

Propisivanje antihipertenziva nakon moždanog udara

Zvonko Rumboldt

predsjednik Hrvatskog društva za hipertenziju

Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

21000 Split, Spinčićeva 1

Suvremene smjernice u liječenju arterijske hipertenzije stalno se unapređuju novim dokazima kontroliranih kliničkih pokusa. Premda sam nedavno u Liječničkom vjesniku (1) rezimirao terapijske stavove Hrvatskog društva za hipertenziju iz 1999. godine i upozorio na stanovite promjene, a u bar dva navrata raspravljao o mjestu antihipertenzivnog liječenja u suzbijanju cerebrovaskulne bolesti (2, 3), držim da i te stavove već treba donekle revidirati. Naime, na temelju tada dostupnih dokaza predložio sam ovakvu tablicu prednosti i nedostataka antihipertenzivnog liječenja u odnosu na moždani udar (2, 3):

Kliničke okolnosti	Terapijska korist	Terapijski rizik
Prevenција moždanog udara	Vrlo velika	Vrlo nizak
Liječenje nakon inzulata	Velika	Nizak
Akutni inzult	Malena	Znatan

Rezultati velikoga kliničkog pokusa, poznatog pod akronimom PROGRESS (Perindopril pROtection aGainst Recurrent Stroke Study), koji su nedavno prikazani (u lipnju 2001. godine na XI. kongresu Europskog društva za hipertenziju u Milanu te u rujnu 2001. godine na XXIII. kongresu Europskoga kardiološkog društva) i upravo objavljeni u Lancetu (4), pokazuju da je antihipertenzivno liječenje nakon moždanog udara još puno djelotvornije: nije samo gotovo jednako efikasno kao i prije inzulata, već je komparabilno djelotvorno i u zaštiti normotoničara! U to veliko ispitivanje, provedeno u 10 zemalja diljem svijeta, uključeno je 6105 osoba koje su preboljele apopleksiju ili tranzitornu ishemijsku ataku. Uz optimalno liječenje po ocjeni ordinariusa, ispitanici su randomizirani na placebo ili na ACE inhibitor perindopril (4 mg/dan), uz eventualni dodatak indapamida (2,5 mg), bez obzira na početnu razinu arterijskog tlaka. U svakoj je podskupini ispitanika (zaključno je analizirano 3049 ispitanika na eksperimentalnom liječenju i 3053 iz kontrolne skupine) bilo 48% hipertoničara, a prosječni arterijski tlak iznosio je 147/86 mmHg (159/94 u hipertenzivnoj podskupini). Nakon praćenja tijekom

prosječno 4,2 godine, aktivna je skupina u odnosu na placebo imala 28% manje recidiva moždanog udara, s relativnim sniženjem rizika od 31% u podskupini hipertoničara i 21% u podskupini normotoničara. Drugim riječima, godišnja incidencija apopleksije snižena je u eksperimentalno liječenih s 3,8% na 2,7% (apsolutno sniženje rizika za 1,1%) (4). Poznato je da otprilike 20% bolesnika nakon prvog, u sljedećih 5 godina doživi recidiv moždanog udara. PROGRESS je pokazao da se davanjem perindopрила na 23 osobe liječene 4-5 godina može spriječiti jedna ponovna apopleksija te da je dovoljno liječiti samo 11 ovakvih bolesnika da bi se preduhitrio jedan veliki žilni incident (npr. apopleksija, infarkt ili iznenadna smrt). Ovako velika terapijska korist ne samo u hipertoničara nego i u normotoničara, uz minimalan terapijski rizik (svega 1% razlike između aktivne i placebo skupine u ispadanju iz pokusa), navodi na mnogo **intenzivnije propisivanje antihipertenziva, navlastito ACE inhibitora, nakon moždanog udara, ne samo hipertoničarima nego i normotoničarima**, što je u primarnoj prevenciji moždanog udara već pokazala poznata studija HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) (5). Aktualne stavove o dokazanoj vrijednosti antihipertenzivne terapije pokušao sam stoga prikazati, navođenjem dokaza velikih, randomiziranih kliničkih pokusa, na sljedećoj tablici:

Prevenција recidiva apopleksije	Hipertoničari	Normotoničari
Primarna prevencija	mного pokusa (2, 3)	HOPE (5)
Sekundarna prevencija	PROGRESS (4)	PROGRESS (4)

Korist je u svakoj kategoriji vrlo velika i kreće se od 40-50% u primarnoj prevenciji hipertoničara do 20-25% u sekundarnoj prevenciji normotoničara. Rezultati studija HOPE i PROGRESS upozoravaju usto na mnogostruko, pleotropno djelovanje ACE inhibitora, navlastito ramipрила i perindopрила, na kardiovaskulnu prognozu: njihovi povoljni učinci u prevenciji apopleksije po svoj prilici nisu samo posljedica snižavanja arterijskog tlaka nego i drugih, metaboličkih, hormonskih i tkivnih djelovanja (5).

Druga važna poruka studije PROGRESS jest **bitno bolji učinak kombinirane terapije od monoterapije**, na što je već upozoravano u našoj literaturi (6, 7). Naime, u odnosu na placebo skupinu, arterijski se tlak u ovom pokusu snizio za prosječno 5/3 mmHg uz primjenu samog perindopрила, a za čak 12/5 mmHg uz kombinirano liječenje (perindopril+indapamid). Ova tlačne razlike imale su i nemale prognostičke implikacije: kombinirano je liječenje, u odnosu na placebo, snizilo rizik od intracerebralnog krvarenja za 76%, fatalnog ili opsežnog inzulta za 46% te ishemičkog udara za 36%, s prosječnim smanjenjem rizika od cerebrovaskulnog incidenta za 44% među hipertoničarima i za 42% među normotoničarima, za razliku od monoterapije, koja je ova zadnja dva pokazatelja uspjela sniziti za svega 10%, odnosno 1% (4). Još nije moguća potanja analiza ovih

razlika iz dostupnih podataka, što i prelazi okvire nepretencioznog dopisa, ali nas navodi na razmišljanje o optimalnom antihipertenzivnom liječenju: izostavljanjem niskodoziranog diuretika nerijetko slabimo djelotvornost svoje intervencije!

Rezimirajući izneseno, poruka je jasna: antihipertenzivno liječenje (navlastito ACE inhibitorima, u prvom redu perindoprilom i ramiprilom, a po svoj prilici i drugim srodnicima, posebno u kombinaciji s diureticima) neobično je važno, kako u primarnoj tako i u sekundarnoj prevenciji moždanog udara, ne samo u hipertoničara nego i u normotoničara, navlastito ako su na visokom riziku (npr. anamneza apopleksije, šećerna bolest), što nam valja pretočiti u svakodnevnu praksu. Takva terapijska intervencija ne smije međutim biti ni preuranjena ni brzopleta, na što sam već upozorio na drugome mjestu (2, 3).

Literatura

1. RUMBOLDT Z. Hrvatske smjernice suzbijanja arterijske hipertenzije iz 1999.: osvrt nakon godine dana. *Liječ Vjesn* 2000;122:155-9.
2. RUMBOLDT Z. Hipertenzija i cerebrovaskulna bolest. *Glasnik HDH* 1999;7 (prosinac):1-4.
3. RUMBOLDT Z. Arterijska hipertenzija i moždani udar. *Medicus* 2001;10:25-33.
4. PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41.
5. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
6. RUMBOLDT Z. Mjesto fiksne kombinacije u suvremenom liječenju arterijske hipertenzije. *Pharmaca* 2000;38:157-68.
7. Manojlović Z, Rušinović M. Suvremeni pristup medicamentnom liječenju arterijske hipertenzije. *Medicus* 1999;8: 227-33.

