

Rezistentná hypertenzia a poškodenie mozgu

doc. MUDr. Štefan Farský, CSc., FESC

Slovenská liga proti hypertenzii, Martin

Rezistentná hypertenzia sa vyskytuje asi u 10 % zo všetkých pacientov s hypertenziou a je spojená so zvýšeným rizikom mozgovocievnej príhody (MCP). Ako prodrómy sa pred MCP pomerne ľahko zachytia prechodné motorické, zrakové a rečové poruchy, ľahšie sa prehľadnu prechodné senzitivné a kognitívne poruchy. Pri dlhšie trvajúcej rezistentnej hypertenzii sú typické tzv. subklinické prejavy poškodenia mozgu, ktoré sa diagnostikujú pri vyšetrení mozgu magnetickou rezonanciou, prípadne CT vyšetrením. Charakteristickými nálezmi sú hyperintenzity bielej hmoty, tiché infarkty a mikrokrvácacia na T2 obrazoch. Uvedené MR obrazy sa v klinickej praxi často podceňujú, mali by byť, naopak, impulzom k agresívnejšej liečebnej a diagnostickej stratégii, hlavne pri atakovaní LDL-cholesterolémie, hypertenzie, trombocytárnej agregácie, stability aterosklerotického plaku, tuhosti arteriálnej steny, endoteliálnej dysfunkcie a pod. Vyskytujú sa 5-krát častejšie ako MCP, ich prítomnosť je spojená s 5-krát vyšším rizikom vzniku MCP. V manažmente pacientov s rezistentnou hypertenziou nepostačuje meranie tlaku krvi (TK) v ambulancii, na vyhodnotenie variability hodnôt TK a účinnosti liečby je potrebné aplikovať aj domáce meranie TK a 24-hod. ambulantný monitoring TK (ABPM). Ukázalo sa, že pri dlhodobom pozorovaní sú prognosticky závažnejšie maximálne hodnoty systolického TK než priemerné hodnoty systolického TK vypočítané z opakovaných meraní v ambulancii alebo pri ABPM. Zvýšená variabilita TK od vizity k vizite je spojená so zvýšenou mortalitou na MCP, nepriaznivú prognózu má aj tzv. reziduálna variabilita systolického TK u pacientov na farmakoterapii. Stabilizácia TK môže byť preto aj potenciálnym cieľom pri vývoji nových liekov. Parametre kvality a kvantitativity spánku sú spoločným menovateľom ako pre rezistentnú hypertenziu, tak aj pre poškodenie mozgových štruktúr a funkcií. Syndróm spánkového apnoe sa podieľa na viac ako polovici prípadov rezistentnej hypertenzie, riziko MCP zvyšuje 2-krát, v ťažších prípadoch až 4-krát. 60 – 90 % pacientov po MCP má spánkové apnoe, aplikácia podpornej ventilácie znižuje relatívne riziko rekurentnej MCP až o 80 %. V liečbe pacientov s rezistentnou hypertenziou, zvlášť u tých, ktorí majú zníženú adhérenciu k liečbe, sa uprednostňujú fixné kombinácie zložené z blokátorov RAS a Ca-blokátorov, diuretiká sa vyberajú s ohľadom na funkciu obličiek. U obéznych pacientov a pacientov s OSA sa prednostne pridávajú blokátory aldosterónových receptorov.

Kľúčové slová: hypertenzná encefalopatia, lakunárne infarkty, epizodická hypertenzia, variabilita tlaku krvi od vizity k vizite, kardiovaskulárne riziko u pacientov s hypertenziou.

Via pract., 2013, 10(6): 219–221

Vo všeobecnosti platí, že so zvyšujúcim sa krvným tlakom (TK), systolickým i diastolickým, sa zvyšuje riziko vzniku poškodenia mozgu vrátane mozgovocievnej príhody (MCP), tiež platí, že účinnou liečbou hypertenzie sa toto riziko významne zníži (1, 2).

Hypertenzia je hlavným rizikovým faktorom MCP (3), ale v hre sú aj ďalšie faktory, populácii pripísateľné riziko hypertenzie dosahuje až 101 % (tabuľka 1). Pochopiteľne, rezistentná hypertenzia je relatívne najviac riziková. Definuje sa ako stav, keď pri liečbe aspoň tromi liekmi z troch základných skupín na liečbu hypertenzie, z ktorých jeden je diuretikum, sa nedosiahnu cieľové hodnoty TK. Nie vždy ide o nedostatočnú účinnosť liekov, často sú v pozadí individuálne nedostatky v spolupráci pacienta, na prvom mieste je to vynechávanie a nepravidelné užívanie liekov. **Typický pacient s rezistentnou hypertenziou je obézny, starší pacient (častejšie žena), s poruchami spánku, zvýšeným príjmom soli, metabolickým syndrómom alebo s už vyvinutým diabetom, prípadne s chronickým ochorením obličiek.** Niekedy môže ísť o rodinný výskyt, multigénovú náklonnosť k rezistentnej hypertenzii a MCP (kandidátne gény pre angiotenzín konvertujúci enzým, syntázu

Tabuľka 1. Heart Disease and Stroke Statistics – 2012 Update AHA (3): modifikovateľné rizikové faktory pre vznik MCP

	Prevalencia %	Populácii pripís. riziko %	Relatívne riziko %
Fajčenie	19,8	13	1,9
Hypertenzia	6 – 76 podľa veku	98 – 101	8
Diabetes	7,3	5 – 27	1,8 – 6
Cholesterolémia		9,1	1,5
Atriálna fibril. nv	0,5 – 8,8	1,5 – 23,5	2 – 4,5
Karotická stenóza asympt.	2 – 8	2 – 7	2,0

atriálna fibril. nv = non-valvulárna fibrilácia

oxidu dusíka, hemostázu, lipidy, homocysteín). Rezistentná hypertenzia sa vyskytuje asi u 10 % zo všetkých pacientov s hypertenziou (3).

Z hľadiska prodrómov pred vznikom MCP sa pomerne ľahko zachytia prechodné motorické, zrakové a rečové poruchy, ľahšie sa prehľadnu prechodné senzitivné a kognitívne poruchy. **Pri dlhšie trvajúcej rezistentnej hypertenzii sú typické tzv. subklinické prejavy poškodenia mozgu, ktoré sa diagnostikujú pri vyšetrení mozgu magnetickou rezonanciou, prípadne CT vyšetrením. Charakteristickými nálezmi sú hyperintenzity bielej hmoty, tiché infarkty a mikrokrvácacia na T2 obrazoch.** Pri detailnejšej post-hoc analýze sa niekedy dodatočne zistí,

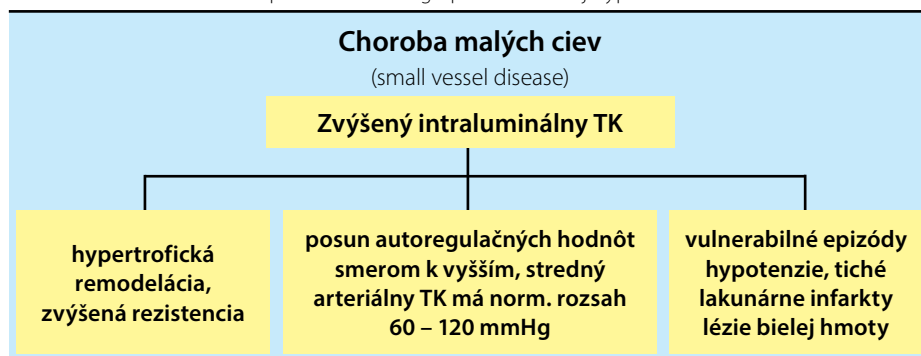
že týmto nálezom predchádzali príznaky začínajúcej depresie, demencie, neistého držania tela, ľahké kognitívne alebo motorické poruchy (narušená zrakovopriestorová a konštrukčná schopnosť).

Uvedené MR obrazy sa v klinickej praxi často podceňujú, mali by byť, naopak, impulzom k agresívnejšej liečebnej a diagnostickej stratégii, hlavne pri atakovaní LDL-cholesterolémie, hypertenzie, trombocytárnej agregácie, stability aterosklerotického plaku, tuhosti arteriálnej steny, endoteliálnej dysfunkcie a pod. Vyskytujú sa 5-krát častejšie ako MCP, ich prítomnosť je spojená s 5-krát vyšším rizikom vzniku MCP. Účinná liečba hypertenzie v štúdiu PROGRESS viedla k redukcii týchto nálezov (4).

Subklinické poškodenia mozgu môžu súvisieť so stavom karotického riečiska, korelujú s indexom hrúbky intima-media, možné sú aj mikroembolizácie z karotických plakov, ale hlavne sa považujú za markery chronickej mozgovej ischemie spôsobenej poškodením malých ciev (tzv. „small vessel disease“). V patofyziológii týchto zmien je pri rezistentnej hypertenzii dlhodobo zvýšený intraluminálny tlak, ktorý vedie k hypertrofickej remodelácii cievnej steny a zvýšenej periférnej rezistencii. Aby sa zabezpečila primeraná mozgová perfúzia, autoregulačné mechanizmy sa posunú na vyššie hodnoty stredného arteriálneho tlaku. Na jednej strane, títo pacienti sa cítia relatívne dobre aj pri vyšších hodnotách TK, na druhej strane, sú zvýšene citliví na nižšie hodnoty TK (napr. po jedle, v noci), kde už autoregulácia nestačí udržať primeranú perfúziu a vznikajú tak tiché lakunárne infarkty a lézie bielej hmoty mozgu (obrázok 1). Farmakoterapia rezistentnej hypertenzie musí byť preto založená na trpezlivom, postupnom znižovaní TK v priebehu týždňov a mesiacov, aby si pacient a jeho mozog mali čas privyknuť na nižšie hodnoty TK. Postupnosť v znižovaní TK si môžeme dovoliť aj preto, že u týchto pacientov ani pri relatívne vysokých hodnotách TK nevzniká hypertenzná encefalopatia podmienená edémom mozgu (hypertenzná kríza), autoregulačné mechanizmy zlyhávajú až pri extrémne vysokých hodnotách TK. Je to v kontraste s obrazom akútnej hypertenzie, napr. pri akútnej glomerulonefritíde alebo eklampsii, kedy sa môže vyvinúť encefalopatia pri podstatne nižších hodnotách TK (tabuľka 2).

V súvislosti s poškodením mozgu pri rezistentnej hypertenzii sa v poslednom čase rieši **problematika stabilnej verus epizodickej hypertenzie. Čo je horšie, TK síce zvýšený, ale stabilný, bez väčších fluktuácií alebo veľmi variabilné hodnoty TK s vysokými vzostupmi v určitých situáciách? Variabilita sa hodnotí podľa zmien TK od merania k meraniu (pri ABPM, 24 hod, tzv. „tlakový Holter“), od dňa ku dňu (pri domácom meraní), od vizity k vizite (pri pravidelnom vyšetrovaní v ambulanciách).** Ale nemenej dôležité sú situačné hodnoty TK, pri psychickej a telesnej záťaži, chladovom a mentálnom teste, počas ranného „nárazu“ tesne po prebudení, počas siesty, v noci a to aj mimo vopred stanovených časov merania. Boli už aj navrhnuté kritériá na definovanie epizodickej a stabilnej hypertenzie podľa variability hodnôt TK od vizity k vizite (tabuľka 3).

Obrázok 1. Schéma vzniku poškodenia mozgu pri rezistentnej hypertenzii



Tabuľka 2. Rozdiely pri vzniku hypertenznej encefalopatie podľa toho, či ide o akútnu alebo chronickú hypertenziu

Akútna hypertenzia	Chronická hypertenzia
<ul style="list-style-type: none"> ■ Akútna hypertenzia, predtým normálny TK ■ Autoregulácia neposunutá ■ Pri akútnej glomerulonefritíde, eklampsii ■ TK zvýšený na hodnoty bežne tolerované pri chronickej hypertenzii ■ Autoregulácia zlyháva, poškodenie endotelu, zvýšená priepustnosť kapilár 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Chronická hypertenzia, TK dlhodobo zvýšený ■ Autoregulácia posunutá doprava, relatívna odolnosť voči vysokým hodnotám TK, ale zvýšený sklon k ischemii z hypoperfúzie ■ TK je tak extrémne vysoký, že aj posunutá autoregulácia zlyháva, zvýšená priepustnosť kapilár

Ukázalo sa, že pri dlhodobom pozorovaní sú prognosticky závažnejšie maximálne hodnoty systolického TK než priemerné hodnoty systolického TK vypočítané z opakovaných meraní v ambulancii alebo pri ABPM (5). Zvýšená variabilita TK od vizity k vizite je spojená so zvýšenou mortalitou na MCP (6), nepriaznivú prognózu má aj tzv. reziduálna variabilita systolického TK u pacientov na farmakoterapii. Stabilizácia TK môže byť preto aj potenciálnym cieľom pri vývoji nových liekov.

Z klinického hľadiska je pri rezistentnej hypertenzii dôležité rozpoznanie už jestvujúcich prejavov zhoršenia kognitívnych, motorických a behaviorálnych funkcií. Narušené sú často exekutívne funkcie (disexekutívny sy), poruchy pamäti a pozornosti nebývajú prvoradé, ako sa často predpokladá. Podkladom týchto porúch býva hypoperfúzia frontálneho laloka a subkortikálna ischemia a demyelinizácia bielej hmoty. Preto sa aj v ich diagnostike odporúča použiť nielen obvyklý MMSE (mini mental state examination) test, ktorý deficit exekutívnych funkcií nezachytí, ale aj MOCA test (Montreal cognitive assessment, www.mocatest.org) a testy na fyzickú výkonnosť (čas prejdenia vzdialenosti 10 m, čas potrebný na postavenie z kresla, prejdenie vzdialenosti 3 m tam a späť a opätovné posadenie). Vzťah medzi kognitívnymi poruchami a MCP je vitálne dôležitý, asi u 1/4 pacientov sa vyvinie MCP a u 2/3 pacientov po MCP sú prítomné kognitívne dysfunkcie (7). Prítomnosť kognitívnych porúch, predovšetkým exekutív-

nych, predpovedá vysoké riziko vzniku MCP v nasledujúcich 10 rokoch (8).

V manažmente pacientov s rezistentnou hypertenziou nepostačuje meranie TK v ambulancii, na vyhodnotenie variability hodnôt TK a účinnosti liečby je potrebné aplikovať aj domáce meranie TK a 24 hod. ABPM. Dokonca meranie TK v ambulancii je v tomto ohľade najmenej prínosné. Z hľadiska mozgovej cirkulácie je nepriaznivým znamením chýbajúci pokles TK v nočných hodinách alebo dokonca jeho vzostup v porovnaní s dennými hodnotami (non-dipping resp. rising). Falošný non-dipping sa vyskytuje pri insomnii alebo aj pod vplyvom opakovaných meraní TK pri ABPM počas spánku. Tento nedostatok čiastočne odstraňujú prístroje na domáce meranie TK prispôbenede na meranie počas nočných hodín. Sú umiestnené na nočnom stolíku a spojené s manžetou dlhou hadicou dovoľujúcou voľný pohyb na posteli pri zmene polohy pacienta. Programujú sa na 3 – 4 merania TK počas noci a tesne po prebudení (morning surge). Ranný vzostup TK je do určitej miery fyziologický, rozdiel oproti minimálnym nočným hodnotám by nemal presahovať 35 mmHg, rozdiel > 55 mmHg signalizuje vysoké kardiovaskulárne riziko (9).

Parametre kvality a kvantity spánku sú spoločným menovateľom ako pre rezistentnú hypertenziu, tak aj pre poškodenie mozgových štruktúr a funkcií. Pacienti, ktorí spia menej ako 6 hodín alebo majú nízku kvalitu spánku, majú 2-krát častejšie rezistentnú hypertenziu ako tí, ktorí spia dostatočne dlho (nie však viac ako 9

Tabuľka 3. Definícia stabilnej a epizodickej hypertenzie podľa variability hodnôt systolického TK od vizity k vizite (5)

	Minimálny STK	Maximálny STK
Stabilná normotenzia		< 140 mmHg
Epizodická mierna hypertenzia	< 140 mmHg	140/179 mmHg
Epizodická ťažká hypertenzia	< 140 mmHg	> 180 mmHg
Stabilná hypertenzia	> 140 mmHg	

hodín) a dobre (10, 11). Syndróm obštrukčného spánkového apnoe (OSA) je podľa amerických i európskych odporúčaní na prvom mieste pri hľadaní možných príčin rezistentnej hypertenzie. Podieľa sa na viac ako polovici prípadov rezistentnej hypertenzie, riziko MCP zvyšuje 2-krát, v ťažších prípadoch až 4-krát. 60 – 90 % pacientov po MCP má spánkové apnoe, aplikácia domácej podpornej ventilácie znižuje relatívne riziko rekurentnej MCP až o 80 % (3).

V liečbe pacientov s rezistentnou hypertenziou, zvlášť u tých, ktorí majú zníženú adhérenciu k liečbe, sa uprednostňujú fixné kombinácie zložené z blokátorov renín-angiotenzínového systému (RAS) a Ca-blokátorov, diuretiká sa vyberajú s ohľadom na funkciu obličiek. Tiazidy sa indikujú, pokiaľ glomerulárna filtrácia je viac ako 50 ml/min/1,73 m², u pacientov s hodnotami menej ako 40 ml/min/1,73 m², sa indikujú kľúčkové diuretiká, v dávkach 2 – 3-krát denne vzhľadom na trvanie účinku 3 – 6 hodín (12). U starších pacientov je potrebné zohľadniť, že väčšinou ide o nízkorenínovú hypertenziu, kde sa uplatňujú hlavne Ca-blokátory a diuretiká.

Pokiaľ trojkombinácia blokátorov RAS, Ca-blokátorov a diuretiká je dostatočne účinná,

pridávajú sa vazodilatačné betablokátory, centrálné i periférne sympatolytiká. Hlavne u obéznych pacientov a pacientov s OSA sa prednostne pridávajú blokátory aldosterónových receptorov. Aj malé dávky spironolaktónu alebo eplerenónu, môžu byť veľmi účinné. Po ich pridaní vhodným pacientom v dávkach do 50 mg/deň, pokles STK dosahuje až 20 – 25 mmHg a DTK 10 – 12 mmHg (13, 14). Vzhľadom na rizikovosť nočných a skorých ranných hodín je dôležité zabezpečiť celodennú účinnosť liečby buď podávaním liekov, ktorých TPR (trough to peak ratio) je aspoň 70 % alebo pri nižšom TPR podávať aj večernú dávku lieku (9).

Literatúra

1. Li C, Engstrom G, Hedblad B. Blood Pressure Control and Risk of Stroke A Population-Based Prospective Cohort Study. *Stroke*. 2005;36:725–30.
2. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimens of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethazide as required, in the ASCOT-BPLA. *Lancet*. 2005;366:895–906.
3. Heart Disease and Stroke Statistics – 2012 Update AHA. *Circulation*. 2012;125:e2–e220; originally published online December 15, 2011. doi: 10.1161/CIR.0b013e31823ac046
4. Progress Collaborative group. Randomised trial of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen among

6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033–41.

5. Rothwell PM, Howard SC, Dalan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet*. 2010;375:895–905.
6. Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, et al. Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study. *Hypertension*. 2008;52:1045–50.
7. Cordollani-Mackowiak MA, Henon H, Pruvo JP, et al. Post-stroke dementia: influence of hippocampal atrophy. *Arch Neurol*. 2003;60(4):585–90.
8. Elias MF, Sullivan LM, D'Agostino RB, et al. *Stroke*. 2004;35(2):404–9.
9. Trejbal K, Fedačko J, Pella D. Ambulantné monitorovanie krvného tlaku. *Via pract*. 2011;8(4):162–6.
10. <http://newsroom.heart.org/pr/aha/relation-of-poor-sleep-quality-to-resistant-hypertension> Abstract 63, September 21, 2012.
11. Farsky S, Sidlo R. The relationship between the sleep quality and blood pressure values before and after therapy with rilmenidine Congress of International Society of Hypertension Vancouver, Canada 26. 09. 2010 – 30. 09. 2010. Farský, Š. Program overDRIVE: vzťah medzi kvalitou spánku a hodnotami TK pred a po liečbe rilmenidínom. *Lekárske listy*. 2010;5:4–8.
12. Sarafidis PA, Bakris BL. Resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1749–57.
13. Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2003;16:925–930.
14. Pimenta E, Calhoun DA. Treatment of resistant hypertension. *J Hypertens*. 2010;28:2194–5.

doc. MUDr. Štefan Farský, CSc., FESC
Slovenská liga proti hypertenzií
Zelená 3, 038 08 Martin
farsky@za.psg.sk

