Význam antihypertenzní léčby u subklinického poškození mozku

M. Souček, I. Řiháček, P. Fráňa, M. Plachý

II. interní klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny v Brně, přednosta prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Souhrn: Zhoršení kognitivních funkcí a vysoký krevní tlak jsou stavy často se vyskytující u starší populace. Poškození mikrocirkulace mozku úzce souvisí se změnami na velkých cévách. Vysoký krevní tlak a zvýšená cévní tuhost mohou vést k ovlivnění a poškození mikrocirkulace mozku a následnému zhoršení kognitivních funkcí a demence. Uvádíme možnost časné diagnózy subklinických poškození mozku pomocí magnetické rezonance a jejich preventivní ovlivnění antihypertenzní léčbou.

Klíčová slova: hypertenze – kognitivní funkce – demence – mikrocirkulace mozku – prevence subklinického poškození mozku

The importance of antihypertensive therapy in subclinical brain damage

Summary: Older patients are often affected by impaired cognitive function and high blood pressure. Damage to microcirculation of the brain is closely related to changes in large vessels. High blood pressure and vascular stiffness might lead to a damage in microcirculation of the brain and, consequently, to worsening of the patient's cognitive function and dementia. We discuss early diagnosis of subclinical brain damage using magnetic resonance and its preventive management with antihypertensive therapy.

Key words: hypertension – cognitive function – dementia – brain microcirculation – prevention of subclinical brain damage

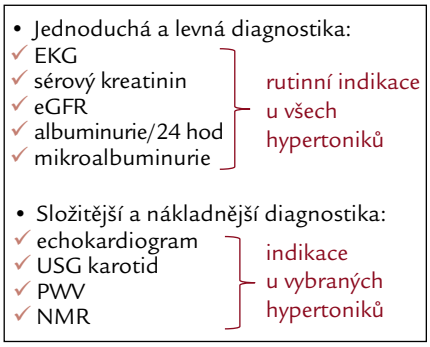
Úvod

Vysoký krevní tlak, zhoršení kognitivních funkcí a demence jsou stavy, které se často vyskytují u starších pacientů. Populace stárne – v roce 2000 bylo na světě 600 milionů lidí nad 60 roků věku a v roce 2025 se předpokládá zdvojnásobení tohoto počtu. Jedinci nad 80 roků tvoří nejrychleji rostoucí skupinu v západních zemích. S tím souvisí výrazný vzestup pacientů se zhoršením kognitivních funkcí a demencí, a v důsledku toho vzniká sociální problém vzhledem k jejich ztrátě soběstačnosti. Demenci má asi 7 % pacientů nad 65 roků a 30 % nad 80 roků a předpokládá se zdvojnásobení během dalších 30 let [1,2]. Vzhledem k vysoké prevalenci hypertenze a demence u starších pacientů se mezi nimi hledá souvislost – tedy zda jde o proces stárnutí nebo vzájemného ovlivnění a zda může léčba hypertenze přinést pacientům prospěch. Odpověď na tuto otázku je třeba hledat v patofyziologické souvislosti mezi velkými a malými cévami; zdokonalit diagnostiku, a to především časných fází poškození mozkové tkáně.

Doporučení ESH/ESC z roku 2007 reaguje na tuto situaci a nově do něj byla zařazena subklinická orgánová poškození vysokým krevním tlakem. Snahou bylo diagnostikovat asymptomatická, počáteční stadia orgánových poškození. Některá subklinická orgánová poškození můžeme zjistit jednoduše a levně – tam patří např. elektrokardiogram, sérová hladina kreatininu, odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR), bílkovina v moči za 24 hod, mikroalbuminurie či proteinurie. Mohou být prováděny v běžné klinické praxi u všech hypertoniků. Na druhé straně máme ale metody, které vyžadují mnohem složitější či dražší vybavení (echokardiogram, sonografie karotid, zhodnocení rychlosti pulzové vlny a u mozkového poškození je využívána magnetická rezonance) (obr. 1) [3] .

Stárnutí cév a poškození mikrocirkulace

Subklinické poškození mozku je prezentováno poškozením mikrocirkulace, na kterém se podílí vaskulární rizikové faktory, které mohou vést ke zhoršení kognitivních funkcí a demenci. Hypertenze má vysokou prevalenci u starších pacientů a představuje hlavní kardiovaskulární rizikový faktor [4]. Bylo prokázáno, že především systolický krevní tlak je rizikovější než diastolický, a to především u pacientů nad 50 roků. Zvýšený systolický krevní tlak vede ke zvýšení tuhosti velkých cév. Zvýšená tuhost cév je nezávislý rizikový faktor cévních příhod a mortality [5]. Tím se výzkumný zájem posunul od mikrovaskulárního poškození mozku i k velkým cévám a jejich vzájemnému ovlivnění.



Obr. 1. Včasná detekce subklinických orgánových poškození.

U pacientů s poklesem kognitivních funkcí byla zjištěna vyšší tuhost aorty a remodelace malých arterií, což bylo dáváno do souvislosti se stárnutím cév a nepříznivým vlivem hypertenze. Vzájemný vztah mezi tloušťkou intima-media (IMT) karotid a kognitivními funkcemi byl sledován v několika průřezových a longitudinálních studiích. Studie se velmi liší ve sledované populaci, definici IMT karotid i v neuropsychologickém testu použitém k hodnocení kognitivních funkcí. I přes tyto rozdíly byla ve všech studiích pozorována významná nepřímá závislost mezi IMT karotid a kognitivními funkcemi. Jinými slovy, čím tlustší je stěna karotid, tím horší jsou kognitivní funkce [6].

Ve skupině osob se zhoršením kognitivních funkcí, včetně osob s demencí, byla zjištěna vyšší rychlost šíření pulzní vlny (PWV) mezi karotidou a femorální tepnou, která je považována za standardní metodu stanovení tuhosti arterií [7]. Ztluštění stěny karotid, které je důsledkem vlivu aterosklerózy a vyšší zátěže dané hypertenzí, souvisí s několika kardiovaskulárními rizikovými faktory včetně metabolických, zánětlivých a stravovacích faktorů, které mají rovněž souvislost s poklesem kognitivních funkcí.

Patofyziologické poznámky

Se stárnutím dochází ke zvýšené tuhosti velkých cév, což vede ke zvýšení systolického krevního tlaku a pulzního tlaku. Na základě toho může dojít ke zhoršení mikrocirkulace v mozku v důsledku hypertrofie a remodelace drobných cév, což má za následek zvýšenou rezistenci k průtoku krve [6]. Recentní studie prokázaly těsný vztah mezi pulzním tlakem a zvýšenou tuhostí velkých cév a zhoršením mikrocirkulace [7]. Tento mechanizmus nebyl zcela jasně potvrzen. O'Rourke a Safar předpokládají rozdíl v impedanci mozku a ledvin a jiných cévních řečišť, protože jsou prokrvovány kontinuálně a pasivně během systoly a diastoly, a upozorňují na to, že jejich vaskulární rezistence je velmi nízká. Tím může vysoký pulzní tlak a průtok vést k poškození mikrocirkulace a zhoršení kognitivních funkcí [8,9]. Další hypotézou je, že v důsledku vysokého pulzního tlaku dochází k obranné remodelaci cévní stěny malých cév zmenšením jejich průměru [10,11]. Patofyziologický vztah mezi systémovým poškozením arterií a poklesem kognitivních funkcí cévní etiologie lze analyzovat u každého typu arteriálního poškození, ovšem příčinnou souvislost lze stanovit jen obtížně.

K diagnostice poškození mikrocirkulace mozku využíváme:

- neuropsychologická vyšetření,
- magnetickou rezonanci (NMR),
- vliv farmakologické léčby.

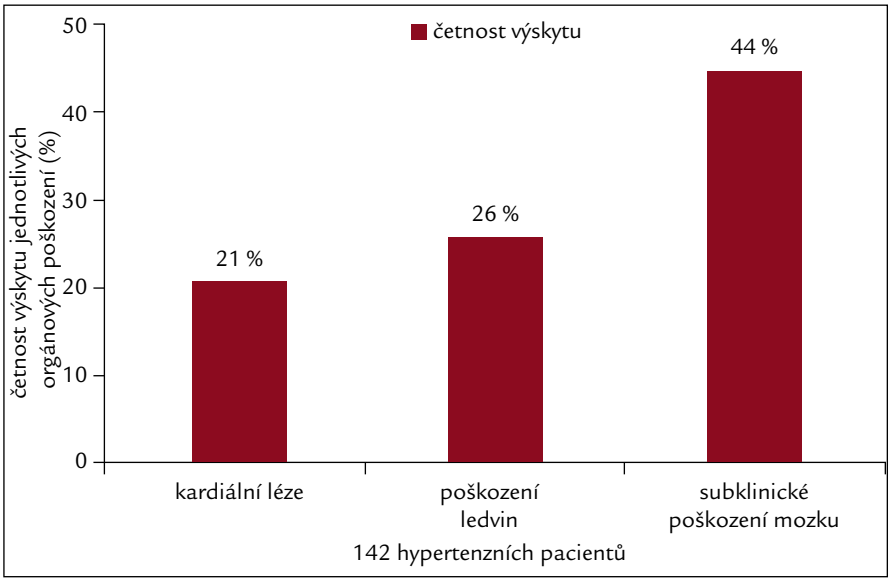
V klinické praxi se u pacientů s kognitivními poruchami používá běžně CT nebo NMR. Mezi nejčastější typy mozkových poškození patří hyperdenzity bílé hmoty (HBH), kterou můžeme s různým stupněm závažnosti najít téměř u všech starších pacientů s hypertenzí [12]. Ale můžeme zachytit i němé infarkty, jejichž četnost kolísá v jednotlivých studiích mezi 10 a 30 % [13]. Dalším typem mozkového poškození, který byl popsán nedávno, jsou mozkové mikrohemoragie, které lze najít asi u 5 % jedinců. Stejně jako HBH a němé infarkty se mikrohemoragie vyskytují častěji u osob s hypertenzí. Hypertenze je hlavním rizikovým faktorem subklinického poškození mozku. Několik studií prokázalo, že nedostatečně léčená hypertenze souvisí s větším výskytem a rozsahem HBH. Svoji roli hraje nejspíš i závažnost hypertenze – čím vyšší krevní tlak, tím závažnější HBH [14,15].

Další studie popisují významný pozitivní vztah mezi tuhostí arterií a rozsahem nebo lokalizací HBH. Jsou i další možnosti vztahu mezi cévními změnami a kognitivními funkcemi, jako je remodelace malých tepen odebraných z podkoží či zúžení tepen sítnice zjištěné neinvazivním vyšetřením pomocí endoskopie nebo laserové průtokometrie, které korelují se zvýšenou tuhostí arterií a postižením malých cév mozku.

Nukleární magnetická rezonance a subklinická mozková poškození

Původně byly mozkové léze na NMR považovány za benigní a byly přisuzovány pouze stárnutí. V posledních 15 letech prokázalo několik studií zahrnujících velký počet osob s NMR vyšetřením mozku, že tyto léze nejsou tak němé a souvisejí s mírným poklesem kognitivních a motorických funkcí. Nedávno ale bylo zjištěno, že jsou spojeny i se zjevným kognitivním zhoršením nebo demencí [16,17] a depresí [18].

Malé, klinicky němé infarkty mozku představují zřejmě minimálně stejně



Obr. 2. Výskyt typů orgánových poškození. Podle [23].

významné riziko pro následný vznik demence jako klinicky zjevné cévní mozkové příhody. Ve většině případů není demence způsobena pouze cévními příčinami, ale také již existujícími degenerativními změnami, které jsou u starších pacientů velmi časté [19]. Vaskulární postižení může někdy u pacienta demaskovat probíhající Alzheimerovu chorobu. Vzájemné působení degenerativních faktorů a CMP jako rizikových faktorů demence ukázala studie Nun [20]. Tato studie na základě pitevních nálezů zjistila, že přítomnost malých lakunárních infarktů u osob splňujících kritéria Alzheimerovy choroby zvyšuje riziko klinické demence 20krát. Několik studií popsalo přítomnost HBH nebo němých infarktů jako prediktor výskytu CMP u obecné populace a recidiv CMP u pacientů po prodělané transientní ischemické atace nebo CMP. Velká studie 3C u starších osob, v rámci které se provedla NMR mozku u 1 924 účastníků ve věku nad 65 let, prokázala, že osoby v nejvyšším kvartilu výskytu HBH měly během dalšího sledování více než 5krát větší riziko CMP než jedinci s výskytem HBH pod střední hodnotu [21]. Zajímavé je, že u nich nebylo zjištěno zvýšené riziko jiných cévních příhod, což znamená, že HBH byly specifickým prediktorem rizika CMP.

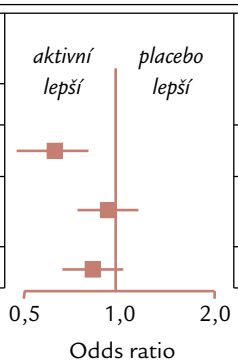
Studie provedená na 142 hypertonicích bez zjevného kardiovaskulárního postižení využila NMR a ukázala, že subklinické cerebrovaskulární léze jsou mnohem častější (44 %) než kardiální léze (21 %) či poškození ledvin (26 %) a často se vyskytují izolovaně. Tyto léze se stále více dávají do souvislosti s poruchou kognitivních funkcí, což kvůli stárnutí populace představuje narůstající problém (obr. 2) [22,23].

Vliv antihypertenzní léčby na prevenci subklinického mozkového poškození

Vzhledem k tomu, že se hypertenze jeví jako hlavní ovlivnitelný rizikový faktor, zdá se logické ověřit nejprve hypotézu, že antihypertenzní léčba může ovlivnit vývoj neurologických poruch. Touto otázkou se zabývala klinická studie PROGRESS MRI [19], což je podstudie studie PROGRESS. Do této podstudie bylo zahrnuto 192 pacientů (průměrný věk 60 let), z nichž 89 bylo v rameni s aktivní léčbou a dalších 103 pacientů bylo v placebovém rameni. Každý účastník podstoupil na začátku studie vstupní NMR vyšetření mozku a druhé NMR vyšetření po průměrné době sledování 36 měsíců. Byly využity metody umožňující vytvořit co možná nejvíce srovnatelné snímky. Ty potom mohl podrobně zhodnotit nezávislý odborník, který neznal klinické údaje ani pořadí vyšetření a zaznamenal a změřil každou novou lézi. Výsledky vstupních snímků analyzoval neurolog a zjistil přítomnost středně závažných HBH u 13 % a těžkých HBH u 19 % pacientů. V době druhého NMR snímku klesl sTK průměrně o 11,2 mm Hg a dTK o 4,3 mm Hg. Obecné riziko nových HBH bylo o 43 % nižší v terapeutickém rameni než v placebovém rameni, i když tento rozdíl nebyl statisticky významný (p = 0,10). Objem nových HBH v terapeutickém rameni byl pouze pětinový v porovnání s objemem HBH v rameni s placebem (0,4 cm^3 vs 2 cm^3, p = 0,047). Největší rozdíl byl zjištěn ve skupině pacientů se závažným HBH na prvním NMR snímku. V této skupině nebyly u pacientů zařazených do terapeutického ramene pozorovány žádné nové léze, zatímco v placebové skupině se objem HBH zvýšil o 7,6 cm^3 (p = 0,001). Tato skupina vykázala také největší progresi HBH během 4letého sledování, což potvrzují výsledky několika observačních studií. Konečně – nedávno ukázala studie PROGRESS, že pacienti s vysokým výskytem HBH mají 7,7krát vyšší riziko závažného poklesu kognitivních funkcí nebo demence (95% CI 2,1–28,6). Tyto předběžné výsledky jsou povzbudivé, protože poprvé ukázaly, že je možné zpomalit rozvoj HBH snížením arteriálního tlaku. Nicméně vzhledem k relativně malému počtu sledovaných pacientů nelze výsledky považovat za definitivní. Je nutné je potvrdit (nebo vyvrátit) u větší skupiny pacientů. Kromě toho měli všichni pacienti ve studii PROGRESS v anamnéze CMP, což zmenšuje možnost zobecnění těchto výsledků (obr. 3). Ideálním dalším krokem by byla studie s pacienty se středně závažnými a závažnými HBH. Máme nyní jasné důkazy, že u této skupiny pacientů dochází k rychlému nárůstu objemu HBH, ale i okamžitého rizika závažného zhoršení kognitivních funkcí a demence. Protože se ukázalo, že HBH hrají roli při vzniku a zhoršování poklesu kognitivních funkcí a demence, mohlo by být zpomalení jejich progrese základním kamenem širší strategie prevence demence a kompenzace vaskulárních rizikových faktorů.

Důkazy o důležité prognostické roli subklinického orgánového poškození stále narůstají, a to jak u pacientů s hypertenzí, tak u obecné populace. Při přítomnosti 2 známek orgánového poškození se KV riziko významně zvy-

	Absolutní počet příhod		SníženíRR (95% CI)
	aktivní	placebo	
recidiva CMP	43	65	34 % (3–55 %)
bez recidivy CMP	150	152	1 % (–24–22 %)
celkem	193	217	12 % (–8–28 %)



Aktivní léčba: perindopril ± indapamid

Obr. 3. Studie PROGRESS: Demence v souvislosti s recidivou CMP. Podle [24].

šuje a pacient se dostává do vyšší rizikové kategorie. Dosud není z publikovaných dat jasné, zda subklinické orgánové poškození zvyšuje celkové KV riziko u pacientů s vysokým normálním TK, i když přítomnost samotného subklinického orgánového poškození či v kombinaci s dalšími riziky je spojena s 2–3násobným nárůstem relativního rizika u normotoniků. Guidelines z roku 2007 doporučují zahrnout relativní riziko do rozhodování o léčbě především mladých pacientů a pacientů ve středním věku. Nepoznaná subklinická orgánová poškození mohou hrát důležitou roli. V některých observačních studiích měli paradoxně vyšší incidenci KV příhod léčení hypertonici než neléčení. To může podporovat představu, že antihypertenzní léčba nemůže snížit vysoké riziko na nízké z toho důvodu, že antihypertenzní léčba byla zahájena pozdě, až v době orgánového poškození. Zjištění subklinického orgánového poškození může vést k časné léčebné intervenci a prevenci další progrese orgánového poškození.

Závěr

Stále roste počet dat, která potvrzují, že mikrovaskulární změny souvisí s poklesem kognitivních funkcí a demencí. Neuropsychologická vyšetření a NMR jsou potřebná k potvrzení těchto počínajících změn v mozku. Lékaři by měli mít na paměti vysokou prevalenci těchto změn. To by mělo vést k lepšímu pochopení patofyziologických vztahů, diagnostice, možné prevenci a léčebnému ovlivnění. Teprve budoucí studie prokážou, zda snížení arteriální tuhosti zlepší prokrvení vitálních orgánů a povede k prevenci poškození mozku u starších jedinců. Observační studie prokázaly vztah mezi hypertenzí, arteriální tuhostí, mikrovaskulárním poškozením mozku a rizikem demence, zatímco klinické studie s antihypertenzivy ukázaly, že zde není jasný efekt léčby na riziko demence. Je pravda, že žádná studie nebyla plánována tak, aby odpověděla na otázku, zda léčba hypertenze povede k snížení rizika demence.

Literatura

1. Rocca WA, Hofman A, Brayne C et al. The prevalence of vascular dementia in Europe: facts and fragments from 1980–1990 studies. EURODEM – Prevalence Research Group. Ann Neurol 1991; 30: 817–824.
2. Melzer D, Ely M, Brayne C. Cognitive impairment in elderly people: population based estimate of the future in England, Scotland, and Wales. BMJ 1997; 315: 462.
3. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens 2009; 27: 2121–2158.
4. Scuteri A, Najjar SS, Orru' M et al. Age- and gender-specific awareness, treatment, and control of cardiovascular risk factors and subclinical vascular lesions in a founder population: the SardiNIA Study. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2009; 19: 532–541.
5. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. Hypertension 2001; 37: 1236–1241.
6. Silvestrini M, Gobi B, Pasqualetti P et al. Carotid atherosclerosis and cognitive decline in patients with Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 2009; 30: 1177–1183.
7. Hanon O, Haulon S, Lenoir H et al. Relationship between stiffness and cognitive function in elderly subjects with complaints of memory loss. Stroke 2005; 36: 2193–2197.
8. Laurent S, Briet M, Boutouyrie P. Large and small artrery gross-talk and recent morbidity-mortality trials in hypertension. Hypertension 2009; 54: 388–392.
9. Safar ME, Lacolley P. Disturbance of macro- and microcirculation: relations with pulse pressure and cardiac organ damage. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2007; 293: H1–H7.
10. O'Rourke MF, Safar ME. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic to therapy. Hypertension 2005; 46: 200–204.
11. Farasat SM, Morrell CH, Scuteri A et al. Pulse pressure is inversely related to aortic root diameter implications for the pathogenesis of systolic hypertension. Hypertension 2008; 51: 196–202.
12. Longstreth WT Jr, Manolio TA, Arnold A et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3 301 elderly people: the cardiovascular health study. Stroke 1996; 27: 1274–1282.
13. Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. Lancet Neurol 2007; 6: 611–619.
14. de Leeuw FE, De Groot JC, Oudkerk M et al. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. Brain 2002; 125: 765–772.
15. Havlik RJ, Foley DJ, Sayer B et al. Variability in midlife systolic blood pressure is related to late-life brain white matter lesions: the Honolulu-Asia Aging study. Stroke 2002; 33: 26–33.
16. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. N Engl J Med 2003; 348: 1215–1222.
17. Prins ND, Van Dijk EJ, den Heijer T et al. Cerebral white matter lesions and the risk of dementia. Arch Neurol 2004; 61: 1531–1534.
18. Godin O, Dufouil C, Maillard P et al. White matter lesion as a predictor of depression in the elderly: The 3C-Dijon study. Biol Psychiatry 2008; 63: 663–669.
19. Dufouil C, Gordin O, Chalmers J et al. PROGRESS MRI Substudy Investigators. Severe cerebral white matter hyperintensities predict severe cognitive decline in patients with cerebrovascular disease history. Stroke 2009; 40: 2219–2221.
20. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer LA et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease: the Nun study. JAMA 1997; 277: 813–817.
21. Buyck JF, Dufouil C, Mazoyer B et al. Cerebral white matter lesions are associated with the risk of stroke but not with other vascular events. The 3c-Dijon Study. Stroke 2009; 40: 2327–2331.
22. Kearney-Schwartz A, Rossignol P, Bracard S et al. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints. Stroke 2009; 40: 1229–1236.
23. Henskens LH, van Oostenbrugge RJ, Kroon AA et al. Detection of silent cerebrovascular disease refines risk stratification of hypertensive patients. J Hypertens 2009; 27: 846–853.
24. Neal B, Chapman N, Chalmers J et al on behalf of the PROGRESS Collaborative Group. Cardiac outcomes in the Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study. J Hypertens 2002; 20 (Suppl 4): S169.

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.
www.fnusa.cz
e-mail: miroslav.soucek@fnusa.cz

Doručeno do redakce: 28. 7. 2011