

ΑΝΟΙΑ-ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Δημήτρης Π. Παπαδόπουλος-FESC

Επιμελητής

Καρδιολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ»

Clinical Hypertension Specialist ESH

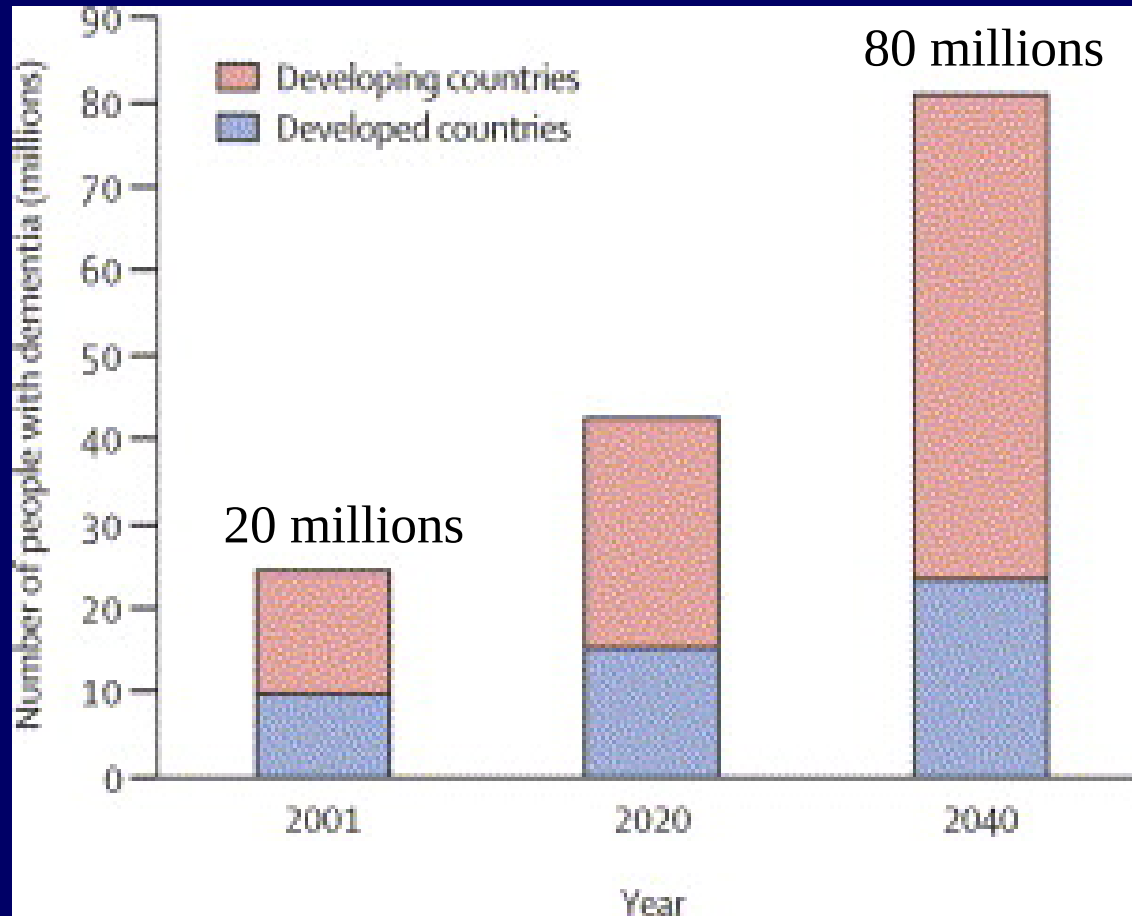
ΟΡΙΣΜΟΣ

Άνοια είναι μια διαταραχή που χαρακτηρίζεται από εξασθένηση της μνήμης και τουλάχιστον μιας ακόμη νοητικής λειτουργίας (αφασία, απραξία, αγνωσία, εκτελεστική λειτουργία)

Τα συμπτώματα πρέπει να αντιπροσωπεύουν μια σταδιακή πτώση από ένα προηγούμενο επίπεδο λειτουργικότητας και να είναι αρκετά σοβαρά ώστε να έχουν επιπτώσεις στην καθημερινή δραστηριότητα και ανεξαρτησία του ατόμου

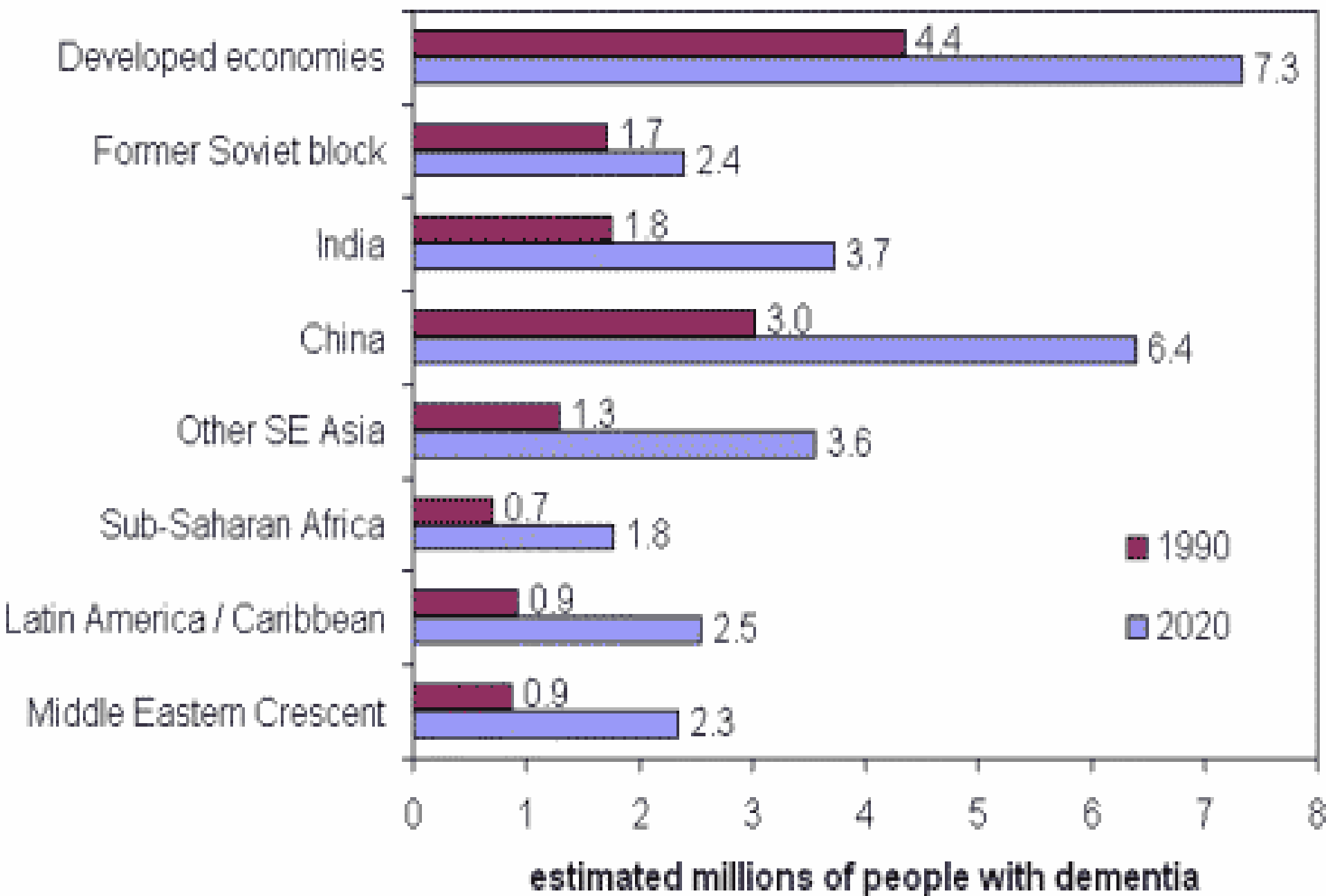
Number of demented people in the world

4.6 millions of new cases of dementia by year
1 case every 7 seconds

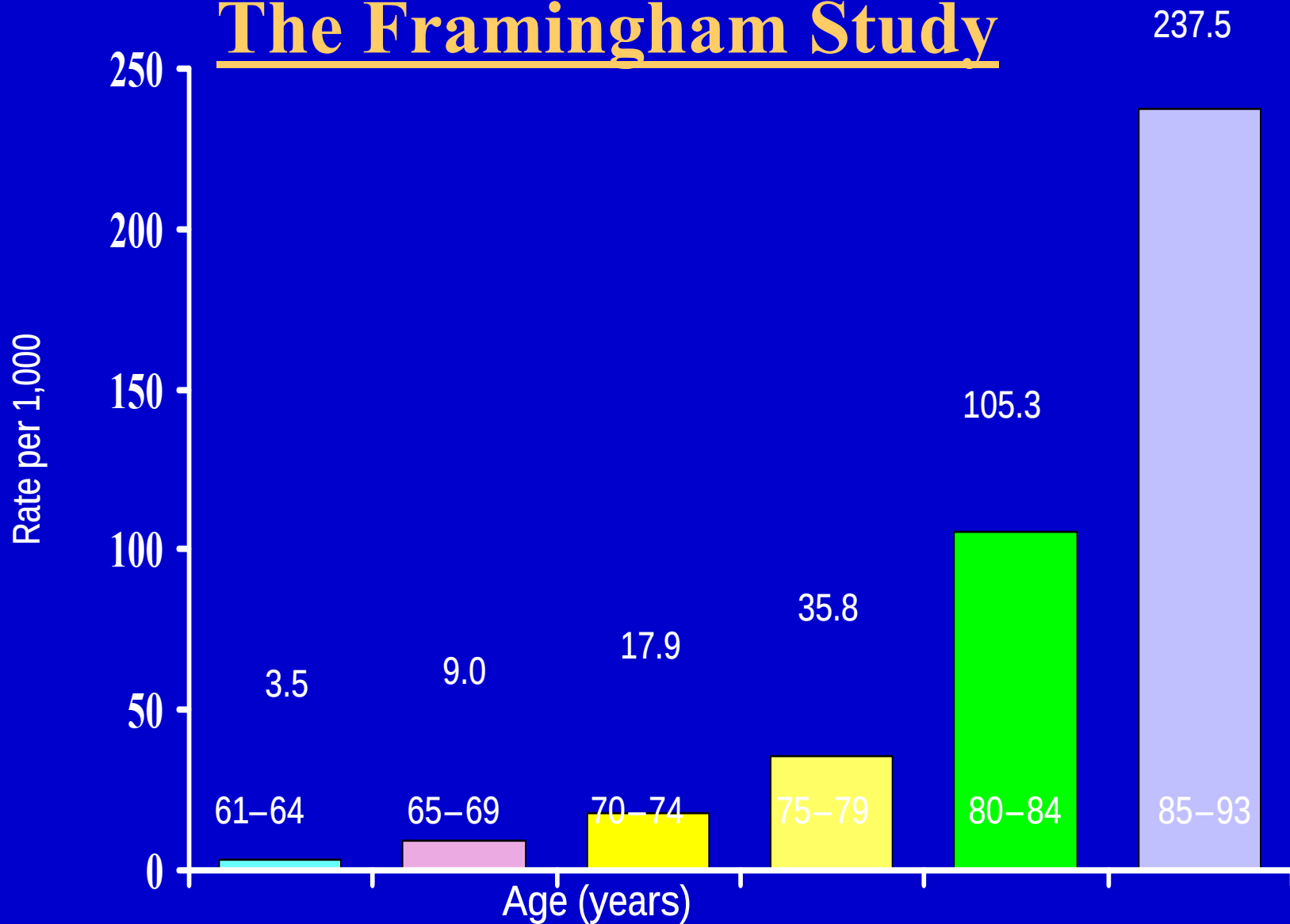


Lancet. 2005 ;366:2112-7

Projected increase in numbers of people with dementia, by world region

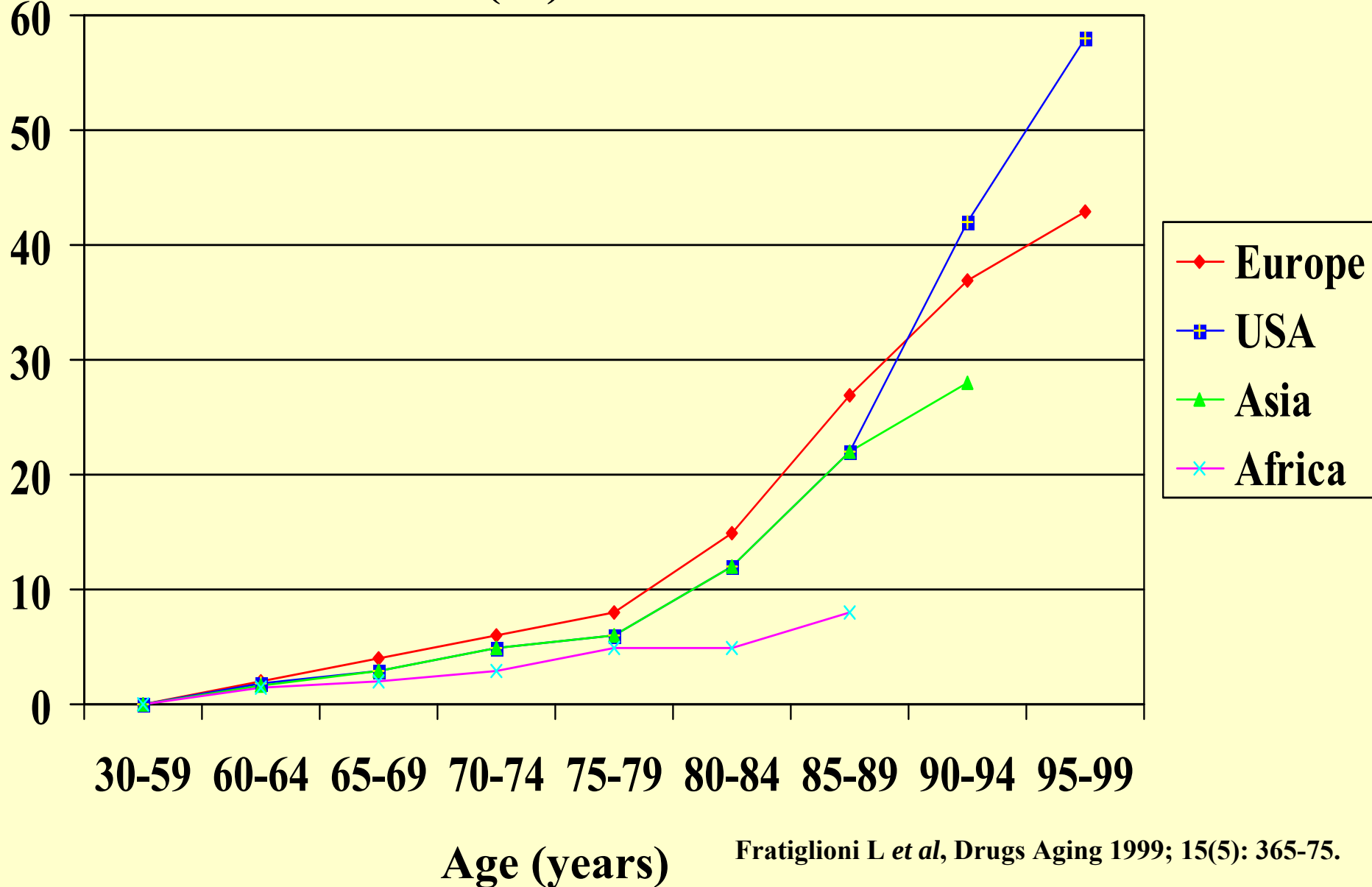


Prevalence of dementia: The Framingham Study



Prevalence of dementia increases with age

Prevalence of dementia (%)



ΑΝΟΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

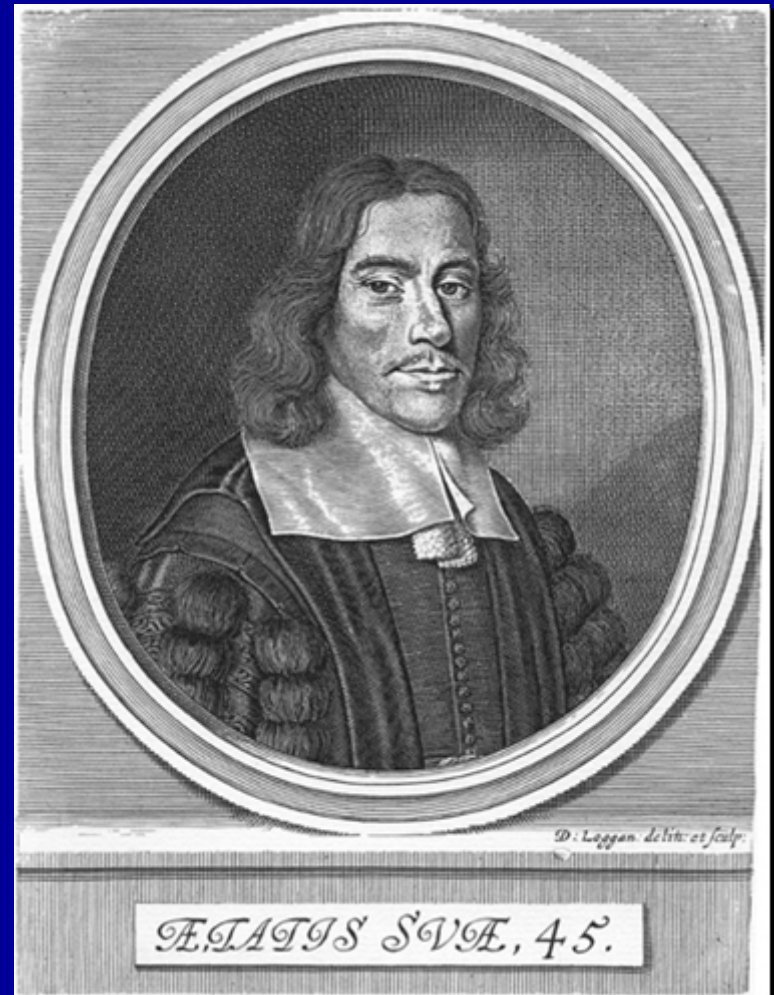
- Νόσος Alzheimer (AD)
- Αγγειακή άνοια (VaD)
- Άνοια με σωμάτια Lewy (DLB)
- Νόσος Parkinson με άνοια (PDD)
- Μετωποκοταφική άνοια (FTD)
- Αναστρέψιμες άνοιες

Historical Overview

Perhaps the earliest clinical description of vascular dementia comes from Thomas Willis, whose careful attention to the cerebral vasculature led to his description of the circle of Willis in 1684.

Under the heading “A palsie often succeeds stupidity, or becoming foolish,” he relates the following:

I have observed in many, that when, the Brain being first indisposed, they have been distempered with a dullness of mind, and forgetfulness, and afterwards with a stupidity and foolishness, after that, have fallen into a palsie, which I often did predict.



Historical Overview

Binswanger (1894)



and Alzheimer (1895)



proposed a concept of “arteriosclerotic brain degeneration”

ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΝΟΙΑ(VAD)

Ο όρος **αγγειακή άνοια** περιγράφει άνοια εξ αιτίας εγκεφαλοαγγειακής νόσου(CVD) γενικά και έχει αντικαταστήσει τον όρο πολυεμφρακτική άνοια, δεδομένου ότι τα πολλαπλά έμφρακτα δεν είναι η μοναδική αιτιολογία

Ο όρος **αγγειακή άνοια** συχνά χρησιμοποιείται για να περιγράψει καταστάσεις που έχουν μικρή σχέση μεταξύ τους.

Διαφορετικές αιτίες οδηγούν σε διαφορετικά είδη εγκεφαλικών βλαβών με διαφορετικές κλινικές εκδηλώσεις και ψυχολογικά ελλείμματα. Ένα αναπόσπαστο κομμάτι της διάγνωσης θα πρέπει να είναι μια διευκρίνιση σε σχέση με την αιτία, αφού η θεραπεία αφορά την υποκείμενη αιτία

Η κλίμακα ισχαιμίας Hachinski

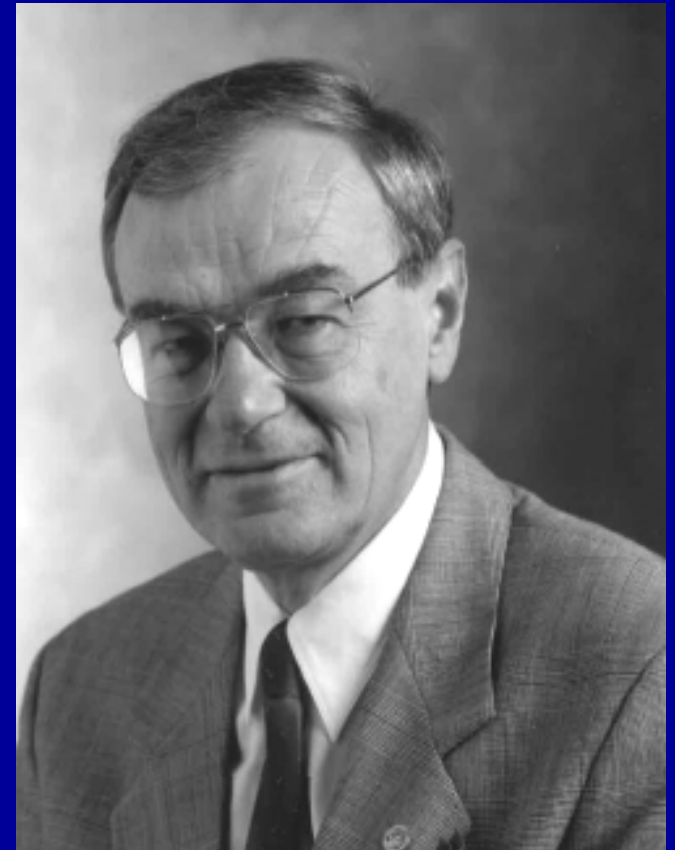
Επειδή η AD θεωρείται η μεγαλύτερη αιτία άνοιας τα κριτήρια που αναπτύχθηκαν βασίστηκαν στη νόσο AD σαν πρότυπο άνοιας.

Η AD είναι διαφορετική από την VAD χρησιμοποιώντας κλινικά χαρακτηριστικά που θεωρείται ότι αντανακλούν αγγειακούς παράγοντες κινδύνου, αγγειακά συμβάματα και τις εκδηλώσεις της συστηματικής και της εγκεφαλοαγγειακής νόσου. Αυτά τα στοιχεία κωδικοποιούνται με την κλίμακα ισχαιμίας Hachinski

Historical Overview

DSM-II (1968), the term “arteriosclerotic brain degeneration” was modified to “psychosis with cerebral arteriosclerosis”

Hachinski (1974) proposed the term *multi-infarct dementia (MID)*, and the original Hachinski Ischemic Score (HIS) providing criteria for diagnosis of vascular dementia.



Βαθμολογία ισχαιμίας κατά Hachinski(1)

Αιφνίδια έναρξη	2
Σταδιακή επιδείνωση	1
Κυματοειδής εξέλιξη	2
Αρτηριακή Υπέρταση	1
Ιστορικό ΑΕΕ	2
Σημεία αθηρωμάτωσης	1
Εστιακά νευρολογικά σημεία	2
Εστιακά νευρολογικά συμπτώματα	2
Νυκτερινή συγχυτική κατάσταση	1
Σχετική διατήρηση της προσωπικότητας	1
Κατάθλιψη	1

Βαθμολογία ισχαιμίας κατά Hachinski(2)

Σωματικά ενοχλήματα	1
Συναισθηματική ακράτεια	1
Ιστορικό Υπέρτασης	1
Ιστορικό εμφράκτου	2
Συνοδός αρτηριοσκλήρυνση	1
Εστιακά νευρολογικά ευρήματα	2
Εστιακά νευρολογικά σημεία	2

Βαθμολογία: >7=VAD, <4=AD, 5-6 AD με CVD

Διαφορές μεταξύ VAD και AD

Χαρακτηριστικά	VAD	AD
Έναρξη	Ξαφνική	Βαθμιαία
Εξέλιξη	Διακυμάνσεις	Συνεχής
Βάδισμα	Μικρά συρόμενα βήματα	Φυσιολογικό μέχρι προχωρημένα στάδια
Καρδιοαγγειακή κατάσταση	Υπαρξη παραγόντων κινδύνου, έμφρακτο	Λιγότερο συχνά, κυρίως στις μεικτές άνοιες
Ευρήματα στην απεικόνιση	Πολλαπλά έμφρακτα	Κανένα, ατροφία

αυτά τα ευρήματα

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Είναι ο δεύτερος πιο συχνός τύπος άνοιας φτάνοντας το 10-20% στη Β. Αμερική και την Ευρώπη

Η επιτιμώμενη επίπτωση της VaD είναι μεταξύ 1,2-4,2% σε άτομα >65 ετών- στην Ευρώπη έχει υπολογιστεί στο 1,6%

Η επίπτωση αυξάνεται με την πρόοδο της ηλικίας και φτάνει στο 3,6% για τους άντρες και στο 5,8% για τις γυναίκες >90 ετών

Στον Καναδά υπολογίζεται 2% σε άτομα 65-74 ετών και 13,7% σε άτομα >85 ετών

Η Άνοια Αγγειακής αιτιολογίας στους ηλικιωμένους

Σε επιδημιολογική έρευνα που έγινε σε ηλικιωμένους 85-ετών στο Gothenburg στην Σουηδία, η άνοια Αγγειακής αιτιολογίας αντιπροσωπεύει το 47% του συνόλου των περιστατικών Άνοιας

→ Presumed causal pathways
-----→ Association pathways

Subclinical vascular brain disease

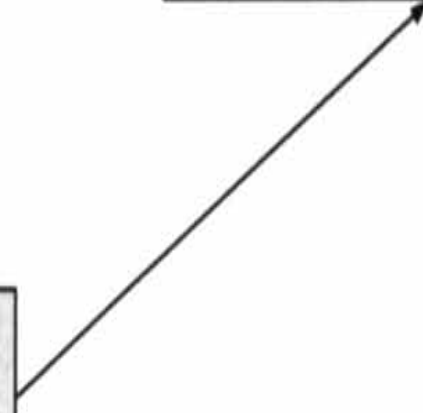
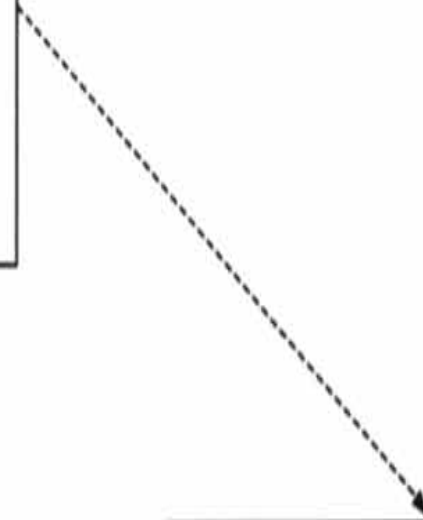
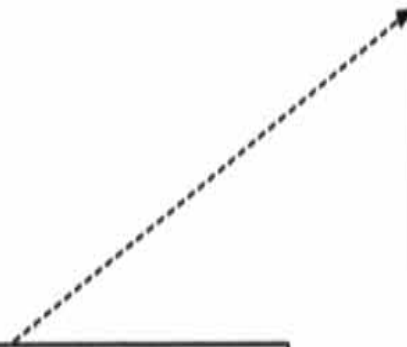
Ischemic neuronal dysfunction,
subcortical small vessel disease,
silent or strategic infarcts,
cerebral microbleeds

Vascular risk factors

Hypertension, diabetes mellitus,
dyslipidemia, smoking, excessive
alcohol use, obesity, physical inactivity,
hypoperfusion or emboli due to atrial
fibrillation, congestive heart failure

Dementia

Clinical vascular events
(stroke/TIA)



Hypertension and cognitive decline - Longitudinal studies

References	n	Age at baseline (years)	Follow up	Correlation
Wilkie 1971	202	68	10 years	Cognitive decline
Elias 1993	1702	55-88	12-14 years	Cognitive decline
Launer 1995	3735	50	20-28 years	Cognitive decline /dementia
Starr 1997	603	> 69	4 years	Cognitive decline
Kilander 1998	999	50	20 years	Cognitive decline
Swan 1998	717	45	25-30 years	Cognitive decline
Tzourio 1999	1373	59-71	4 years	Cognitive decline
Knopman 2001	10 963	47-70	6 years	Cognitive decline
Kivipelto 2001	1 449	53	21 years	Dementia
Reinprecht 2003	186	68 years	13 years	Cognitive decline
Piguet 2003	377	≥ 75 years	6 years	Positive correlation
Qiu 2003	1 270	81	6 years	Dementia
Whitmer 2005	8 845	44-44	30 years	Dementia
Luchshinger 2005	1 138	76	6 years	Dementia

Mini Mental State Examination (MMSE)

the most frequently brief cognitive validated test, 30 questions=score/30

- **Orientation**
 - In time (year, season, month, day, date) /5
 - In place (name of hospital, town, department, area, floor) /5
 - **Learning memory** (repetition of 3 words) /3
 - **Calculation** (serial subtraction of 7 from 100) /5
 - Spelling 5-letter word backwards
 - **Recall memory** (recall of 3 words) /3
 - **Language** : naming of 2 objects (pen, watch) /2
 - Repetition of sentence /1
 - **Praxia** : Follow 3 stage command /3
 - Reading sentence and obey /1
 - Writing a sentence /1
 - Copying a figure /1
- Suspicion of dementia : Score < 24**

Η αντιυπερτασική θεραπεία μειώνει στο μισό την συχνότητα της άνοιας στην μελέτη Syst-Eur

- ▶ **2.418 ασθενείς ηλικίας ³60 ετών**
- ▶ **Μέσο σκορ MMSE=29**
- ▶ **³1 έτος follow up**

Νέα περιστατικά άνοιας (όπως ορίζεται σαν σκορ MMSE ≤ 23) placebo	Θεραπεία
--	----------

21

11

7,7 / 1000 έτη-ασθενείς

3,8 / 1000 έτη-ασθενείς

└──────────┘

p=0.05

──────────┘

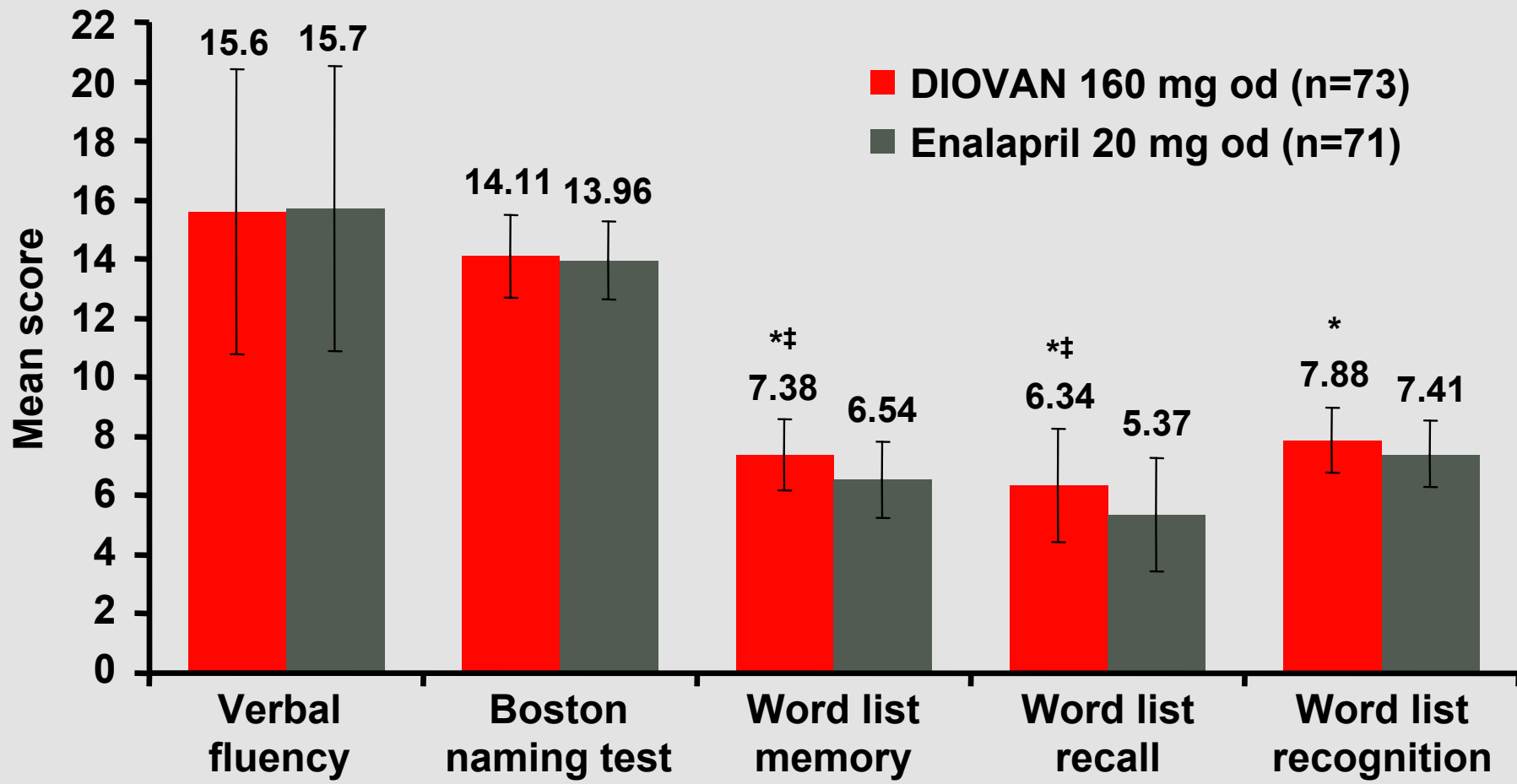
Η Βαλσαρτάνη βελτιώνει συνιστώσες της γνωσιακής λειτουργίας σε ηλικιωμένους ασθενείς με ΑΥ

Στόχος:	Να συγκριθούν οι επιδράσεις της βαλσαρτάνης και της εναλαπρίλης στη διαστολική αρτηριακή πίεση (DBP) (1ο τελικό σημείο: μεταβολή στην ΑΠ από την έναρξη) και στη γνωσιακή λειτουργία με βάση την ευφράδεια λόγου, το τροποποιημένο τεστ ονοματολογίας της Βοστώνης, το τεστ ανάμνησης, ανάκλησης και αναγνώρισης σειράς λέξεων
Προφίλ ασθενών:	144 ηλικιωμένοι ασθενείς τυχαιοποιημένοι (ηλικίας 61-80 ετών) με ήπια-έως-μέτρια Ιδιοπαθή Υπέρταση (DBP $\geq$ 95mmHg και $\leq$ 110 mmHg)
Σχεδιασμός μελέτης:	18 εβδομάδων, παράλληλων-ομάδων, προοπτική, τυχαιοποιημένη, ανοικτής-ετικέτας, τυφλού τελικού-σημείου μελέτη, περιλαμβάνουσα μια 2 εβδομάδων περίοδο κάθαρσης
Θεραπεία:	Βαλσαρτάνη 160mg άπαξ ημερησίως (αη) ή η εναλαπρίλη 20mg αη χορηγούμενες το πρωί δεν επιτρεπόταν συγχορηγούμενη αντι-υπερτασική θεραπεία
Αποτελέσματα:	• Η βαλσαρτάνη εμφάνισε ανώτερες μειώσεις της ΑΠ από την έναρξη συγκριτικά με την εναλαπρίλη (ελάττωση DBP: -13.7 έναντι -10.9 mmHg, $p=0.001$, ελάττωση ΑΠ: -18.6 έναντι -15.6 mmHg, $p=0.01$) • Οι ασθενείς που θεραπεύθηκαν με βαλσαρτάνη αλλά χωρίς εναλαπρίλη εμφάνισαν βελτιώσεις στη γνωσιακή λειτουργία: - ο Η βαλσαρτάνη βελτίωσε σημαντικά το αποτέλεσμα στο τεστ μνήμης σειράς λέξεων έναντι της εναλαπρίλης (+11.8% έναντι +0.9%. $p<0.05$ έναντι έναρξης, $p<0.01$ έναντι εναλαπρίλης) - ο Η βαλσαρτάνη βελτίωσε σημαντικά το αποτέλεσμα στο τεστ ανάκλησης σειράς λέξεων έναντι της εναλαπρίλης (+18.7% έναντι +3.0%. $p<0.05$ έναντι έναρξης, $p<0.01$ έναντι εναλαπρίλης) • Το ποσοστό ΑΕ ήταν ελάχιστο μικρότερο με τη βαλσαρτάνη από την εναλαπρίλη (6.8% έναντι 12.6%, $p=NS$ – μη στατιστικά σημαντικό)



DIOVAN is More Effective than Enalapril at Improving Some Components of Cognitive Function

16-week study in patients aged 61–80 years

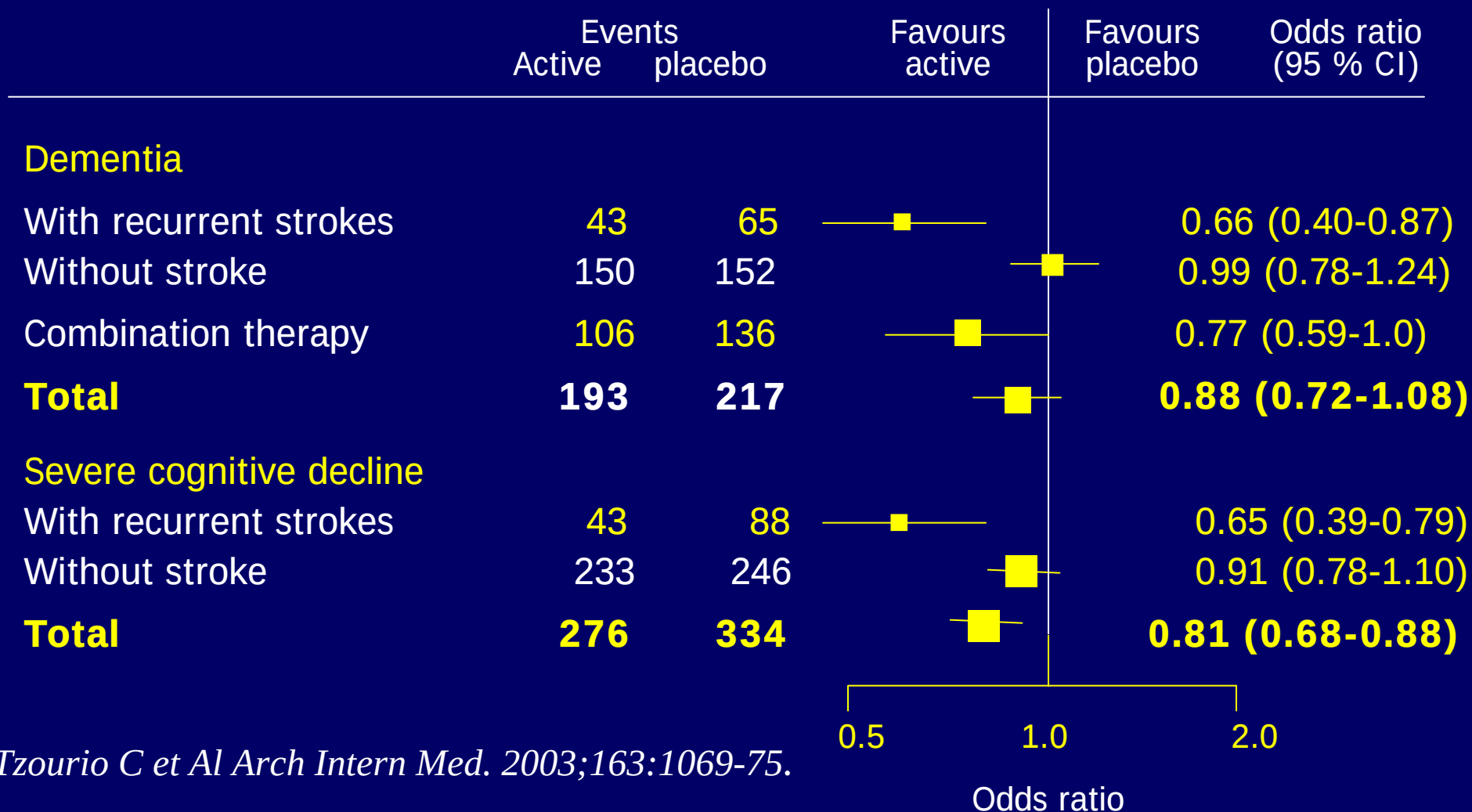


*p<0.01 vs enalapril
 ‡p<0.05 vs baseline
 Error bars = SD

PROGRESS trial

Patients with prior stroke, ACEi +/- diuretic or placebo

Dementia et cognitive decline



The **HY**pertension in the **V**ery **E**lderly **T**rial

**N. Beckett, R. Peters, A. Fletcher, C. Bulpitt
on behalf of the HYVET committees and
investigators**



The Trial:

International, multi-centre, randomised double-blind placebo controlled

Inclusion Criteria:

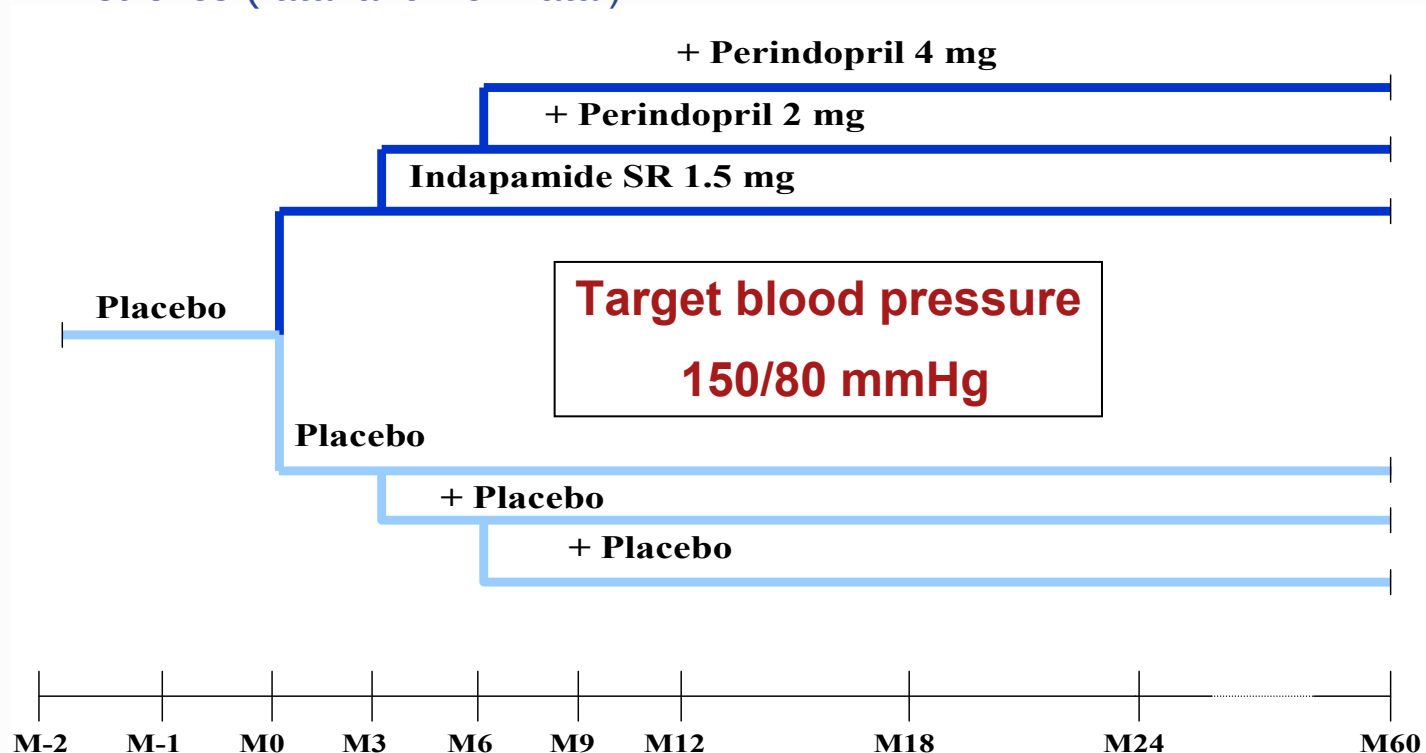
Aged 80 or more,
Systolic BP; 160 -199mmHg
+ diastolic BP; <110 mmHg,
Informed consent

Exclusion Criteria:

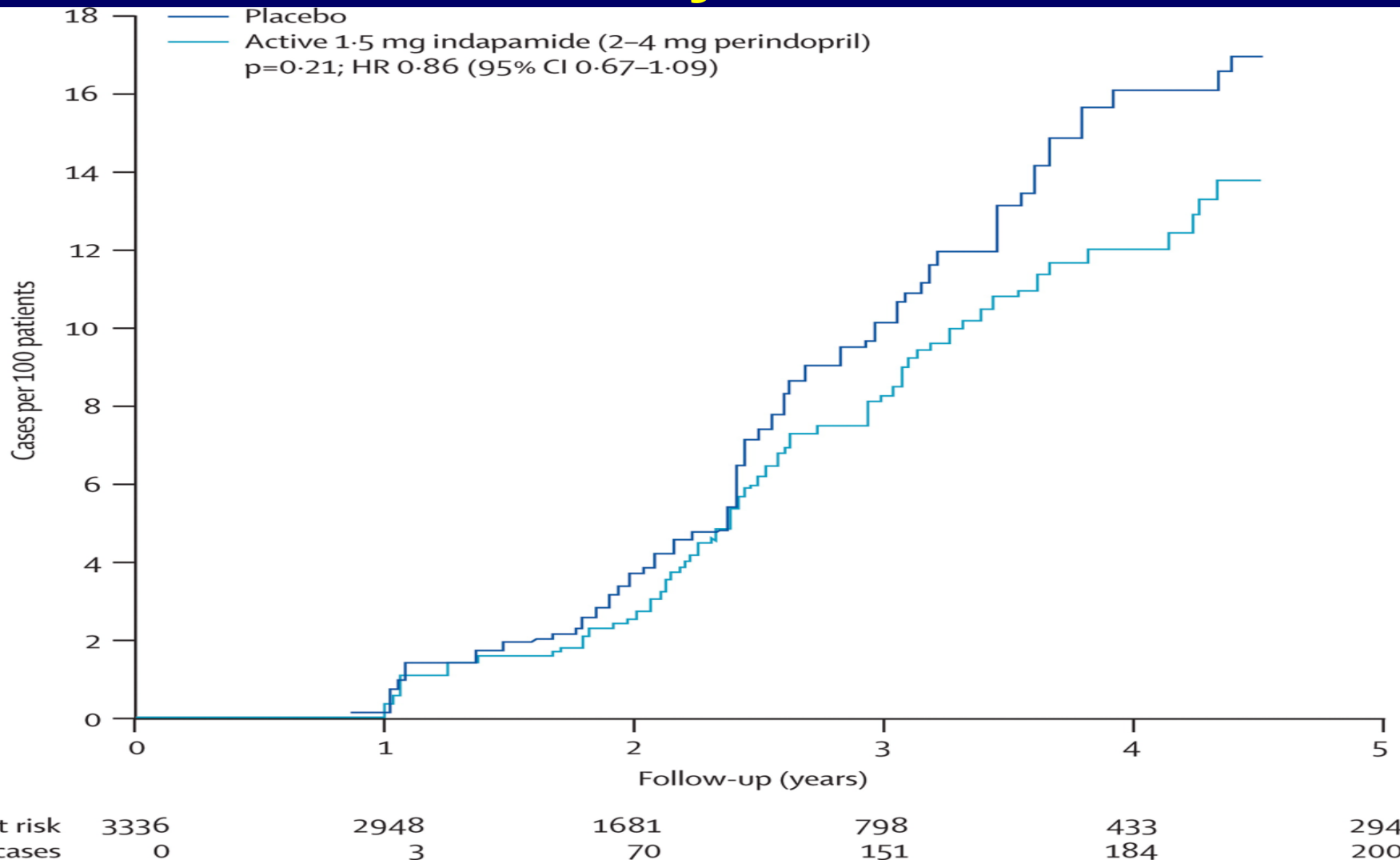
Standing SBP < 140mmHg
Stroke in last 6 months
Dementia
Need daily nursing care

Primary Endpoint:

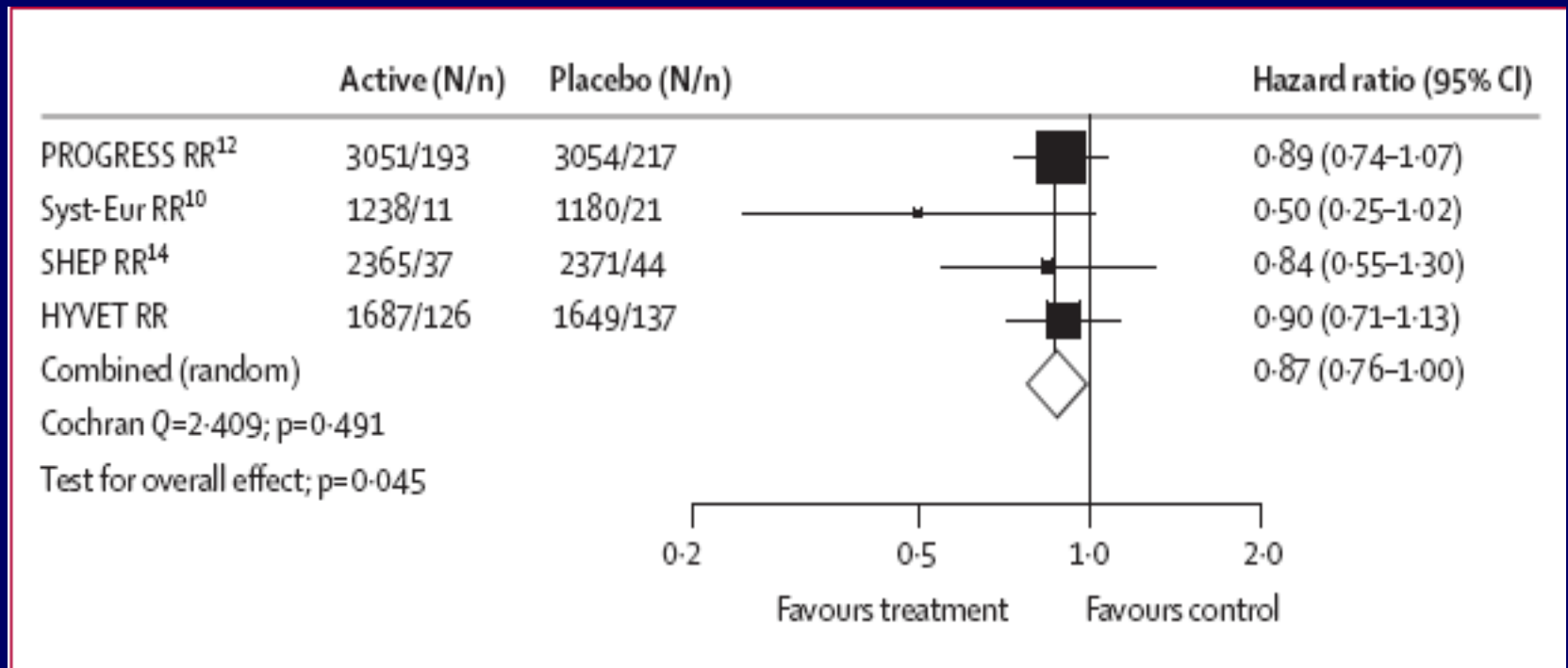
All strokes (fatal and non-fatal)



New dementia cases in the HYVET study



The meta-analysis HYVET + 3 other similar studies



Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia

Nien-Chen Li,
BMJ 2010

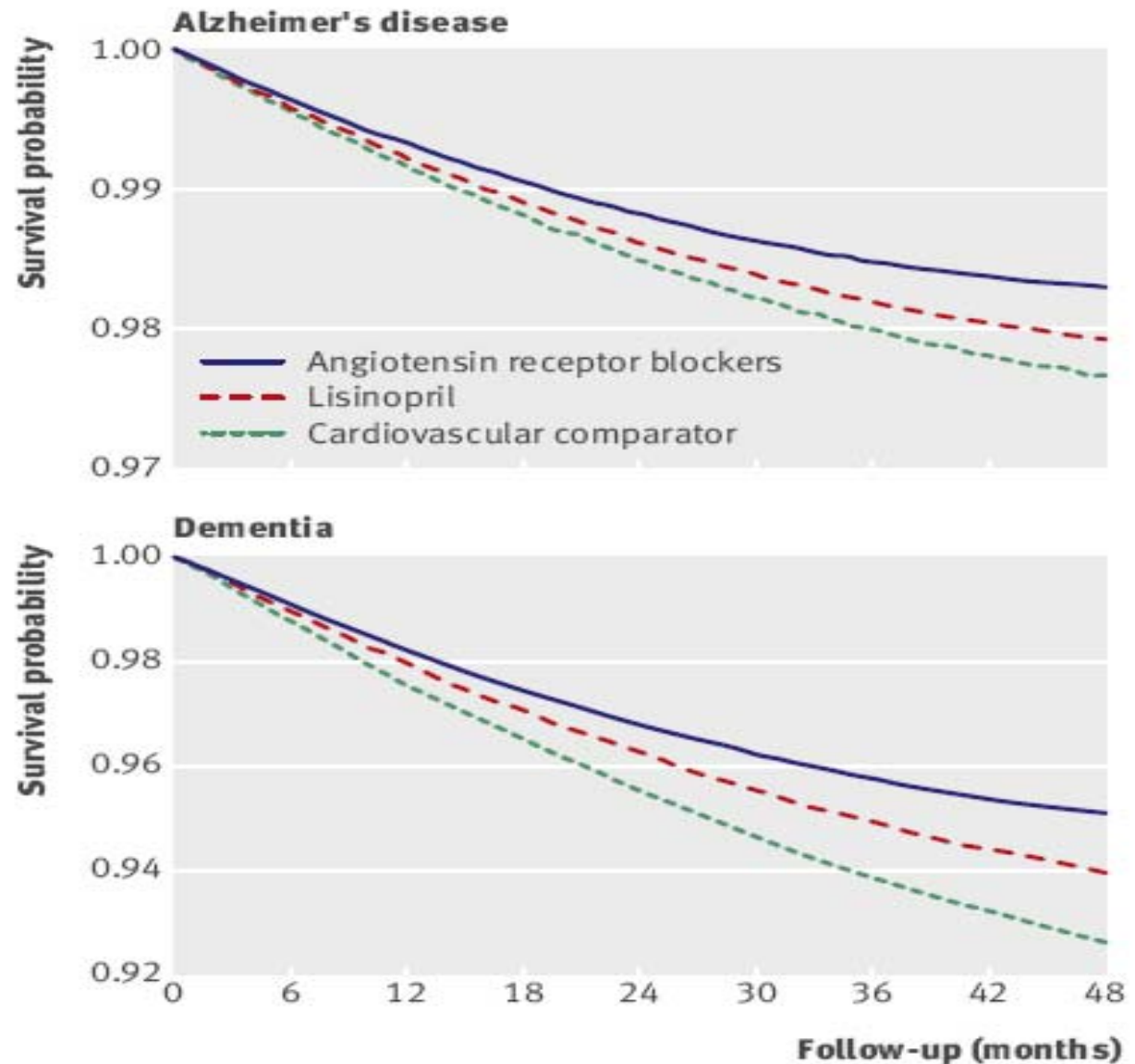


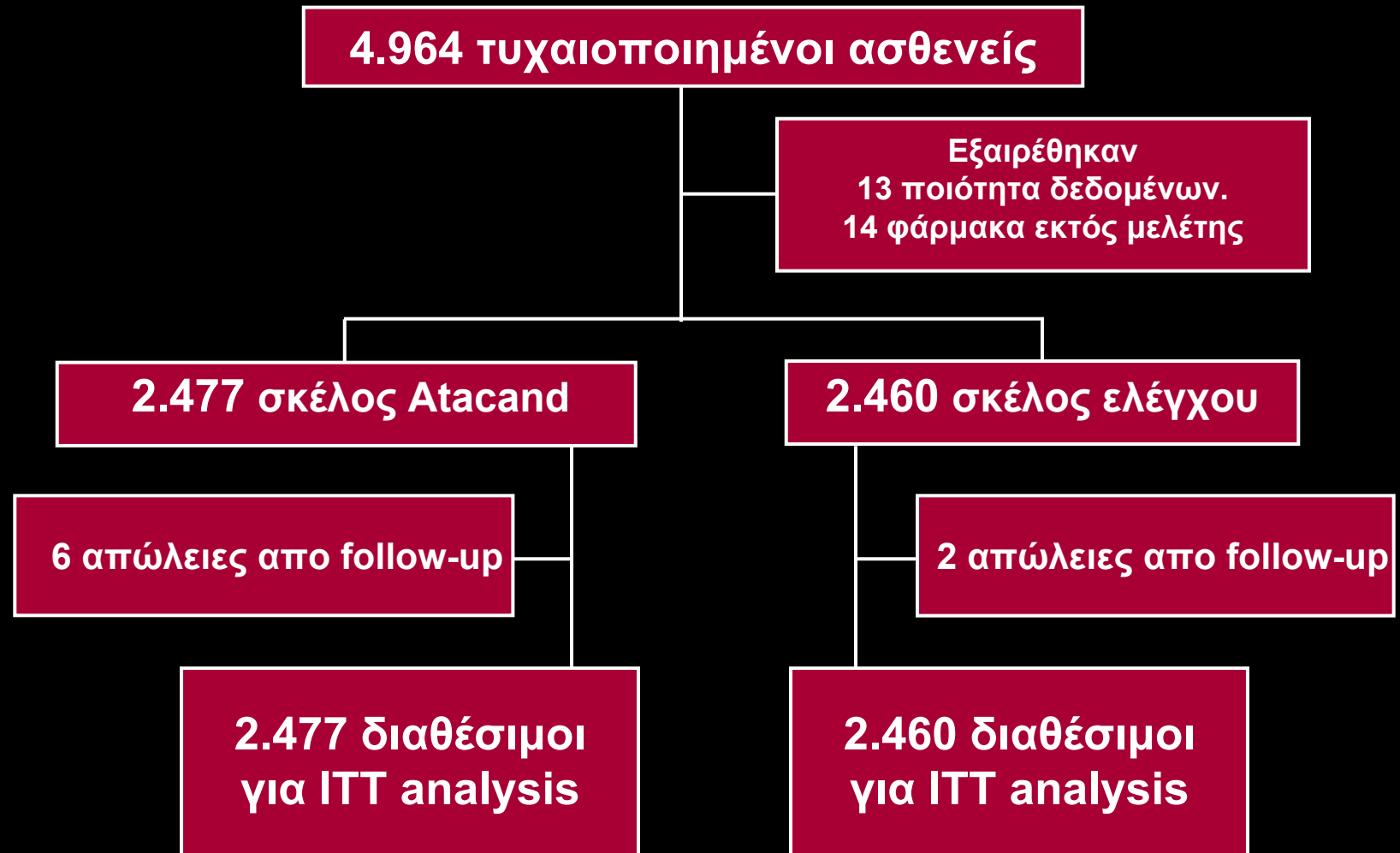
Fig 1 | Survival function for incident Alzheimer's disease and incident dementia in study cohorts

Study on **CO**gnition and **P**rognosis in the **E**lderly



SCOPE

SCOPE: δεδομένα που αναλύθηκαν από 4.937 ασθενείς



Συχνότητα σημαντικής γνωστικής έκπτωσης και Άνοια

Αριθμός ασθενών (συμβάματα ανά 1000 έτη ασθενείς)

	Atacand	Control	p value
Σημαντική γνωστική έκπτωση	113 (13,5) (n=2.416)	125 (15,2) (n=2.409)	>0,20
Άνοια	62 (6,8) (n=2.477)	57 (6,3) (n=2.460)	>0,20

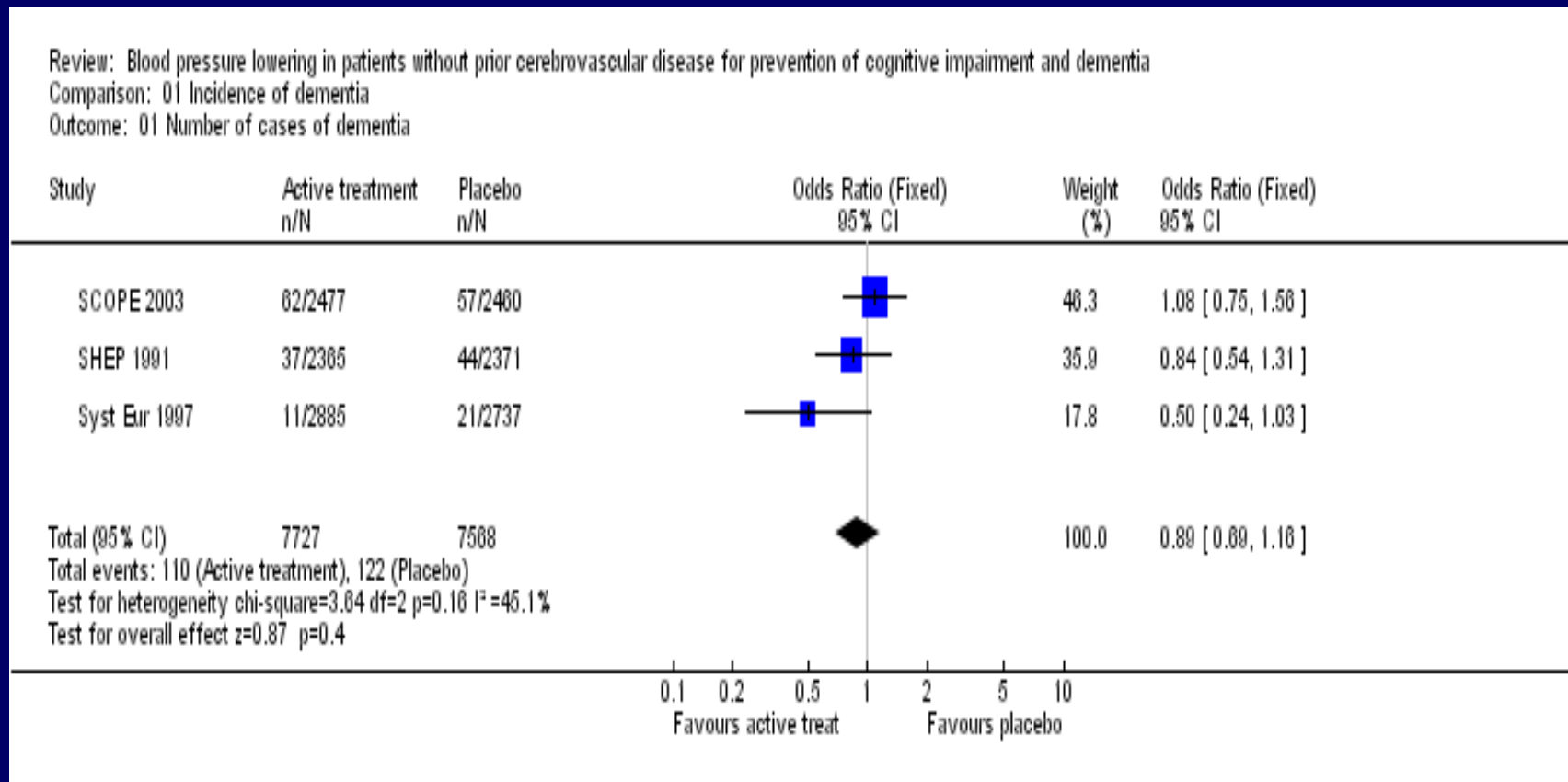
MMSE σκορ στην έναρξη και στην ολοκλήρωση της μελέτης

	Έναρξη		Τελ. επισκ.		Μεταβολή (adjusted)	
	Atacand	Control	Atacand	Control	Atacand (n=2.417)	Control (n=2.409)
MMSE σκορ, μ.ο	28,5	28,5	28,0	27,9	-0,49	-0,64

Διαφορές ανάμεσα στις αγωγές ως προς την μεταβολή του MMSE σκορ (adjusted)			
	mean	95% CI	p-value
MMSE	0,15	-0,08 ; 0,38	0,20

Cochrane Meta analysis

BP lowering in patients for prevention of dementia



Μελέτη MOSES

**Νοσηρότητα και Θνησιμότητα μετά από ΑΕΕ
Επρωσαρτάνη έναντι Νιτρενδιπίνης
στη Δευτερογενή πρόληψη
(MOSES)**

Υπόθεση:

Σε υπερτασικούς ασθενείς με προηγηθέν ΑΕΕ,
η Επρωσαρτάνη θα πρέπει να είναι πιο αποτελεσματική από
τη Νιτρενδιπίνη
στη μείωση της εγκεφαλοαγγειακής & καρδιαγγειακής
νοσηρότητας και θνησιμότητας για το ίδιο αντιυπερτασικό
αποτέλεσμα

Σκεπτικό της μελέτης

- ✓ Μεγάλος κίνδυνος υποτροπής μετά από ένα ΑΕΕ
- ✓ Ανάγκη καλύτερης θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών με ΑΕΕ
- ✓ Υπάρχουν λίγες συγκριτικές μελέτες που να επικεντρώνονται στους ΑΥΑ έναντι των άλλων διαθέσιμων αντιυπερτασικών φαρμάκων
- ✓ Υπάρχουν λίγες πρόσφατες μελέτες για την πρόληψη των ΑΕΕ
- ✓ Υπάρχουν πρόσθετα οφέλη στους ΑΥΑ ;
- ✓ **Γιατί η επροσαρτάνη ;**
 - Μειώνει αποτελεσματικά τη συστολική αρτηριακή πίεση^{1,2}
 - Έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη δραστηριότητα του ΣΝΣ³
 - Μείωσε το δευτερογενές ΑΕΕ σε πειραματικό μοντέλο⁴
- ✓ **Γιατί η νιτρενδιπίνη ;**
 - Μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο για ΑΕΕ στη μελέτη Syst-Eur^{5,6}.

Τελικά σημεία αξιολόγησης

✓ Πρωτεύον τελικό σημείο:

- Η συνολική θνησιμότητα και ο συνολικός αριθμός καρδιακών και εγκεφαλικών συμβαμάτων

✓ Δευτερεύοντα τελικά σημεία:

- Αλλαγή στη νοητική και λειτουργική ικανότητα των ασθενών (Barthel Index and Rankin Scale)
- Τα επί μέρους στοιχεία του πρωτεύοντος τελικού σημείου

✓ Μέση διάρκεια παρακολούθησης:

- Περίπου 2.5 χρόνια

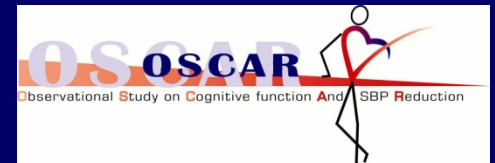
MMSE, Rankin Scale, Barthel Index

	Επροσαρτάν η	Νιτρενδιπίν η
MMSE (μέσο σκορ)	25.6	25.5
Τροποποιημένη Rankin Scale	1.4	1.5
Barthel Index	88.8	88.1

Observational Study on Cognitive function And SBP Reduction (OSCAR)

Objectives

- To evaluate the impact of eprosartan-based therapy on cognitive function.
- In a large, international
- Observational, longitudinal study (with a duration of 6 months)



Inclusion criteria

- Male or female patients aged ≥ 50 years
- Newly diagnosed hypertension (SBP ≥ 140 mmHg)
- *Able to receive Eprosartan based therapy*
 - Untreated hypertension
 - Treated hypertension
 - Lack of efficacy
 - Lack of tolerance of previous antihypertensive medications

Fundam Clin Pharmacol. 2007 Apr;21(2):199-205.



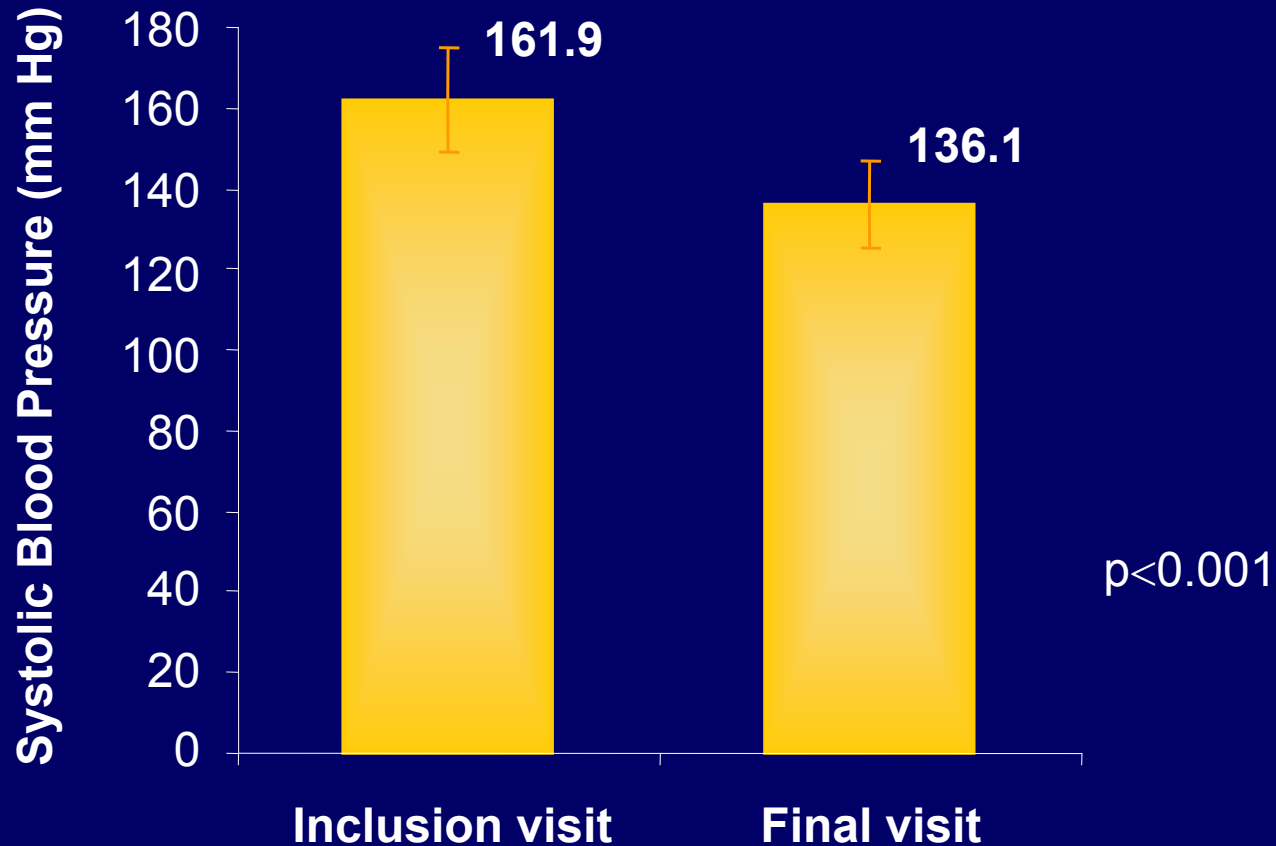
Objectives

- **The primary efficacy criteria :**
 - mean absolute change from baseline of MMSE score
 - mean absolute change from baseline in SBP
- **The secondary efficacy criteria :**
 - the relationship between SBP and MMSE changes

RESULTS

SBP change

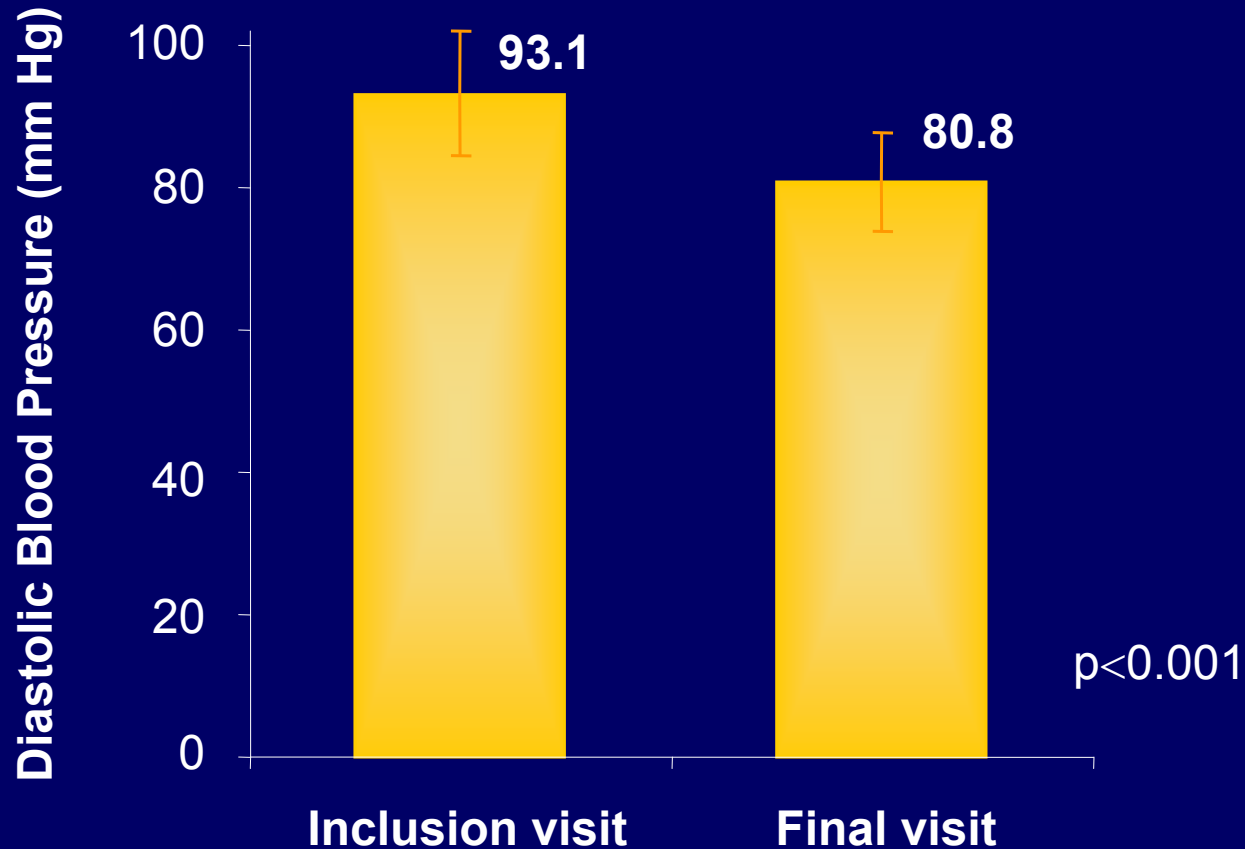
(Mean SBP change = -25.8 ± 14.1 mmHg)



RESULTS

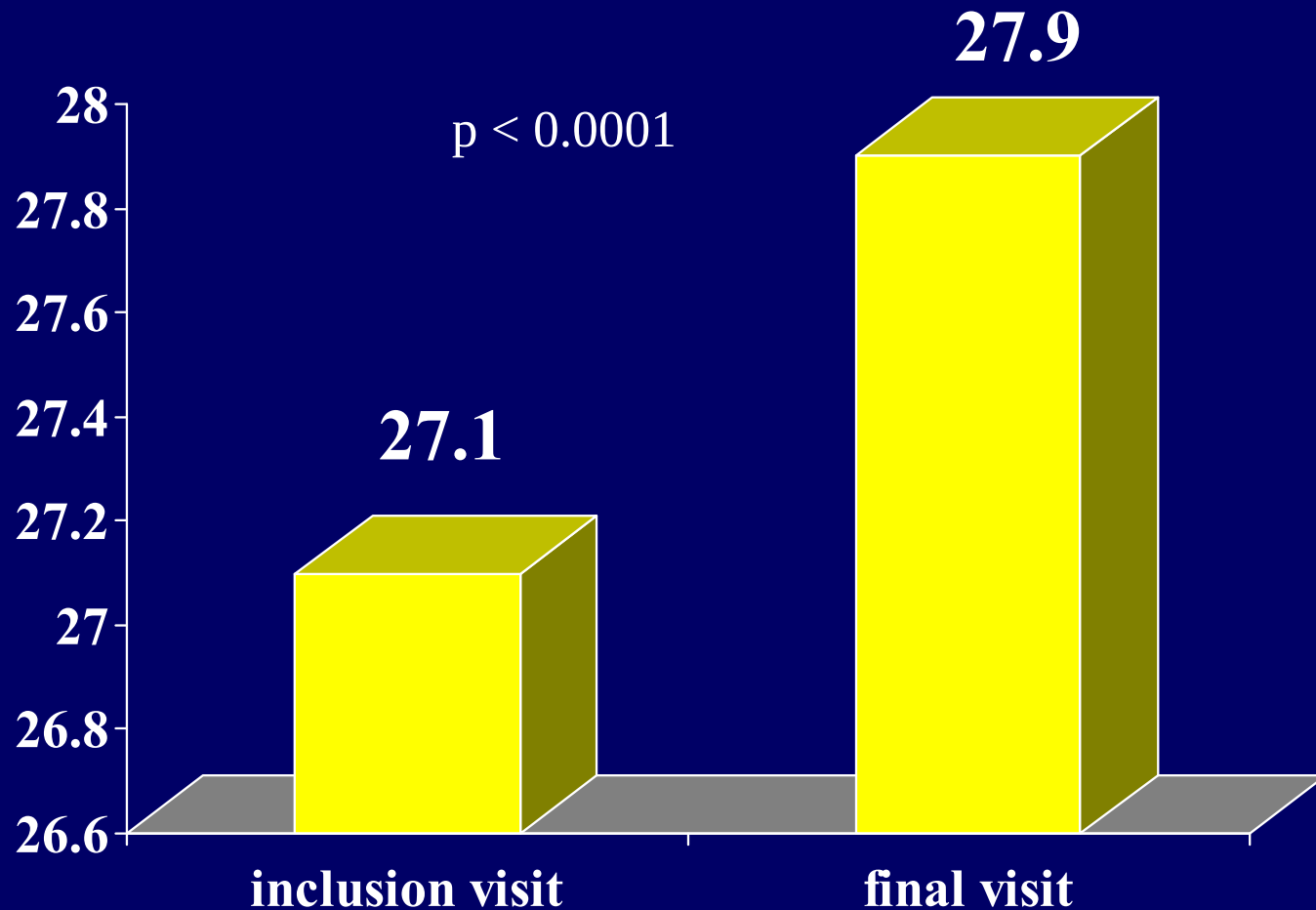
DBP change

(Mean DBP change = -12.2 ± 9.1 mmHg)



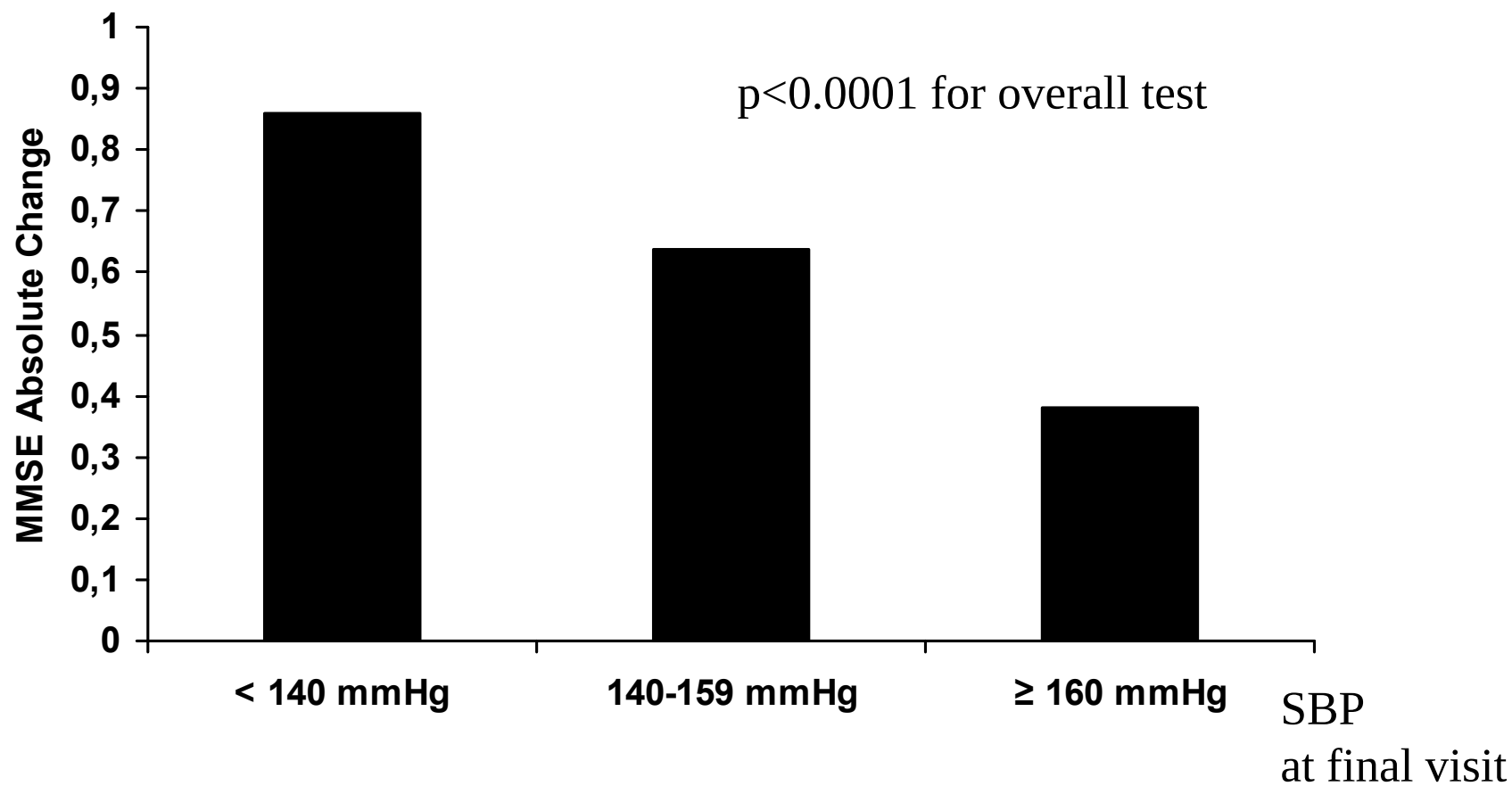
MMSE absolute change

(Mean change = + 0.81)



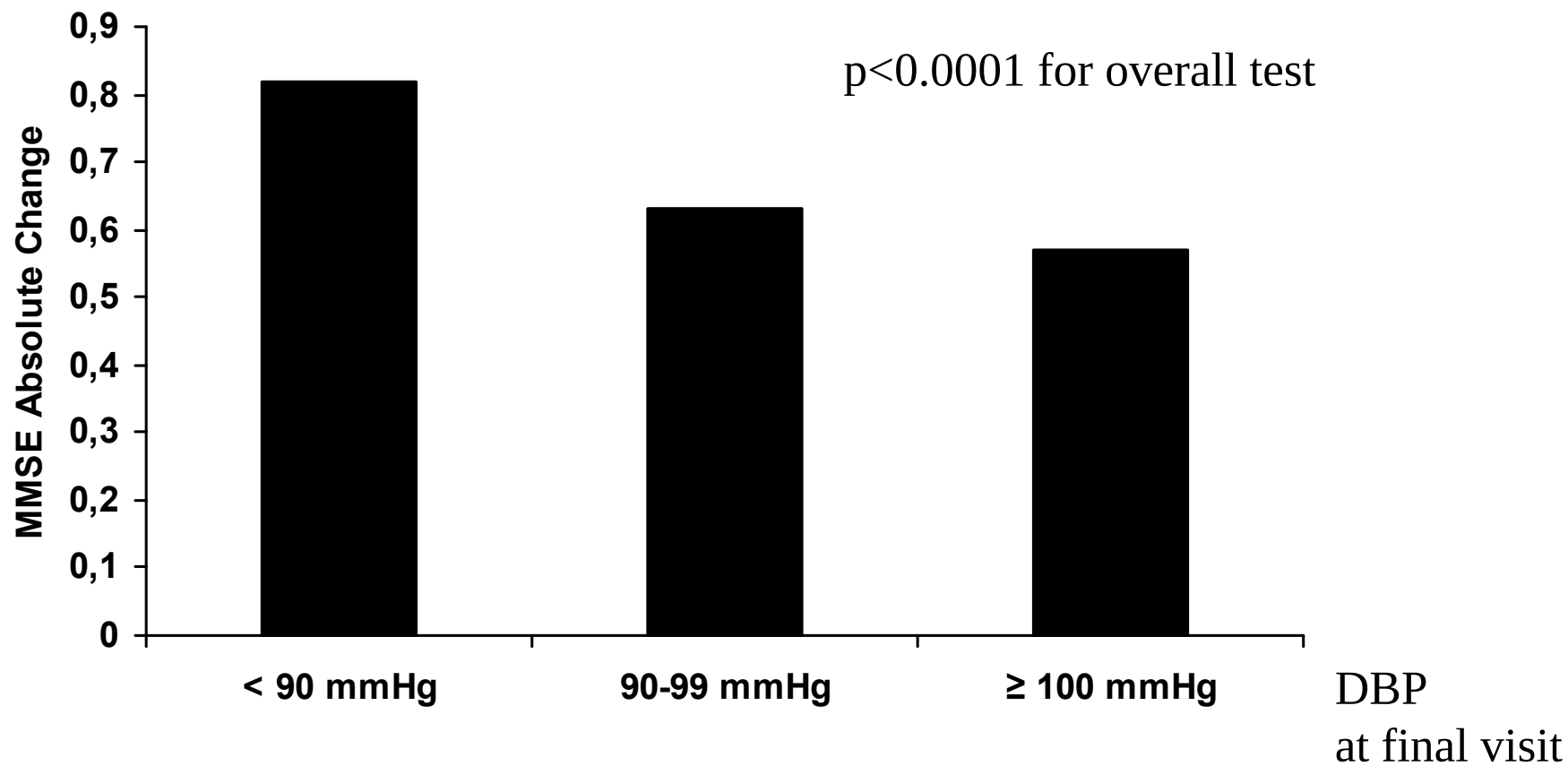
Relationship between MMSE change and SBP at final visit

after adjustment for age, gender, SBP and MMSE at baseline



Relationship between MMSE absolute change and DBP at final visit

after adjustment for age, gender, DBP and MMSE at baseline



Πρόληψη

- **Θεραπεία των παραγόντων κινδύνου**
(Α.Υ, Διαταραχές Λιπιδίων, Κ.Μ, Ο.Ε.Μ, Σ.Δ, Κάπνισμα, Υπερομοκυστινεμία)
- **Θεραπεία της Μεμονωμένης Συστολικής Υπέρτασης στους Ηλικιωμένους.**
- **Πρωτογενής και Δευτερογενής πρόληψη των ΑΕΕ**

Forette et al " The prevention of dementia with antihypertensive treatment
New evidence from the Systolic Hypertension in Europe"
Arch Int Med 162, 2002

Συμπεράσματα

- **Αγγειακή Άνοια** είναι μια προλαμβανόμενη νόσος.
- Πρόοδος έχει γίνει τόσο στην **διαγνωστική προσέγγιση** όσο και στην **θεραπεία της νόσου**, ενώ ανάλογα με τις δομές των **υγιεινομικών συστημάτων** θα πρέπει να παρθούν **μέτρα** για τη **αντιμετώπιση** της.