

HYPERTENZE A CÉVNÍ MOZKOVÉ PŘÍHODY

prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc.¹, doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc.²

¹I. interní kardio-angiologická klinika FN u sv. Anny Brno

²II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny Brno

Je podán přehled klasifikace a příčin rizikových faktorů cévních mozkových příhod (CMP). Dále je rozebrána léčba v primární, sekundární prevenci CMP a na závěr je uvedena léčba hypertenze v akutní fázi CMP.

Klíčová slova: hypertenze, CMP, primární a sekundární prevence CMP, léčba.

Klasifikace a příčiny cévních mozkových příhod

Cévní mozkové příhody (CMP) představují velmi časté a závažné onemocnění. Ve vyspělých zemích jsou na druhém až třetím místě příčin úmrtnosti (tvorí asi 12 % všech úmrtí) a jsou nejčastější příčinou nesoběstačnosti nemocného. Česká republika patří mezi státy s vysokou mortalitou na CMP (asi 3× vyšší než okolní státy a úmrtnost 2× vyšší než v zemích severní a západní Evropy). Výskyt CMP narůstá exponenciálně s věkem pro obě pohlaví. Celosvětově je zaznamenán pokles úmrtnosti na CMP od 50 let, v České republice byl však vzestupný trend do roku 1978, potom stagnace do roku 1987 a následný pokles (asi o 25%) do současné doby. Kumulativní riziko recidivy CMP za pět let se udává kolem 30–40 %.

Známa je přímá souvislost mezi výškou krevního tlaku a výskytem CMP. Pokud pravděpodobnost vzniku CMP při diastolickém tlaku 90 mmHg stanovíme jako 1, tak při průměrném TKd 98 mmHg bude 2 a při TKd 105 mmHg bude 4, naopak při TKd kolem 85 mmHg bude pouze 0,5 (1, 6, 7, 14, 18, 19).

Cévní mozkové příhody můžeme rozdělit na:

1. ischemické 80 %
2. intracerebrální krvácení 15 %
3. subarachnoidální krvácení 5 %
4. vaskulární malformace a vývojové abnormality < 1 %.

Ischemické CMP vznikají jako důsledek poruchy prokrvení určité oblasti mozku nebo celého mozku s jeho následnou hypoxií.

Příčiny ischemických CMP jsou **lokální** – zodpovědné za ložiskovou symptomatologii a **celkové** – vedoucí k difuznímu hypoxickému poškození mozku. Ložiskové příčiny jsou vaskulární (ateroskleróza, trombóza, zánětlivé poškození cévní stěny), srdeční (embolie při chlopenní vadě, arytmie) a hematologické (abnormality koagulačních mechanismů s následnou trombózou). Celkové příčiny pak ovlivňují funkci mozku jako celku, způsobují difuzní mozkovou hypoxii (hypoxickou, stagnační, anemickou nebo z reologických příčin). 2/3 ischemických CMP jsou způsobeny trombotickým poškozením nasedajícím na dysfunkční či jinak poškozený endotel a 1/3 ischemických CMP je způsobena embolií. Nejčastějším zdrojem embolů bývají tromby v srdci nebo v oblasti magistralních tepen. Podle průběhu ischemické CMP rozdělujeme na:

1. **transitorní CMP – TIA** (transient ischemic attack) – jde o epizodu fokální mozkové dysfunkce, která kompletně odeznívá do 24 hodin.

2. **reverzibilní CMP – RIND** (reversible ischemic neurologic deficit), která trvá déle než 24 hodin a odeznívá do 14 dnů, někdy s drobným trvalým funkčním deficitem.
3. **progredující CMP – SE** (stroke in evolution) jde o postupně narůstající fokální mozkovou hypoxii s progresí klinických příznaků.
4. **ireverzibilní CMP – CS** (completed stroke) dokončená příhoda představuje ložiskovou hypoxii mozku s trvalým funkčním deficitem.

Mozkové hemoragie netraumatického původu jsou až v 80 % způsobeny poškozením cévní stěny chronickou arteriální hypertenzí (tzv. typická krvácení), asi 20 % tvoří hemoragie jiného původu (nejčastěji alkohol, AV malformace, venózní angiomy, arteriální aneurysmata). Chronické zvýšení krevního tlaku způsobuje strukturální změny především centrálních perforujících arterií (např. Charcotova arteria haemorrhagica cerebri). Lipohyalinóza a fibrinoidní nekróza cévní stěny vede ke tvorbě mikroaneurysmat s disekcí intimy a následné ruptuře cévní stěny. Parenchymové krvácení v důsledku dlouhodobé hypertenze je zpravidla tříštivého charakteru. Krvácení může vzniknout i v důsledku akutní hypertenzní reakce u nemocných, kteří nemají v anamnéze hypertenzi, často vzniká u mladých jedinců v souvislosti s užíváním některých drog (amfetamin, ephedrin, kokain).

Klinický obraz u centrálních tříštivých hemoragií představuje kombinaci ložiskových projevů a příznaků akutně vzniklé nitrolební hypertenze, obvykle s poruchou vědomí (až ve 40 % může být komatózní stav).

Kolem 25 % pacientů s CMP (ischemické + hemoragické) umírá během prvního měsíce, přibližně 40 % umírá během prvního roku po vzniku první akutní CMP, jednoměsíční úmrtnost u mozkového infarktu kolísá mezi 8–16 %, primární mozková hemoragie a subarachnoidální krvácení pak mají jednoměsíční mortalitu 30–40 %! Kumulativní riziko recidivy CMP během pěti roků je kolem 30–40 % (1, 6).

Rizikové faktory CMP

Rizikové faktory CMP dělíme na neovlivnitelné a ovlivnitelné (tabulka 1).

Neléčená hypertenze zvyšuje riziko CMP až 6×. Významné snížení mortality na CMP v USA za posledních 25 roků (o 60%) je přičítáno zejména důsledné léčbě hypertenze. Více než 50% osob, které se dožijí 65 let, zemře na srdeční nebo mozkovou příhodu. Odhaduje se, že hypertenze ve stáří je zodpovědná za 33% všech vyskytujících se

Tabulka 1. Rizikové faktory CMP

Neovlivnitelné	věk pohlaví genetická zátěž meteorologické faktory
Ovlivnitelné	hypertenze onemocnění srdce diabetes mellitus arterioskleróza kouření hyperlipoproteinemie obezita

Tabulka 2. Snížení úmrtnosti podle příčiny ve velkých studiích

Studie	SHEP	STOP	MRC
CMP	- 37 %	- 47 %	- 25 %
ICHS	- 25 %	- 13 %	- 19 %
Celková mortalita	- 32 %	- 40 %	- 17 %

srdečně-cévních onemocnění, za 42% CMP u mužů a asi 70% CMP u žen. Méně známo je, že existuje přibližně lineární závislost mezi výší krevního tlaku a primárním výskytem CMP jak u hypertoniků tak u normotenzní populace (2, 4, 10, 18).

Léčba hypertenze v primární prevenci CMP

Léčba hypertenze jako nejdůležitějšího rizikového faktoru je tedy základem v primární i sekundární prevenci

CMP. V současné době jsou dostupná data, ověřující efekt antihypertenzní terapie z více jak dvaceti randomizovaných studií, zahrnujících přes 100 000 pacientů.

V prvních velkých studiích bylo asi 75 % nemocných aktivně léčených diuretiky, zbyvajících část užívala betablokátory. Na základě dosažených výsledků lze říci, že prolongovaná redukce TK vedla k redukci vzniku CMP o 38 %, s podobnou redukcí fatálních i nefatálních příhod. Velmi podobné redukce bylo dosaženo u pacientů s lehkou, středně těžkou i těžkou hypertenzí.

Ve třech největších studiích (SHEP – Systolic Hypertension in the Elderly Program, STOP – Stop Hypertension a MRC – Medical Research Council) bylo snížení krevního tlaku provázeno výrazně větším snížením úmrtnosti na cévní mozkové příhody než na celkovou úmrtnost či úmrtnost koronární (tabulka 2).

Ve studii STOP a MRC snížení úmrtnosti na ICHS nedosáhlo statistické významnosti, ve studii SHEP bylo $p < 0,05$. Naopak snížení úmrtnosti na CMP bylo ve všech případech statisticky vysoce významné.

Poslední dvě velké studie SYST EUR a HOT (viz kapitola klinické studie) ukazují podobné výsledky i při podávání blokátorů kalciového kanálu. Snížení diastolického krevního tlaku ze vstupní hodnoty 105 mmHg na hodnotu 83 ve studii HOT zabránilo čtyřem závažným kardiovaskulárním příhodám na 1 000 léčených nemocných, což

Tabulka 3. výsledky studie HOPE

	ramipril (%) n = 4 645	placebo (%) n = 4 652	p
IM/CMP/Kardiovask. úmrtí	13,9	17,5	< 0,001
Kardiovaskulární úmrtí	6,0	8,0	< 0,001
Infarkt myokardu	9,8	12,0	< 0,001
Cévní mozková příhoda	3,3	4,8	< 0,001

představuje 30% snížení rizika. Ve studii SYST EUR aktivní léčba hypertenze nitrendipinem (případně kombinací antihypertenziv) snížila celkový počet cévních mozkových příhod z 13,7 na 7,9/1 000 osob a roků, což představuje snížení o 42%, nefatální cévní mozkové příhody byly dokonce sníženy o 44%. Zajímavé je, že ani v této studii nebylo statisticky významné ovlivnění kardiovaskulární (-27%, $p = 0,07$) a celkové (-14%, $p = 0,22$) mortality.

Všechna výše uvedená data ukazují na nesporný význam redukce (normalizace) krevního tlaku v primární prevenci cévních mozkových příhod. Přestože většina údajů je z prací s diuretiky a betablokátory (starší práce) a blokátoři kalciových kanálů (práce ukončené v 2. polovině 90. let) a nemáme dostatek údajů s jinými antihypertenzivy (ACE-I, AII antagonisté, alfa blokátoři), můžeme očekávat, že redukce krevního tlaku kterýmkoliv ze základních antihypertenziv povede k obdobnému snížení fatálních i nefatálních CMP. Ve studii HOT nejnižší riziko kardiovaskulárních příhod bylo zjištěno u pacientů s hodnotami diastolického krevního tlaku 83 mmHg a systolického krevního tlaku 139 mmHg. Nižší hodnoty již vedly jen k nepatrnému poklesu rizika (3, 8, 9, 12, 15, 19).

Léčba hypertenze v sekundární prevenci CMP

Terapie hypertenze v rámci sekundární prevence CMP vede při snížení TKd o 3–4 mmHg ke snížení výskytu recidivy CMP o 25 až 30%. V současné době můžeme za cílovou hodnotu krevního tlaku v sekundární prevenci po cévní mozkové příhodě doporučit normotenzi, tedy 140/90 mmHg a méně (někteří autoři udávají 160/90 mmHg a méně).

První velkou studii v sekundární prevenci byla studie HOPE (Heart Outcome Prevention Evaluation Study). Studie sledovala 96 541 nemocných starších 55 let, kteří buď museli mít prokázané kardiovaskulární onemocnění (ischemickou chorobu srdeční, mozkovou či dolních končetin a/nebo museli mít diabetes mellitus a alespoň jeden rizikový faktor ICHS). Výsledky studie HOPE ukazuje tabulka 3.

Zda snižování krevního tlaku po cévní mozkové příhodě i u normotoničků zlepší jejich prognózu bylo primárním cílem studie PROGRESS (Perindopril Prevention of Recurrent Stroke Study). Jedná se o studii, ve které byl použit ACE inhibitor perindopril u nemocných po prodělané mozkové příhodě. Do studie byly zařazeni pacienti po

ischemické mozkové příhodě, po krvácení do mozku nebo po mozkové příhodě nejasné etiologie. Perindopril byl použit vzhledem k tomu, že snižuje krevní tlak pozvolna a minimálně se u něho vyskytuje hypotenze po prvé dávce. Primárním cílem studie PROGRESS bylo snížení mozkových cévních příhod ischemických nebo hemoragických definovaných jako porucha fokální neurologické funkce se symptomy trvajícími déle než 24 hodin. Do studie bylo zařazeno 6105 nemocných s cerebrovaskulárním onemocněním v anamnéze. Hypertenzi v anamnéze nebo TK 160 a/nebo 95 mmHg a vyšší mělo 64% souboru. Léčba ve studii, tj. perindopril, resp. perindopril + indapamid nebo placebo, byla přidána ke stávající léčbě nemocných.

Studie PROGRESS sledovala též jako sekundární cíl vliv léčby na demenci. Léčba vedla k významnému snížení demence o 34% a dále k výraznému omezení poklesu kognitivních funkcí o 45% u nemocných, u nichž došlo k recidivě cévní mozkové příhody.

Výběr antihypertenziva se bude řídit podobnými zásadami jako u primární hypertenze bez CMP, tedy především přidruženými onemocněními. Do budoucna jsou velké naděje vkládány především do ACE-I (AII antagonistů) pro jejich antiproliferativní efekt a do dihydropyridinů II. generace pro jejich možný antiaterogenní efekt. Obecně však platí, že každé hypertenzivum snižující efektivně TK je účinné (4, 11, 13, 17, 19).

Léčba hypertenze v akutní fázi CMP

Terapie hypertenze v období manifestace CMP představuje velmi důležitou součást celkové léčby akutní CMP. Při CMP selhává autoregulace průtoku v hypoxické tkáni a perfuze je závislá pasivně na hodnotě krevního tlaku. Spontánní vzestup krevního tlaku bezprostředně po příhodě je vlastně určitou ochranou před ischemií. Proto v akutním stadiu u ischemické CMP nesnižujeme krevní tlak pokud jeho hodnoty nejsou větší než 220/120 mmHg. U hypertoničků je riziko hypotenze výraznější a mozková perfuze výrazně klesá již při hodnotách TKs pod 130 mmHg. **S aktivní léčbou hypertenze začínáme během 24 hodin s cílem dosáhnout normotenze do 3–7 dnů.** Nelze z kardiologického hlediska souhlasit s názorem léčby hypertenze až po prvních dvou týdnech od začátku iktu. U pacientů dříve léčených pro hypertenzi většina autorů doporučuje pokračovat v zavedené léčbě a dle hodnot TK toto během dal-

Tabulka 4. Ovlivnění primárních i sekundárních cílů ve studii PROGRESS

	Perindopril (n=3051)	Placebo (n=3054)	Relative risk reduction (95% CI)
Fatální nebo invalidizující CMP	123	181	33% (15–46)
Nefatální nebo neinvalidizující CMP	201	262	24% (9–37)
Ischemická CMP	246	319	24% (10–35)
Hemoragická CMP	37	74	50% (26–67)
Neznámá etiologie CMP	42	51	18% (-24–45)
CMP celkem	307 (10%)	420 (14%)	28% (17–38)
Nefatální CMP	275	380	29% (17–39)
Mortalita – cévní mozkové příhody	42	50	16% (-27–44)
Celková mortalita	306	319	4% (-12–18)

ších dnů upravovat. U nemocných s hemoragickou CMP hypertenzi léčíme pokud hodnoty TK přesahují 180/105 mmHg. Zpravidla volíme parenterální aplikaci antihyper-

tenziv (furosemid, nitroprusid, nitráty, lze použít i krátkodobě působící ACE-I, např. rozkousat captopril, či do žaludeční sondy) (4, 7, 14, 18).

Literatura

1. Chlumský J. Diagnostika a léčba cévních mozkových příhod. *Prakt. Lék* 2000; 6: 314–316.
2. Filipovský J. Arteriální hypertenze ve stáří. *Cor Vasa* 1998; 40: 291–298.
3. Hansson L, Zanchetti A, et al. Effect of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762.
4. Horký K, Widimský J, Cífková R. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze. *Cor Vasa* 1998; 40: K 6–12.
5. HOPE Study group: Effects of an Angiotensin-Converting -Enzyme Inhibitor, Ramipril, on Cardiovascular Events in High-Risk Patients *N Engl J Med* 2000; 145–153.
6. Kalina M. Cévní onemocnění mozku. *Triton* 2001: 206 s.
7. Kalita Z. Management akutní ischemické cévní mozkové příhody. *Remedia* 2001; 11: 385–400.
8. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension. (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338: 1281–1285.
9. MRC Working Party: Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *Brit Med J* 1992; 405–412.
10. Nebudová J. Cévní mozkové příhody. *Prakt Lék* 2000; 6: 309–314
11. PROGRESS Management Committee. PROGRESS – Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study: characteristics of the study population at baseline. *J Hypertens* 1999; 17: 1647–1655.
12. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255–3264.
13. Škodová Z, Piša Z, Poledne R, a spol. Pokles úmrtnosti na kardiovaskulární onemocnění v České republice v období 1984–1993 a jeho možné příčiny. *Čas. Lék Čes* 1997; 136: 373–379.
14. Souček M. Hypertenze a mozkové cévní příhody. *Vnitřní lék.* 47, 2001: 12, 868–874.
15. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. The Systolic Hypertension-Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Morbidity and mortality in the placebo-controlled European Trial on Isolated Systolic Hypertension in the Elderly. *Lancet* 1997; 360: 757–764.
16. Staessen JA, Wang J. Blood pressure lowering for the secondary prevention of stroke. Editorial. *Lancet* 2001; 358: 1026–1027.
17. Tzourio Ch, Anderson C for the PROGRESS Management Committee. Blood pressure reduction and risk of dementia in patients with stroke: rationale of the dementia assesment in PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study). *J Hypertens* 2000; 18, Suppl. 1: S21–S24.
18. Widimský J. Hypertenze a mozkové příhody. *Postgraduální medicína* 2001; 3: 333–342.
19. Widimský J. Léčba hypertenze v primární a sekundární prevenci mozkových cévních příhod. *Vnitřní lék.* 1996; 42: 426–431.