

Bloeddruk-behandeling in de acute fase van het ischemisch CVA

T R E F W O O R D E N

CVA; BLOEDDRUK BELOOP; BEHANDELING BLOEDDRUK.

door A.M.H.P Boreas en J. Lodder

Samenvatting

In de acute fase van een ischemisch CVA is de bloeddruk vaak verhoogd. Deze verhoogde bloeddruk daalt spontaan gedurende de eerste tien dagen na het CVA. De oorzaak van de bloeddrukstijging is onbekend. Of de hoogte van de bloeddruk of 24-uurs bloeddrukvariatie een voorspellende waarde hebben ten aanzien van het functioneel herstel is onduidelijk. Ook is onbekend of een verhoogde bloeddruk in de acute fase van het ischemisch CVA behandeld moet worden. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de bestaande literatuur op dit gebied en worden aan de hand hiervan conclusies getrokken met betrekking tot de eventuele behandeling van de bloeddruk in de acute fase van het ischemisch CVA.

(*Ned Tijdschr Neurol* 2000;6:395-399)

Inleiding

In de acute fase van het cerebrovasculair accident (CVA) is de bloeddruk (BD) vaak verhoogd.^{1,2} In de eerste uren na het optreden van een herseninfarct zou het perifere gedeelte van het ischemisch gebied gered kunnen worden mits er een goede (re-)perfusie van dit gebied optreedt. Handhaven van een optimale cerebrale perfusiedruk ter plaatse zou theoretisch weefsel kunnen redden en daardoor de prognose kunnen verbeteren. Echter, de cerebrale autoregulatie in het ischemisch gebied is gestoord en hoe onder die omstandigheden er optimale perfusie bewerkstelligd kan worden is niet bekend.³ Door manipulatie van de BD zou de cerebrale perfusie beïnvloed kunnen worden, maar het therapeutisch nut hiervan is niet onderzocht. Er is wel onderzoek gedaan naar de relatie tussen de hoogte van de BD en de

prognose en hieruit zou men voorzichtig voorlopige conclusies ten aanzien van de BD behandeling kunnen trekken. Dit artikel geeft een overzicht over de bestaande literatuur over de BD in de acute fase van het ischemisch CVA en de eventuele behandeling hiervan.

Beloop van de bloeddruk in de acute fase van het ischemisch CVA

Direct na het ontstaan van een CVA (infarct of bloeding) is de bloeddruk bij 70-90% van de patiënten verhoogd.^{1,2} De hoogste BD waarden worden gezien bij patiënten met een primair intracerebraal hematoom, bij patiënten behorende tot het negroïde ras en bij patiënten bekend met hypertensie vóór het ontstaan van het CVA.⁴ Bij het ischemisch CVA daalt de verhoogde BD spontaan in de eerste week post-CVA, waarbij de grootste daling optreedt gedurende de eerste 4 dagen.² 64% van deze patiënten heeft hun oude BD niveau bereikt op de 2e dag post-CVA.¹ Ongeveer 30% van de patiënten is een week na het ontstaan van het ischemisch CVA nog steeds hypertensief.^{2,4} De mate van daling hangt af van de hoogte van de BD: hoe hoger de BD direct aansluitend aan het CVA, hoe groter de daling.⁵ Vergeleken met patiënten die niet bekend waren met hypertensie in de voorgeschiedenis, is bij patiënten die wel bekend waren met hypertensie in de voorgeschiedenis de BD na een CVA hoger en blijft deze BD gedurende het verdere beloop hoger dan bij de eerste groep. Controle patiënten hebben een vergelijkbaar BD beloop na opname in een ziekenhuis, alleen is het BD niveau hier lager dan bij CVA-patiënten.⁵

Oorzaken van de bloeddrukverhoging in de acute fase van het ischemisch CVA

De exacte oorzaak van de BD stijging in de acute fase van het CVA is onduidelijk, hoewel verschillende pathofysiologische mechanismen worden verondersteld. Sommige auteurs wijten de BD stijging aan het 'white coat' fenomeen als gevolg van stress door de opname in het ziekenhuis.⁶ Anderen geven als oorzaak een beschadiging van het centrale autonome zenuwstelsel, wat zou leiden tot pathologisch verhoogde sympatische activiteit, gepaard gaande met verhoogde plasma catecholaminen en corticosteroiden spiegels. Zo beweren Sander et al.

in hun studies dat de insulaire cortex een continu remmende werking op de autonome activiteit vertoont: een infarctering in dit gebied zou tot een toename van de autonome (sympatische) activiteit leiden.⁷ Andere auteurs verklaren de BD stijging door een verminderde gevoeligheid van de baroreceptor reflex of menen dat de oorzaak gelegen is in het optreden van de Cushing reflex als gevolg van een verhoogde intracraniele druk door een bloedig CVA.⁸

Relatie tussen de bloeddruk in de acute fase van het ischemisch CVA en functioneel herstel

De BD stijging kan een oorzaak, een gevolg of een epifenomeen van het CVA zijn. Door vasoparalyse is de cerebrale autoregulatie in het penumbra gebied gestoord: de perfusie in dit gebied is hierdoor rechtstreeks afhankelijk van de systemische BD.³ De BD stijging direct na het ontstaan van het ischemisch CVA lijkt in dit opzicht gunstig voor de perfusie van de penumbra.

Een aanhoudende BD verhoging zou echter toename van de schade kunnen geven, omdat dit tot oedeemvorming of een hemorrhagische transformatie van het ischemisch gebied kan leiden. Een te lage BD in de acute fase daarentegen, zou eveneens slecht kunnen zijn: door de gestoorde autoregulatie neemt de lokale cerebrale perfusiedruk af. Dit zou weer tot toename van de anoxische cerebrale schade kunnen leiden.⁶

Helaas is er tot nu toe weinig bekend over de relatie tussen de BD in de acute fase van het ischemisch CVA en de prognose. De studies die op dit gebied verricht zijn, tonen veel tegenstrijdige resultaten. Sommige vinden wel, anderen vinden geen relatie tussen de hoogte van de bloeddruk in de acute fase en de prognose na een CVA.^{6,8,9}

Eén van de oorzaken hiervan is waarschijnlijk het verschil in studie-opzet: in sommige studies worden alleen patiënten met een cerebrale bloeding bestudeerd, andere includeren patiënten met bloedingen, infarcten en TIA's.

Ook het tijdstip van inclusie wisselt per studie: bij enkele tot meer dan een week na het ontstaan van het CVA. Studies verschillen in manier van BD registratie, waarbij de meeste onderzoekers de eerst gemeten BD na aankomst in het ziekenhuis analyseren. Tenslotte varieert in de studies waarbij slechts één BD-waarde gebruikt wordt, de tijd tussen het ontstaan van het CVA en de opname in het ziekenhuis.⁶

Beloop van de bloeddruk in de eerste 24 uur na het ontstaan van het CVA: '(non-) dipping'

Vergeleken met een éénmalig gemeten BD waarde reduceert een 24-uurs BD registratie met behulp van een automatische bloeddrukmeter de variabiliteit in metingen en de waarnemers 'bias'. Tevens geeft deze manier van BD registratie extra informatie over het verschil in dag- en nachtwaarden van de BD.⁶ Lip et al. toonden aan dat de eerste met de hand gemeten BD waarde niet verschilde van de eerst gemeten waarde met de automatische BD meter; wél was de eerst gemeten BD waarde na opname in het ziekenhuis hoger dan de gemiddelde 24-uurs BD waarde.¹⁰

Het is bekend dat normotensieve personen een circadian patroon van BD waarden vertonen: de ochtendwaarden zijn hoger dan de avondwaarden, met een daling van de BD in de nachtelijke uren. De nachtelijke daling wordt 'dipping' genoemd. Deze 'dipping' wordt op verschillende manieren gedefinieerd. De meest gebruikte definities zijn een absolute daling in systolische BD van ≥ 10 mmHg of $\geq 10\%$ verschil tussen systolische BD waarden overdag en 's nachts. Bij hypertensieve patiënten is de nachtelijke bloeddrukdaling verminderd. Mensen met een verminderde nachtelijke daling ('non-dippers') hebben een verhoogd risico op hypertensieve eind-orgaan schade.¹¹ Na het optreden van een ischemisch CVA zijn de 24-uurs BD waarden verhoogd, met hogere nachtelijke BD waarden. Na een hersenbloeding kunnen de nachtelijke BD waarden zelfs hoger zijn dan de waarden overdag ('reverse-dipping'). De mate van 'non-dipping' na een ischemisch CVA zou kunnen afhangen van het CVA subtype en van de localisatie van het CVA.¹¹ Zo vonden Morfis¹² en Fujishima¹³ dat met name lacunaire infarcten geassocieerd waren met een verminderde BD variatie. Sander et al. beschreven een verminderde of zelfs afwezige BD variabiliteit bij patiënten met een infarctering in het insula gebied.¹⁴ Yamamoto et al. schreven de verminderde nachtelijke BD daling toe aan de plaats van de lesie. Infarctering van o.a. het striatum, diencefalon of pontine tegmentum met hun verbindende vezels zou tot een verminderde nachtelijke dip leiden.¹⁵ In deze studies werden echter patiënten tot 4 weken na het optreden van het CVA geïnccludeerd, terwijl de patiëntengroepen klein waren.

Relatie tussen 24-uurs BD waarden in de acute fase van het ischemisch CVA en het herstel

Er is weinig bekend over de prognostische waarde

van 'non-dipping' na een CVA. Robinson et al. vonden dat een verminderde nachtelijke daling geassocieerd was met een slechter herstel.⁶ Anderen vonden dat een grotere daling van de gemiddelde BD waarde gedurende de eerste dagen na een CVA aan een slechter herstel gerelateerd was. Chamorro et al. daarentegen vonden dat een daling van 20-30% in BD niveau op de 2e dag post-CVA samenhang met een beter functioneel herstel.¹⁶

Verschillende studies onderzochten de relatie tussen 'non-dipping' en het ontstaan van eind-organen schade. Kario et al. concludeerden dat een verminderde circadiane BD variatie en hogere nachtelijke BD waarden samenhangen met een toename van (a)symptomatische herseninfarcten.¹⁷

Men kan zich afvragen of het meten van deze '(non-)dipping' wel zo belangrijk is. In het kader van een eventuele behandeling van de BD in de acute fase van het herseninfarct, lijkt, gezien de beperkte duur van het bestaan van de penumbra, de waarde van de eenmalig gemeten eerste BD toch superieur aan de waarde van de 24-uurs BD metingen.

De afgelopen drie jaar werden in het Academisch Ziekenhuis Maastricht prospectief een eerste EHBO bloeddrukwaarde en vervolgens 24-uurs bloeddrukwaarden verzameld bij patiënten die zich binnen 24 uur na het ontstaan van een herseninfarct in het ziekenhuis meldden. De resultaten, inclusief data met betrekking tot een mogelijke relatie tussen de hoogte van de BD en functioneel herstel, zijn op dit moment in bewerking.

Behandeling van de bloeddruk in de acute fase van het ischemisch CVA

Er is weinig bekend over de behandeling van een te hoge BD in de acute fase van het CVA.

Er zijn 4 kleine gerandomiseerde studies verricht.¹⁸⁻²¹ Geen enkele van deze studies was echter opgezet om een relatie tussen een BD daling en het functioneel herstel te bestuderen. Deze studies hebben het effect van een daling van de BD in de acute fase van het ischemisch CVA onderzocht, echter bewijs voor een invloed op het herstel werd niet gevonden. In drie van deze studies werden calciumantagonisten (nicardipine of nimodipine) gebruikt en werd een matig effect van deze middelen op de BD gevonden¹⁸⁻²⁰; één van deze studies vond ook dat nicardipine de cerebrale bloedstroom reduceerde.¹⁹ Perindopril, een ACE-remmer, deed de BD dalen, zonder de bloedstroom in de arteria carotis interna of de

stroomsnelheid in de arteria cerebri media te reduceren.²¹ Tot nu toe zijn er geen adequate studies verricht die het effect van BD manipulatie in de acute fase van het CVA op de prognose hebben onderzocht. In het algemeen wordt aangeraden de verhoogde BD in de acute fase van het ischemisch CVA niet te behandelen, vanwege het risico op vermindering van de perfusie in de ischemische penumbra. Sommige auteurs beweren dat er een theoretisch voordeel is bij het uitstellen van antihypertensieve therapie, omdat op deze manier de beschadigde cerebrale bloedvaten, inclusief de cerebrale autoregulatie, zich kunnen herstellen en de collaterale bloedvoorziening zich kan verbeteren. Anderen, echter, vrezen het theoretisch schadelijke effect van oedeem ontwikkeling en raden aan systemische bloeddrukwaarden $\geq 220/120$ mmHg te behandelen met antihypertensieve medicatie.²² Hachinski adviseert bloeddrukwaarden $\geq 220/130$ mmHg te behandelen²³, Oppenheimer et al. adviseren een systolische BD ≥ 200 of een diastolische BD ≥ 120 mmHg te behandelen²⁴, en Lavin²⁵ en Strandgaard et al.²⁶ raden aan behandeling te starten als de diastolische BD ≥ 130 mmHg is. The American Heart Association houdt als grens een gemiddelde arteriële BD ≥ 130 mmHg of een systolische BD ≥ 220 mmHg aan.²⁷ De werkgroep 'Herziening Consensus Beroerte' overweegt alleen behandeling bij systolische waarden boven 220-230 mmHg en diastolische waarden boven 125-135 mmHg.²⁸ Als besloten wordt tot antihypertensieve behandeling, wordt geadviseerd de BD niet meer dan 20% te laten dalen en de diastolische druk niet onder de 100-110 mmHg te laten dalen. Dit kan het beste bereikt worden met behulp van een bèta-blokker (bv. labetalol) in kleine, frequente doses. Als 2e keuze zou een diureticum of een ACE-remmer gegeven kunnen worden. Antihypertensieve therapie wordt wel aanbevolen in zeldzame gevallen als maligne hypertensie, bij hypertensieve encefalopathie of wanneer vitale organen zoals hart of nieren gecompromitteerd dreigen te raken door de hoge BD.²² Globaal kan men stellen dat gewacht kan worden met antihypertensieve therapie gedurende de periode dat de BD spontaan daalt; dit zijn de eerste 10 dagen na het optreden van een ischemisch CVA. Blijft de BD na deze 10 dagen te hoog, dan kan behandeling gestart worden. Bij patiënten die vóór het optreden van het CVA al antihypertensieve medicatie gebruikten, lijkt het verstandig om deze medicatie gedurende de eerste 10 dagen te stoppen, alhoewel het nut hiervan niet bewezen is.²²

Conclusie

Direct na het ontstaan van een CVA is de BD bij 70-90% van de patiënten verhoogd. Deze verhoogde BD daalt spontaan gedurende de eerste week na het CVA. Er is weinig bekend over de relatie tussen de BD in de acute fase van het ischemisch CVA en het functioneel herstel van de patiënt. Ook is het onduidelijk of de verhoogde BD in de acute fase van het CVA behandeld moet worden. Sommige onderzoekers adviseren antihypertensieve behandeling te starten wanneer de BD \geq 220/120 mmHg is. Hierbij wordt geadviseerd de BD niet meer dan 20% te laten dalen en de diastolische druk boven 100-110 mmHg te houden. Over het algemeen wordt echter aangeraden de verhoogde BD niet te behandelen en spontane daling van de BD af te wachten.

Referenties

1. Loyke HF. *The three phases of blood pressure in stroke*. *South Med J* 1990; 83:660-663.
2. Wallace JD, Levy LL. *Blood pressure after stroke*. *JAMA* 1981; 246:2177-2180.
3. Powers WJ. *Acute hypertension after stroke: The scientific basis for treatment decisions*. *Neurology* 1993; 43:461-467.
4. Dawson SL, Manktelow BN, Robinson TG, Panerai RB, Potter JF. *Which parameters of beat-to-beat blood pressure and variability best predict early outcome after acute ischemic stroke*. *Stroke* 2000; 31:463-468.
5. Britton M, Carlsson A, de Faire U. *Blood pressure course in patients with acute stroke and matched controls*. *Stroke* 1986; 17:861-864.
6. Robinson T, Waddington A, Ward-Close S, Taub N, Potter J. *The predictive role of 24-hour compared to casual blood pressure levels on outcome following acute stroke*. *Cerebrovasc Dis* 1997; 7:264-272.
7. Sander D, Klingelhöfer J. *Extent of autonomic activation following cerebral ischemia is different in hypertensive and normotensive humans*. *Arch Neurol* 1996; 53:890-894.
8. Dandapani BK, Suzuki S, Kelley RE, Reyes-Iglesias Y, Duncan RC. *Relation between blood pressure and outcome in intracerebral hemorrhage*. *Stroke* 1995; 26:21-24.
9. Bath FJ, Bath PMW. *What is the correct management of blood pressure in acute stroke? The Blood Pressure in Acute Stroke Collaboration*. *Cerebrovasc Dis* 1997; 7.
10. Lip GYH, Zarifis J, Farooqi IS, Page A, Sagar GDJB. *Ambulatory blood pressure monitoring in acute stroke: The West Birmingham Stroke Project*. *Stroke* 1997; 28:31-35.
11. Dawson SL, Evans SN, Manktelow BN, Fotherby MD, Robinson TG, Potter JF. *Diurnal blood pressure change varies with stroke subtype in the acute phase*. *Stroke* 1998; 29:1519-1524.
12. Morfis L, Schwartz RS, Poulos R, Howes LG. *Blood pressure changes in acute cerebral infarction and hemorrhage*. *Stroke* 1997; 28:1401-1405.
13. Fujishima S, Abe I, Okada Y, Saku Y, Sadoshima S, Fujishima M. *Serial changes in blood pressure and neurohormone levels after the onset of lacunar stroke*. *Angiol J Vasc Dis* 1996; 47:579-587.
14. Sander D, Klingelhöfer J. *Changes of circadian blood pressure patterns and cardiovascular parameters indicate lateralisation of sympathetic activation following hemispheric brain infarction*. *J Neurol* 1995; 242:313-138.
15. Yamamoto Y, Akiguchi I, Oiwa K, Sato H, Kimura J. *Diminished nocturnal blood pressure decline and lesion site in cerebrovascular disease*. *Stroke* 1995; 26:829-833.
16. Chamorro A, Vila N, Ascaso C, Elices E, Schonewille W, Blanc R. *Blood pressure and functional recovery in acute ischemic stroke*. *Stroke* 1998; 29:1850-1853.
17. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Imiya M, Matsuo M, Shimada K. *Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients*. *Hypert* 1996; 27:130-135.
18. Fagan SC, Gengo FM, Bates V, Levine SR, Kinkel WR. *Effect of nimodipine on blood pressure in acute ischemic stroke in humans*. *Stroke* 1988; 19:401-402.
19. Lisk DR, Grotta JC, Lamki LM, Tran HD, Taylor JW, Molony DA, et al. *Should hypertension be treated after acute stroke? A randomized controlled trial using single photon emission computed tomography*. *Arch Neurol* 1993; 50:855-862.
20. Uzner N, Ozdemir G, Gucuyener D. *The interaction between nimodipine and systemic blood pressure and pulse rate*. *WHO Consensus Conf, Helsingborg, 1995*.
21. Dyker AG, Grosset DG, Lees K. *Perindopril reduces blood pressure but not cerebral blood flow in patients with recent cerebral ischemic stroke*. *Stroke* 1997; 28:580-583.
22. Jørgensen HS, Nakayama H, Olsen TS. *Treatment of arterial hypertension in acute stroke*. In: J. Castillo AD, D. Toni, ed. *Management of Acute Ischemic Stroke*. Barcelona: Springer-Verlag Iberica, 1997:81-87.
23. Hachinski. *Hypertension in acute ischemic stroke*. *Arch Neurol* 1985; 42:1002.
24. Oppenheimer S, Hachinski. *Complications of acute stroke*. *Lancet* 1992; 339:721-724.
25. Lavin P. *Management of hypertension in patients with acute stroke*. *Arch Int Med* 1986; 146:66-68.
26. Strandgaard S, Paulson OB. *Cerebrovascular consequences of hypertension*. *Lancet* 1994; 344:519-521.
27. Adams HP, Brott T, Crowell RM, Furlan AJ, Gomez CR, Grotta J et al. *Guidelines for the management of patients with acute stroke*. *Stroke* 1994; 25:1901-1904.
28. CBO Richtlijnen Beroerte. 2000.

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 De relatie tussen de hoogte van de bloeddruk in de acute fase van het ischemisch CVA en het functioneel herstel van de patiënt is nog steeds onduidelijk.
- 2 De verhoogde bloeddruk post-CVA daalt spontaan gedurende de eerste 10 dagen na het optreden van het ischemisch CVA. Gedurende deze periode lijkt een afwachtend beleid voor wat betreft het behandelen van de te hoge bloeddruk gerechtvaardigd.
- 3 Indien de bloeddruk $\geq 220/120$ mmHg is, wordt door sommige onderzoekers wel geadviseerd antihypertensieve behandeling te starten. Hierbij wordt aangeraden de bloeddruk niet meer dan 20% te laten dalen en de diastolische druk boven 100-110 mmHg te houden.
- 4 Als men besluit de verhoogde bloeddruk te behandelen, wordt als eerste keuze een bèta-blokker (bijvoorbeeld labetalol) geadviseerd.

Correspondentie-adres auteurs:

**Drs. A.M.H.P Boreas, arts-assistente
neurologie**
Dr. J. Lodder, neuroloog

Academisch Ziekenhuis Maastricht
Vakgroep Neurologie
Postbus 5800
6202 AZ Maastricht
E-mail: abore@sneu.azm.nl