

Dopady nekontrolované hypertenze na CNS

Aleš Tomek

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Mozek je cílovým orgánem hypertenze. Kromě akutního poškození v podobě hypertenzní encefalopatie, ischemické CMP a intracerebrálního krvácení navozuje hypertenze chronické změny v mozkové tkáni, které se v průběhu let projeví poruchou mozkových funkcí včetně kognitivního deficitu. Hypertenze je také rizikovým faktorem progresu kognitivní poruchy do zjevné demence. Platí přitom, že čím dříve v životě se hypertenze objeví, tím je jedinec vystaven většímu riziku vzniku demence ve stáří. Patofyziologickým mechanismem tohoto efektu hypertenze je mikrovaskulární poškození navozující změny mozkové tkáně a atrofii mozku. Příznivým faktem ale je, že léčba antihypertenzivy prokazatelně riziko vzniku demence u osob s hypertenzí snižuje. Výraznější preventivní účinek byl zjištěn u intenzivní kompenzace krevního tlaku a u inhibitorů systému RAAS. Hypertenzi je tedy třeba kompenzovat již od jejího vzniku, a to i u mladších pacientů.

Klíčová slova: hypertenze, hypertenzní poškození mozku, hypertenzní mikroangiopatie, demence, kognitivní deficit, anti-hypertenziva.

The impact of uncontrolled hypertension on the CNS

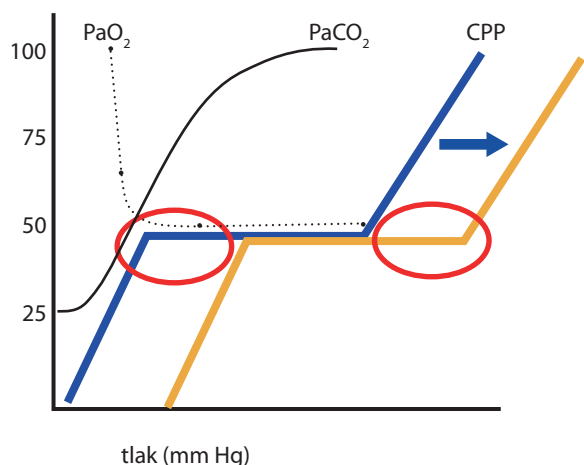
The brain is a target of organ damage due to hypertension. In addition to acute damage in the form of hypertensive encephalopathy, ischaemic stroke, and intracerebral haemorrhage, hypertension causes chronic changes in the brain tissue that, over the course of years, will be manifested by impaired brain functions including cognitive deficit. Hypertension is also a risk factor for progression of cognitive disorder to overt dementia. It is commonly accepted that the earlier in life hypertension occurs, the greater the risk of developing dementia in old age. The pathophysiological mechanism underlying this effect of hypertension is microvascular damage which causes changes in the brain tissue and brain atrophy. A favourable fact is that the treatment with antihypertensive drugs demonstrably reduces the risk of developing dementia in individuals with hypertension. A more profound preventive effect was found in intensive blood pressure control and in RAAS system inhibitors. Therefore, hypertension has to be controlled since its onset, even in younger patients.

Key words: hypertension, hypertensive brain damage, hypertensive microangiopathy, dementia, cognitive deficit, antihypertensive drugs.

Akutní a chronické poškození mozku navozené hypertenzí

Jedním z cílových orgánů hypertenze je mozek. Jeho poškození je na rozdíl od ostatních cílových orgánů vždy ireverzibilní. Hypertenze je z hlediska CNS důležitá v první řadě z důvodu rizika cévních mozkových příhod (CMP) nebo tranzitní ischemické ataky (TIA). Je známo, že užívání antihypertenziv prokazatelně snižuje riziko recidivy CMP. Podle současných standardů je u osob po prodělané ischemické CMP nebo TIA doporučeno snížení krevního tlaku (TK) a dosažení cílových hodnot < 130/80 mm Hg (1).

Hypertenze ale poškozuje mozek ještě jiným způsobem – má nepříznivý vliv na mozkové funkce včetně kognitivní výkonnosti ve vyšším věku. Mozek je energeticky nejnáročnější orgán v lidském těle (spotřebuje cca 20 % veškeré energie organismu) a potřebuje si udržet dostatečné krevní zásobení. Proto mozková perfuze podléhá autoregulaci. Pásmo středního arteriálního tlaku (SAT), kdy je mozek schopen udržet si konstantní perfuzi, je ohraničeno hodnotami 50 a 160 mm Hg (Obr. 1) (2, 12). Při nižším SAT hrozí hypoperfuze, ischemická nekróza a apoptóza, při vyšším SAT průtok v mozkových tepnách rapidně stoupá, dochází k poruše hematoencefalické bariéry,

Obr. 1. Vliv hypertenze na autoregulaci mozkové perfuze (2)

rozvoji mozkového edému a event. krvácení. Rozvíjejí se symptomy hypertenzní encefalopatie – zrakové obtíže, poruchy vědomí, somnolence, zmatenost.

Dlouhodobé působení zvýšeného TK u pacientů s hypertenzí je spojeno se zvýšeným napětím cévní stěny, kdy dochází ke změnám dobře popsaných molekulárních mechanismů a snižuje se mikrovaskulární reaktivita. To znamená, že klesá schopnost mozku udržet perfuzi za daného krevního tlaku (3). Jde o tzv. posun křivky kompenzačních mechanismů doprava. Mozek pacienta s hypertenzí sice dobře zvládá vyšší hodnoty TK, ale zároveň mu pak hrozí poškození při nižším normálním TK. Postupná přestavba cévní stěny v důsledku dlouhodobého působení vysokého TK je navíc podkladem hypertenzní mikroangiopatie provázené zvýšeným rizikem ruptury cévní stěny a mozkového krvácení při náhlé elevaci TK. Důsledkem hypertenzní mikroangiopatie jsou také chronické změny mozkové tkáně v podobě leukoaraiózy a mikrokrvácení. Změny jsou patrné na MR i u jedinců bez jakýchkoliv

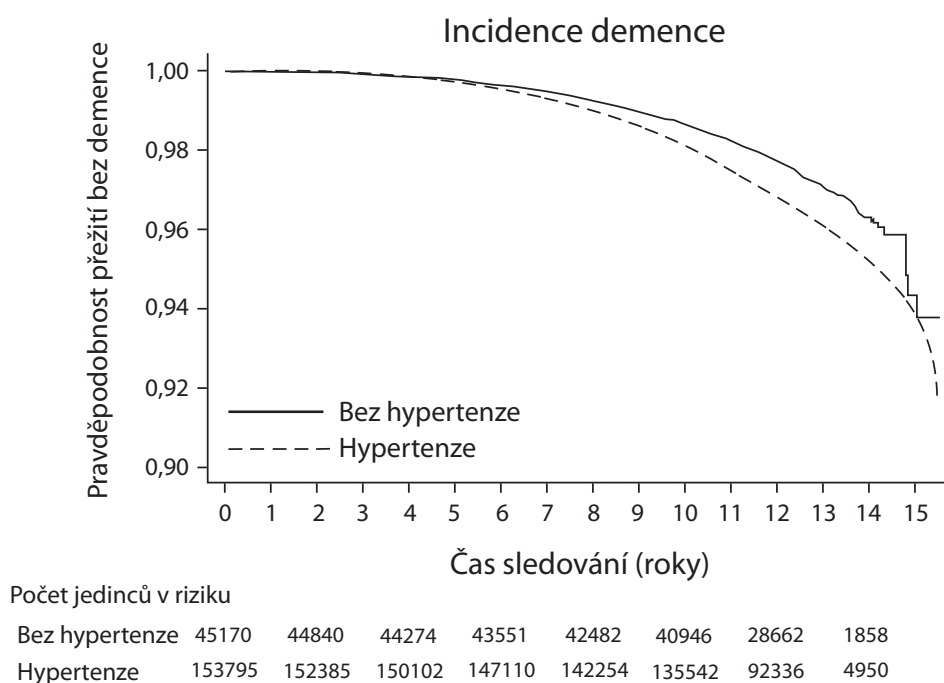
klinických příznaků. Rozvíjejí se pomalu, ale postupně vedou k deficitu mozkových funkcí ve všech doménách. Patří mezi ně kognitivní deficit až demence, motorické poruchy včetně parkinsonismu, senzitivní i senzorické deficity. Jde o chronické změny provázející hypertenzi, které pacientům hrozí stejně jako akutní dekompenzace zahrnující hypertenzní encefalopatii, ischemickou CMP a intracerebrální hemoragie.

Z chronických změn je dobře doložen vliv hypertenze na pokles kognitivních funkcí. Ve studii zahrnující 198 965 jedinců starších 60 let vyvinulo demenci během 15 let sledování 6270 osob. Přítomnost hypertenze zvyšovala toto riziko statisticky významně o 19 % (HR = 1,19, 95% CI 1,11–1,27) (Obr. 2) (4).

Při rozvoji demence se uplatňuje i faktor času. Podle dat ze studie CARDIA zahrnující 2946 osob průměrného věku 55 let bylo po zohlednění věku, pohlaví, rasy, vzdělání, přítomnosti diabetu, BMI, kouření, konzumace alkoholu, sedavého životního stylu, užívání antihypertenziv a systolického TK (STK) zjištěno snížení výkonu v kognitivních testech v závislosti na věku nástupu hypertenze. Pokles kognitivních funkcí byl nejvyšší při vzniku hypertenze před 35. rokem věku (5). Toto zjištění podporuje i analýza dat z UK Biobank, která ukázala, že hypertenze v mladším až středním věku (do 54 let) urychluje atrofii mozku (Obr. 3) (6). Opět, čím byl nástup hypertenze časnější, tím byl dopad na atrofii mozkové tkáně větší. Souvislost s nálezem na MR mozku má také trajektorie průběhu TK od mládí do dospělosti (7).

Vliv hypertenze na progresi kognitivního deficitu do stadia demence

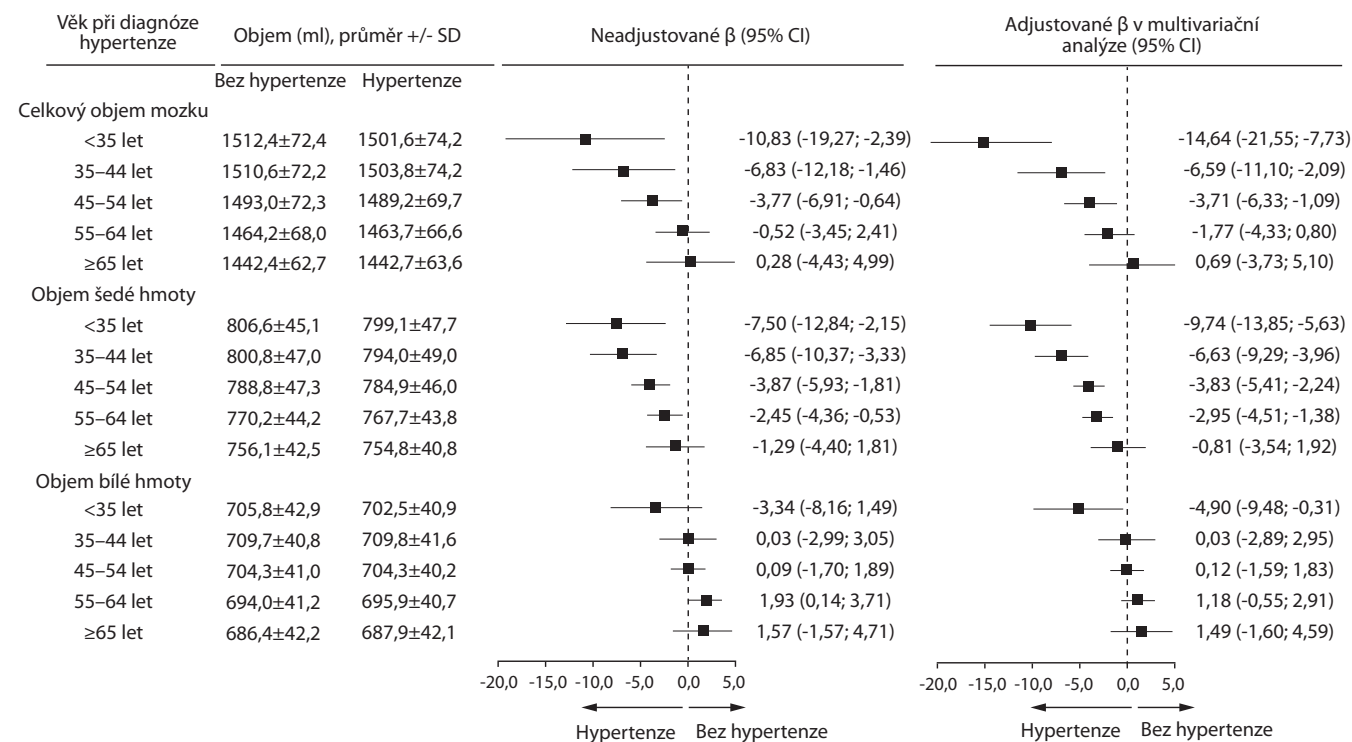
Hypertenze také akceleruje již přítomnou Alzheimerovu chorobu a jiná degenerativní onemocnění mozku. Cestou mikrovaskulárního poškození a snížené lymfatické clearance zvyšuje perivaskulární akumulaci amyloidu v mozku a k tvorbě amyloidových plátů přispívá

Obr. 2. Hypertenze zvyšuje riziko vzniku demence (4)

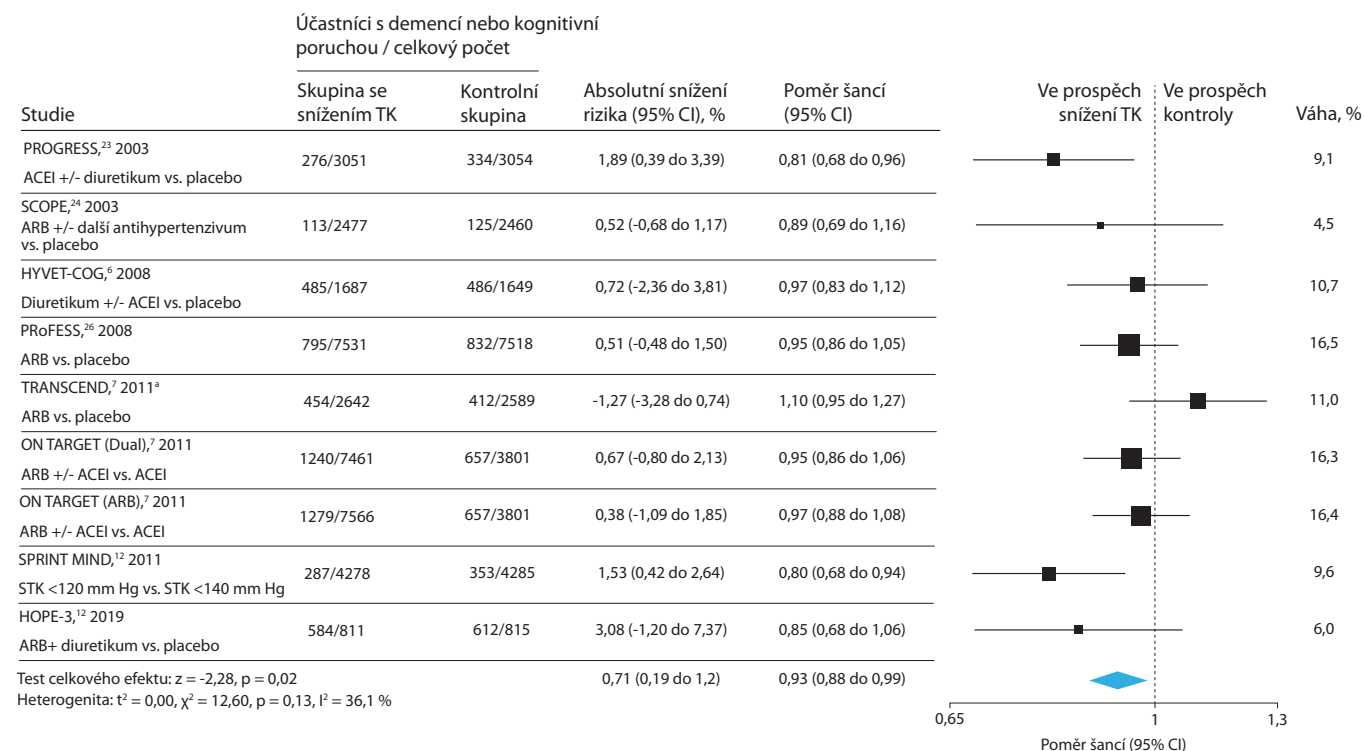
také porucha hematoencefalické bariéry navozená hypertenzí (3). Na rozvoji Alzheimerovy choroby se kromě degenerativních změn podílí i vaskulární složka. Vývoj Alzheimerovy choroby zahrnuje preklinickou fázi, kdy lze vysledovat pouze pozitivitu biomarkerů, poté se rozvíjí subjektivní porucha kognice a asi 1–2 % těchto pacientů za rok přejdou do stadia mírné kognitivní poruchy. Z těchto jedinců se každý rok u 15 % rozvine demence (8). Popsaná progresse je ovlivněna řadou faktorů.

Dnes se k její predikci používá polygenní rizikové skóre (PRS) (9). Bylo doloženo, že přítomnost hypertenze zvyšuje riziko rozvoje demence v každé z kategorií PRS, tj. u jedinců s nízkým, středním i vysokým rizikem. Hypertenzí navozené mikrovaskulární poškození neakceleruje jen Alzheimerovu chorobu, ale všechny degenerativní demence včetně vaskulární demence, demence s Lewyho tělísky, Parkinsonovy choroby a frontotemporální demence (8).

Obr. 3. Hypertenze v mládí urychluje atrofii mozku (6)



Obr. 4. Příznivý vliv antihypertenzní léčby na riziko vzniku demence (10)



Příznivý vliv antihypertenzní léčby na riziko vzniku demence

Metaanalýza 14 randomizovaných kontrolovaných studií s antihypertenzivy zahrnující celkem 96 158 pacientů s hypertenzí bez demence a kognitivního deficitu s délkou sledování 49 měsíců ukázala, že užívání antihypertenzní medikace významně snižuje riziko vzniku demence, a to o 7 % (OR = 0,93 95% CI 0,88–0,99) (Obr. 4) (10). Navíc bylo doloženo, že intenzivní kompenzace TK má větší přínos než standardní korekce. Studie s 449 pacienty sledovanými 3,5 roku, kteří byli randomizováni k intenzivní (STK <120 mm Hg) nebo standardní antihypertenzní léčbě (STK <140 mm Hg), ukázala pomalejší progresi změn bílé hmoty na MR při intenzivní kompenzaci (11).

LITERATURA

1. Dawson J, Béjot Y, Christensen LM, et al. European Stroke Organisation (ESO) guideline on pharmacological interventions for long-term secondary prevention after ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Eur Stroke J.* 2022;7(3):I-XLI.
2. Tomek A, et al. Neurointenzivní péče 3. vydání. Praha: Mladá fronta 2018, 608 s.
3. Ungvari Z, Toth P, Tarantini S, et al. Hypertension-induced cognitive impairment: from pathophysiology to public health. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17(10):639-654.
4. Littlejohns TJ, Collister JA, Liu X, et al. Hypertension, a dementia polygenic risk score, APOE genotype, and incident dementia. *Alzheimers Dement.* 2022 Apr 19.
5. Suvila K, Lima JAC, Yano Y, Tan ZS, Cheng S, Niiranen TJ. Early-but Not Late-Onset Hypertension Is Related to Midlife Cognitive Function. *Hypertension.* 2021;77(3):972-979.
6. Shang X, Hill E, Zhu Z, et al. The Association of Age at Diagnosis of Hypertension With Brain Structure and Incident Dementia in the UK Biobank. *Hypertension.* 2021;78(5):1463-1474.
7. Hu YH, Halstead MR, Bryan RN, Schreiner PJ, Jacobs DR Jr, Sidney S, Lewis CE, Launer LJ. Association of Early Adulthood 25-Year Blood Pressure Trajectories With Cerebral Lesions and Brain Structure in Midlife. *JAMA Netw Open.* 2022;5(3):e221175.

Závěr

Hypertenze má vliv na přestavbu struktury a zhoršení funkce mozku. Tyto změny jsou nevratné a začínají se rozvíjet již se začátkem onemocnění. Vznik hypertenze v mládí je z tohoto pohledu rizikovější než její vznik v pozdním věku, protože se zde uplatňuje časový faktor nepříznivého působení vysokého tlaku krve. Mikrovaskulární poškození mozku je stejně jako hypertenze zpočátku dlouho asymptomatické, později ale vede ke kognitivnímu, motorickému, senzitivnímu i senzorickému deficitu. Bylo doloženo, že intenzivní léčba hypertenze s cílovou hodnotou STK <120 mm Hg a zejména podávání ACEI může rozvoj těchto změn zastavit nebo zmírnit. Proto nelze opomíjet dostatečnou kompenzaci krevního tlaku již u mladších hypertoniků, a významně tak u nich přispět k prevenci mikrovaskulárního poškození mozku a následného rozvoje kognitivního deficitu a demence.

8. Hort J, Rusina R. Paměť a její poruchy. Praha: Maxdorf, 2007, 422 s.
9. Leonenko G, Sims R, Shoaib M, et al; GERAD consortium, Hardy J, Escott-Price V. Polygenic risk and hazard scores for Alzheimer's disease prediction. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019; 6(3): 456-465.
10. Hughes D, Judge C, Murphy R, et al. Association of Blood Pressure Lowering With Incident Dementia or Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2020; 323(19):1934-1944.
11. SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group, Nasrallah IM, Pajewski NM, Auchus AP, et al. Association of Intensive vs Standard Blood Pressure Control With Cerebral White Matter Lesions. *JAMA.* 2019;322(6):524-534.
12. Miller R. Anesthesia for neurosurgery. In: Firestone L, Lebowitz P, Cook C, eds. *Clinical Anesthesia Procedures of Massachusetts General Hospital.* 3rd ed. Boston: Little Brown; 1988.