

HYPERTENZE A CÉVNÍ MOZKOVÁ PŘÍHODA – POHLED NEUROLOGA

doc. MUDr. Zbyněk Kalita, CSc.

Neurologické oddělení, Baťova krajská nemocnice ve Zlíně

Zatímco optimální léčba hypertenze v primární i sekundární prevenci je zásadní pro zabránění vzniku cévní mozkové příhody (CMP, iktus) i vzniku recidivy, názory na léčbu zvýšeného krevního tlaku (TK) v akutní fázi ischemické CMP jsou i podle posledních doporučení velmi konzervativní. Autor ve sdělení konstatuje současné poznatky cévní autoregulace u ischemického iktu a z toho vyplývající závislost perfuzního tlaku a mozkového krevního proudu na výši systémového krevního tlaku (TK). Proto neurologové nedoporučují v prvních dnech snižování TK, pokud nepřekročí arbitrárně stanovené limity (tabulka 3) s výjimkou předpokladu provedení trombolýzy nebo z důvodů aktuální kardiologické situace (tabulka 2).

Klíčová slova: hypertenze, cévní mozková příhoda (CMP), primární prevence, sekundární prevence, management léčby hypertenze v akutní fázi CMP, mozková autoregulace.

Hypertenze je nejvýznamnějším rizikovým faktorem iktu, a proto její správná léčba je pro primární prevenci iktu velmi významná. Metaanalýzy randomizovaných studií z počátku 90. let minulého století prokázaly, že léčba hypertenze snižuje výskyt cévních mozkových příhod zhruba o 42 % a snižuje cerebrovaskulární mortalitu podstatně více, než mortalitu koronární, a to obdobně ve studiích se systolicko-diastolickou hypertenzí i ve studiích s izolovanou systolickou hypertenzí. Bylo rovněž prokázáno, že optimální léčba hypertenze u starších osob ovlivňuje cerebrovaskulární mortalitu 2× účinněji než ve středním věku. Léčba systolické hypertenze také zpomaluje progresi stenóz karotid. Při léčbě hypertenze se v poslední době preferují léky s 24hodinovou účinností a splňující požadavek, aby na konci tohoto intervalu byl antihypertenzní efekt minimálně 50 % proti jeho maximálnímu účinku. Je známo, že iktus vznikají nejčastěji v ranních hodinách, kdy dochází k aktivaci sympatiku a zvýšení trombogenních vlastností krve (23). Chronická hypertenze, zejména neléčená, může alterovat mozkovou perfuzi, vede k ložiskové nebo difúzní hypoperfuzi, která může být asymptomatická (15).

I když otázka optimální léčby hypertenze pro primární prevenci CMP se zdá být vyřešena, zůstává přesto nezodpovězeno několik otázek: jaké hodnoty krevního tlaku (TK) jsou nejvýznamnější pro predikci iktu, jaká je optimální hodnota TK pro zahájení léčby, jaké jsou optimální lékové skupiny nebo kombinace a u kterých pacientů, jaké jsou optimální hodnoty snížení TK a zda může snižovat i nefarmakologická léčba TK riziko iktu? (3).

Další specifickou oblastí je léčba hypertenze po prodělaném iktu.

V roce 1997 uveřejněná metaanalýza intervenčních studií tzv. INDANA (Individual Data Analysis of Antihypertensive Intervention Trials) potvrdila, že léčba hypertenze snižila

riziko recidivy iktu o 29 % a rovněž snížila výskyt koronárních příhod. Pokles relativního rizika recidivy iktu byl obdobný, jako u nemocných, kteří iktus neprodělali, ale snížení absolutního rizika bylo významně vyšší. Existují však studie, které nezjistily přesvědčivý vztah mezi snížením krevního tlaku a snížením rizika recidivy CMP (23), nebo byly výsledky nesignifikanční.

Tečku za touto diskuzí přinesla studie HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) s ramipilem a zejména studie PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study), kde perindopril snížil relativní riziko recidivy ischemického iktu o 28 %, infarktu myokardu (IM) o 26 %, fatálních nebo invalidizujících iktů o 38 %, snížil výskyt hemoragií o 50 %, příznivě ovlivnil u recidiv iktů i vznik kognitivních poruch a demencí (13). Optimální léčba hypertenze je prospěšná jak v primární, tak i v sekundární prevenci iktu a přínos je průkazný jak u seniorů, tak u mladších osob a platí pro všechny stupně hypertenze. Doporučuje se krevní tlak snižovat pomalu a je nutné se vyvarovat léků, které vedou k ortostatické hypotenzii. V sekundární prevenci je zásadní otázkou, kdy můžeme zahájit léčbu TK po akutním iktu, jaké léky jsou vhodné a jak má být léčba agresivní (3).

Kdy začít s léčbou hypertenze po iktu?

Krevní tlak vyšší než 160/90 je běžný v akutní fázi iktu, vyskytuje se u 75 % pacientů při přijetí do nemocnice (tabulka 1). Během několika hodin až dnů se často normalizuje, ale u 30 % toto zvýšení trvá po celý týden až 10 dnů. Hypertenze je v této akutní fázi způsobena

alterací kontroly krevního tlaku, stresovou reakcí na hospitalizaci, zvýšením nitrolebního tlaku a vyplavováním noradrenalinu. Je podmíněna i poškozením oblastí mozku, kde je projekce autonomního nervového systému, jako je kortex inzuly a hypothalamus (4). U akutního iktu je cerebrální vazoregulace poškozena, krevní proud se chová v oblasti ischemického polostínu (tzv. penumbra) pasivně v maximálně dilatovaných cévách a tak je regionální perfuze zcela závislá na systémovém TK (4, 16). Není známo, kdy a zda se po iktu mozková vazoregulace upraví. Autoregulace je poškozena již u malého iktu a také pokles krevního proudu během ortostatického stresu může být spojen s rizikem vzniku klinicky „němé“ hypoperfuze (16).

Dynamika mozkového krevního proudu závisí na dvou hlavních faktorech: na mozkovém perfuzním tlaku, který je definován rozdílem mezi hodnotou středního arteriálního tlaku (saTK) a hodnotou intrakraniálního tlaku (ICT) a na mozkovém krevním proudu (CBF), který je přímo úměrný mozkovému perfuznímu tlaku a nepřímo úměrný cerebrovaskulární rezistenci. Mozková autoregulace je schopnost mozku udržovat relativně konstantní mozkový proud i při změnách perfuzního tlaku. Může být definována jako změna vaskulární rezistence nebo zjednodušeně jako změna průsvitu arteriol reagující na změny perfuzního tlaku. Změny průsvitu jsou zprostředkovány zejména myogenními a metabolickými mechanismy, působky produkovanými endotelem i perivaskulární autonomní inervací. Autoregulace působí v rozmezí 60–150 mmHg saTK, tyto limity mohou být modulovány aktivitou autonomní neurální kontroly, cévním renin-

Tabulka 1. Konstatování faktů

Krevní tlak (TK)

je zvýšen u 75 % pacientů s iktem

TK se v dalších dnech většinou snižuje, často až k normě

krevní proud v kritické penumbře je pasivně závislý na středním arteriálním TK

-angiotenzinovým systémem a dalšími faktory (13). Statická mozková autoregulace se měří zjištěním aktuálních změn saTK a stanovením poruchy CBF, ale neumožňuje zjistit rychlost úpravy CBF po normalizaci TK. U nemocných s poškozenou autoregulací bude ICT stoupat jako odpověď na zvýšení saTK a perfuzní tlak bude méně změněn než saTK. Tento stav je označen jako „falešná autoregulace“ a statické hodnocení autoregulace bude příznivější (11). Až transkraniální dopplerovská ultrasonografie (TCD) a neinvazivní monitorování TK umožnily prokazovat dynamické relace mezi rychlostí mozkového krevního proudu a saTK. Zjišťování této dynamické mozkové autoregulace, která má odlišné kontrolní patofyziologické mechanismy než statická, prokázalo významné odlišnosti u postižení mozku iktem. Dynamická cerebrální autoregulace byla signifikantně snížena v obou mozkových hemisférách nezávisle na tíži iktu, hodnotách TK, kolísání TK, senzitivitě srdečních baroreceptorů, pohlaví a věku. Jde o velmi významný faktor predikce výsledného klinického stavu. Studie zjišťující normalizaci dynamické mozkové autoregulace v akutní postiktové fázi zjistila, že ještě 20. den po vzniku iktu nedošlo k úpravě autoregulace (5) a v experimentu byl prokázán snížený mozkový tok v oblasti kolem mozkového infarktu i roky po příhodě. Měření dynamické cerebrální autoregulace pomocí TCD dále zjistilo, že stupeň stenózy a. cerebri media koreluje se stupněm poškození autoregulace. Zvyšováním stupně stenózy této tepny se prohlubuje funkční dysfunkce intrakraniálních malých tepen (10). TCD je tak velmi vhodná metoda pro zjišťování dynamické cerebrální autoregulace.

Meze autoregulace jsou ovlivněny řadou onemocnění a to zejména hypertenzí, která posouvá rozmezí k vyšším hodnotám. Dlouholetí hypertenici tolerují hodnoty saTK vyšší než 150 mmHg a naopak u nich snížení saTK pod 100 mmHg může vést ke zhroucení mozkové cévní autoregulace (14). Rovněž diabetes mellitus dlouhodobě poškozuje mozkovou autoregulaci, zřejmě rozvojem diabetické mikroangiopatie. Tyto znalosti ověřené ve zvířecím experimentu vedou neurology k obavám z redukce vysokého TK v akutní fázi ischemického iktu, protože to může vést ke zhoršení prokrvení mozku a k progresi ložiskového postižení mozku (23).

V akutní fázi ischemického iktu jsou čtyři hlavní indikace pro snížení TK (tabulka 2). Je to maligní hypertenze, event. hypertenzní encefalopatie, akutní IM, disekce aorty a zvýšení TK nad limity autoregulace. Dále je to akutní srdeční selhávání, selhávání ledvin vyvolané zhoršením hypertenze a předpokládané indikování trombolýzy (6).

Tabulka 2. Obecná shoda

Vzestup TK je indikací pro neodkladnou antihypertenzivní terapii u akutního iktu:

intracerebrální hemoragie (při hodnotách nad 170/110 mmHg)
kardiální selhávání
akutní koronární syndrom
disekce aorty
hypertenzní encefalopatie
zvýšení sTK nad 220 a dTK nad 120 mmHg

Tabulka 3. Přístup k hypertenzi u akutního ischemického iktu (bez trombolýzy)

systola do 220 nebo diastola do 120 mmHg	sledování (výjimky: orgánové komplikace)
systola nad 220 mmHg	Léčba cíl: redukce TK o 10–15 %
diastola 121–140 mmHg	cíl shodný, kontinuální monitorování
diastola nad 140 mmHg	Léčba a cíl shodný s cílem u systoly nad 220 mmHg

Naopak indukovaná hypertenze, používaná fakultativně jako léčebná metoda u rozsáhlých hemisferálních infarktů při stenóze nebo okluzi a. cerebri media (ACM), může zvýšit mozkovou perfuzi a krevní průtok v postižené ACM, ICT je zvýšen klinicky nesignifikantně. Teoretické zdůvodnění použití indukované hypertenze v akutní fázi ischemického iktu je racionální. V oblasti ischemického polostínu, kde může přežít významný objem životaschopných buněk až 17 hodin, pro poruchu autoregulace je funkčnost kolaterál a průtok krve v maximálně dilatovaných cévách zcela závislý na systémovém TK a tato oblast je nestabilní v čase i prostoru. Na druhé straně, i když hypertenze zvyšuje mozkový krevní proud, zvyšuje také možnost poškození hematoencefalické bariéry, tím i vznik a šíření edému nebo vznik krvácení (20). Může být užitečná v akutní fázi u některých subtypů CMP (např. lakunárních infarktů, při okluzi extrakraniálních cév), kdy zvýšení systémového TK zlepšuje krevní tok v kolaterální cirkulaci (2), ale nelze očekávat její možný přínos ve fázi subakutní.

Proto se všeobecné terapeutické snížení TK bezprostředně po iktu považuje za škodlivé a výrazné snížení TK může být příčinou nejen „tichých“ infarktů, ale i symptomatických ischemických příhod (24). Vztah mezi poklesem TK v prvních 24 hodinách manifestace iktu a zhoršením neurologického deficitu byl opakovaně i recentně prokázán. Platí to jak pro pokles diastolického TK (dTK), kdy pokles dTK o více než 25 % v prvních 24 hodinách je spojen s 3,8× vyšším rizikem výrazného zhoršení neurologického výsledného stavu v prvních pěti dnech, tak pro snížení systolického TK (sTK), kdy již snížení o 10 % je průkazně spojeno se špatným výsledným klinickým stavem hodnoceným za tři měsíce (17).

Na druhé straně se uvádí, že iniciální systolická hypertenze je spojena s časnou progresí neurologického postižení a horším výsledným klinickým stavem (1).

Při absenci průkazných dat z kontrolovaných studií současná doporučení (6, 9) udávají arbitrárně horní mez sTK 220 mmHg a dTK 120 mmHg a doporučují její snížení jen při přítomnosti závažných postižení jiných orgánů hypertenzí, nebo je-li plánovaná trombolytická léčba (tabulka 3). Tato doporučení vycházejí z kazuistik prokazujících výrazné zhoršení neurologického nálezu při redukcí TK, z výsledků studie INWEST, kdy i. v. podávaný nimodipin v prvních 24 hodinách vedl k významnému zhoršení klinického stavu a úmrtím, které bylo přímo úměrné rozsahu redukce dTK, a ze zjištění, že někteří nemocní profitují z farmakologicky navozené elevace TK.

Žádné z doporučení neřeší (s výjimkou trombolýzy) časování snižování vysokého TK, do kdy je účelné dosáhnout doporučeného normálního TK a kdy začít s léčbou hypertenze po iktu.

První studií prokazující možný přínos léčby hypertenze v akutní fázi ischemického iktu s hypertenzí nad 180/105 je nedávno ukončená studie ACCESS (Acute Candesartan Cilexetil Evaluation in Stroke Survivors). Léčba byla zahájena nejdříve ve 24 hodinách po přijetí po opakovaném zjištění sTK 200 mmHg a více nebo dTK 110 mmHg a více, nebo ve 24 hodinách až 36 hodinách po přijetí, jestliže opakovaně byl sTK 180 mmHg a více, nebo dTK 105 mmHg a více. U všech pacientů byla ultrasonograficky vyloučena závažnější stenóza krkavice. Aktivním lékem byl candesartan (antagonista angiotenzinu II), jeho účinek byl srovnáván s placebem po dobu sedmi dnů a byla sledována celková mortalita a výskyt cerebrálních a kardiovaskulárních komplikací za dvanáct měsíců (19). U sartinem léčené skupiny došlo sice k redukcí hodnoceného kombinovaného rizika o 47,5 % (3), ale nebyl zjištěn signifikantní pokles TK u aktivně léčené skupiny ve srovnání se skupinou s placebem po celou dobu dvanáctiměsíčního sledování. Z toho vyplývá, že na výsledcích studie se nepodílel hemodynamický

Tabulka 4. Obecná shoda

Opatření pro ovlivnění TK u ischemické CMP

Je nedostatek randomizovaných, kontrolovaných studií ověřujících nejvýhodnější management ovlivnění TK ve vztahu k výslednému klinickému stavu

TK má být snižován jen při přítomnosti kardiologických indikací, anebo při systolickém TK nad 180 mmHg, pokud je indikována trombolýza.

Je nutné se vyvarovat a/nebo léčit hypotenzi a vyloučit rychlé snižování TK.

ký efekt kandesartanu podmíněný bloádou receptoru angiotenzinu (AT_1), ale uplatnilo se zřejmě ovlivnění druhé cesty účinku angiotenzinu II – vazokonstrikce. Proto časné podávání blokátoru AT_1 hlavně snižuje výskyt IM (19) a nejde ve své podstatě o průkaz pozitivního efektu snížení TK v akutní fázi CMP.

S otázkou, kdy začít, souvisí i otázka, která hodnota TK je optimální. Proběhlé studie jsou rovněž rozporuplné. Japonská studie prokázala, že snížení diastoly pod 80 mmHg je spojeno s vyšším rizikem recidivy iktu. Jiná potvrdila závěry studie PROGRESS, kdy u pacientů s proběhlým středním až těžkým iktem jsou naopak hodnoty diastoly pod 80 mmHg prospěšné a uzavírá, že nižší je nejlepší. Proč tyto rozdíly? Jde o rasové difference, když první zkoumala Japonce a druhá bělochy? Nebo je tento rozdíl vysvětlen odlišným designem, kdy japonská studie byla zahájena za čtyři týdny po příhodě a druhá za 14 dnů (7)? Vztah výsledného klinického stavu po iktu a hodnota iniciačního TK je komplikovanější. I když platí, že čím je iniciační TK vyšší a původní neurologický nálezní mírnější, je prognóza příznivější, je tento vztah ovlivněn také subtypem iktu. Např. u lakunárních iktů je toto konstatování oprávněné, ale neplatí to pro méně časté iktu v zadní cirkulaci, kde je naopak nižší iniciační TK prospěšný pro výsledný stav (18).

Dalším otázkou je, zda může anti-hypertenze terapie v sekundární prevenci u „normotenzních“ osob snížit riziko iktu. Převládá shoda, že tito nemocní nebudou zpravidla kandidáty antihypertenze léčby a naopak u nich představuje největší potenciál prevence iktu změna životního stylu a dietní opatření (3).

Můžeme si také položit otázku, zda jsou všechny antihypertenze léky bezpečné? Je např. prokázáno, že snížení sérové hladiny kalie u pacientů užívající diuretika zvyšuje riziko iktu, zejména u pacientů s fibrilací síní (8) a v poslední době zveřejněné obavy ze

zvýšení rizika manifestace diabetu při dlouhé léčbě diuretiky (6).

To jsou všechno otázky, které si neurologové kladou a zatím pro jejich zodpovězení nenacházejí vždy adekvátní odpověď. Proto tvrzení, že s aktivní léčbou hypertenze v akutní fázi CMP začínáme během 24 hodin s cílem dosáhnout normotenze do 3–7 dnů (21), je velmi zjednodušené a zavádějící. Je

ale naopak nutné diskutovat, zda aktivní léčba vysokého TK v akutní fázi iktu je závažnější příčinou zhoršení stavu než samotný vysoký TK. Studie s některými antihypertenze (beta blokátory a blokátory kalciových kanálů) potvrdily, že snížení TK v akutní fázi CMP bylo spojeno s větším funkčním postižením a úmrtností. Je proto zapotřebí nových velkých studií, které pomohou nalést odpovědi na zatím problémové otázky a najít shodu postojů neurologů a internistů k léčbě vysokého TK a druhým lékům v akutní a následné fázi CMP (tabulka 4).

Platí, že pro primární a sekundární prevenci iktu je lepší, čím je TK nižší, ale pro akutní ischemický iktus zatím stále platí, že „vyšší je dobré“ (12).

Literatura

1. Ahmed N, Wahlgren G. High initial blood pressure after acute stroke is associated with poor functional outcome. *J Intern Med* 2001; 249: 467–473.
2. Bergui M, Bradac GB. Progressive stroke, lacunae, and systemic blood pressure. *Stroke* 2002; 33: 2735.
3. Celermajor DS. Clinical Trials: Evidence and Unanswered Questions – Hypertension. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16 (suppl 3): 18–24.
4. Chalmers J, Macmahon S, Anderson C, Neal B, Rodgers A. Clinician's manual on blood pressure and stroke prevention. Science Press 2000 (second edition): London, 78.
5. Eames PJ, Blake MJ, Dawson SL, Panerai RB, Potter JF. Dynamic cerebral autoregulation and beat to beat blood pressure control are impaired in acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psych* 2002; 72: 467–472.
6. Evropská iniciativa pro cévní mozkovou příhodu (EUSI). Doporučení pro péči o pacienty s cévní mozkovou příhodou (CMP). Čes. a slov. Neurol. Neurochir. 2003; 66/99 (suppl.1): 4–22.
7. Friday G, Alter M, Lai S-M. Control of hypertension and risk of stroke recurrence. *Stroke* 2002; 33: 2652–2657.
8. Green DM, Ropper AH, Kronmal RA, et al. Serum potassium level and dietary potassium intake as risk factors for stroke. *Neurology* 2002; 59: 314–320.
9. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke. A scientific statement from the stroke council of American Stroke Association. *Stroke* 2003; 34: 1056–1083.
10. Haubrich C, Kruska W, Diehl RR, Möller-Hartmann W, Klötzsch C. Dynamic autoregulation testing in patients with middle cerebral artery stenosis. *Stroke* 2003; 34: 1881–1885.
11. Johnston AJ, Czornyka M. Measuring cerebral autoregulation in stroke patients. *Stroke* 2003; 34: e99–e40.
12. Johnston KC, Mayer SA. Blood pressure reduction in ischemic stroke. A two-edged sword? *Neurology* 2003; 61: 1030–1031.
13. Kalita Z. Doporučená léčba po prodělané cévní mozkové příhodě. *Neurol. Pro Praxi* 2002; 3: 308–315.
14. Kalvach P, et al. Mozkové ischemie a hemoragie. Praha: Grada Publishing 1997: 440 s.
15. Nobili F, Rodriguez G, Marengo S, et al. Regional cerebral blood flow in chronic hypertension. A correlate study. *Stroke* 1993; 24: 1148–1153.
16. Novak V, Chowdhary BS, Farrar BA, et al. Altered cerebral vasoregulation in hypertension and stroke. *Neurology* 2003; 60: 1657–1663.
17. Oliveira-Filho J, Silva SCS, Trabuco CC, Pedreira BB, Sousa EU, Bacellar A. Detrimental effect of blood pressure reduction in the first 24 hours of acute stroke onset. *Neurology* 2003; 61: 1047–1051.
18. Semplicini A, Maresca A, Boscolo G, Sartori M, Rocchi R, Giantin V, Forte PL, Pessina AC. Hypertension in acute ischemic stroke. A compensatory mechanism or an additional damaging factor? *Arch Intern Med* 2003; 163: 211–216.
19. Schraner J, Lüders S, Kulschewski A, Berger J., Zidek W, Treib J, Einhäupl K, Diener H-C, Dominiak P. The ACCESS Study. Evaluation of Acute Candesartan Ciloxetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003; 34: 1699–1703.
20. Schwarz S, Georgiadis D, Aschoff A, Schwab S. Effect of induced hypertension on intracranial pressure and flow velocities of the middle cerebral arteries in patients with large hemispheric stroke. *Stroke* 2002; 33: 998–1004.
21. Vitovec J, Souček M. Hypertenze a cévní mozkové příhody. *Neurol. Pro Praxi* 2003; 4: 26–29.
22. Widimský J. Nová směrnice USA pro prevenci a léčbu vysokého tlaku krve. Jaké jsou rozdíly oproti novým evropským směrnicím? *JAMA-CZ* 2003; 11: 634–637.
23. Widimský J. Hypertenze a mozkové příhody. *Postgrad. med.* 2001; 3: 333–342.
24. Yamamoto Y, Akiguri I, Oiwa K, et al. Adverse effect of nighttime blood pressure on the outcome of lacunar infarct patients. *Stroke* 1998; 29: 570–576.