

NEUROLOGICKÉ KOMPLIKACE ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE

MUDr. Roman Herzig, Ph.D.

Iktové centrum, Neurologická klinika FN a LF UP, Olomouc

Arteriální hypertenze (AH) patří k nejčastějším kardiovaskulárním chorobám. Její prevalence se v dospělé populaci odhaduje na 15–20 % a stoupá s věkem. Hlavní neurologickou komplikací AH představují cévní mozkové příhody (CMP) – jsou také jednou z hlavních příčin morbidity a mortality. AH je rizikovým faktorem ischemické i hemoragické CMP – riziko CMP zvyšuje až 6×. Rizikovost AH zvyšuje její kombinace s diabetem mellitus, dyslipidemií, obezitou, konzumací alkoholu, kouření nebo užíváním perorálních kontraceptiv. Kontrola AH je hlavním důvodem dramatického poklesu incidence CMP v některých populacích. Účinná léčba AH se uplatňuje v oblasti primární i sekundární prevence CMP. Snižování hodnoty krevního tlaku v úvodní fázi CMP musí být ale opatrné, aby nedošlo k prohloubení mozkové hypoperfuze. Cílem je dosažení arteriální normotenze až během 3–7 dnů. Neurologickou komplikací těžké AH je i hypertenzní encefalopatie. Příznaky difúzního mozkového postižení (cefalea, nauzea a vomitus, poruchy zraku, křeče, zmatenost, sopor nebo kóma) mohou být doprovázeny symptomy fokálními. Klinický výsledek v případě hypertenzní encefalopatie závisí na úspěšnosti úpravy TK. Účinnou léčbou AH je nutno usilovat o snížení incidence nejen CMP, ale i dalších kardiovaskulárních chorob.

Klíčová slova: arteriální hypertenze, ischemická cévní mozková příhoda, hemoragická cévní mozková příhoda, hypertenzní encefalopatie, léčba.

NEUROLOGICAL COMPLICATIONS OF ARTERIAL HYPERTENSION

Arterial hypertension (AH) belongs to the most frequent cardiovascular diseases. Its prevalence in adults is approximately 15–20 % and it raises with the age. Stroke represents the main neurological complication of AH and it is also one of the main morbidity and mortality causes. AH is the risk factor for both the ischemic and hemorrhagic stroke – it increases the risk of stroke up to 6 times. The role of AH as a stroke risk factor increases in combination with diabetes mellitus, dyslipidaemia, obesity, alcohol intake, smoking, and the oral contraceptives therapy. AH control is the main reason of dramatic decline in the stroke incidence in some populations. Effective therapy of AH influences both the primary, and secondary stroke prevention. However, the lowering of blood pressure value in the acute stroke should be cautious to prevent the worsening of cerebral hypoperfusion. The aim is to reach arterial normotension as far as within 3–7 days. Hypertensive encephalopathy is also the complication of severe AH. The symptoms of diffuse cerebral disturbance (headache, nausea and vomiting, visual disturbances, convulsions, confusion, stupor or coma) may be accompanied by focal symptoms. Clinical outcome of hypertensive encephalopathy depends on the efficacy of blood pressure control. The aim is to lower the incidence of both the stroke, and other cardiovascular diseases using the effective AH therapy.

Key words: arterial hypertension, ischemic stroke, hemorrhagic stroke, hypertensive encephalopathy, therapy.

Arteriální hypertenze (AH) patří ve vyspělých zemích k nejčastějším kardiovaskulárním chorobám. Její prevalence se v dospělé populaci odhaduje na 15–20 % a stoupá s věkem, takže u seniorů nad 65 let dosahuje asi 45 %. Vzestup TK s věkem je považován za chorobný a nežádoucí, nikoliv za výhodný „kompenzační“ mechanismus (10). Mezi neurologické komplikace AH patří především cévní mozkové příhody (CMP) a dále hypertenzní encefalopatie.

Cévní mozkové příhody jsou jednou z hlavních příčin morbidity a mortality na celém světě. Již po řadu let představují ve většině vyspělých zemí (2, 15) i v České republice třetí nejčastější příčinu úmrtí – po kardiovaskulárních chorobách a rakovině. V Evropě se mortalita u pacientů s CMP pohybuje od 63,5/100 000 mužů ve Švýcarsku až po 273,4/100 000 žen v Rusku. V naší zemi umírá ročně na CMP přibližně 7 000 mužů a 10 000 žen (17). CMP navíc představují v Evropě nejzávažnější příčinu morbidity a dlouhodobé invalidity, která přináší enormní ekonomickou zátěž (3).

CMP je možno rozdělit na dva základní typy, a to ischemické a hemoragické. Typy ischemických CMP dle časového průběhu přináší tabulka 1. Tabulka 2 pak přináší rozdělení hemoragických CMP dle jejich lokalizace.

Role AH jako rizikového faktoru CMP (jak ischemické, tak i hemoragické), a to bez ohledu na věk, pohlaví, rasu či zemi, byla prokázána řadou studií (14, 18). Graf 1 zobrazuje rostoucí riziko CMP v závislosti na růstu hodnoty diastolického TK. V Rochesterské studii měla AH riziko CMP 6,0 (13), ve Framinghamu byla AH spojena s 2–4násobným vzrůstem incidence ischemické CMP (11, 14). Arteriální hypertenze představuje v kombinaci s diabetem mellitus (DM) či sníženou glukózovou tolerancí a dyslipidemií významný rizikový faktor aterosklerózy, a to včetně kardiálních nemocí. Právě ateroskleróza extrakraniálních mozkových tepen bývá považována za zodpovědnou za 20–40 % ischemických CMP (10, 19).

Zatím není jasné, zda je z hlediska rizika významnější hodnota systolického či diastolického tlaku. Také není plně objasněn mechanismus vzniku ischemické CMP u AH. Studie autoregulace cerebrálního průtoku ukazují, že strukturální změny rezistentních mozkových cév vyvolané AH mohou vést k ischemii mozku tím, že tyto cévy ztratily schopnost rychlé adaptace při poklesu perfuzního tlaku. U hypertoniků a arteriosklerotiků je dolní hranice TK potřebná pro udržení krevního průtoku v mozku výrazně vyšší než u zdravých, a proto i relativně malý po-

Tabulka 1. Rozdělení ischemických CMP dle časového průběhu

typ ischemické CMP	časový průběh
tranzitorní ischemická ataka (TIA)	fokální cerebrální dysfunkce regredující do 24 hod
reverzibilní ischemický neurologický deficit (RIND)	fokální cerebrální dysfunkce regredující za více než 24 hod
progredující iktus (stroke in evolution, SE)	progredující klinický deficit
dokončený iktus (completed stroke, CS)	dokončená příhoda s trvalým neurologickým deficitem

Tabulka 2. Rozdělení hemoragických CMP dle lokalizace

typ hemoragické CMP	lokalizace	
intracerebrální hemoragie (ICH)	mozková tkáň	typická lokalizace (bazální ganglia a talamus)
		atypická lokalizace
subarachnoidální hemoragie (SAH)	subarachnoidální prostory	
intraventrikulární hemoragie (IVH)	komorový systém	

Pozn.: Jednotlivé lokalizační subtypy hemoragických CMP se mohou vzájemně kombinovat.

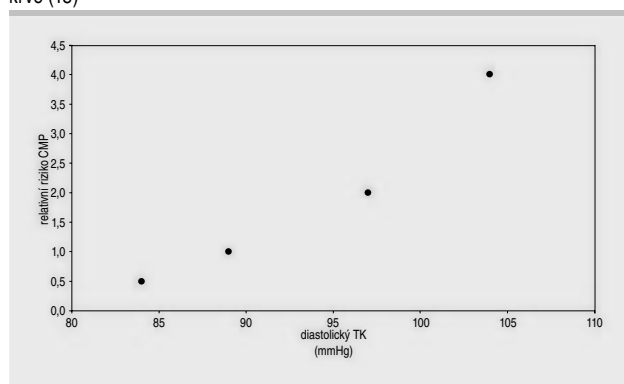
kles TK ve fyziologických mezích může vést k rozvoji ložiskové ischemie (14).

Arteriální hypertenze je jedním z rizikových faktorů (a dle mnoha autorů i hlavním ovlivnitelným rizikovým

faktorem) i pro vznik hemoragické CMP (5, 16), i když zřejmě v některých zemích hraje již menší roli než v minulosti, a to v důsledku zlepšujícího se podchycení a léčby hypertoniků (16). Například podle studie, kterou provedli Thrift, et al., AH zvyšuje riziko intracerebrální hemoragie asi dvojnásobně. Fang et al. zveřejnili v roce 2001 výsledky své rozsáhlé studie, podle které je elevace systolického TK o 10 mmHg spojena se zvýšením rizika všech typů CMP asi o 25 %. I v této oblasti se lze ale setkat s některými rozdílnými názory. Například Woo et al. uznávají AH jako rizikový faktor hemoragického iktu pouze u pacientů ve věku do 70 let. Ve studii, kterou provedli Saloheimo et al., byla nezávislým rizikovým faktorem pro intracerebrální hemoragie u žen pouze neléčená AH, u mužů však AH jak neléčená, tak i léčená. Další autoři ve svých studiích zase uznávají AH jako rizikový faktor intracerebrální hemoragie, ale nikoliv subarachnoidální hemoragie (4, 9). Poslední zmíněný postoj plně koreluje s výsledky námi provedené studie (5), kdy jsme zjistili výskyt AH známé před iktem téměř 3 × a výskyt AH nově zjištěné téměř 2 × častěji u hemoragií intracerebrálních než u hemoragií subarachnoidálních, přičemž v prvním případě byl rozdíl statisticky signifikantní. Je známo, že působení některých rizikových faktorů v etiopatogeneze hemoragických iktů je značně komplexní. Zatímco některé rizikové faktory působí relativně samostatně, jiné se navzájem potencují a některé se

Tabulka 3. Postup antihypertenzní léčby v prvních 24-48 hodinách u akutní ischemické mozkové příhody doporučený Evropskou iniciativou pro cévní mozkovou příhodu (EUSI) (3) – upraveno na základě prací Brotha et al. a Ringleba et al

hodnota TK	léčba	
TK _{syst} 180–220 mmHg nebo TK _{diast} 105–120 mmHg	bez léčby	
TK _{syst} > 220 mmHg při opakovaném měření TK _{diast} 120–140 mmHg, nebo obojí	perorálně	captopril 6,25–12,5 mg
	parenterálně	labetalol 5–20 mg i. v. ^a urapidil 10–50 mg i. v., poté 4–8 mg/hod i. v. ^b clonidin 0,15–0,3 mg i. v. nebo s. c. dihydralazin 5 mg i. v. plus metoprolol 10 mg i. v.
TK _{diast} > 140 mmHg	nitroglycerin 5 mg i. v., poté 1–4 mg/hod i. v. nitroprusid sodný 1–2 mg (aplikován jen zřídka)	

TK = krevní tlak; TK_{syst} = systolický TK; TK_{diast} = diastolický TK^a – labetalol je kontraindikován u pacientů s astmatem, selháním srdce, vážným oběhovým selháváním a s bradykardií^b – u pacientů v nestabilním stavu a s rychle se měnícím TK lze zvolit střídavou léčbu urapidil/arterenol**Graf 1.** Závislost relativního rizika cévní mozkové příhody na diastolickém tlaku krve (18)

uplatňují jen v interakci s jinými. Arteriální hypertenze se tak může uplatňovat například ve spojitosti s DM (diabetici 2. typu trpí 2× častěji AH ve srovnání se stejně starými nediabetiky; současný výskyt DM a AH se pohybuje v populacích vyspělých zemí mezi 4–10 % (20)), dále v kombinacích s dyslipidemií, obezitou, konzumací alkoholu, kouření nebo užíváním perorálních (p. o.) kontraceptiv (tato mohou potencovat AH) (5, 6).

Právě kontrola AH je považována za hlavní důvod dramatického poklesu incidence CMP v některých populacích (10). Významné snížení mortality CMP v USA za posledních 25 roků (o 60 %) je přičítáno zejména důsledné léčbě AH. Více než 50 % osob, které se dožijí 65 let, zemře na srdeční nebo mozkovou příhodu. Odhaduje se, že AH ve stáří je zodpovědná za 33 % všech vyskytujících se kardiovaskulárních onemocnění, za 42 % CMP u mužů a asi 70 % CMP u žen. Existuje přibližně lineární závislost mezi výší TK a primárním výskytem CMP jak u hypertoniků, tak u normotenzní populace (18).

Řada studií zaměřených na hodnocení efektu antihypertenzní terapie prokázala význam kontroly AH v rámci primární prevence CMP. Pětiletá multicentrická studie v USA prokázala v tomto časovém intervalu výskyt CMP 1,9 % u skupiny intervenované verus 2,9 % u neintervenované. Roční mortalita ve věkovém rozmezí 35–74 let byla v léčené skupině 1,06/100 000 obyvatel a v neléčené 1,91/100 000 (7, 14). Ve studiích SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program), STOP (Stop Hy-

pertension), MRC (Medical Research Council) a SYST EUR bylo snížení TK provázeno výrazně větším snížením úmrtnosti na CMP než úmrtnosti celkové nebo koronární. Snížení mortality CMP bylo ve všech těchto studiích statisticky významné (18).

Další studie prokázaly efekt terapie AH v oblasti sekundární prevence CMP. Tento efekt je tím větší, čím byla předchozí AH významnější a čím více se podařilo snížit diastolický tlak (14). Snížení diastolického TK o 3–4 mmHg vede ke snížení výskytu recidivy CMP o 25–30 %, což potvrdila například studie HOPE (Heart Outcome Prevention Evaluation Study) (18). Rabkin et. al. sledovali prognózu nemocných z hlediska přežití a jako nejvýznamnější faktory ovlivňující prognózu zjistili věk, AH a ischemickou chorobu srdeční. Pět let přežilo 80 % nemocných s předchozím systolickým tlakem pod 150 mmHg a jen 30 % s tlakem nad 190 mmHg. Špatným prognostickým znamením bylo též zvýšení systolického tlaku před vznikem nové příhody (14).

Monitorování a léčba TK představují klíčovou oblast v obecné léčbě pacientů s CMP. Samotná CMP, a to jak ischemická, tak i hemoragická, vede ke zvýšení variability TK, přičemž po hemoragickém iktu dochází dle některých autorů především k elevaci systolického TK (3, 5). Autoregulace průtoku krve v mozku může být v místech vznikajícího infarktu poškozena, takže průtok krve je v kritické zóně polostinu pasivně závislý na průměrném tlaku v artériích. Spontánní vzestup TK bezprostředně po CMP je tak vlastně určitou ochranou před ischemií (18). Pokud chceme udržet potřebný perfuzní tlak, je nutné zamezit poklesům systolického TK. U pacientů, kteří dříve trpěli AH, se doporučuje cílový systolický TK v hodnotě 180 mmHg a diastolický 100–105 mmHg. V ostatních případech je žádoucí mírná hypertenze (160–180/90–100 mmHg). To samozřejmě neplatí pro extrémně vysoké hodnoty TK. Systolické hodnoty nad 220 mmHg nebo diastolické nad 120 mmHg představují indikaci pro včasné zavedení terapie; snížení TK však nesmí být příliš drastické a rychlé. Postup antihypertenzní léčby v prvních 24–48 hodinách u akutní ischemické mozkové příhody doporučený Evropskou iniciativou pro cévní mozkovou příhodu (EUSI) shrnuje tabulka 3. Kromě extrémních hodnot TK existují i jiné indikace pro okamžité zavedení antihypertenzní terapie do jedné hodiny od roz-

voje symptomů. Tato léčba může být opodstatněná u akutního infarktu myokardu (IM) (ačkoliv extrémní snížení TK představuje negativní faktor také pro pacienty s IM), při srdeční nedostatečnosti, akutním selhání ledvin nebo akutní hypertenzní encefalopatii. Pokud vyšetření výpočetní tomografií (CT) prokázalo jinou příčinu CMP než ischemii (jako například subarachnoidální nebo intracerebrální hemoragii), je rovněž možno zahájit antihypertenzní léčbu. Účinek p. o. podávaného nifedipinu, který se dosud v Evropě často používá, může být rychlý a přehnaný. Jeho používání proto nelze doporučit. Místo něj lze použít p. o. formu captoprilu v dávce 6,25–12,5 mg. V Severní Americe a v některých evropských zemích se často doporučuje intravenózní (i. v.) podání labetalolu (10 mg). Ve zmíněných případech se stále častěji používá i. v. urapidil. A konečně, u extrémně vysokých hodnot TK se někdy doporučuje podání nitroprusidu sodného – navzdory některým vážným vedlejším účinkům, jakými jsou extrémní tachykardie a ischemie věnčité tepny (3).

Dosažení arteriální normotenze se pak stává cílem nikoliv v úvodní fázi CMP, ale až v průběhu 3–7 dnů (18). Z hlediska dlouhodobé terapie AH u pacientů po prodělané CMP se jeví jako nejvýhodnější užití ACE inhibitorů v eventuální kombinaci s diuretiky. Jejich příznivý efekt

nelze vysvětlit pouze jejich účinkem na snížení TK, ale také mj. působením na redukci inzulinové rezistence (8, 20). Jak ukázaly výsledky studie PROGRESS, ACE inhibitory užitě v sekundární prevenci CMP snižují jak riziko recidivy CMP, tak i dalších vaskulárních příhod, a to nejen ve skupině pacientů s AH, ale dokonce i u normotóniků (12).

Další neurologickou komplikací těžké AH (s diastolickým TK zpravidla nad 130 mmHg) je hypertenzní encefalopatie. Zde je vzestup TK doprovázen cefaleou, nauzeou a vomitem, dále se pak mohou vyskytnout poruchy zraku (často v důsledku postižení sítnice), křeče, zmatenost, sopor nebo kóma. Vedle těchto příznaků difúzního mozkového postižení mohou být přítomny i symptomy fokální – v případě jejich výskytu je nutno pomýšlet na možnost rozvoje CMP, a to ať už ischemické či hemoragické etiologie. Klinický výsledek v případě hypertenzní encefalopatie závisí na úspěšnosti úpravy TK – pokud je antihypertenzní terapie efektivní, dochází k úpravě klinického stavu zpravidla během 1–2 dnů; v opačném případě však může být vyústění i letální (1).

Závěrem je nutno zdůraznit, že účinnou léčbou arteriální hypertenze je nutno usilovat o snížení incidence nejen CMP, ale i dalších kardiiovaskulárních chorob, které jsou ještě častější příčinou mortality než cévní mozkové příhody samotné.

Literatura

- Adams RD, Victor M. Cerebrovascular diseases. In: Adams RD, Victor M. Principles of neurology. 4th Edition. New York: McGraw-Hill 1989; 676–677.
- Beaglehole R, Jackson R. Alcohol, cardiovascular diseases and all causes of death: a review of the epidemiological evidence. *Drug Alcohol Rev* 1992; 11: 275–290.
- Evropská iniciativa pro cévní mozkovou příhodu (EUSI). Doporučení pro péči o pacienty s cévní mozkovou příhodou (CMP). Čes a slov Neurol Neurochir. V tisku 2003.
- Harmen P, Rosengren A, Tsipogianni A, Wilhelmsen L. Risk factors for stroke in middle-aged men in Goteborg, Sweden. *Stroke* 1990; 21: 223–229.
- Herzig R, Vlachová I, Urbánek K, Křupka B, Gabrys M, Mareš J, Šaňák D, Schneiderka P, Buřval S. Výskyt ovlivnitelných rizikových faktorů spontánních intracerebrálních a subarachnoidálních hemoragií v regionu Olomouce. Prospektivní studie 1998–2000. Část I.: Metabolické rizikové faktory. Čes a slov Neurol Neurochir 2003; 66/99: 50–59.
- Herzig R, Vlachová I, Urbánek K, Křupka B, Gabrys M, Mareš J, Šaňák D, Schneiderka P, Buřval S. Výskyt ovlivnitelných rizikových faktorů spontánních intracerebrálních a subarachnoidálních hemoragií v regionu Olomouce. Prospektivní studie 1998–2000. Část II.: Nemetabolické rizikové faktory. Čes a slov Neurol Neurochir 2003; 66/99: 105–113.
- Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. III. Reduction in stroke incidence among persons with high blood pressure. *J Am Med Assoc* 1982; 247: 633–638.
- Jensen T. The HOPE study and diabetes. *Heart Outcomes Prevention Evaluation. Lancet* 2000; 355: 1181.
- Juvela S. Prevalence of risk factors in spontaneous intracerebral hemorrhage and aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol* 1996; 53: 734–740.
- Kalvach Z. Internistické aspekty cévních mozkových příhod. In: Kalvach P a kol. Mozkové ischemie a hemoragie. Praha: Grada Publishing 1997: 361–362.
- Kannel WB, Wolf PA, McGee DL, et al. Systolic blood pressure, arterial rigidity and risk of stroke. The Framingham Study. *J Am Med Assoc* 1981; 245: 1225–1229.
- Ratnasabapathy Y, Lawes CM, Anderson CS. The Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS): Clinical implications for older patients with cerebrovascular disease. *Drugs Aging* 2003; 20: 241–251.
- Schoenberg BS, Schoenberg DG, Pritchard DA. Differential risk factors for completed stroke and transient ischemic attacks (TIA): Study of vascular disease (hypertension, cardiac disease, peripheral vascular disease) and diabetes mellitus. *Trans Am Neurol Assoc* 1980; 105: 165–167.
- Skřivánek O. Epidemiologie a rizikové faktory cévních onemocnění mozku. In: Kalvach P a kol. Mozkové ischemie a hemoragie. Praha: Grada Publishing 1997: 25–26.
- Tegos TJ, Kalodiki E, Daskalopoulou SS, Nicolaides AN. Stroke epidemiology, clinical picture, and risk factors. Part I of III. *Angiology* 2000; 51: 793–808.
- Thrift AG, McNeil JJ, Forbes A, Donnan GA. Risk factors for cerebral hemorrhage in the era of well-controlled hypertension. Melbourne Risk Factor Study (MERFS) Group. *Stroke* 1996; 27: 2020–2025.
- ÚZIS ČR. Zemřeli v České republice v roce 2000. Praha: ÚZIS ČR 2001.
- Vitovec J, Souček M. Hypertenze a cévní mozkové příhody. *Neurologie pro praxi* 2003; 4: 26–29.
- Vlachová I, Vavrková H, Urbánek K, Novotný D, Křupka B, Kettnerová Z, Herzig R. Karotická choroba v rodinách mladých osob po ischemické cévní mozkové příhodě, její význam a vztah k metabolickým rizikovým faktorům. Čes a slov Neurol Neurochir 1998; 61/94: 245–250.
- Vlachová I, Vavrková H, Herzig R, Novotný D, Křupka B, Kettnerová Z, Urbánek K, Budíková M. Výskyt diabetes mellitus II. typu, snížené glukózové tolerance a hyperinzulinémie v rodinách mladých osob po cévní mozkové příhodě. Čes a slov Neurol Neurochir 2001; 64/97: 225–230.