

# SUBKLINICKÉ POŠKOZENÍ MOZKU U STARŠÍCH PACIENTŮ S HYPERTENZÍ A DEMENCE

M. Souček

## Souhrn

Subklinickým orgánovým poškozením vlivem vysokého krevního tlaku je v poslední době věnována výrazná pozornost. S možností využití v diagnostice nukleární magnetickou rezonancí se otevřel prostor pro zachycení časných orgánových postižení i v mozku. Zdá se, že právě těsná vazba mezi hypertenzí a mozem je příčinou častých asymptomatických postižení. Léčebné ovlivnění léčbou hypertenze je možné a úzce souvisí s poruchou kognitivních funkcí a demencí.

## Klíčová slova

hypertenze – subklinická orgánová poškození – antihypertenziva – demence

## Abstract

**Subclinical brain damage in older patients with hypertension and dementia.** Major attention has recently been given to subclinical organ damage due to the influence of high blood pressure. The option to utilise nuclear magnetic resonance in diagnostics has given more scope for the discovery of early-stage organ damage, including that caused to the brain. It seems that it is precisely the close relationship between hypertension and the brain that is the cause of frequent asymptomatic impairment. Therapy through the treatment of hypertension is possible and is closely related to disorders of the cognitive functions and dementia.

## Keywords

hypertension – subclinical organ damage – antihypertensives – dementia

Relativní riziko kardiovaskulárních chorob (KV) je u starších osob vyšší než u mladších a platí pro všechny úrovně krevního tlaku. Léčba vysokého krevního tlaku vede k významnému snížení všech cévních mozkových příhod, ale také k významnému snížení koronárních příhod o 23 % a snížení výskytu srdečního selhání o 50 %. Studie SYST-EUR byla první studií, která našla snížení výskytu demence. Z doporučení ESH/ESC z roku 2007 vyplývá, že je třeba zhodnotit celkové KV riziko u každého pacienta s ohledem na možnosti jeho léčebného ovlivnění. Mezi kritéria, kterými hodnotíme celkové KV riziko, byla nově zařazena i subklinická orgánová poškození. Snahou je diagnostikovat asymptomatická, již počáteční stadia orgánových poškození. V doporučeních bylo také zdůrazněno, že léčba subklinických orgánových poškození ovlivňuje KV příhody a že je potřebné během léčby sledovat jejich vývoj. Orgánová poškození se dělí

do několika podtypů na ta, která lze zjistit jednoduše a levně vyšetřeními, mezi která patří např. elektrokardiogram, sérová hladina kreatininu, odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR), bílkovina v moči za 24 hod, mikroalbuminurie či proteinurie (mohou být prováděna rutinně u všech hypertoniků). A dále na ta, která vyžadují mnohem složitější či dražší vybavení (echokardiogram, sonografie karotid, zhodnocení rychlosti pulzové vlny, magnetická rezonance atd.) [1] (obr. 1).

Nukleární magnetická rezonance (NMR) je metoda, která může zachytit subklinická orgánová poškození mozku u pacientů s vysokým krevním tlakem (TK). Nejčastější typy mozkových lézí jsou hyperdenzity bílé hmoty (HBH), které můžeme s různým stupněm závažnosti najít téměř u všech starších osob s hypertenzí [2]. Dále můžeme zachytit němé infarkty, jejichž četnost kolísá v jednotlivých studiích mezi 10 a 30 % [3]. Dalším typem

mozkové léze, 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 HBH. Svou roli hraje nejspíš i výška TK. Čím vyšší TK, tím větší HBH.

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 také zjištěno, že jsou spojeny i se zjevným kognitivním zhoršením nebo demencí [4] a depresí [5].

Malé, klinicky němé infarkty mozku představují zřejmě minimálně stejně významné riziko pro následný vznik demence jako klinicky zjevné cévní mozkové příhody. Ve vět-

### • jednoduchá a levná diagnostika

- ✓ EKG
  - ✓ sérový kreatinin
  - ✓ eGFR
  - ✓ albuminurie/24 hod
  - ✓ mikroalbuminurie
- } rutinní indikace u všech hypertoniků

### • složitější a nákladnější diagnostika

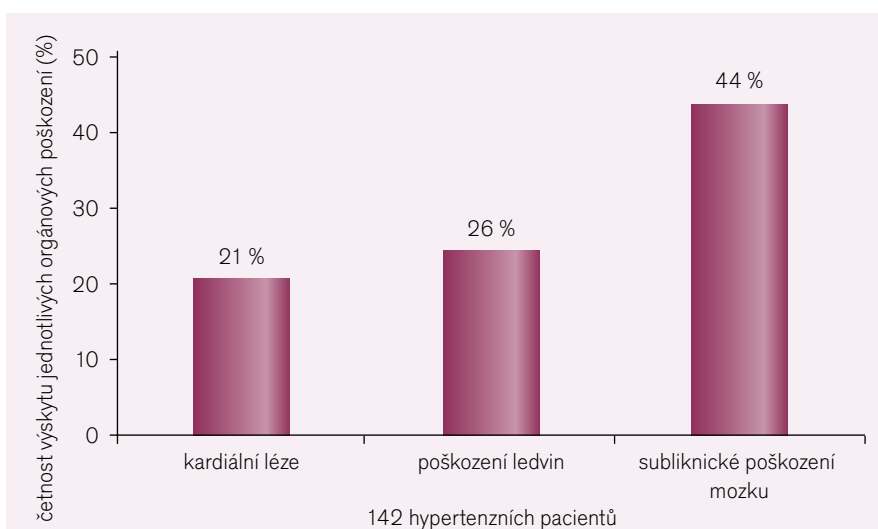
- ✓ echokardiogram
  - ✓ USG karotid
  - ✓ PWV
  - ✓ NMR
- } indikace u vybraných hypertoniků

**Obr. 1. Včasná detekce subklinických orgánových poškození.**

šině případů není demence způsobena pouze cévními příčinami, ale také již existujícími degenerativními změnami, které jsou u starších pacientů velmi časté. Vaskulární postižení může někdy u pacienta pouze demaskovat probíhající Alzheimerovu chorobu. Vzájemné působení degenerativních faktorů a CMP jako rizikových faktorů demence ukázala studie Nun [6]. Tato studie na základě pitevnických 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 transienční 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 měli během dalšího sledování více než 5krát větší riziko CMP než jedinci s výskytem HBH pod střední hodnotu [7]. Zajímavé je, že u nich nebylo zjištěno zvýšené riziko jiných cévních příhod, což znamená, že HBH byly specifickým prediktorem rizika CMP.

Přesný mechanismus vývoje HBH, němých infarktů a mikrokrvácení v mozku je stále nejasný. V posledních letech popsala řada studií těsný vztah mezi poškozením periferních tepen a subklinickým poškozením mozku nebo poklesem kognitivních funkcí. Vzhledem ke zjištěnému výskytu tuhnutí aorty a remodelace malých arterií u pacientů s poklesem kognitivních funkcí začal být pokles kognitivních funkcí cévní etiologie dáván 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 [8].

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 [9].



Obr. 2. Výskyt typů orgánových poškození. Podle [11].

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, zúžení tepen sítnice zjištěné neinvazivním vyšetřením pomocí endoskopie nebo laserové průtokometrie, které korelují se zvýšenou tuhostí arterií a poškozením malých cév mozku.

Hypertenze je spojena s poškozením velkých tepen, zejména se zvýšenou tloušťkou a tuhostí arteriální stěny, malých tepen, zejména v podobě jejich vnitřní remodelace. 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. Ztlustění 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.

Studie provedená na 142 hypertenzích 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 je narůstající problém díky stárnutí populace [10,11] (obr. 2).

Vzhledem k tomu, že hypertenze se jeví jako hlavní ovlivnitelný rizikový faktor, zdá se logické ověřit nejprve hypotézu, že anti-hy-

pertenzní léčba může ovlivnit vývoj neurologických poruch. Touto otázkou se zabývala klinická studie PROGRES MRI [12], 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, které umožnily vytvořit co možná nejvíce srovnatelné snímky, které potom mohl podrobně zhodnotit nezávislý odborník, který neznal klinické údaje ani pořadí vyšetření a který 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 pětina v porovnání s objemem HBH v rameni s placebem ( $0,4 \text{ cm}^3$  vs  $2 \text{ cm}^3$ ,  $p = 0,047$ ). 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  $7,6 \text{ cm}^3$  ( $0,001$ ). Tato skupina vykázala také největší progresi HBH během čtyřletého sledování, což potvrzují výsledky několika observačních studií. Konečně, nedávno ukázala studie PROGRESS, že pacienti s vy-

sokým 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. 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 hraje roli při vzniku a zhoršování poklesu kognitivních funkcí a demence, mohlo by být zpomalení jejich progresu základním kamenem širší strategie prevence demence a kompenzace vaskulárních rizikových faktorů.

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

zení či v kombinaci s dalšími riziky je spojená s 2–3násobným nárůstem relativního rizika u normotoniců. 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 léčeni hypertonici než neléčení. To může podporovat představu, že antihypertenzní léčba nemůže snížit vysoké riziko do nízkého z toho důvodu, že antihypertenzní léčba byla zahájena pozdě až v době orgánového poškození. Zjištění subklinického orgánového poškození může vést k časně léčebné intervenci a prevenci další progresu orgánového poškození.

### Literatura

1. 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.
2. Longstreth WT Jr, Manolio TA, Arnold A et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people: The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996; 27: 1274–1282.
3. Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol* 2007; 6: 611–619.
4. 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.
5. 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.

6. 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.

7. Buyck JF, Dufouil C, Ducimetiere P 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.

8. Silvestrini M, Gobbi B, Pasqualetti P et al. Carotid atherosclerosis and cognitive decline in patients with Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2009; 30: 1177–1183.

9. Hanon O, Haulon S, Lenoir H et al. Relationship between arterial stiffness and cognitive function in elderly subjects with complaints of memory loss. *Stroke* 2005; 36: 2193–2197.

10. 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.

11. 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.

12. Dufouil C, Godin 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.

*Doručeno do redakce 15. 2. 2012*

*Přijato po recenzi 27. 2. 2012*

**prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.**

II. interní klinika FN u sv. Anny v Brně

[miroslav.soucek@fnusa.cz](mailto:miroslav.soucek@fnusa.cz)

[www.vnitrnilekarstvi.cz](http://www.vnitrnilekarstvi.cz)