

Značaj dobre regulacije krvnog pritiska u sekundarnoj prevenciji koronarne bolesti

Ivan Tasić

Institut za lečenje i rehabilitaciju Niška Banja, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

Sažetak

Nakon akutnog koronarnog događaja dobra kontrola hipertenzije smanjuje nove povratne događaje i koronarnu smrtnost za 20%. Međutim, izolovano sniženje KP ne smanjuje kompletno rizik od KB u esencijalnoj hipertenziji. Ovo je zbog kompleksnog odnosa hipertenzije i KB gde je hipertenzija povezana sa brojnim drugim faktorima rizika. Tretman AH u pacijenata sa KB mora biti agresivniji nego kod pacijenata bez KB. Rizik od rekurentnih koronarnih događaja u ovoj populaciji je veoma veliki i svi naponi treba da budu usmereni na sniženje KP, posebno zbog činjenice da je bolja komplijansa lečenja nakon koronarnog događaja nego u primarnoj prevenciji.

Novembra meseca 2011. godine pojavila se najnovija „update“ verzija vodiča za sekundarnu prevenciju koronarne bolesti i ostalih vaskularnih oboljenja. Akcenat se stavlja na modifikacije načina života koje mogu dovesti do sniženja KP, ali i do uticaja na druge pridružene faktore rizika (dislipidemija, fizička neaktivnost, gojaznost i sl).

Antihipertenzivna medikamentna terapija je korisna kod pacijenata sa arterijskom hipertenzijom i koronarnom bolešću. Kao lekovi prve linije i u evropskom i u američkom vodiču preporučeni su: kod hipertenzivnih pacijenata sa stabilnom koronarnom bolešću srca beta blokator ili dugodelujući antagonist kalcijuma, dok u hipertenzivnih pacijenata nakon infarkta miokarda beta blokatori i/ili ACE inhibitor.

Još uvek su kontradiktorni rezultati kada je u pitanju ciljna vrednost KP kod ovih pacijenata, te je stoga zadnja preporuka da je najrazumnije KP držati na vrednosti 130-139 za sistolni KP i 85-89 mmHg za dijastolni KP.

Uvod

Hipertenzija (AH) je veliki faktor rizika za koronarnu bolest srca (KB). Među brojnim faktorima koji su povezani sa KB, hipertenzija igra veliku ulogu, s jedne strane zbog visoke učestalosti, a s druge zbog patofizioloških mehanizama koji utiču na aterosklozu. Između 20-30% odrasle populacije ima hipertenziju sa većom učestalošću kod muškaraca, a taj procenat je još veći kod pacijenata koji imaju KB. Koronarna bolest je, s druge strane, prvi uzrok morbiditeta i mortaliteta kod hipertenzivnih pacijenata.

Drugi brojni faktori rizika za KB, kao što su dislipidemija, diabetes, inzulinska rezistenca, gojaznost, smanjena fizička aktivnost i neke genetske mutacije, češći su kod pacijenata koji imaju hipertenziju. Hipertenzivni pacijenti imaju veći broj faktora rizika nego normotenzivni pacijenti. INTERHEART studija pokazala je da je postojanje hipertenzije značajno povezano (odnos rizika 1,91) sa akutnim infarktomiokarda¹.

Epidemiološke studije pokazale su da prisustvo drugih faktora rizika kao što su pušenje i hiperholesterolemija uz hipertenziju povećava rizik od KB mnogo više nego sam zbir pojedinačnih faktora rizika. Međutim, ne sme se zaboraviti da hipertenzija, nezavisno od drugih faktora rizika, sama za sebe nivoom KP povećava rizik od KB².

Nakon akutnog koronarnog događaja kontrola hipertenzije smanjuje nove povratne događaje i koronarnu smrtnost za 20%. Ovo je pokazala retrospektivna analiza subgrupe hipertenzivnih pacijenata uključenih u AIRE studiju. Međutim, izolovano sniženje KP ne smanjuje kompletno rizik od KB u esencijalnoj hipertenziji. Ovo je zbog kompleksnog odnosa hipertenzije i KB gde, kako je gore navedeno, hipertenzija implicira brojne druge faktore. Tretman AH u pacijenata sa KB mora biti agresivniji nego kod pacijenata bez KB. Rizik od rekurentnih koronarnih događaja u ovoj populaciji je veoma veliki i svi naponi trebaju biti upereni na sniženje KP, posebno zbog činjenice da je bolja komplijansa lečenja nakon koronarnog događaja nego u primarnoj prevenciji.

Šta kažu vodiči za tretman hipertenzije u sekundarnoj prevenciji koronarne bolesti?

Američki vodič za sekundarnu prevenciju

Novembra meseca 2011. godine pojavila se najnovija „update“ verzija vodiča za sekundarnu prevenciju koronarne bolesti i ostalih vaskularnih oboljenja.³

U ovoj verziji stav za tretman hipertenzije u sekundarnoj prevenciji praktično se nije menjao u odnosu na vodič iz 2006. godine (Tabela 1). Akcenat se stavlja na modifikaciju načina života uz primenu nefarmakoloških

Tabela 1. AHA/ACCF Sekundarna prevencija i terapijska redukcija rizika kod pacijenata sa koronarnim ostalim aterosklerotskim vaskularnim bolestima: 2011 Update: Preporuke za intervenciju sa klasom preporuke i nivoom dokaza

Kontrola KP	Editori preporuka misle da ovog trenutka nije potrebno menjati preporuku iz 2006 godine. Preporuke će biti ažurirane nakon pojave JNC vodiča
<140/90	Klasa I Svim pacijentima treba savetovati promenu načina života: kontrolu težine, povećanje fizičke aktivnosti, umeren unos alkohola, smanjenje unosa soli, povećanje unosa svežeg voća i povrća i unos hrane sa malo masnoće (Nivo dokaza B) Pacijente sa KP $\geq 140/90$ mmHg treba medikamentno lečiti i to započeti sa beta blokatorima i/ili ACE inhibitorima a dodavati i druge lekove kako bi se postigla ciljna vrednost KP (Nivo dokaza A)

mera koje mogu dovesti do sniženja KP, ali i do uticaja na druge pridružene faktore rizika (dislipidemija, fizička neaktivnost, gojaznost i sl). U tabeli 2 prikazan je efekat nefarmakoloških mera na KP. Posebno treba istaći DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) program⁴. U ovom planu inkorporirani su redukcija težine, dijeta bogata voćem, povrćem, mlečnim proizvodima sa niskim sadržajem masnoća, nizak unos holesterola, saturisanih i ukupnih masnoća, soli (<1.5 g/dan) i alkohola, plus regularna fizička aktivnost sa brzim hodom najmanje 30 minuta dnevno 3 puta ili više u toku nedelje.

Antihipertenzivna terapija je korisna kod pacijenata sa arterijskom hipertenzijom i koronarnom bolešću, a kao lekovi prve linije preporučeni su:

- u hipertenzivnih pacijenata sa stabilnom koronarnom bolešću srca beta blokator ili dugodelujućim antagonist kalcijuma;
- U hipertenzivnih pacijenata nakon infarkta miokarda beta blokatori i/ili ACE inhibitori.

Evropski vodič za sekundarnu prevenciju

Evropski vodiči za prevenciju kao i Evropski vodič za hipertenziju iz 2007. godine ne razlikuju se mnogo od Američkog vodiča, ali akcenat stavljaju na procenu rizika. Po njihovim tablicama bolesnici sa koronarnom bolešću pored modifikacije načina života treba da uzimaju i medikamente kada imaju visoko normalni KP (130-139/85-89 mmHg). Ciljna vrednost KP koju treba dostići je <130/80 mmHg. Kod pacijenata sa stabilnom koronarnom bolešću lekovi izbora su i ovde beta blokatori i antagonisti kalcijuma, a kod onih koji su preživeli infarkt miokarda beta blokatori, ACE inhibitori i/ili blokatori angiotenzinskih receptora. U pacijenata sa infarktom miokarda, rana primena beta blokatora, ACE inhibitora ili antagonista angiotenzinskih receptora smanjuje incidencu rekurentnog infarkta miokarda i smrti. Korist ovih lekova potiče od njihovih specifičnih protektivnih mehanizama, ali je verovatno udruženo i sa smanjenjem KP.

Tabela 2. JNC VII Modifikacija načina života za kontrolu KP

Modifikacija	Preporuka	Prosečan efekat na sniženje SKP
Redukcija težine	Održavanje normalne telesne težine (IMT: 18.5-24.9)	5-20 mmHg / na svakih 10 kg smanjenja težine
Primena DASH dijete)	Unos voća, povrća, mlečnih proizvoda sa malo masnoća i smanjen unos masti	8-14 mmHg
Smanjenje unosa soli	<2.4 g natrijuma dnevno	2-8 mmHg
Fizička aktivnost	Regularna aerobna fizička aktivnost najmanje 30 minuta više dana u nedelji	4-9 mmHg
Umeren unos alkohola	≤ 2 pića dnevno za muškarce i ≤ 1 piće dnevno za žene	2-4 mmHg

IMT – indeks mase tela; SKP – sistolni krvni pritisak

Za pacijente sa srčanom insuficijencijom lekovi izbora su pored beta blokatora, ACE inhibitora i/ili blokatora angiotenzinskih receptora i diuretici i to tipa antagonista aldosterona (spirinolacton ili eplerenon).

Kod hipertenzivnih pacijenata sa koronarnom bolešću srca ramipril i perindopril pokazali su se posebno efektivni, dok se verapamil pokazao kao dobra alternativa atenololu.

U studiji primarne i sekundarne prevencije – HOPE koja je ispitala 9,297 pacijenata sa prosečnom starošću 66 godina sa visokim kardiovaskularnim rizikom (46.8% uključenih osoba imalo je hipertenziju), ali bez manifestne disfunkcije leve komore ili srčane insuficijencije, pokazalo se da je dodatak ramiprila standardnoj terapiji u dozi 10 mg dnevno, u odnosu prema placebo, značajno smanjio relativni rizik od zbirnih velikih događaja (infarkta miokarda, šloga u toku 5 godina).⁵

EVROPA studija ispitala je 12,218 pacijenata sa koronarnom bolešću, a 54.2% je imalo hipertenziju. Perindopril u dozi od 8 mg jednom dnevno kao dodatak standardnoj terapiji u odnosu na placebo u toku 4,2 godine praćenja je smanjio relativni rizik od kardiovaskularne smrti, nefatalnog infarkta miokarda ili srčanog zastoja za 20% ($p=0.0003$) i relativni rizik od nefatalnog infarkta miokarda za 22% ($p=0.001$) i tendenciju smanjenja ukupnog mortaliteta za 11%. Ovaj koristan efekat nije zavisio od nivoa rizika (podjednako u oba pola, nezavisno od godina, prisustvo ili odsustvo anamneze za infarkt miokarda, diabetes, hipertenzija, periferna arterijska bolest) i nije zavisio od konkomitantne terapije (posebno nezavisno od uzimanja statina ili beta blokatora).⁶

INVEST studija je ispitala 22576 hipertenzivnih pacijenata sa koronarnom bolešću srca, prosečno 2,7 godina. Verapamil SR 240 mg i trandolaprilom u dozi 2 mg pokazali su sličan efekat na kontrolu krvnog pritiska i prevenciju kardiovaskularnih događaja kao atenolol 50 mg dnevno sa hidrohloriazidom u dozi od 25 mg dnevno.⁷

Ono što je u Evropskom vodiču iz 2009. godine posebno interesantno je diskusija o tome da li je preporuka za sniženje KP <130 mmHg kod pacijenata sa koronarnom bolešću zasnovana na sigurnim dokazima. Analize skorašnjih studija pokazale su da je sniženje KP ispod preporučenih vrednosti povezano sa većim rizikom od kardiovaskularnih događaja. Ovo se uklapa u ranije veoma popularne i respektovane „J krivulje“ koje ukazuju da sa sniženjem sistolnog KP ispod 120-125 mmHg i dijastolnog KP ispod 70-75 mmHg raste i rizik od loših kardiovaskularnih događaja (8,9,10). Dok se ne završe nove studije, za sada je najmundrije sistolni KP kod hipertenzivnih pacijenata sa koronarnom bolešću držati u rasponu od 130-139 mmHg.

Rezultati analiza kontrole KP u sekundarnoj prevenciji

Rezultati dosadašnjih i američkih i evropskih studija sekundarne prevencije pokazuju da je kontrola KP ovih pacijenata nezadovoljavajuća. EUROSPIRE studije I, II i III sprovedene su u Evropi između 1995. i 2007. na 8,547 pacijenata hospitalizovanih nakon akutnog koronarnog sindroma i/ili miokardne revaskularizacije arterijskim i venskim graftovima ili koronarnom angioplastikom. Procenat hipertenzivnih pacijenata koji su dostigli ciljnu vrednost KP (<140/90 mmHg) nije se značajnije poboljšao za ovih 12 godina i kretao se 54.6%, 54% i 54.2%. Zasluga za i dalje lošu regulaciju KP ovih pacijenata je u nesprovođenju nefarmakološke terapije jer je procenat uzimanja medikamena bio zadovoljavajući. Posebno nezadovoljavajuća regulacija KP bila je kod gojaznih pacijenata, onih sa dislipidemijom i diabetes melitusom. Jedna dodatna analiza pokazala je da u tome prednjače pacijenti sa revaskularizacijom miokarda perkutanom intervencijom i stentovima.^{11, 12, 13}

Zaključak

- Prevalenca AH u opštoj populaciji je veoma velika, ali je kod pacijenata sa KB još veća.
- Dobra kontrola KP kod pacijenata sa stabilnom koronarnom bolešću i preživelim infarktom miokarda veoma je važna i odgovorna za dugoročnu prognozu ovih pacijenata.
- Kod ovih pacijenata obavezan je kompletni program nefarmakološkog načina lečenja, a antihipertenzivni lekovi prve linije su beta blokatori i ACE inhibitori.
- Još uvek su kontradiktorni rezultati kada je u pitanju ciljna vrednost KP kod ovih pacijenata, ali zadnja preporuka glasi da je najrazumnije KP držati na vrednosti 130-139 za sistolni KP i 85-89 mmHg za dijastolni KP.

Literatura

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study); case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-952.
2. McLInnes GT. Hypertension and coronary artery disease: cause and effect. *J Hypertens* 1995; 13 (Suppl 2): S49-S56.
3. Smith SC Jr, Benjamin EJ, Bonow RO, et al. **AHA/ACCF Secondary Prevention** and Risk Reduction Therapy for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 Update A Guideline From the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation Endorsed by the World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(23):2432-46.
4. Sacks F, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2007; 344: 3-10.
5. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. HOPE: Heart Outcomes Prevention Evaluation study. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153.
6. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease. *Lancet* 2003; 362: 782-788.
7. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial *JAMA* 2003; 290:2805-2816.
8. Messerly FH, Mancia G, Conti CR, et al. Dogma disuted: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006; 144: 884-893.
9. Sleight P, Redon J, Verdecchia P, et al. ONTARGET investigators. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial Study. *J Hypertens* 2009; 27: 1360-1369.
10. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens* 2009; 97-104.
11. EUROASPIRE. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. EUROASPIRE Study Group. *European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events*. *Eur Heart J* 1997; 18:1569-1582.
12. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. EUROASPIRE I and II Group. *European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events*. *Lancet* 2001; 357: 995-1001.
13. Prugger C, Keil U, Wellmann J, et al. EUROASPIRE III Study Group. Blood pressure control and knowledge of target blood pressure in coronary patients across Europe: results from the EUROASPIRE III survey. *J Hypertens* 2011;29(8):1641-8.

Abstract

The value of good blood pressure regulation in secondary prevention of coronary artery disease

Ivan Tasić

Institute for prevention, treatment and rehabilitation of cardiovascular and rheumatic diseases, Niska Banja, Medical school, University of Nis

After an acute coronary event, control of any hypertension (HT) reduces the recurrence rate and coronary mortality by 20%. An isolated fall in BP with treatment does not completely reduce the risk of coronary heart disease (CHD) in essential HT. This confirms the complexity of the relationship between CHD and HT since numerous factors other than HT are implicated. Treatment of HT in patients with CHD must be more aggressive than in the absence of CHD. Indeed, the risk of a recurrent coronary event in this population is very high, and all efforts should be expended in order to lower BP, especially since we may expect a better compliance with treatment after a coronary event.

The latest „update” version of the guide for secondary prevention of coronary heart disease and other vascular diseases was appeared in November of 2011. Emphasis is placed on the lifestyle modification with the use of non-pharmacological measures that may lead to a reduction of the KP and the impact on other associated risk factors (dyslipidemia, physical inactivity, obesity, etc.).

Antihypertensive therapy is useful in patients with arterial hypertension and coronary heart disease. As first-line medicines in the European and American guidelines are recommended: In hypertensive patients with stable coronary heart disease, beta-blocker or long acting calcium antagonist, whereas in hypertensive patients after myocardial infarction, beta blocker and/ or ACE inhibitor.

The results are still contradictory, regarding the target value of BP in these patients and therefore the final recommendation is that the most reasonable is to keep the BP values of 130-139 for systolic and 85-89 mmHg KP for KP diastolic.