

KOMORBIDITA A CIEVNE MOZGOVÉ PRÍHODY

doc. MUDr. Zuzana Gdovinová, CSc.

Neurologická klinika LF UPJŠ a FNLP, Košice

Cievne mozgové príhody (CMP) sú hlavnou získanou príčinou zneschopnenia a 3. najčastejšou príčinou smrti u dospelých populácie. Úspešnosť liečby v akútnom štádiu, prevencia recidívy ochorenia, následná kvalita života ako aj úmrtnosť však nezávisia len od liečby, ale výrazný podiel na prognóze pacienta má aj komorbidita a jej liečba. Komorbidita je definovaná ako výskyt ďalšieho koexistujúceho ochorenia. Presnejšie, komorbidita je považovaná za asociáciu medzi 2 ochoreniami, ktorá je viac ako koincidentálna. Vo vzťahu k CMP sú ako komorbiditné najčastejšie kardiovaskulárne ochorenia – infarkt myokardu, resp. ochorenie koronárnych ciev, fibrilácia predsiení, arteriálna hypertenzia, ďalej diabetes mellitus, poruchy metabolizmu lipidov, migréna, depresia, epilepsia, z hľadiska liečby je potrebné zohľadniť liekové interakcie pri liečbe vertebrogénnych ochorení.

Kľúčové slová: cievne mozgové príhody, infarkt myokardu, fibrilácia predsiení, arteriálna hypertenzia, migréna, vertebrogénne ochorenia.

Cievne mozgové príhody sú hlavnou získanou príčinou zneschopnenia a 3. najčastejšou príčinou smrti u dospelých populácie. Preto ich liečbe v akútnom štádiu, ako aj prevencii treba venovať veľkú pozornosť. Náklady na prevenciu a správnu liečbu v akútnom štádiu sú ďaleko nižšie ako náklady na následnú dlhodobú liečbu komplikácií cievnych mozgových príhod a opatrovateľskú starostlivosť. Úspešnosť liečby v akútnom štádiu, prevencia recidívy ochorenia, následná kvalita života ako aj úmrtnosť však nezávisia len od liečby cievnej mozgovéj príhody, ale výrazný podiel na prognóze pacienta má aj komorbidita a jej liečba.

Komorbidita je definovaná ako výskyt ďalšieho koexistujúceho ochorenia. Presnejšie, komorbidita je považovaná za asociáciu medzi 2 ochoreniami, ktorá je viac ako koincidentálna. Niekedy súčasná prítomnosť týchto ochorení a ich liečba ovplyvňuje samotný priebeh ochorenia (napr. cievne mozgové príhody a ischemická choroba srdca, arteriálna hypertenzia, fibrilácia predsiení, cukrovka), inokedy prítomnosť iného ochorenia ovplyvňuje liečbu základného ochorenia (napr. liečba ischemickej cievnej mozgovéj príhody a žalúdočný alebo dvanástorníkový vred). Preto poznanie liečby komorbidít, liekových interakcií, zväčšenie kontraindikácií liečby je nesmierne dôležité pre priaznivú prognózu pacienta.

Posúdenie vplyvu komorbidít na prognózu pacienta s cievnu mozgovou príhodou je zložité, preto boli vypracované viaceré metódy na jej hodnotenie. Jednou z možností je Charlsonov Index komorbidít na posúdenie výsledného stavu po cievnej mozgovéj príhode (7). Na posúdenie vplyvu komorbidít na výsledný stav po cievnej mozgovéj príhode boli hodnotené ochorenia: infarkt myokardu, kongestívne kardiálne ochorenie, ochorenie periférnych ciev, demencia, chronické pľúcne ochorenie,

ochorenie spojivového tkaniva, vredová choroba, stredne ťažké ochorenie pečene, diabetes mellitus, ochorenie obličiek. Každému ochoreniu bol priradený 1 bod, zvýšenie indexu o 1 bod zvyšovalo o 15% pravdepodobnosť horšieho výsledného stavu po ischemickej cievnej mozgovéj príhode a o 29% pravdepodobnosť úmrtia do jedného roka. I keď tento index bol zavedený hlavne pre hodnotenie komorbidít vo vzťahu k výslednému stavu u ischemickej cievnej mozgovéj príhody v štúdiách, a nie na hodnotenie prognózy pacientov v každomdennej praxi, podáva prehľad ochorení, ktoré sú najčastejšie hodnotené ako komorbiditné u cievnych mozgových príhod. Z hľadiska prognózy pacienta má jeden nedostatok, nehodnotí predchádzajúce cievne mozgové príhody. Takisto neuvádza niektoré ďalšie závažné komorbidity ako arteriálna hypertenzia, fibrilácia predsiení (10, 13). Pre prognózu pacienta a kvalitu života majú význam aj ochorenia, ktoré sa pridružujú po prekonaní cievnej mozgovéj príhody, ako sú uroinfekcia, bolesti kĺbov a mäkkých tkanív, poruchy elektrolytovej rovnováhy a depresia.

Venovať sa v tejto práci podrobne všetkým uvedeným ochoreniam by bolo veľmi náročné, preto sa zmienim o najčastejšie sa vyskytujúcich komorbiditných ochoreniach a ich vplyve na prognózu pacientov s cievnu mozgovou príhodou.

Ischemická cievna mozgová príhoda a infarkt myokardu, resp. ochorenie koronárnych ciev

Ochorenie koronárnych ciev je významnou príčinou úmrtia u pacientov s ischemickou cievnu mozgovou príhodou. Častokrát je v čase CMP nepoznané. Práve na základe tejto skutočnosti vypracovali Americká spoločnosť pre kardiálne ochorenia (American Heart

Association – AHA) a Americká spoločnosť pre cievne mozgové príhody (American Stroke Association – ASA) odporúčania pre rozsah kardiologického vyšetrenia u pacientov s cievnu mozgovou príhodou:

1. všetci pacienti s mozgovým infarktom alebo tranzitným ischemickým atakom (TIA) by mali absolvovať základné vyšetrenie na zistenie kardiovaskulárneho rizika s cieľom odhaliť pacientov s vysokým rizikom nerozpoznaného morbiditu a mortality
2. pretože nerozpoznané ochorenie koronárnych ciev má vysokú prevalenciu v skupine pacientov s ochorením karotíd, títo by mali absolvovať neinvazívne kardiologické vyšetrenie
3. pacienti s vysokým rizikom kardiálneho ochorenia podľa typu mozgového infarktu, podľa Framinghamských algoritmov (10-ročné kardiálne ochorenie – riziko 20%) by takisto mali absolvovať neinvazívne kardiologické vyšetrenie
4. pacienti s nízkym rizikom ochorenia koronárnych ciev, bez závažného postihnutia karotíd, so subtypom mozgového infarktu, ktorý nie je typický pre aterosklerózu nemusia absolvovať rutinné kardiologické vyšetrenie (1, 9). To je len výber tých najzákladnejších odporúčaní, ich hlavnou úlohou je dosiahnuť najoptimálnejší výber pacientov pre ďalšie vyšetrenia, aj s ohľadom na ekonomický dopad, s cieľom dosiahnuť minimálnu kardiálnu komorbiditu u pacientov s ischemickou cievnu mozgovou príhodou.

Ischemická cievna mozgová príhoda a fibrilácia predsiení

Fibrilácia predsiení (FP) sa vyskytuje u 1/6 populácie nad 75 rokov a v tejto vekovej skupine predstavuje hlavný rizikový faktor cievnej

mozgovej príhody. Ročná incidencia cievnych mozgových príhod u pacientov s fibriláciou predsieni je 4,5% (17). Riziko sa zvyšuje každých 10 rokov nad 65 rokov a v komorbidite s arteriálnou hypertenziou, cukrovkou, anamnézou prekonanej CMP alebo TIA, s dysfunkciou ľavej predsieni (5). Predpokladá sa, že 70% cievnych mozgových príhod u pacientov s fibriláciou predsieni je dôsledkom kardiálneho embolizmu. Problém predstavuje hlavne záchyt paroxysmálnej fibrilácie predsieni. Na fibriláciu predsieni a následnú embolizáciu do mozgových ciev treba myslieť pri opakovaných cievnych mozgových príhodách v povodí rôznych magistrálnych ciev mozgu, a predovšetkým, keď chýba iná vysvetľujúca príčina. Pri podozrení na paroxysmálnu FP každý pacient s mozgovým infarktom alebo TIA by mal absolvovať Holterovo EKG monitorovanie a transtorakálne echokardiografické vyšetrenie srdca, podľa potreby aj transezofageálne ECHO kvôli odhaleniu zdrojov možnej embolizácie. Problémom každodennej praxe je skutočnosť, že o vykonaní alebo nevykonaní týchto vyšetrení rozhoduje internista, resp. kardiológ, pričom neurológ najlepšie vie, kedy môže túto etiológiu predpokladať. Mnohokrát sa stáva, že len na základe indikácie neurológa tieto vyšetrenia nie sú realizované. V tejto oblasti bude potrebné zaviesť jednotné postupy v záujme prevencie recidívy CMP a zdravia pacientov. Liečba FP súčasne s liečbou mozgového infarktu alebo TIA významne ovplyvňuje výsledný stav po CMP, pretože neličenie FP môže byť v konečnom dôsledku príčinou vývoja vaskulárnej demencie (14), ktorej liečba je ďaleko problematickejšia ako jej prevencia. Okrem liečby samotnej FP, početné štúdie dokázali redukcii rizika CMP antikoagulačnou liečbou (8). Napriek tomu, v každodennej praxi je nasadená len u 15 až 44% pacientov, u ktorých by bola teoreticky indikovaná (12). Pri dodržaní indikácie a zásad antikoagulačnej liečby je zníženie frekvencie výskytu CMP väčšie ako riziko krvácania. Warfarin znížil riziko CMP zo 4,5% ročne na 1,4% ročne bez zvýšenia frekvencie mozgového krvácania (1,2%, 1%, 1% ročne – Warfarin, Aspirin, placebo) (17). Antikoagulačná liečba je indikovaná u pacientov s chronickou aj paroxysmálnou fibriláciou predsieni u pacientov s ďalšími rizikovými faktormi ako sú vek nad 65 rokov, arteriálna hypertenzia, cukrovka, ľavostranná srdcová slabosť. Odporúčané hodnoty INR sú 2–3. Na jednej strane sa so zvyšujúcim vekom zvyšuje aj riziko FP, na druhej strane práve starší pacienti predstavujú rizikovú skupinu hemoragických komplikácií. Príčinou je jednak zvýšená senzitivita na warfarin, preto u starších pacientov dosiahneme požadovanú terapeutickú hladinu nižšími dávkami warfarinu, ďalej starší

ľudia majú často konkomitantné ochorenia, ktorých liečba interferuje s farmakodynamikou warfarinu a ovplyvňuje odpoveď na warfarin. Zvýšená fragilita ciev vo vyššom veku môže byť nezávislým rizikovým faktorom pre krvácanie pri liečbe warfarinom (2). Takisto treba zvážiť schopnosť pacienta lieky užívať pravidelne, neužiť denne viac tabliet, t. j. nezahájiť liečbu warfarinom u pacientov s poruchami pamäti. Každodenná prax ukazuje, že len starostlivé zváženie indikácií, rizík a pravidelné kontroly INR sú zárukou úspešnosti antikoagulačnej liečby. Ak, hlavne u starších pacientov, nemožno zaručiť bezpečnosť antikoagulačnej liečby, treba uprednostniť antiagregačnú liečbu aj za cenu vyššieho rizika recidívy CMP (13).

Cievna mozgová príhoda a arteriálna hypertenzia

Arteriálna hypertenzia sa vyskytuje ako u pacientov s ischemickou, tak aj s hemoragickou cievnu mozgovou príhodou. Kým liečba arteriálnej hypertenzie mimo akútnej CMP je plne indikovaná, pretože znižuje riziko vzniku a recidívy CMP, riziko vzniku FP, v akútnom štádiu mozgového infarktu je reakciou kardiovaskulárneho aparátu s cieľom zabezpečiť dostatočnú cerebrálnu perfúziu. S časovým odstupom od CMP hodnoty TK spontánne klesajú (10). Znižovanie vysokého tlaku, hlavne prudké, v akútnom štádiu ischemickej CMP vedie k zväčšeniu rozsahu mozgovej ischemie a k zhoršeniu klinického deficitu. Podľa odporúčania ASA sa má arteriálna hypertenzia v akútnom štádiu liečiť až pri hodnotách nad 220/130 Torr, podľa odporúčania Českej spoločnosti pre hypertenziu z roku 2004 sa v akútnej fáze ischemickej CMP zahajuje liečba pri hodnotách nad 200/120 Torr, alebo pri súčasnej prítomnosti ďalšieho ochorenia (napr. akútneho koronárneho syndrómu, alebo kardiálneho zlyhávania u chorých indikovaných na liečbu trombolýzou) je potrebné dosiahnuť a udržať hodnoty tlaku pod 180/110 Torr. Pri hemoragickej CMP sa liečba zahajuje už pri hodnotách nad 160/110 Torr (4).

Ischemická cievna mozgová príhoda a diabetes mellitus

Diabetická mikroangiopatia je jednou z príčin trombotických lakunárnych infarktov perforujúcich artérií, a preto komorbidity cievnych mozgových príhod a diabetes mellitus je veľmi častá. V kombinácii s arteriálnou hypertenziou je riziko vzniku a recidívy cievnych mozgových príhod ešte vyššie (3). Keďže, ako bolo spomenuté, ide predovšetkým o postihnutie ciev malého kalibru, v liečbe je potrebné zamerať sa popri základnej liečbe diabetu na zlepšenie hemoreologických parametrov.

Ischemická cievna mozgová príhoda a poruchy metabolizmu lipidov

Poruchy lipidového metabolizmu sú jedným z najzávažnejších rizikových faktorov predčasnej aterosklerózy. Aterogenita celkového cholesterolu je daná predovšetkým zmnožením LDL častíc, hypertriglyceridémia je sprevádzaná zmenami protrombogénnymi a antifibrinolytickými. Vyššia hladina HDL cholesterolu redukuje riziko ischemického iktu (štúdia NOMASS – The Northern Manhattan Stroke Study) (15). Tento efekt je hlavne u aterosklerotického subtypu CMP. Liečba statínmi je preto u pacientov s poruchami lipidového metabolizmu súčasťou liečby CMP a ovplyvňuje prognózu aj mortalitu pacientov s CMP. Aj keď viaceré štúdie dokázali, že efekt plazmatických lipidov je u CMP odlišný ako u ICHS, predovšetkým čo sa týka intrakraniálnych mozgových ciev, účinok statínov spočíva v znížení rizika koronárnych príhod, a tým aj v znížení možnosti kardioembolických príhod. Statíny stabilizujú aterosklerotické pláty v extrakraniálnom aj intrakraniálnom úseku magistrálnych ciev mozgu, čo bolo potvrdené viacerými ultrazvukovými štúdiami.

Cievne mozgové príhody a migréna

Obidve ochorenia, migréna a mozgový infarkt sú neurologické ochorenia spojené so zmenami intrakraniálneho krvného prietoku, u oboch môže byť prítomný fokálny neurologický deficit, bolesti hlavy. Skupina „Collaborative Group for Study of Stroke in Young Women“ zistila dvakrát viac CMP v skupine žien migreničiek, ako v kontrolnej skupine z mesta, ale nezistila rozdiel pri porovnaní s hospitalizovanými kontrolami. Tzourio et al. (1993) naopak zistil 4-krát väčší výskyt CMP u migreničiek mladších ako 45 rokov. Vyššie riziko bolo u žien fajčiariek, čo potvrdzuje aj naša klinická prax. Vyššie riziko CMP u migreničiek bolo popísané aj pri prolapse mitrálnej chlopne, antifosfolipidových protilátkach, orálnych kontraceptívach, avšak mechanizmus účinku je stále kontroverzný. Je potrebné pripomenúť, že komplikovaná migréna môže niekedy vzbudiť dojem, že paréza je prejavom počínajúcej CMP, a v niektorých prípadoch je potom aj snaha doplniť angiografické vyšetrenie. Pacienti s komplikovanou migrénou majú však sklon k vazospazmom, čo môže zhoršiť a skomplikovať priebeh angiografického vyšetrenia (AG), preto u týchto pacientov sa AG vyšetreniu vyhýbame a uprednostňujeme neinvazívne ultrazvukové vyšetrenie, eventuálne angiografiu magnetickou rezonanciou (MRA).

Cievne mozgové príhody a depresia

Unipolárna depresia je veľmi častá u neurologických ochorení, najčastejšie sa udáva výskyt u epilepsie, Parkinsonovej choroby a cievnych mozgových príhod (11). Je veľmi dôležité rozpoznať komorbiditu mozgového infarktu a unipolárnej depresie, pretože depresia má vplyv na prežitie pacienta, na spoluprácu pacienta pri liečbe klinických prejavov mozgového infarktu, na schopnosť aktívne sa zapájať do rehabilitácie, na dĺžku pobytu v nemocnici, kompliance s liečbou, s nadobudnutím schopnosti postarať sa o seba, ako aj na výslednú kvalitu života pacienta. Včasná liečba unipolárnej depresie má vplyv na priebeh aj celkový výsledok liečby mozgového infarktu.

Cievne mozgové príhody a bolesti kĺbov, svalov, vertebrogénne ochorenia

Bolesti kĺbov a svalov sa môžu u pacientov vyskytovať ako dôsledok prekonanej CMP s motorickým deficitom, alebo môžu existovať nezávisle od prekonanej CMP. Vertebrogénne ochorenia pri spondylartróze chrbtice sú takisto časté u starších pacientov, u ktorých je aj častejší výskyt cievnych mozgových príhod. Samotné nesteroidné antiflogistiká (NSA) dlhodobo užívané u týchto pacientov sú rizikom vzniku alebo krvácania už existujúcich žalúdočných alebo duodenálnych vredov. V kombinácii s antiagregačnou liečbou užívanou v liečbe alebo prevencii cievnych mozgových príhod sa riziko krvácania z vredu zvyšuje. Keďže starší pacienti okrem CMP a ochorenia pohybového aparátu majú často ešte ďalšie ochorenia, je veľmi potrebné sledovať liekové interakcie, ak

už užívajú analgetiká, uprednostniť iné liekové skupiny ako NSA.

Cievne mozgové príhody a epilepsia

Tieto dve ochorenia sa môžu vyskytovať ako komorbidita, alebo môže byť samostatná vaskulárne podmienená sekundárna epilepsia, hlavne u starších pacientov, vzhľadom na zvýšenú záchvatovú pohotovosť vo vyššom veku. Liečba CMP a epilepsie sa zásadnejšie neovplyvňuje,

či už sa jedná o komorbiditu týchto ochorení, alebo vaskulárne podmienenú sekundárnu epilepsiu, musíme liečiť obidve ochorenia.

Komorbidita cievnych mozgových príhod predstavuje veľmi širokú problematiku, táto práca načrtla len tie najdôležitejšie komorbiditne sa vyskytujúce ochorenia a zásady ich liečby. Záverom možno skonštatovať, že ako u všetkých komorbidít, je dôležité predovšetkým mať na zreteli liekové interakcie a vplyv všetkých ochorení na výsledný stav a kvalitu života pacientov.

Literatúra

1. American Heart Association, Inc. ICPC-2 Category K. Circulatory. Coronary risk evaluation in patients with transient ischemic attack and ischemic stroke. *Circulation* 2003; 108: 1278.
2. Ansell J, Hirsch J, Wenger NK. Warfarin dosing guidelines. Endorsed by the Anticoagulation Forum and the AHA Council on Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. October 1999.
3. Bell DSH. Stroke in diabetic patient. *Diabetes Care* 1994; 17: 213–219.
4. Cífková R, Horký K, Widimský J sr, Widimský J jr, Filipovský M, Grundmann M, Monhart V, Rosolová H, Souček M, Špinar J, Vítvec J. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *www.kardiologickarevue.cz*, ročník 2005, číslo 1.
5. Ezekowitz MD, Levine JA. Preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *JAMA* 1999; 281: 1830–1835.
6. Gdovinová Z, Veselá D, Eiben E. Súčasný stav diagnostiky cievnych mozgových príhod a nevyhnutné smery jej zlepšenia. *Folia Medica Cassoviensa* 1998; 56: 156–159.
7. Goldstein LB, Samsa GP, Matchar DB, Horner RD. Charlson Index Comorbidity Adjustment for Ischemic Stroke Outcome Studies. *Stroke* 2004; 35: 1941–1945.
8. Hart RG, Benavente O, McBride R, et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Archives of Internal medicine* 1999; 131: 492–501.
9. <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/108/10/1278>
10. Jorgensen HS, Nakayama H, Christensen HR, et al. Blood Pressure in acute stroke. *Cerebrovascular Diseases* 2002; 13: 204–209.
11. Judd LL, Kunovac JL. Clinical Characteristics and Management of Unipolar Depressive Disorders Comorbid with Neurological Disorders. *Neuropsychobiology* 1998; 37: 84–87.
12. Laguna P, Martín A, del Arco C, et al. Risk factors for stroke and thromboprophylaxis in atrial fibrillation: What happens in daily clinical practice? The GEFAUR-1 Study. *Annals of Emergency Medicine* 2004; 44: 3–11.
13. Miller VT, Rothrock JF, Pearce LA, et al. Ischemic stroke in patients with atrial fibrillation according to stroke mechanism. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Neurology* 1993; 43: 32–36.
14. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN international workshop. *Neurology* 1993; 43: 250–260.
15. Sacco RL, Benson RT, Kargman DE, et al. High-Density lipoprotein cholesterol and ischemic Stroke in the Elderly. The Northern Manhattan Stroke Study. *JAMA* 2001; 21: 2729–2735.
16. Tzourio C, Iglésias S, Hubert BJ, et al. Migraine and risk of ischaemic stroke. *BMJ* 1993; 307: 289–292.
17. Wolf PA, Abbot R, Kannel WB, et al. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham study stroke 1991; 22: 983–987.