

ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE A CÉVNÍ MOZKOVÉ PŘÍHODY

doc. MUDr. Jan Filipovský, CSc.

II. interní klinika LF a FN, Plzeň

Cévní mozkové příhody jsou typickou komplikací dlouhotrvající hypertenze a léčba vysokého krevního tlaku vede k výraznému snížení jejich výskytu. U nemocných, kteří mají vysoké riziko kardiovaskulárních příhod, se ukazuje jako nejvhodnější kombinací léčba nižšími dávkami moderních metabolicky neutrálních preparátů s dlouhou dobou účinku, především blokátorů vápníku dihydropyridinového typu a ACE inhibitorů. Betablokátory se jeví jako méně účinné především u starších nemocných. U nemocných, kteří již prodělali mozkovou příhodu, snižuje antihypertenzní léčba pravděpodobnost recidivy, a to i u těch, jejichž krevní tlak je podle platné klasifikace považován za normální. Důkazy pro takovou léčbu byly získány především pro kombinaci ACE inhibitoru s diuretikem. V akutní fázi iktu nemáme dosud jednoznačné důkazy pro optimální postup. Radikální snížení krevního tlaku je v každém případě nevhodné. Použití blokátoru receptorů pro angiotenzin II v malé dávce se ukazuje jako bezpečné.

Klíčová slova: cévní mozkové příhody, primární prevence, hypertenze po CMP, léčba akutní CMP.

ARTERIAL HYPERTENSION AND STROKES

Strokes are typical complications of long-lasting hypertension and the treatment of high blood pressure decreases their incidence significantly. In patients with high risk for cardiovascular events, combination therapy with lower doses of metabolically neutral medication, especially dihydropyrimidine type calcium blockers and ACE inhibitors, appears to be the most suitable. Beta-blockers seem to be less effective especially in elderly patients. In patients who already underwent the stroke the antihypertensive therapy lowers the probability of recurrence and it is also in those whose blood pressure is considered normal according to valid classification. The evidence for this treatment was gathered mainly for the combination of ACE inhibitor and a diuretic. We do not have definite evidence for the optimal management of acute stroke. However, radical blood pressure lowering is surely unsuitable. The use of small dose angiotensin II receptors blockers appears to be safe.

Key words: strokes, primary prevention, hypertension after the stroke, management of acute stroke.

Interní Med. 2006; 1: 14–17

Úvod

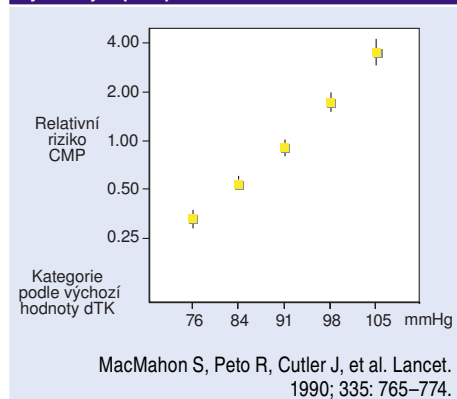
Cévní mozkové příhody (CMP) představují velmi závažný zdravotnický problém: jsou na třetím místě v pořadí nejčastějších příčin smrti po srdečních příhodách a zhoubných nádorech a jejich incidence v industrializovaných zemích se odhaduje na 0,2% dospělé populace za rok. Kromě toho, že CMP často končí fatálně, je neméně závažný fakt, že řada nemocných zůstává trvale postižena: asi 1/3 nemocných zemře do roka po prodělané CMP, 1/3 má trvalé následky a 1/3 se víceméně uzdraví (2). Proto je prevence a léčba CMP nesmírně významná.

Epidemiologická souvislost mezi krevním tlakem a CMP

Je již dlouhou dobu známo, že arteriální hypertenze je zdaleka nejsilnějším rizikovým faktorem pro vznik CMP; svým významem se řadí hned za neovlivnitelné faktory, jako jsou věk, mužské pohlaví a rodinná anamnéza, jak ukazuje souhrnná tabulka 1. Abnormální hladiny krevních tuků zde hrají méně významnou roli, což je rozdílné oproti srdečním příhodám. Vztah krevního tlaku (TK) a výskytu CMP ukázala např. starší práce MacMahona a spoluautorů, kteří zpracovali společně výsledky několika observačních studií – celkem se jednalo o 405 000 jedinců bez akutní kardiovaskulární příhody v anamnéze – a ukázali, že riziko CMP v průběhu 10le-

tého sledování je lineárně závislé na výchozím TK (obrázek 1). Je důležité, že riziko CMP roste kontinuálně již v rozmezí TK, které arbitrárně považujeme za normotenzi, a to od hodnoty TK 115/70 mmHg. Nárůst diastolického TK o 5 mmHg je spojen se zvýšením incidence CMP asi o jednu třetinu. Další práce ukázaly, že vztah CMP se systolickým TK je ještě těsnější a že nejvyšší riziko CMP mají dvě skupiny jedinců: nemocní s izolovanou systolickou hypertenzí a nemocní se systolickodiastolickou hypertenzí. Pomocí 24hodinového monitorování bylo prokázáno, že jedinci s výrazným ranním vzestupem TK mají významně zvýšené riziko iktu: Kario se spolupracovníky sledovali 519 starších hypertoniků po dobu více než tři let. Ti z nich, kteří měli nejvyš-

Obrázek 1. Epidemiologická souvislost mezi hodnotou krevního tlaku a primární incidencí CMP. Výsledky 7 prospektivních observačních studií



ší vzestup TK v průběhu dvou hodin po probuzení oproti TK během noci, měli významně vyšší výskyt CMP během doby sledování.

Význam antihypertenzní léčby v prevenci mozkových příhod

Účinnost antihypertenzní léčby ve smyslu snížení výskytu CMP je dlouho známa, a to především u jedinců, kteří mají nekomplikovanou hypertenzi, tj. u těch, kteří jsou léčeni v rámci primární prevence. Souhrnná data ukazuje obrázek 2. Jsou zde uvedeny výsledky celkem 17 studií, v nichž nemocní s hypertenzí byli randomizováni na aktivní léčbu nebo

Tabulka 1. Rizikové faktory CMP

Prokázané	Méně významné
• Věk • Mužské pohlaví • Rodinná anamnéza CMP • Vysoký krevní tlak • Kouření • Vysoká spotřeba alkoholu • Obezita • Diabetes mellitus • Ateroskleróza karotid • Fibrilace síní • Další srdeční nemoci	• Dyslipidémie • Vysoký přívod soli • Nízká spotřeba zeleniny a ovoce • Malá tělesná aktivita • Hormonální antikoncepce a substituční léčba • Zvýšené hladiny homocysteinu • Systémová zánětlivá onemocnění

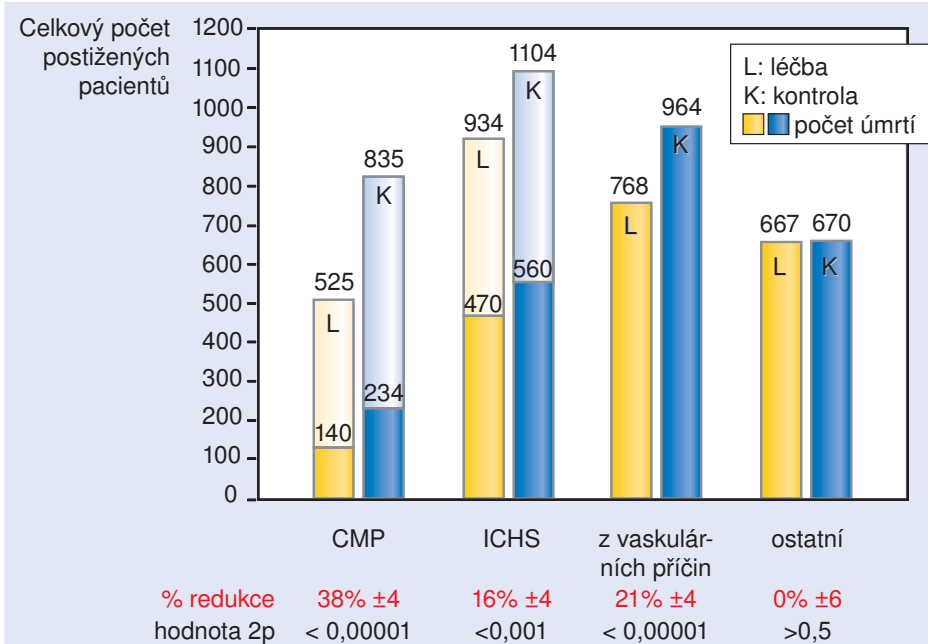
na placebo, případně jen kontrolování bez užívání léků (jedná se o klasická data ze starších studií, v současné době by nebylo etické provádět studie kontrolované placebem). Graf ukazuje, že antihypertenzní léčbou je dosaženo zdaleka největšího poklesu ve výskytu právě mozkových příhod – v průměru o 38% – zatímco pokles koronárních příhod je podstatně menší. Ve většině zahrnutých studií byla doba sledování pětiletá; rozdíl TK mezi intervenovanými a kontrolními skupinami byl zhruba 10–12 mmHg pro systolický a 5–6 mmHg pro diastolický TK. Tento rozdíl se může zdát malý, ale je třeba si uvědomit, že i při podávání placeba dochází k poklesu TK a navíc, pokud by TK byl sledován přesnějšími metodami než měřením v ordinaci, především 24hodinovým monitorováním, je vysoce pravděpodobné, že rozdíl v TK mezi oběma skupinami by byl větší. Je tedy jasné, že farmakologická léčba hypertenze v primární prevenci vede ke snížení výskytu mozkových příhod.

Možnosti účinnější prevence iktů

Nabízí se otázka, zda jsme schopni zabránit většímu počtu příhod než dosud. Podle současných znalostí se zdá, že můžeme být lepší hned v několika aspektech.

1. Snížení TK navozené léčbou není dostatečné (3). Obrázek 3 ukazuje pokles TK v dlouhodobých intervenčních studiích provedených u nemocných s hypertenzí (jedná se především o novější studie, kde byly srovnávány různé léčebné režimy). Lze konstatovat, že ve všech studiích došlo k poklesu diastolického TK pod 90 mmHg, což je v současné době považováno za dostačující, alespoň u hypertoniců bez diabetu a renálních komplikací. Na druhou stranu kontrola systolického TK byla velmi špatná, protože průměrné hodnoty 140 mmHg a méně nebylo dosaženo téměř v žádné ze studií; především ty,

Obrázek 2. Účinek snižování krevního tlaku na primární incidenci CMP, ICHS a úmrtnost z kardiovaskulárních a ostatních příčin. Souhrnné výsledky 17 randomizovaných studií hodnotících antihypertenzní léčbu u 47 653 pacientů



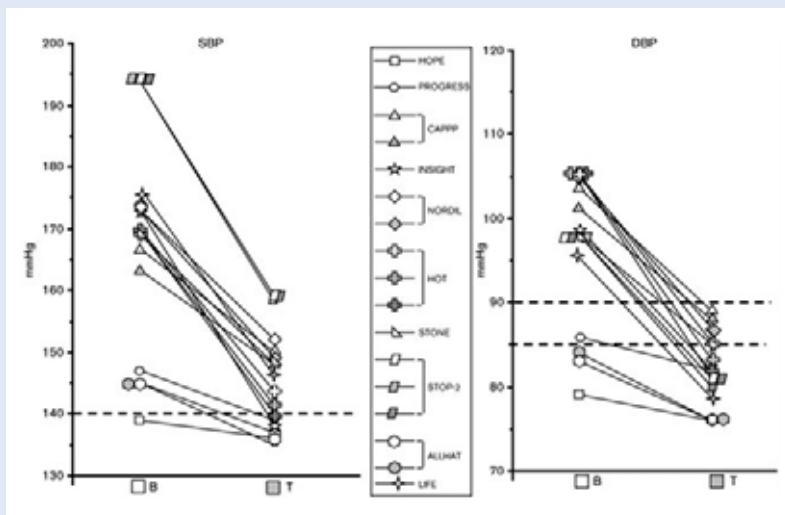
MacMahon S, Rodgers A. J Vasc Med Biol. 1994; 4: 265–271.

kde výchozí TK byl vysoký, byly nejvíce vzdáleny od tohoto terapeutického cíle. Navíc je třeba si uvědomit, že nemocní zařazení do dlouhodobé studie mají mimořádnou péči a lékaři se snaží jejich TK normalizovat tak, jak stanoví protokol. Kontrola hypertenze v běžné praxi je nepochybně horší. Proto dostatečné snížení především systolického TK je jednou z cest úspěšnější primární prevence CMP.

2. Je zapotřebí důsledně léčit hypertenzi v rámci sekundární prevence, tj. po prodělané CMP. To je obtížný úkol, protože řada nemocných s porušenou motorikou a zhoršenými kognitivními funkcemi hůře spolupracuje. Je to však důležité, protože se

odhaduje, že asi 7% nemocných po prodělané CMP nebo transitorní mozkové ischemii má recidivu do jednoho roku. Účinnost této sekundární prevence je prokázána, a to především díky výsledkům studie PROGRESS (4). Tato studie vyšla z několika předpokladů: 1. výskyt CMP je silně závislý na TK, 2. protože však riziko CMP roste s TK kontinuálně, odehraje se velká část případů CMP u nemocných, které arbitrárně považujeme za normotenzní, a proto i u nich je třeba testovat, zda antihypertenzní léčba sníží výskyt CMP, 3. ACE inhibitory jsou skupinou léků, která nesnižuje průtok krve mozkem ani v situaci, kdy systémový TK poklesne v důsledku užívání

Obrázek 3. Pokles krevního tlaku navozený farmakologickou léčbou v dlouhodobých studiích

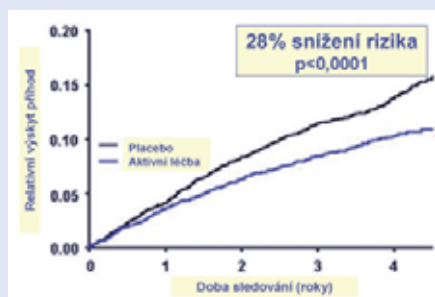


B: baseline – počáteční TK, T: treatment – TK při léčbě

Mancia et al., J Hypertension 2002

antihypertenzní léčby, takže je předpoklad, že mohou být prospěšné i u nemocných, jejichž mozkové cévní řečiště již bylo poškozeno předchozí příhodou. Do studie PROGRESS bylo zařazeno přes 6000 nemocných po prodělané CMP. Byli randomizováni buď na ACE inhibitor perindopril, k němuž podle zvážení lékaře mohlo být přidáno diuretikum indapamid, nebo na placebo. Doba sledování byla čtyři roky. Pokud nemocný užíval nějakou antihypertenzní léčbu, pak testovaná léčba byla podávána navíc ke stávající medikaci. Obrázek 4 ukazuje, že u jedinců na aktivní léčbě se vyskytlo o 28% méně recidiv CMP než v kontrolní skupině. Tento pokles byl zaznamenán jak u nemocných, kteří podle vstupního TK byli klasifikováni jako hypertenzní, tak u těch, kteří měli TK v normálním rozmezí. Pokles rizika byl největší pro hemoragické cévní příhody, což se jeví logické, protože právě tyto příhody jsou nejvíce závislé na TK. Následná analýza dat ukázala, že prevence recidivy CMP byla výrazně účinnější u těch jedinců, kteří užívali kombinaci léčby perindopril + indapamid, oproti jedincům na monoterapii perindoprilem. Tyto zásadní poznatky jsou také obsaženy

Obrázek 4. Výskyt cévních mozkových příhod ve studii PROGRESS



*Aktivní léčba: perindopril 4 mg u všech pacientů ± indapamid 2,5 mg (přidání indapamidu dle rozhodnutí lékaře)

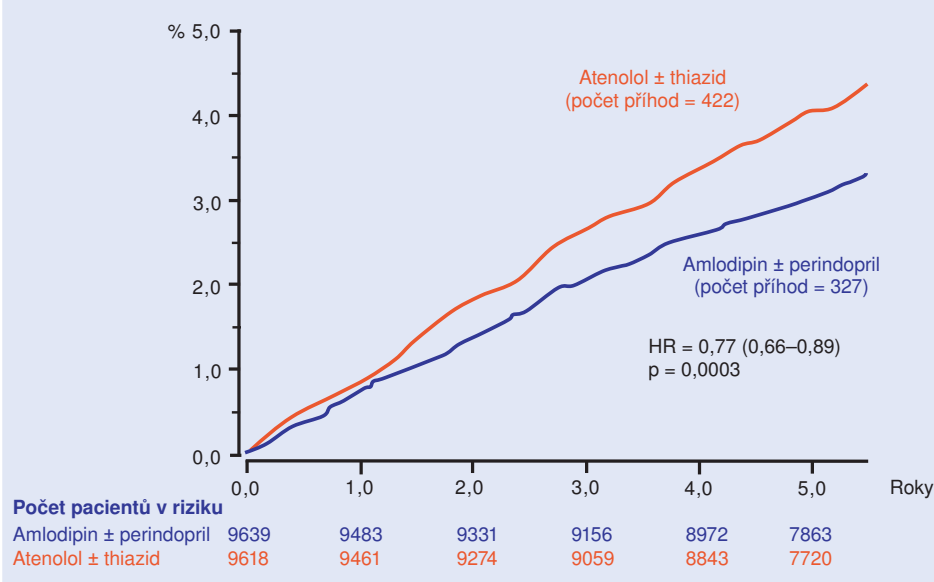
Lancet 2001; 358: 1033–1041

v platných doporučeních pro léčbu arteriální hypertenze: antihypertenzní léčba má být podávána všem nemocným po CMP, kteří ji tolerují a kteří mají TK 130/85 mmHg (při nižších hodnotách neexistuje jednoznačné doporučení, především kvůli obavám z ortostatické hypotenze).

3. Je třeba věnovat pozornost výběru správného antihypertenziva. Stále platí, že na prvním místě je takové snížení TK, aby bylo dosaženo jeho normalizace, která je nejdůležitější v prevenci kardiovaskulárních příhod. Dnes je však jasné, že jednotlivé skupiny preparátů mají své specifické vlastnosti, které mohou být výhodné pro určité nemocné. Staessen et al. provedli metaanalýzu všech studií u hypertenze, kde byly srovnávány jednotlivé skupiny léků. Ukázalo se, že v prevenci mozkových příhod jsou neúčinnější blokátory vápníku, které snižují výskyt CMP asi o 10% více než klasická antihypertenziva (diuretika a betablokátory). Tento prospěšný účinek

kalciových antagonistů je však vyvážen vyšším rizikem srdečního selhání, kterému je naopak lépe předcházeno klasickou léčbou. Z tohoto pohledu tedy nemáme žádný důkaz pro jednoznačnou preferenci jedné skupiny léků. Je však jasné, že kombináční léčba preparáty z různých skupin antihypertenziv má své výhody: dosáhneme jí snáze normalizace TK a příznivé účinky jednotlivých léků se mohou doplňovat. Nejnovější studií, která přinesla významné výsledky ohledně kombináční léčby, je ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiovascular Outcomes Trial). Hlavním úkolem bylo srovnat klasickou kombinaci betablokátor + diuretikum s kombinací blokátor vápníku + ACE inhibitor (1). Do studie bylo zařazeno přes 19 000 hypertenzíků s vysokým rizikem kardiovaskulárních příhod – kromě vysokého TK měli ještě nejméně tři další rizikové faktory – a byli randomizováni buď na léčbu atenololem, event. thiazidovým diuretikem, nebo na léčbu amlodipinem, event. perindoprilem, přičemž monoterapií bylo dlouhodobě léčeno jen asi 14% nemocných. Proto nám výsledky dávají informaci především o účinnosti kombináční léčby dvěma látkami. Studie byla předčasně zastavena pro zjištění, že kombinace novějšími látkami vedla k významnému snížení kardiovaskulární úmrtnosti oproti referenční skupině. Významný rozdíl mezi oběma skupinami byl zjištěn také při vyhodnocení výskytu cerebrovaskulárních příhod (obrázek 5), kdy léčba novějšími látkami měla riziko o 23% nižší. Menší účinnost klasické kombinace se dává za vinu především betablokátoru: atenolol se ukázal jako méně účinný než jiná antihypertenziva již ve starších studiích, a to zvláště u hypertenze ve vyšším věku. Z uvedených skutečností vyplývá, že novější antihypertenziva, a to nejlépe v kombinaci, jsou nejlepší volbou u nemocných s vysokým kardiovaskulárním rizikem.

Obrázek 5. Výskyt fatálních a nefatálních cerebrovaskulárních příhod ve studii ASCOT



Krevní tlak v akutní fázi cévní mozkové příhody

V této oblasti máme daleko méně dat a současná doporučení jsou výsledkem empirického přístupu a neopírají se o důkazy. U CMP ischemického původu se doporučuje snižovat TK v akutní fázi, pokud jeho hodnota přesáhne hranici 220/120 mmHg, u hemoragické příhody při TK nad 180/105 mmHg (pro správný léčebný postup je však nejdůležitější zjistit přesnější příčinu CMP, tj. především vyloučit mozkové krvácení, kdy dochází k výraznému vzestupu TK). Pokud je TK nižší než uvedené hranice, je třeba postupovat individuálně. Prudké snížení TK zvláště u nemocného, který je dlouhodobě adaptován na vysoký TK, může vést k mozkové hypoperfuzi a zhoršení stavu. Bylo provedeno jen málo randomizovaných studií testujících léčbu u akutních nemocných. Patrně nejstarší je studie BEST, kde bylo zkoušeno perorální podání betablokátoru. Výsledky byly zklamáním, protože se ukázalo, že léčba atenololem (nebo propranololem), podaným během prvních 48 hodin, významně zhoršila prognózu oproti placebo u skupiny 302 nemocných s akutní CMP. V jiné studii byl testován blokátor vápníku nimodipin podaný intravenózně, opět oproti placebo. I zde byl však zkoušený lék horší než placebo, navíc se ukázalo, že čím větší byla dávka nimodipinu

a čím nižší byl dosažený TK, tím horší byla prognóza. Jedinou poměrně úspěšnou terapeutickou prací byla studie ACCESS (Acute Candesartan Cilxetil Evaluation in Stroke Survivors). Nemocní byli randomizováni na léčbu candesartanem v malé dávce nebo na placebo v akutní fázi iktu (5). Tato léčba byla podávána po dobu sedmi dnů, poté byli nemocní obou skupin léčeni candesartanem. Skupina, která měla candesartan již v akutní fázi iktu, měla významně nižší mortalitu a menší počet všech kardiovaskulárních příhod po dobu 12 měsíců od CMP. I když tato studie byla provedena u menší skupiny nemocných (celkem 339 jedinců) a její výsledky je třeba ověřit v dalších sledováních, je významné, že candesartan nezhoršil prognózu jako předchozí zkoušené léky, a lze jej tedy přinejmenším považovat za bezpečný lék u akutní ischemické mozkové příhody.

Závěrem lze konstatovat, že antihypertenzní léčba představuje pilíř primární i sekundární prevence cévních mozkových příhod. Tato léčba je sice často ekonomicky nákladná, ale je opřena o nezvratné důkazy poskytnuté dlouhodobými studiemi. Naproti tomu pádné argumenty pro užití preparátů typu noretropik, reologik a vazodilatancií většinou chybějí, a proto bychom neměli plýtvat prostředky při jejich ordinování, aby nemocným mohla být poskytnuta léčba, která jim nepochybně prospívá.

doc. MUDr. Jan Filipovský, CSc.
II. interní klinika LF a FN
Edvarda Beneše 13, 130 00 Plzeň
e-mail: filipovsky@fnplzen.cz

Literatura

1. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet* 2005; 366: 895–906.
2. Chalmers J, Beilin L, Mancia G, et al. International Society of Hypertension: statements on blood pressure and stroke. *J Hypertension* 2003; 21: 649–650.
3. Mancia G, Grassi G. Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials. *J Hypertension* 2002; 20: 1461–1464.
4. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *The Lancet* 2001; 358: 1033–1041.
5. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, et al. The ACCESS Study. Evaluation of Acute Candesartan Cilxetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003; 34: 1699–1703.