

V prevenci demence je třeba se zaměřit na včasnou a důslednou léčbu hypertenze

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

II. interní klinika FN u sv. Anny v Brně

Hypertenze ohrožuje několik cílových orgánů. Významné místo mezi nimi zaujímá mozek, který je u hypertoniků vystaven riziku cévních mozkových příhod (CMP) a demence. Zatímco CMP je náhlá příhoda, k poklesu kognitivních funkcí při nekompenzované hypertenzi dochází postupně vlivem kumulace nepříznivého vlivu vysokého tlaku krve na stěnu cév. Proces se spouští již od vzniku hypertenze i u jedinců mladého věku. Subklinické poškození mozku v podobě změn v bílé hmotě mozku a atrofie šedé hmoty patrné na magnetické rezonanci má 44 % pacientů s hypertenzí. Hypertenzi v mládí proto nelze považovat za benigní onemocnění. Nepříznivou prognózu hypertoniků z hlediska poškození mozku, riziko rozvoje demence a nesoběstačnosti může zvrátit důsledná a včasná kontrola krevního tlaku. Při výběru antihypertenziva se z tohoto pohledu jeví jako výhodné blokátory systému renin-angiotenzin. Často je pro dosažení rychlé a účinné kompenzace hypertenze potřebná kombinovaná léčba. Fixní trojkombinace perindoprilu, indapamidu a amlodipinu umožňuje dosáhnout cílových hodnot krevního tlaku < 130/80 mmHg během 3 měsíců u 93 % pacientů.

Klíčová slova: hypertenze, cílové orgány, fixní kombinace, mozek, demence.

The prevention of dementia should focus on early and consistent treatment of hypertension

Hypertension threatens several target organs. An important is the brain, which is at risk of stroke and dementia in hypertensive patients. While stroke is a sudden event, the decline in cognitive function occurs gradually, due to the accumulation of the adverse effect of high blood pressure on the vessel wall, when hypertension is uncompensated. The process starts with the development of hypertension even in individuals of a young age. Subclinical brain damage as changes in the white matter of the brain and gray matter atrophy is visible on magnetic resonance imaging in 44% of hypertensive patients. Therefore, hypertension in younger patients cannot be considered a benign disease. The unfavorable prognosis of hypertensive patients in terms of brain damage, the risk of developing dementia, and lack of self-sufficiency can be reversed with consistent and early blood pressure control. When choosing an antihypertensive, from this point of view, they appear to be advantageous blockers of the RAAS system. Combined treatment is often required to achieve rapid and effective compensation for hypertension. Using a fixed-dose triple combination of perindopril, indapamide, and amlodipine, a blood pressure target of < 130/80 mmHg can be achieved within 3 months in 93% of patients.

Key words: hypertension, target organs, fixed-dose combination, brain, dementia.

Hypertenze ohrožuje mozek vznikem cévních mozkových příhod a rozvojem demence

Cévní mozkové příhody jsou 2. nejčastější příčinou smrti v ČR (1). Více než polovina (54 %) všech CMP je způsobena vysokým krevním tlakem. Jedinci s arteriální hypertenzí mají

3–4× vyšší riziko CMP než obecná populace. Poškození mozku navozené hypertenzí zahrnuje kromě CMP také pokles kognitivních funkcí a rozvoj demence. Na rozdíl od akutních CMP jde o dlouhodobý proces s kumulací nepříznivého dopadu vysokého krevního tlaku v čase. Předchází mu subklinické poškoze-

ní mozku, které lze nalézt u 44 % jedinců s hypertenzí (2). Demence je přitom onemocnění, které brzy nabude pandemických rozměrů. Podle odhadů se v ČR do roku 2050 počet pacientů s demencí více než zdvojnásobí ze stávajících 180 000 na 400 000 případů. Hypertenze přispívá zásadní měrou k rozvoji

demence cestou zvýšení tuhosti intrakraniálních tepen (3, 4). Jak vyplývá z klinického výzkumu, přítomnost hypertenze ve středním věku zvyšuje riziko vzniku demence o 61 % (5). Neléčená mírná až střední hypertenze ve věku 50–60 let zvyšuje riziko lézí bílé hmoty spojených s demencí (6). Již krevní tlak 120/80 mmHg ve věku 19–40 let je spojen s redukcí šedé hmoty mozkové (7). To vše naznačuje, že cestou, jak omezit rozsah pandemie demence, je včasná a důsledná kontrola krevního tlaku (TK) již od mládí (8).

Nepříznivý vliv nekompenzované hypertenze na mozek začíná již v mládí a v čase se kumuluje

Subklinické poškození mozku zahrnuje hyperdenzity v bílé hmotě, které nacházíme téměř u všech starších osob s hypertenzí, němé infarkty, přítomné u 10–30 % hyperteniků, a mikrokrevácení, která se vyskytují asi u 5 % těchto pacientů (2). Relativní riziko demence je při výskytu 1–2 lakunárních infarktů v bílé hmotě 20násobné (2).

Negativní vliv hypertenze na cílové orgány se v čase kumuluje (9). Pokud jsou tedy cévy vystaveny vysokému krevnímu tlaku dlouhodobě, je riziko poškození cílových orgánů vyšší. Z tohoto pohledu je riziková zejména hypertenze u osob mladšího a středního věku s předpokládanou větší zbývající délkou života. Hypertenzi v mládí proto nelze považovat za benigní onemocnění a její léčbu odkládat.

Ke strukturálním změnám mozku navozeným hypertenzí dochází již od mládí. Ve studii se 423 pacienty s hypertenzí ve věku 19–40 let byl krevní tlak > 120/80 mm Hg provázen snížením objemu šedé hmoty mozkové (7). U 1 903 osob z Framinghamu průměrného věku 46 let byla zvýšená arteriální tuhost spojená s poruchou integrity bílé hmoty a s atrofií šedé hmoty. Antihypertenzní terapie poškození mozku zmírňovala (10). Podle dat z UK Biobank je rozsah atrofie mozku dán věkem vzniku hypertenze. Významné zmenšení objemu mozku bylo zjištěno u osob, u nichž se rozvinula hypertenze do 54 let věku, přičemž u jedinců se vznikem hypertenze před

35. rokem věku bylo snížení objemu mozku největší (11).

Studie CARDIA ukázala, že v 50 letech má polovina osob s hypertenzí poškozen nejméně 1 cílový orgán (12). Na míru poklesu kognitivních funkcí u 50letých hyperteniků měl vliv věk při vzniku hypertenze (12). Největší pokles celkového skóre kognitivních funkcí byl zjištěn u osob se vznikem hypertenze před 35. rokem věku. Studie UK Biobank také ukázala, že rozvoj hypertenze v mládí zvyšuje riziko demence ve stáří, a to zejména demence vaskulárního typu (11).

Včasná a účinná kontrola TK může rozvoj změn vedoucích k demenci zvrátit

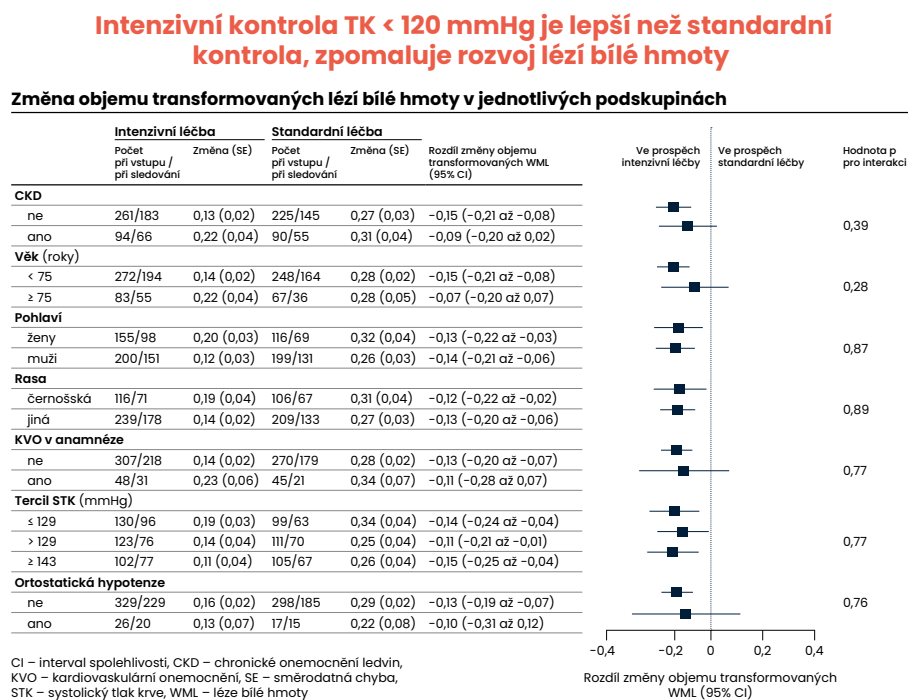
Důsledná kontrola TK může pomoci předejít rozvoji demence již u nízkorizikových pacientů s hypertenzí 1. stupně. V nedávné studii zahrnující jedince s hypertenzí 1. stupně (TK 140–159/90–99 mmHg) měli pacienti s kontrolovanou hypertenzí nižší riziko rozvoje demence, a to jak vaskulární, tak i Alzheimerova typu (13). Bylo také doloženo, že intenzivní kontrola krevní-

ho tlaku k hodnotám STK < 120 mmHg je lepší než standardní kontrola s cílem STK < 140 mmHg. Progrese změn bílé hmoty byla u hyperteniků pomalejší při intenzivní léčbě v porovnání s léčbou standardní, a to nezávisle na hodnotě STK (viz Tab. 1) (14). Pacientům, zejm. mladšího věku, je třeba problematiku kumulace nepříznivého dopadu hypertenze na mozek a další cílové orgány vysvětlit a motivovat je tak k dodržování antihypertenzní léčby. Poškození mozku hypertenzí je zvláště nebezpečné z důvodu své ireverzibility. Může vést až ke ztrátě soběstačnosti a invalidizaci.

V prevenci demence a poklesu kognitivních funkcí se jako příznivé jeví blokátory kalciových kanálů a inhibitory systému renin-angiotenzin

V souvislosti s příznivým vlivem kompenzace hypertenze proti rozvoji demence je určité zajímavý přínos jednotlivých antihypertenziv, či jejich porovnání z hlediska tohoto parametru. Česká společnost pro hypertenzi ve svých doporučeních z roku

Tab. 1. Intenzivní vs. standardní kontrola TK (14)



449 pacientů, sledování 3,5 roku

Randomizace léčby HT
• Intenzivní (sys. < 120)
• Standardní (sys. < 140)

Progrese změn bílé hmoty na MR

Intenzivní kontrola TK < 120 mmHg zpomaluje rozvoj lézí bílé hmoty, které jsou ukazatelem poruchy mikrocirkulace mozku a prediktorem vzniku demence a CMP

SPRINT trialists. JAMA. 2019;322(6):524–534.

INZERCE

INZERCE

2022 uvádí, že „Antihypertenzní léčba zpomaluje rozvoj kognitivních poruch; nejvíce důkazů je pro dihydropyridinové blokátory Ca kanálu (BKK), zejména nitrendipin; data existují i pro ACEI a AT1-blokátory“ (15).

Ve studii s 2 418 pacienty s izolovanou systolickou hypertenzí (ve věku ≥ 60 let s STK 160–219 mmHg a DTK < 95 mmHg) byla léčba nitrendipinem s možným přidáním enalaprilu anebo hydrochlorthiazidu s titrací k poklesu STK pod 150 mmHg po mediánu délky sledování 2 roky spojena s 50% poklesem incidence demence v porovnání s placebem (11 vs. 21 pacientů $p = 0,05$) (16).

Dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná studie PROGRESS randomizovala 6 105 pacientů s hypertenzí po prodělané CMP nebo tranzitorní ischemické ataky k léčbě perindopilem + indapamidem nebo k podávání placeba. Během mediánu sledování 3,9 roku došlo k poklesu kognitivních funkcí (definovanému jako snížení skóre Mini-Mental State Examination nejméně o 3 body) u 9,1 % pacientů s aktivní léčbou a u 11 % pacientů s placebem (19% snížení rizika při léčbě perindopilem + indapamidem, $p = 0,01$) a demence objevila u 6,3 % pacientů s aktivní léčbou a u 7,1 % pacientů s placebem (tj. statisticky nevýznamné 12% snížení rizika demence). Ovšem riziko složeného parametru zahrnujícího demenci a recidivu CMP kleslo při

aktivní léčbě o 34 % ($p = 0,03$) a riziko složeného parametru zahrnujícího pokles kognitivních funkcí a CMP o 45 % ($p < 0,001$) (17).

Podstudie studie SCOPE zahrnující 257 pacientů s hypertenzí z reálné praxe (průměrný věk 76 let, průměrný TK 165/88 mmHg) porovnávala pokles kognitivních funkcí při léčbě kandesartanem a při podávání placeba během 44 měsíců. Ve skupině s kandesartanem bylo zjištěno nižší riziko zhoršení pozornosti ($p = 0,04$), epizodické paměti ($p = 0,04$) (18).

Trojkombinace antihypertenziv umožňuje rychle dosáhnout účinné kontroly krevního tlaku

Pro kombinovanou léčbu hypertenze, která je u většiny pacientů nutná k dosažení cílových hodnot krevního tlaku, je s nevyšší mírou doporučení uvedeno současné podávání ACEI + diuretika + BKK. Pro zjednodušení léčby jsou vhodné fixní dvoj- a trojkombinace antihypertenziv. Právě takovou alternativu nabízí např. fixní trojkombinace perindoprilu, indapamidu a amlodipinu. Multicentrická observační studie TRICOLOR potvrdila u této trojkombinace vysokou antihypertenzní účinnost, dobrou toleranci a adherenci k léčbě u pacientů s hypertenzí v běžné klinické praxi. Cílové hodnoty krevního tlaku ($< 130/80$ mmHg) dosáhlo po 3 měsících léčby 93,3 % pacientů (19).

Kombinace perindoprilu s indapamidem a amlodipinem byla porovnávána s trojkombinací ACEI, BKK a thiazidového diuretika, s trojkombinací sartanu, BKK a thiazidového diuretika a s jakoukoliv další trojkombinací antihypertenziv v běžné klinické praxi ve studii Brishigella. Tyto složky-vykázaly lepší dlouhodobou kontrolu krevního tlaku, méně častou potřebu intenzifikace antihypertenzní léčby a lepší ochranu cílových orgánů v podobě nižšího výskytu hypertrofie levé komory a velkých kardiovaskulárních příhod (20).

Závěr

Mozek patří mezi cílové orgány hypertenze nejen z důvodu rizika CMP, ale také rizika poklesu kognitivních funkcí a vzniku demence. Arteriální hypertenze je významným ovlivnitelným rizikovým faktorem rozvoje kognitivního deficitu. V současné době stojíme v ČR na prahu pandemie demence, kterou dosud nedokážeme léčit. Změny v mozku navozené hypertenzí jsou nevratné. Jejich rozvoj začíná se vznikem hypertenze již od mládí a kumuluje se v čase. Hypertenze, která se rozvine v mládí, je spojena s horší prognózou než hypertenze se začátkem v pozdním věku. Včasné zachycení a zahájení antihypertenzní léčby v mládí a rychlá, adekvátní a přetrvávající kontrola TK může rozvoj poklesu kognitivních funkcí a demence zvrátit.

LITERATURA

- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020 Oct 17;396(10258):1204–1222. Available from: <http://www.healthdata.org/czech-republic>.
- Henskens LH, van Oostenbrugge RJ, Kroon AA, et al. Detection of silent cerebrovascular disease refines risk stratification of hypertensive patients. *J Hypertens*. 2009 Apr;27(4):846–853.
- Elyas S, Adingupu D, Aizawa K, et al. Cerebral small vessel disease, systemic vascular characteristics and potential therapeutic targets. *Aging (Albany NY)*. 2021 Sep 22;13(18):22030–22039.
- Melgarejo J, Vernooij MW, Ikram MA, et al. Intracranial carotid arteriosclerosis mediates the association between blood pressure and cerebral small vessel disease: the Rotterdam Study. Prezentováno na kongresu ESC 2022 v Barceloně.
- Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol*. 2011 Sep;10(9):819–828.
- Sierra C, de La Sierra A, Mercader J, et al. Silent cerebral white matter lesions in middle-aged essential hypertensive patients. *J Hypertens*. 2002 Mar;20(3):519–524.
- Schaare HL, Kharabian Masouleh S, et al. Association of

- peripheral blood pressure with gray matter volume in 19- to 40-year-old adults. *Neurology*. 2019 Feb 19;92(8):e758–e773.
- Wohlfahrt P. Cognitive impairment and the threat of dementia pandemic or the journey of hypertensive patients to self-care deficit. *Vnitr Lek*. 2022 Winter;68(8):532–536.
- Wang N, Harris K, Hamet P, et al. Cumulative Systolic Blood Pressure Load and Cardiovascular Risk in Patients With Diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Sep 20;80(12):1147–1155.
- Maillard P, Mitchell GF, Himali JJ, et al. Effects of Arterial Stiffness on Brain Integrity in Young Adults From the Framingham Heart Study. *Stroke*. 2016 Apr;47(4):1030–1036.
- Shang X, Hill E, Zhu Z, et al. The Association of Age at Diagnosis of Hypertension With Brain Structure and Incident Dementia in the UK Biobank. *Hypertension*. 2021 Nov;78(5):1463–1474.
- Suvisa K, McCabe EL, Lehtonen A, et al. Early Onset Hypertension Is Associated With Hypertensive End-Organ Damage Already by MidLife. *Hypertension*. 2019 Aug;74(2):305–312.
- Lee CJ, Hwang J, Kang CY, et al. Protective effect of controlled blood pressure on risk of dementia in low-risk, grade 1 hypertension. *J Hypertens*. 2021 Aug 1;39(8):1662–1669.
- SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group. Association of Intensive vs Standard Blood Pressure Control With Cerebral White Matter Lesions. *JAMA*. 2019 Aug 13;322(6):524–534.

- Widimský J, Filipovský J, Ceral J, et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2022. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Hypertenze a kardiovaskulární prevence*. 2022;12(suppl.):1–25.
- Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*. 1998 Oct 24;352(9137):1347–1351.
- Tzourio C, 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 May 12;163(9):1069–1075.
- Saxby BK, Harrington F, Wesnes KA, et al. Candesartan and cognitive decline in older patients with hypertension: a substudy of the SCOPE trial. *Neurology*. 2008 May 6;70(19 Pt 2):1858–1866.
- Logunova N, Khomeitskaya Y, Karpov Y, et al. Antihypertensive effectiveness and tolerability of perindopril/indapamide/amlodipine triple single-pill combination in the treatment of patients with arterial hypertension (TRICOLOR). *J Hypertens*. 2021;39:e373.
- Cicero AFG, Fogacci F, Rizzoli E, et al. Long-Term Impact of Different Triple Combination Antihypertensive Medications on Blood Pressure Control, Metabolic Pattern and Incident Events: Data from the Brisighella Heart Study. *J Clin Med*. 2021 Dec 17;10(24):5921.