichni účastníci léčeni

nitrendipinem (s případným rozšířením dle stejného schématu). Během této fáze dosáhlo 81 % nemocných cílových hodnot systolického krevního tlaku. U skupiny pacientů, léčených od počátku nitrendipinem, bylo riziko CMP stále snižované. Ve studii Syst-Eur byl sledován i výskyt demence. Hodnocení ukázalo, že léčba nitrendipinem v první fázi významně snižovala riziko demence (Alzheimerovy nemoci, vaskulární demence i demence smíšeného typu) o 57%, ve druhé, delší fázi ve skupině nitrendipinu trval nižší výskyt demencí (o 55 %). I pokud jde o snížení rizika vzniku demence, bylo výhodné dlouhodobé podávání nitrendipinu.

Tato studie ukázala, že léčba nitrendipinem snižuje hodnoty krevního tlaku, výskyt CMP, ale i výskyt demencí. Předpokládaným mechanismem působení nitrendipinu v tomto směru je nejen antihypertenzní efekt, ale pro kalciové blokátory specifický mechanismus – přímé působení v mozku. Prvním mechanismem může být zlepšení krevního průtoku v mozku. Dalším mechanismem může být vliv na ukládání kalcia v mozkových buňkách. Je známo, že ke vzniku degenerativních procesů v mozku přispívá hromadění kalcia v neuronech. BKK včetně nitrendipinu po průchodu hematoencefalickou bariérou interagují v místech postižených nejčastěji Alzheimerovou chorobou (např. thalamus, kortex) s receptory N-methyl-D-aspartátu, spřaženými s vápníkovými kanály a blokují tím vstup kalcia do neuronů.

Závěr

Nitrendipin je vysoce účinné antihypertenzivum, použitelné v monoterapii i jako součást kombinační léčby. Nitrendipin snižuje výskyt cévních mozkových i srdečních příhod a přispívá k prevenci vzniku demence. Podávání nitrendipinu je výhodné u starších pacientů s izolovanou systolickou hypertenzí, i vzhledem k tomu, že pacienti v této věkové skupině jsou výrazně více ohroženi rizikem demence.

Literatura

Duron E, et al. Effects of antihypertensive therapy on cognitive stability in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Association 2009 International Conference on Alzheimer's Disease (ICAD), abstracts. Abstract P1-242. Vienna, 2009.*

Filipovský J, Doležal T, Příkrýl 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.*

Poon IO. Effects of antihypertensive drug treatment on the risk of dementia and cognitive impairment. *Pharmacotherapy 2008;28:366-75.*

Další literatura u autora.