

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

- evidence, costs, and effects on individuals and populations. *Lancet* 1999; 354:1457-63.
6. Thompson PD, Buchner D, Pina IL et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* 2003;107:3109-16.
 7. Gordon NF, Gulanick M, Costa F et al. Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology, Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention; the Council on Cardiovascular Nursing; the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the Stroke Council. *Stroke* 2004;35:1230-40.
 8. Boysen G. ExStroke. Physical Exercise After Acute Ischemic Stroke. www.strokecenter.org/trials/ Juni 2007.
 9. Fung TT, Stampfer MJ, Manson JAE et al. Prospective study of major dietary patterns and stroke risk in women. *Stroke* 2004;35:2014-9.
 10. Reynolds K, Lewis B, Nolen JD et al. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2003;289:579-88.

Hypertension og apopleksi

Afdelingslæge Hanne Christensen & overlæge Kent Lodberg Christensen

Bispebjerg Hospital, Neurologisk Afdeling N, og
Århus Universitetshospital, Århus Sygehus,
Medicinsk-cardiologisk Afdeling A

Hypertension er den vigtigste enkelte risikofaktor for apopleksi, og i en troværdig opgørelse kunne 26% af apopleksitilfældene i en population forklares ved tilstedeværelse af hypertension [1]. En blodtryksstigning på 7 mmHg diastolisk fordobler apopleksirisikoen, og tilsvarende sænker et farmakologisk induceret fald på 5-6 mmHg risikoen for apopleksi med ca. 40%. Oftest forekommer apopleksi dog ved normale eller nærnormale blodtryk. I nærværende artikel har vi valgt at lægge noget af fokus på håndtering af blodtrykket ved den akutte apopleksi, et emne som har stor bevågenhed i øjeblikket, og som har stor betydning i den kliniske situation.

For systematisk gennemgang og vægtning af de randomiserede kliniske behandlingsundersøgelser ved hypertension (primær apopleksiprofylakse) henvises til Dansk Hypertensionsselskabs behandlingsvejledning fra 2004 [2].

Hvad med blodtrykket dage til måneder efter apopleksi?

I en oversigtsartikel over behandlingsstudier omfattende patienter med tidligere apopleksi (infarkt, spontane hæmatomer eller transitorisk cerebral iskæmi (TCI)) understreges den signifikante association mellem blodtryksnedsættende behandling og reduktion i cerebrovaskulære og kardiovaskulære episoder, helt ned i det blodtryksområde, som anses for at være normalt i Danmark (<140/90 mmHg). Der er ikke fundet sikre forskelle i effekt mellem forskellige grupper af antihypertensiva. Som ved primær profylakse har den opnåede blodtryksreduktion størst betydning [3], om end man må notere sig, at der nu i flere primærprofylaktiske (LIFE, NORDIL, ASCOT og JIKEI) studier og sekundærprofylaktisk (MOSES) er fundet

resultater, som vanskeligt lader sig forklare alene ved den opnåede sænkning i klinikblodtryk.

I PROGRESS-studiet undersøgte man effekten af blodtryksreduktion hos patienter, der havde haft tidligere apopleksi eller TCI inden for fem år [4] med randomisering til behandling med perindopril, med perindopril + indapamid eller med placebo. Kombinationsbehandlingen af angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hæmmer og diuretikum resulterede i en 43%’s reduktion i risikoen for fornyet apopleksi, uafhængigt af om patienten havde hypertension (her: $\geq 160/90$ mmHg), mens der ikke fandtes hverken statistisk eller klinisk signifikant effekt ved behandling med perindopril alene, hvilket er bemærkelsesværdigt og taler imod blodtryksuafhængige effekter af ACE-hæmning. I LIFE-studiet blev effekten af losartan, en angiotensin II-receptorblokker (ARB), sammenlignet med effekten af atenolol, en betablokker, hvad angår reduktion af kardiovaskulære hændelser hos hypertensivere med tegn til venstre ventrikel-hypertrofi i elektrokardiogrammet. Der fandtes en 25% yderligere reduktion



Blodtryksnænkning under akut apopleksi er næppe tilrådeligt, men senere bør hænderne komme op af lommen. Foto: Anette Vestergaard.

tion i risikoen for apopleksi i losartanbehandlingsgruppen sammenlignet med de atenololbehandlede patienter, og dette resulterede i overvejelser om effekt ved ARB ud over, hvad der kunne tilskrives blodtryksreduktionen. En subpopulation havde haft apopleksi eller TCI i mindst seks måneder før inklusionen i LIFE-studiet, men der kunne ikke drages selvstændige konklusioner i denne gruppe. I HOPE-studiet var der samme sekundærprofylaktiske effekt af ramipril, uanset om patienterne havde haft tidligere cerebrovaskulær sygdom eller ej.

I MOSES-studiet sammenlignede man effekten af en calciumkanalblokker (nitrendipin) med en ARB (eprosartan) hos hypertensiv patienter, der havde haft apopleksi inden for 24 måneder før inklusion. For samme blodtryk påvistes en 25% lavere risiko for kardiovaskulære og cerebrovaskulære hændelser i eprosartangruppen. Imidlertid kunne den enkelte patient have flere primære endepunkter, og det hyppigste af disse var TCI. I MOSES-studiet var ingen placebogruppe.

I det danske referenceprogram for apopleksi [5] anbefaler man, at antihypertensiv behandling iværksættes uanset blodtryksniveau hos apopleksipatienter under 75 år. I American Stroke Associations retningslinjer anbefales [6] antihypertensiv behandling til alle patienter, der har haft iskæmisk apopleksi eller TCI, når den hyperakutte periode er overstået. Behandlingsmålet er usikkert – der synes dog at være yderligere risikoreduktion, selv ved noget lavere blodtryksniveauer end det danske ideelle behandlingsmål for ikke-diabetikere (140/90 mmHg). Dansk Hypertensionsselskab giver ikke direkte råd om behandling af normotensive patienter (<140/90 mmHg) efter apopleksi. I PROGRESS-studiet påviste man en signifikant reduktionen i risiko for fornyet apopleksi både hos patienter med hypertension (blodtryk >160/90 mmHg) og patienter med lavere blodtryk end 160/90 mmHg [4]. Det er dog sandsynligt, at der er en næsten lineær sammenhæng mellem risiko for apopleksi og blodtryk, hvor det endnu ikke har været muligt at identificere en nedre grænse for hvornår, der er effekt af antihypertensiv behandling. Antihypertensiv behandling bør påbegyndes under klinisk kontrol med hensyn tagen til den enkelte patients samlede tilstand, herunder for eksempel betydende carotisstenose.

Hvad med blodtrykket ved akut apopleksi?

I forbindelse med indlæggelse for akut apopleksi – såvel infarkt som blødning – ses uafhængigt af tid fra symptomdebut til indlæggelse forhøjet blodtryk [7], hvorefter niveauet falder til patientens habituelle niveau inden for få dage [8]. Det er påvist, at såvel graden af akut blodtrykstigning som størrelsen af faldet i blodtryk de næste dage afhænger af apopleksiens sværhedsgrad, således at der hos patienter med mild til moderat apopleksi ses et højere blodtryk ved indlæggelsen efterfulgt af et hurtigt fald. I modsætning til dette findes der hos patienter med svær apopleksi ofte et knap så højt indlæggelsesblodtryk, som til gengæld forbliver uændret under indlæggelsen og efter udskrivelsen [7]. Der er beskrevet en U-formet sammenhæng mellem blodtryk målt efter indlæggelse og prognose ved akut apopleksi [9], således at både meget lavt og meget højt blodtryk kan relateres til en slet prognose. Baggrunden kendes ikke sikkert, men fænomenet kan muligvis forklares ved, at apopleksipatienter med lavt blodtryk ofte har hjertesvigt og dermed en særlig dårlig prognose. Meget højt blodtryk ses hyppigt ved svær apopleksi og øget intrakranielt tryk, og en deraf følgende dårlig prognose. Det har været overvejet, om såvel lavt blodtryk som højt blodtryk ved akut apopleksi direkte i sig selv kunne påvirke prognosen. Lavere blodtryk kunne medføre en lavere perfusion af den iskæmiske randzone og er fundet at være relateret til slet prognose, mens det er foreslået, at højere blodtryk fremmer cerebralt ødem og øger risikoen for nye cerebrovaskulære eller kardiovaskulære hændelser. Der pågår randomiserede kontrollerede studier af effekten af såvel blodtryksænkning som blodtryksøgning. Der foreligger ikke positiv dokumentation for blodtryksreducerende behandling ved akut spontan hæmoragi, men resultaterne af en enkelt undersøgelse synes i det mindste at tale imod en skadelig virkning af blodtryksænkning. I flere mindre, observationelle studier sandsynliggøres det, at farmakologisk inducerede blodtryksfald på ≥ 15 mmHg i den akutte fase af apopleksi kan være skadeligt [10]. I disse studier beskrives pludselig forværring eller statistisk relation til ikkefavorabel prognose i forbindelse med blodtryksfald på 15 mmHg fremkaldt af antihypertensiva administreret i forbindelse med akut apopleksi. Disse observationer danner et vist grundlag for nogen tilbageholdenhed.

I ACCESS-studiet undersøgte man modigt effekten af candesartan vs. placebo i den første uge efter akut apopleksi. Efter en uge fik begge grupper candesartan i samme doser. Studiet blev stoppet før planlagt tid, da der fandtes signifikant flere endepunkter i placebogruppen; imidlertid opstod forskellen først efter den første uge, hvor blodtrykket, fuldstændig som i den første behandlingsuge, var identisk i begge grupper. P.t. pågår den muligt konklusive Scandinavian Candesartan in Stroke Trial (SCAST), hvori man tester candesartan vs. placebo givet i syv dage senest 30 timer efter akut apopleksi hos patienter med blodtryk over 140 mmHg systolisk. I forbindelse med påtænkt cerebral trombolyselbehandling kan blod-

Blodtryk ved akut apopleksi

Blodtrykket bør monitoreres med henblik på at afklare det faktiske niveau

Blodtrykket falder oftest spontant i løbet af de første timer efter indlæggelsen

Akut antihypertensiv behandling bør reserveres til patienter, hos hvem man påtænker trombolyselbehandling, og hvor labetalol i refrakte doser kan anvendes

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Blodtryk og sekundær profylakse efter akut apopleksi

Antihypertensiv behandling kan iværksættes også hos normotensive patienter med henblik på at reducere risikoen for recidivapopleksi

I henhold til PROGRESS-studiet er perindopril og indapamid førstevalg

Behandlingsmålet er et blodtryk på 140/90 mmHg

trykkes sænkes med refrakte doser labetalol, hvis det overstiger 185/110 mmHg.

Konklusion

Blodtrykket ændrer sig ofte hurtigt i den akutte fase af apopleksi og stiger ofte forbigående som en mental stressreaktion på akut lammelse og hospitalsindlæggelse – en form for *white coat*-effekt. Såvel meget høje blodtryk som meget lave blodtryk kan relateres til en dårligere prognose. Trods dette er der for tiden ingen evidens, der støtter farmakologisk ændring af blodtrykket i den akutte fase af apopleksi, ofte vil et højt blodtryk falde spontant i løbet af få timer. Det er muligvis forbundet med risiko for symptomforværring at sænke et meget højt blodtryk under igangværende akut apopleksi, hvilket næppe på nuværende tidspunkt kan tilrådes uden for randomiserede kontrollerede undersøgelser. Generelt bør anti-

hypertensiv behandling iværksættes ved blodtryk over 140/90 mmHg, når et stabilt blodtryksniveau er nået nogle dage efter symptomdebut.

Korrespondance: *Hanne Christensen*, Neurologisk Afdeling N, Bispebjerg Hospital, DK-2400 København NV. E-mail: hc04@bbh.regionh.dk

Antaget: 15. maj 2007
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Whisnant J P. Modeling of risk factors for ischemic stroke: The Willis Lecture. *Stroke* 1997;28:1839-43.
- Dansk Hypertensionsselskab Guidelines. www.hypertension.suite.dk/ 2004
- Rodgers A, Lawes CM, Bennett DA et al. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke* 2004;35:776-85. Corrected and republished in *Stroke* 2004;35:1024.
- 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.
- Referenceprogram for apopleksi. www.sst.dk/publ/2006/CEMTV/ApopL_refprg.pdf 2006
- Sacco RL, Adams R, Albers G et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: Co-sponsored by the Council on cardiovascular radiology and intervention: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37:577-617.
- Wallace JD, Levy LL. Blood pressure after stroke. *JAMA* 1981;246:2177-80.
- Christensen H, Meden P, Overgaard K et al. The course of blood pressure in acute stroke is related to the severity of the neurological deficits. *Acta Neurol Scand* 2002;106:142-7.
- Leonardi-Bee J, Bath PMW, Phillips SJ et al for the IST Collaborative Group. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke* 2002;33:1320.
- Ahmed N, Nasman P, Wahlgren NG. Effect of intravenous nimodipine on blood pressure and outcome after acute stroke. *Stroke* 2000;31:1250-5.

Smerter efter apopleksi

Professor Troels Staehelin Jensen, læge Henriette Klit, forskningsårsstuderende Ninna Schultz Marcussen & læge Nanna Brix Finnerup

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus,
Dansk Smerterforskningscenter

De mest kendte følgetilstande efter apopleksi er lammelser, spasticitet, sproglige og andre kognitive vanskeligheder samt emotionelle forstyrrelser, f.eks. depression. Smerter i efterløbet af en apopleksi er derimod mindre kendt. Ikke desto mindre forekommer smerter hyppigt efter cerebralt infarkt eller hæmoragi; symptomer, der ikke blot kan kompromittere en iværksat rehabilitering, men også nedsætte patienternes almene livskvalitet.

Hypyghed

Prævalensen af smerter efter apopleksi varierer mellem 20% og 75% i studier, og skuldersmerter angives som en af de hyppigste tilstande med en frekvens på 9-40%. Den store forskel i den rapporterede forekomst kan bl.a. hænge sammen med forskelligt anvendte definitioner og inklusionskriterier. I et populationsbaseret studie fra Sverige forekom der moderate til svære smerter hos 32% af patienterne efter fire måneder og hos 21% efter 16 måneder [1]. Smerter forekomst efter apopleksi er mangeartede, men de to væsentligste former for postapopleksismerter er: 1) nociceptive smerter og 2) centrale neuropatiske smerter. I begge tilfælde kan smerterne inddeles i spontane (stimulusafhængige) smerter og provokerede (stimulusafhængige) smerter, f.eks. efter aktivitet.

I det følgende beskrives smerternes væsentligste karakteristika, deres diagnostik og behandling.