

Αρτηριακή υπέρταση και αγγειακή άνοια

**Α.Ι. Χατζητόλιος
Χ.Γ. Σαββόπουλος**

**Α' Προπαιδευτική Παθολογική
Κλινική ΑΠΘ,
Τμήμα Αγγειακών παθήσεων &
Υπέρτασης - Νοσ/μείο ΑΧΕΠΑ,
Θεσσαλονίκη**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σημαντικό μέρος της αναπηρίας που προκαλούν τα ΑΕΕ αφορά στην εκδήλωση αγγειακής άνοιας. Ο πληθυσμός των ασθενών με άνοια παρουσιάζει συνεχή αύξηση και θα φθάσει τα 34 εκατομμύρια το έτος 2005, αφού υπολογίζεται ότι θα αυξηθεί σημαντικά ο αριθμός των υπερηλικών παγκοσμίως. Η άνοια ορίζεται ως διαταραχή της μνήμης σε συνδυασμό με προσβολή μίας τουλάχιστον από τις γνωσιακές λειτουργίες (π.χ. αφασία, απραξία, αγνωσία και διαταραχή της εκτελεστικής λειτουργίας), που έχουν ως αποτέλεσμα την έκπτωση της νοητικής λειτουργίας των ασθενών και συνεπώς αποδιοργάνωση της κοινωνικής και εργασιακής λειτουργικότητάς τους. Ο συχνότερος τύπος άνοιας είναι η νόσος του Alzheimer, που αποτελεί τα 2/3 περίπου των περιπτώσεων. Η αγγειακή άνοια είναι η δεύτερη πιο συχνή αιτία άνοιας. Η αμιγής αγγειακή άνοια, αποτέλεσμα εστιακής ή διάχυτης απώλειας εγκεφαλικής μάζας και καταστροφής της λευκής ουσίας από ισχαιμικές βλάβες των μεγάλων αγγείων ή της μικροκυκλοφορίας, καλύπτει το 15-30% περίπου του συνόλου των ανοιών, με τη μορφή της πολυεμφραγματικής εγκεφαλοπάθειας, της κενοχοριώδους (lacunar) κατάστασης από έμφρακτα των μικρών αγγείων και των βλαβών που συνεπύκνωση αποφράξεις των διατριαινόντων αρτηριδίων. Αποφασιστική σημασία για την ανάπτυξη άνοιας έχουν βλάβες σε περιοχές που επηρεάζουν την μνήμη και τις γνωσιακές λειτουργίες, όπως ο θάλαμος, η μετωπιαία λευκή ουσία, το πρόσθιο τμήμα της βάσης του εγκεφάλου, τα βασικά γάγγλια, το γόνο της έσω κάψας, ο ιππόκαμπος, τα μαστία, ο μεσεγκέφαλος και η γέφυρα. Ιδιαίτερη σημασία στην πρόληψη τόσο της εκδήλωσης όσο και της εξέλιξης της αγγειακής άνοιας αποδίδεται στην αντιμετώπιση της ΑΥ (ΣΑΠ, ΔΑΠ και διαφορικής). Η ιδανική αντιμετώπιση της ΑΥ στους ασθενείς με ΑΕΕ, αλλά και σε όσους εμφανίζουν κίνδυνο εκδήλωσης ΑΕΕ ή άλλης εγκεφαλοαγγειακής επιπλοκής όπως η αγγειακή άνοια, στα πλαίσια τόσο της δευτερογενούς όσο και της πρωτογενούς πρόληψης απαιτεί χρήση αντιυπερτασικών φαρμάκων τα οποία εκτός από τη μείωση της ΑΠ, παρουσιάζουν και άλλες ευνοϊκές επιδράσεις αναφορικά με την παθογένεια, εξέλιξη και πρόγνωση των ισχαιμικών εγκεφαλικών βλαβών. Έτσι με βάση τα αποτελέσματα μεγάλων μελετών (NORDIL, Scandinavian Multi-Infarct Dementia, DEPHY, SCOPE, PROGRESS) προκύπτει ότι νεότερες ομάδες αντιυπερτασικών φαρμάκων, όπως οι ανταγωνιστές ασβεστίου παρατεταμένης δράσης, οι α-ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, φαίνεται να υπερτερούν έναντι της συμβατικής αντιυπερτασικής αγωγής (β-αναστολείς, διουρητικά) στην πρόληψη των εγκεφαλικών βλαβών παρά το παρόμοιο αντιυπερτασικό αποτέλεσμα, πιθανώς λόγω επιπρόσθετων δράσεών τους.

Η άνοια ορίζεται ως διαταραχή της μνήμης σε συνδυασμό με προσβολή μίας τουλάχιστον από τις γνωσιακές λειτουργίες (π.χ. αφασία, απραξία, αγνωσία και διαταραχή της εκτελεστικής λει-

τουργίας), που έχουν ως αποτέλεσμα την έκπτωση της νοητικής λειτουργίας των ασθενών και συνεπώς αποδιοργάνωση της κοινωνικής και εργασιακής λειτουργικότητάς τους. Ο συχνότερος τύπος άνοιας είναι η νόσος του Alzheimer, που αποτελεί τα 2/3 περίπου των περιπτώσεων. Η αγγειακή άνοια είναι η δεύτερη πιο κοινή αιτία άνοιας στους ηλικιωμένους. Έτσι στις Η.Π.Α υπολογίζεται ότι σε άτομα ηλικίας >65 ετών με άνοια ποσοστό (ευρέως κυμαινόμενο λόγω αλληλοεπικάλυψης των διαφόρων μορφών άνοιας) 9-39% αφορά στην αγγειακή άνοια. Εξάλλου στο γενικό πληθυσμό ο επιπολασμός της άνοιας υπολογίζεται σε 5-10 % σε άτομα ηλικίας >65 ετών, που αυξάνει στο 15-20% σε άτομα >80 ετών και αντιστοιχεί περίπου σε 18.000.000 παγκοσμίως. Η ετήσια επίπτωση της αγγειακής άνοιας ανέρχεται σε 7 νέα περιστατικά/1000 άτομα, ενώ ειδικά στην Ευρώπη η συχνότητά της σε ηλικιωμένους 70-80 ετών κυμαίνεται από 1,5-4,8%. Τα επίπεδα επιπολασμού μεταβάλλονται ανάλογα με τα χρησιμοποιούμενα διαγνωστικά κριτήρια και με γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες που ποικίλλουν στις διάφορες χώρες. Αυξάνονται δε με την ηλικία, ενώ υπολογίζεται ότι διπλασιάζονται κάθε 5,3 χρόνια. Δεδομένου ότι η συχνότητα της αγγειακής άνοιας αυξάνεται με την ηλικία, καθώς ο αριθμός των ατόμων >65 ετών αναμένεται να αυξηθεί σε 800 εκατομμύρια μέχρι το 2025 (ήδη το 2005 θα φθάσει τα 34 εκατομμύρια) η αγγειακή άνοια που σήμερα είναι βέβαιο ότι θα αποτελέσει ένα αυξανόμενο πρόβλημα δημόσιας υγείας και αναπηρίας στους ηλικιωμένους λόγω των γνωσιακών, λειτουργικών και συμπεριφορικών διαταραχών που αυτή συνεπάγεται με μεγάλο κοινωνικό και οικονομικό κόστος¹⁻⁶.

ΑΓΓΕΙΑΚΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ (ΑΕΕ) ΚΑΙ ΑΝΟΙΑ

Σημαντικό μέρος της αναπηρίας που καταλείπει ένα ΑΕΕ αφορά στην εκδήλωση αγγειακής άνοιας, δεδομένου μάλιστα ότι η μεγάλη ηλικία αποτελεί κοινό παρονομαστή τόσο εκδήλωσης ΑΕΕ όσο και έκπτωσης της γνωσιακής λειτουργίας. Η αγγειακή άνοια συνοδεύει ή επιβαρύνεται από ισχαιμικά μεγάλα ή μικρά ΑΕΕ και παροδικά ισχαιμικά επεισόδια (ΠΙΕ), ιδιαίτερα μάλιστα υποτροπιάζοντα επεισόδια (πολλές φορές και υποκλινικά). Ο κίνδυνος ανάπτυξης γνωσιακής δυσλειτουργίας ή άνοιας μετά από ΑΕΕ υπολογίζεται ότι ανέρχεται στο 26% σε ηλικιωμένους ασθενείς

>60 ετών 3 μήνες μετά το επεισόδιο, δηλαδή αυξάνει 9 φορές περισσότερο σε σύγκριση με συνομηλικούς υγιείς. Εφόσον το ΑΕΕ σχετίζεται άμεσα με την αγγειακή άνοια είναι λογικό ότι οι παράγοντες κινδύνου για ΑΕΕ αυξάνουν επίσης τον κίνδυνο για αγγειακή άνοια. Όπως και για τα ΑΕΕ οι παράγοντες αυτοί κατατάσσονται σε μη αναστρέψιμους και αναστρέψιμους. Οι μη αναστρέψιμοι περιλαμβάνουν εκτός από το ιστορικό ΑΕΕ, τη γενετική προδιάθεση, την ηλικία, με αυξημένη επίπτωση μετά τα 60 έτη, το φύλο με σχετικά υψηλότερα ποσοστά στους άνδρες, τη φυλή με υψηλότερα ποσοστά στους Ασιάτες και τους εγχρώμους και τη μόρφωση που φαίνεται να δρα προστατευτικά. Οι αναστρέψιμοι παράγοντες με τους οποίους σχετίζεται η ανάπτυξη της αγγειακής άνοιας περιλαμβάνουν τους γνωστούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, με πρωτεύοντα την ΑΥ, αλλά και τους σακχαρώδη διαβήτη, κάπνισμα, υπερχοληστερολαιμία, αλκοολισμό, παχυσαρκία, καρδιακά νοσήματα, υπερινωδογοναιμία, υπερομοκυτεϊναιμία και περιφερική αρτηριοπάθεια που συνδέονται με την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης, δυσλειτουργίας του ενδοθελίου, ισχαιμίας και υποξίας στον εγκέφαλο και ως εκ τούτου η αντιμετώπισή τους αποτελεί σημαντικό στόχο για την πρόληψη αυτής, παράλληλα με την επιδιωκόμενη προφύλαξη από ΑΕΕ. Η συσχέτιση μάλιστα της αγγειακής άνοιας με την ΑΥ αλλά και με τους άλλους προαναφερόμενους παράγοντες κινδύνου δυνατόν να είναι ανεξάρτητη χρονικά από την παρουσία έκδηλου ΑΕΕ. Έτσι οι ηλικιωμένοι υπερτασικοί εμφανίζουν πιο συχνά σιωπηρή αγγειακή πάθηση του εγκεφάλου, η οποία με την πάροδο του χρόνου οδηγεί σε ατροφία (ή και μειωμένο όγκο) του εγκεφάλου και αγγειακή άνοια, ενώ ακόμη και σε μεσήλικες υπερτασικούς χωρίς νευρολογικά συμπτώματα στο 30% διαπιστώθηκε περιοχική ή γενικότερη μείωση της αιματικής ροής στον εγκέφαλο^{1,2,7-12}. Η επιδείνωση της γνωσιακής λειτουργίας λόγω βλαβών στις νευρικές ίνες του εγκεφάλου σε ηλικιωμένους υπερτασικούς παρατηρήθηκε και σε κλινικές μελέτες, όπως η μελέτη EVA (Epidemiology of Vascular Aging)¹³ και η μελέτη των Skoog και συν¹⁴. Εξάλλου επειδή δεν υπάρχει λυσιτελής θεραπεία που να μπορεί να αναστρέψει τη βλάβη που έχει ήδη συμβεί στην εξέλιξη της αγγειακής άνοιας, η θεραπεία των υποκειμένων παραγόντων κινδύνου που συμπεριλαμβάνει φαρμακευτικές παρεμβάσεις για τον έλεγχο της ΑΥ, του ΣΔ, της υπερχοληστερολαιμίας και των

καρδιαγγειακών νοσημάτων (αντιπηκτικά, αντιαιμοπεταλιακά), αλλά και αλλαγές του τρόπου ζωής με δίαιτα, άσκηση και διακοπή του καπνίσματος, καθίσταται αποφασιστικής σημασίας. Ειδικότερα η αντιμετώπιση της υπέρτασης στον ηλικιωμένο πληθυσμό, στον οποίο κατεξοχήν αφορά η αγγειακή άνοια, αποτελεί σημαντικότερο θεραπευτικό στόχο αν ληφθεί υπ' όψιν ότι στις ανεπτυγμένες χώρες αφενός αυξάνεται ο πληθυσμός των ηλικιωμένων, αφετέρου το ποσοστό της υπέρτασης μεταξύ αυτών ανέρχεται στο 60-70%, ενώ η ΑΥ συνυπάρχει στις μισές περίπου από το σύνολο των περιπτώσεων άνοιας. Εξάλλου έχει αποδειχθεί επιδημιολογικά (μεταξύ άλλων η μελέτη Framingham, η Honolulu-Asia Aging Study και η μελέτη των Knapman και συν.) ότι η ΑΥ στη μέση ηλικία συνδέεται ισχυρά με έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας σε μεγάλη ηλικία¹⁵⁻¹⁷. Έτσι έχει βρεθεί μία αντίστροφη σχέση του ύψους τόσο της ΣΑΠ όσο και της ΔΑΠ στην 6^η δεκαετία της ζωής και του επιπέδου της γνωσιακής λειτουργίας στην 8^η δεκαετία¹⁸.

Ο συχνότερος τύπος άνοιας είναι η νόσος του Alzheimer, που αποτελεί τα 2/3 περίπου των περιπτώσεων. Η αγγειακή άνοια μοιράζεται το υπόλοιπο ποσοστό με άλλες εκφυλιστικές άνοιες, όπως κυρίως η άνοια από ενδονευρωνικά έγκλειστα-σωμάτια του Lewy και η άνοια μετωπιαίου λοβού. Η αμιγής αγγειακή άνοια, αποτέλεσμα εστιακής ή διάχυτης απώλειας εγκεφαλικής μάζας και καταστροφής της λευκής ουσίας από ισχαιμικές βλάβες των μεγάλων αγγείων ή της μικροκυκλοφορίας, καλύπτει το 15-30% περίπου του συνόλου των ανοιών, με τη μορφή της πολυεμφραγματικής εγκεφαλοπάθειας, της κενοχωριώδους (lacunar) κατάστασης από έμφρακτα των μικρών αγγείων και των βλαβών που συνεπάγονται αποφράξεις των διατητραινόντων αρτηριδίων. Αίτια των ισχαιμικών βλαβών των μεγάλων αγγείων είναι η θρόμβωση και η εμβολή των αρτηριών λόγω αθηροσκλήρωσης καθώς και η καρδιογενής εμβολή που προκαλούν μεγάλα φλοιώδη και υποφλοιώδη έμφρακτα, ενώ συνηθέστερο αίτιο της ισχαιμικής μικροαγγειακής νόσου είναι η υπερτασική αρτηριοσκλήρωση και λιποϋαλίνωση εν τω βάθει αρτηριδίων που προκαλεί μικρά εν τω βάθει έμφρακτα και διάχυτες βλάβες της λευκής ουσίας, π.χ. απώλεια αξόνων, απομυελίνωση, λευκοραΐωση (ισχαιμική υποφλοιώδης/περικολιακή εγκεφαλοπάθεια του Binswanger). Αποφασιστική σημασία για την ανάπτυξη άνοιας έχουν βλάβες σε περιοχές που επηρεάζουν τη μνήμη και τις γνωσιακές λειτουργίες,

όπως ο θάλαμος, η μετωπιαία λευκή ουσία, το πρόσθιο τμήμα της βάσης του εγκεφάλου, τα βασικά γάγγλια, το γόνο της έσω κάψας, ο ιππόκαμπος, τα μαστία, ο μεσεγκέφαλος και η γέφυρα. Υπάρχει ωστόσο αλληλοεπικάλυψη μεταξύ των διαφόρων μορφών άνοιας σε μεγάλο βαθμό, ώστε να παρατηρούνται μικτές μορφές άνοιας (περίπου 20-30%) στις οποίες αγγειακές βλάβες συνυπάρχουν με βλάβες άλλων ανοιών, συχνότερα δε της νόσου του Alzheimer. Δεν είναι καθόλου ξεκάθαρο αν οι αγγειακές βλάβες έχουν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση άνοιας απλώς προκαλώντας νευρωνικές απώλειες που συνδυάζονται με τα έμφρακτα ή αν η αγγειακή ανεπάρκεια αυξάνει την ταχύτητα της εμφάνισης νευροπαθολογικών βλαβών της νόσου του Alzheimer. Επιπλέον οι δύο καταστάσεις αλληλοεπικαλύπτονται ως προς τη συμπτωματολογία τους και φαίνεται ότι διαθέτουν κοινούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς όπως είναι βλάβες της λευκής ουσίας, κοινί παράγοντες κινδύνου (ηλικία, ΑΥ) και διαταραχές των νευροδιαβιβαστών συμπεριλαμβανομένου του χολινεργικού συστήματος (εξ' ου και η αποτελεσματικότητα των αναστολέων της ακετυλοχολινεστεράσης και στις δύο μορφές άνοιας). Η εισαγωγή της νευροαπεικόνισης έδειξε αφενός ότι εικόνες μικρών εμφρακτών συνοδεύουν συχνά τη γενικευμένη ατροφία που είναι αναμενόμενη στη νόσο Alzheimer, ενώ από την άλλη, ουσιώδεις αγγειακές βλάβες είναι δυνατόν να ανευρίσκονται σε εγκεφάλους ηλικιωμένων ατόμων χωρίς άνοια αφού η παρουσία παθολογικής λευκής ουσίας (λευκοραΐωση ή περικολιακή διαύγαση) είναι συνήθης σε υγιείς ηλικιωμένους. Το γεγονός ότι ΑΕΕ απαντώνται συχνά σε ηλικιωμένα άτομα χωρίς άνοια θέτει υπό αίρεση τη γενικώς αποδεκτή αιτιολογική σχέση της αγγειοεγκεφαλικής νόσου και της άνοιας. Φαίνεται ότι προϋποθέσεις για την εκδήλωση αγγειακής άνοιας αποτελούν οι βλάβες σε καθοριστικές για τις γνωσιακές λειτουργίες περιοχές του εγκεφάλου, η συσσώρευση φλοιϊκών εστιακών βλαβών, η διαταραχή υποφλοιωδών-μετωπιαίων οδών και θαλαμοφλοιϊκών οδών και η λειτουργική αποσύνδεση του φλοιού από εκτεταμένες βλάβες της λευκής ουσίας^{2,7,8,10,19-22}.

Τα κριτήρια που αναπτύχθηκαν για τη διάγνωση της αγγειακής άνοιας παρουσιάζονται στον πίνακα 1^{7,8}.

ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΑΝΟΙΑ

Όπως προαναφέρθηκε ιδιαίτερη σημασία

Πίνακας 1. Κλινικά γνωρίσματα της αγγειακής άνοιας με βάση τα κριτήρια του National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS)

Αναγκαία χαρακτηριστικά πιθανότατης αγγειακής άνοιας	Κλινική πορεία με αιφνίδια έκπτωση ή διακυμάνσεις και σταδιακή εξέλιξη Έναρξη εντός 3 μηνών μετά από ΑΕΕ Εστιακά νευρολογικά σημεία, Παρκινσονικές διαταραχές Έμφρακτα σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου στη CT Περικοιλιακές περιοχές με διαύγαση στην MRI
Στοιχεία που υποστηρίζουν τη διάγνωση πιθανότατης αγγειακής άνοιας	Ακράτεια ούρων, διαταραχές της βάδισης Ιστορικό Αρτηριακής Υπέρτασης Παροδικά Εγκεφαλικά Ισχαιμικά Επεισόδια
Διάγνωση πιθανής αγγειακής άνοιας	ΑΕΕ το οποίο όμως δεν σχετίζεται χρονικά με την άνοια Έλλειψη εμφράκτων από την απεικόνιση του εγκεφάλου Περικοιλιακές περιοχές με διαύγαση και αγγειακοί παράγοντες κινδύνου Ακράτεια ούρων, διαταραχές της βάδισης

στην πρόληψη τόσο της εκδήλωσης όσο και της εξέλιξης της αγγειακής άνοιας αποδίδεται στην αντιμετώπιση της ΑΥ. Αν και η αυξημένη ΔΑΠ θεωρείται σημαντικός παράγοντας κινδύνου φαίνεται ότι η μεμονωμένη συστολική υπέρταση και η αυξημένη διαφορική πίεση παίζουν επίσης ίσως και σημαντικότερο, λόγω της μεγάλης ηλικίας, ρόλο στην εξέλιξη των εγκεφαλικών βλαβών. Έτσι στη μελέτη Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe Trial) όπου υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ανταγωνιστή ασβεστίου παρατεταμένης δράσης ή και συμπληρωματικά με α-MEA και διουρητικό 3.000 ηλικιωμένοι ασθενείς (>60 ετών) με μεμονωμένη συστολική υπέρταση (160-220 mmHg) με μέση παρακολούθηση 1,5 έτος, η αγγειακή άνοια μειώθηκε κατά 50% σε σύγκριση με τη χορήγηση placebo, ενώ η σχετική μείωση των ΑΕΕ που παρατηρήθηκε ήταν 42%. Τα αποτελέσματα αυτά του προγράμματος της Syst-Eur για την άνοια (Syst-Eur Vascular Dementia Project) δείχνουν ότι θεραπεία 1000 ασθενών για 5 χρόνια μπορεί να προστατεύσει 20 άτομα από την εκδήλωση άνοιας²³⁻²⁵.

Αντικείμενο της έρευνας αποτελεί το ενδεχόμενο νεότερες ομάδες αντιυπερτασικών φαρμάκων, όπως οι ανταγωνιστές ασβεστίου παρατεταμένης δράσης, οι α-MEA και οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, να υπερτερούν έναντι της συμβατικής αντιυπερτασικής αγωγής (β-αναστολείς, διουρητικά) στην πρόληψη των εγκεφαλικών βλαβών παρά το παρόμοιο αντιυπερτασικό αποτέλεσμα, πιθανώς λόγω επιπρόσθετων δράσεών τους^{26,27}.

Έτσι στη μελέτη NORDIL (Nordic Diltiazem Study) το ευνοϊκότερο αποτέλεσμα που παρατηρήθηκε στη μείωση των ΑΕΕ με τον ανταγωνιστή

ασβεστίου διλτιαζέμη συγκριτικά με β-αναστολέα ή/και διουρητικό παρά την ανάλογη μείωση της ΑΠ και το παρόμοιο αποτέλεσμα στη μείωση των καρδιακών επεισοδίων στις δύο ομάδες, αποδόθηκε σε πιθανή μεγαλύτερη ευαισθησία των εγκεφαλικών αγγείων στη διλτιαζέμη από εκείνη των περιφερικών αγγείων²⁸.

Για την υπεροχή των ανταγωνιστών ασβεστίου στην αντιμετώπιση της ΑΥ και των επιπλοκών της από τον εγκέφαλο, συνηγορεί και το γεγονός ότι το Ca⁺⁺ παίζει γενικότερα ένα καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση των εγκεφαλικών λειτουργιών σε κυτταρικό επίπεδο, ανεξάρτητα από την παρουσία ή μη ΑΥ. Μεταβολές της ομοιοστασίας του Ca⁺⁺ στη μεγάλη ηλικία συνδέονται πιθανώς με εξασθένηση των ανώτερων φλοιϊκών λειτουργιών. Η ρύθμιση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης των ιόντων Ca⁺⁺ τόσο στις λείες μυϊκές ίνες των εγκεφαλικών αρτηριδίων, όσο και στους νευρώνες έχει αποτελέσει θεραπευτικό στόχο αντιμετώπισης της εγκεφαλικής ισχαιμίας και των συνεπειών της (προστασία των εναπομεινάντων νευρώνων) με τη χρήση εκλεκτικών για τον εγκέφαλο ανταγωνιστών ασβεστίου (που διέρχονται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και δεν εμφανίζουν σαφή αντιυπερτασική δράση), όπως ο ισοπροπυλικός ανταγωνιστής Ca⁺⁺ νιμοδιπίνη^{11,25}. Το όφελος από τη χορήγηση νιμοδιπίνης συγκριτικά με placebo (6 μήνες) σε ασθενείς με πολυεμφραγματική άνοια εκτιμήθηκε στη Σκανδιναβική μελέτη Scandinavian Multi-Infarct Dementia Trial, η οποία έδειξε μία σχετική μείωση της συχνότητας των εγκεφαλικών και καρδιακών συμβαμάτων στους ασθενείς που έλαβαν νιμοδιπίνη και ένα πιθανό ευνοϊκό αποτέλεσμα στις γνωστικές λειτουργίες

γίες μόνο στην υπο-ομάδα των ασθενών με υποφλοιώδη (έμφρακτα μικρών αγγείων) αγγειακή άνοια¹¹. Εξάλλου μετα-ανάλυση αποτελεσμάτων 14 μελετών για τη χορήγηση νιμοδιπίνης (90 mg ημερησίως επί 3 μήνες) συγκριτικά με placebo έδειξε κάποιο όφελος από πλευράς γνωστικών λειτουργιών, χωρίς όμως αυτό να μπορεί να προδικάσει την ευνοϊκή επίδραση της αγωγής με νιμοδιπίνη στην άνοια σε μακροχρόνια δράση²⁹.

Η ωφέλεια της αγωγής με ανταγωνιστές α-βεστίου αναφορικά με την πρόληψη της άνοιας σε ηλικιωμένους υπερτασικούς ασθενείς ερευνάται ήδη και σε μία τρέχουσα μελέτη, την DEPHY (Dementia Prevention in Hypertension trial)²⁴.

Εξάλλου με βάση ενθαρρυντικά πειραματικά δεδομένα διερευνάται συστηματικά η υπόθεση ότι μπορεί να υπάρξουν πρόσθετα οφέλη πέραν της αντιυπερτασικής δράσης από τον αποτελεσματικό αποκλεισμό του ΣΡΑ στον εγκέφαλο και ειδικότερα των AT_1 υποδοχέων. Σε πειραματόζωα η αγγειοτενσίνη II έχει δείξει ότι αναστέλλει την απόδοση μάθησης και μνημονικών ασκήσεων και ότι οι δράσεις αυτές μπορεί να σχετίζονται με το ρόλο της τοπικά παραγόμενης αγγειοτενσίνης II στη ρύθμιση της εγκεφαλικής αιμάτωσης. Φαίνεται μάλιστα ότι πολλές από τις δράσεις αυτές επιτυγχάνονται μέσω σύνδεσης με τους AT_1 υποδοχείς, γεγονός που επιβεβαιώθηκε πειραματικά με τη χρήση αποκλειστών των AT_1 υποδοχέων. Άλλα πειράματα σε ζώα έδειξαν ότι οι ανταγωνιστές των AT_1 υποδοχέων διευκολύνουν την αγγειοτενσίνη II να προάγει τη νευρωνική προστασία και αναγέννηση μέσω διέγερσης των AT_2 υποδοχέων. Εξάλλου έχει δείξει πειραματικά ότι μακροχρόνια αναστολή του ΣΡΑ διατηρεί τη λειτουργία της μνήμης σε ηλικιωμένους επίμυες. Εξάλλου σε γενετική υπομελέτη στα πλαίσια της Αυστριακής μελέτης για την πρόληψη των ΑΕΕ (Austrian Stroke Prevention Study) παρατηρήθηκε συσχέτιση της ύπαρξης αλλοιώσεων της λευκής ουσίας (μικροαγγειοπαθητική βλάβη του εγκεφαλικού ιστού) με τον M235T πολυμορφισμό του γονιδίου του αγγειοτενσινογόνου³⁰⁻³².

Η μελέτη SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) σε υπερήλικες ασθενείς (70-89 ετών) με ΑΥ (ήπια αύξηση της ΔΑΠ και μέτρια της ΣΑΠ, 160-179/90-99 mmHg) έδειξε ότι η χορήγηση του AT_1 ανταγωνιστή καντεσαρτάνης επί 3 έτη προκάλεσε σε επίπεδο πρωτογενούς πρόληψης σημαντική μείωση των μη θανατηφόρων ΑΕΕ σε ποσοστό 28% συγκριτικά με placebo, ενώ συγχρόνως διατήρησε τη γνωσιακή λειτουργία,

μείωσε την επίπτωση της άνοιας, και βελτίωσε έτσι συνολικά την πρόγνωση των ηλικιωμένων ασθενών. Τα αποτελέσματα της SCOPE τεκμηρίωσαν για πρώτη φορά σε μία προοπτική κλινική μελέτη, ειδικά σχεδιασμένη για το σκοπό αυτό ότι ο έλεγχος της ΑΥ μειώνει τον κίνδυνο της άνοιας, επιβεβαιώνοντας έτσι προηγούμενες παρατηρήσεις ότι αφενός η αντιυπερτασική θεραπεία μπορεί να προλάβει την άνοια και αφετέρου ότι οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης παρέχουν και ειδικά πλεονεκτήματα προς το σκοπό αυτό³³⁻³⁵.

Ευνοϊκά αποτελέσματα από τον αποκλεισμό του ΣΡΑ αναφορικά με τη γνωσιακή λειτουργία παρατηρήθηκαν και με τη χορήγηση α-MEA. Έτσι η μελέτη PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) που έδειξε με 4ετή χορήγηση περινδοπρίλης σε ασθενείς με ΑΕΕ μείωση του κινδύνου επανεμφάνισης ΑΕΕ κατά 28% (ακόμη και σε ασθενείς που εμφάνιζαν αρχικές τιμές ΑΠ εντός των φυσιολογικών ορίων), έδειξε και μία περαιτέρω σημαντικότερη από πλευράς εγκεφαλικής επίπτωσης προστασία, με μείωση μετά από υποτροπιάζον ΑΕΕ της σοβαρής έκπτωσης της γνωσιακής λειτουργίας κατά 45%, της άνοιας κατά 34% και της αναπηρίας με εξάρτηση στις καθημερινές δραστηριότητες των ασθενών κατά 27%³⁶.

Εν τω μεταξύ ήδη βρίσκεται σε εξέλιξη από το 2001 η μεγάλη πολυκεντρική μελέτη ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) που θα εκτιμήσει την πιθανή μεγιστοποίηση του ευεργετικού αποτελέσματος (λόγω πληρότερου αποκλεισμού του κυκλοφορούντος και του ιστικού ΣΡΑ στον εγκέφαλο) από τη χορήγηση συνδυασμού α-MEA (ραμιπρίλη) και AT_1 ανταγωνιστή (τελμισαρτάνη) στη δευτερογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας συμπεριλαμβανομένων των ΑΕΕ, αλλά και στην πρόληψη της άνοιας. Τα αποτελέσματα της μελέτης αναμένεται να ανακοινωθούν στο τέλος του 2006^{37,38}. Επίσης σε εξέλιξη μέχρι το τέλος του 2004 βρίσκεται η μεγάλη μελέτη MOSES (Morbidity and Mortality after Stroke-Eprosartan vs. Ni-trendipine in Secondary Prevention) που συγκρίνει σε ασθενείς με προηγούμενο ΑΕΕ, τον AT_1 ανταγωνιστή επροσαρτάνη με τον ανταγωνιστή α-βεστίου νιτρενδιπίνη στη δευτερογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής και εγκεφαλοαγγειακής θνησιμότητας και νοσηρότητας συμπεριλαμβανομένης της άνοιας³⁹.

Από την παράθεση των μελετών που προανα-

φέρθηκαν φαίνεται ότι η αντιμετώπιση της ΑΥ στους ασθενείς με ΑΕΕ, αλλά και σε όσους εμφανίζουν κίνδυνο εκδήλωσης ΑΕΕ ή άλλης εγκεφαλοαγγειακής επιπλοκής όπως η αγγειακή άνοια, στα πλαίσια τόσο της δευτερογενούς όσο και της πρωτογενούς πρόληψης απαιτεί χρήση αντιυπερτασικών φαρμάκων τα οποία εκτός από τη μείωση της ΑΠ, παρουσιάζουν και άλλες ευνοϊκές επιδράσεις αναφορικά με την παθογένεια, εξέλιξη και πρόγνωση των ισχαιμικών εγκεφαλικών βλαβών^{35,40-44}.

Η τρέχουσα συζήτηση στη βιβλιογραφία εστιάζεται στους παρακάτω προβληματισμούς: περιορίζεται το όφελος από την αντιυπερτασική θεραπεία στην αριθμητική μείωση των τιμών της ΑΠ ή επεκτείνεται με δράσεις ορισμένων φαρμάκων πέραν του αντιυπερτασικού τους αποτελέσματος; Ποιο είναι ειδικότερα το όφελος στη γνωσιακή λειτουργία από τη θεραπεία της ΑΥ και συνδέεται αυτό με ειδικές προστατευτικές δράσεις ορισμένων αντιυπερτασικών παραγόντων; Υπάρχουν συγκεκριμένοι ασθενείς με υψηλό εγκεφαλοαγγειακό κίνδυνο που ωφελούνται περισσότερο από μία αυστηρή ρύθμιση της ΑΠ τους (ακόμη και στα όρια της υψηλής φυσιολογικής ΑΠ); Διαφοροποιούνται τα επίπεδα-στόχοι μείωσης της ΑΠ στους ηλικιωμένους/υπερήλικες σε σύγκριση με τους νεότερους ασθενείς;

Πρέπει να τονισθεί ότι στους χρόνιους υπερτασικούς και δη τους ηλικιωμένους (χωρίς καλή ρύθμιση της ΑΥ) τα αγγεία του εγκεφάλου έχουν προσαρμοσθεί στη χρονίως αυξημένη ΑΠ με πάχυνση του τοιχώματός τους και αντίστοιχη μετατόπιση της αυτορρύθμισης της αιματικής ροής του εγκεφάλου σε υψηλότερα επίπεδα μέσης ΑΠ (>100-120 mmHg). Έτσι όταν η ΑΠ μειώνεται πολύ και απότομα με τα αντιυπερτασικά φάρμακα, ο χρόνιος υπερτασικός πιθανώς να μην μπορεί να ανεχθεί τη μείωση αυτή χωρίς διαταραχή της αιμάτωσης του εγκεφάλου. Ως συνέπεια της μεγάλης μείωσης της ΑΠ ή ορθοστατικών φαινομένων, είναι δυνατόν να εμφανισθεί λόγω πρόκλησης ισχαιμίας στην εγκεφαλική μικροκυκλοφορία επιδείνωση των γνωστικών λειτουργιών, χωρίς αυτό να είναι σαφώς τεκμηριωμένο, αφού είναι πιθανόν η παρατηρούμενη στην κλινική πράξη δυσμενής επίπτωση της υπότασης στη γνωσιακή λειτουργία να αποδοθεί εν μέρει τουλάχιστον και στο γενικότερα προκαλούμενο αίσθημα κόπωσης και καταβολής. Διαφορετική φαίνεται να είναι η εξέλιξη εάν στους υπερτασικούς η ΑΠ μειωθεί σταδιακά και

παραμείνει καλώς ρυθμιζόμενη υπό αγωγή, οπότε και η αυτορρύθμιση της αιματικής ροής μετατοπίζεται προς το φυσιολογικό και σταδιακά γίνεται καλύτερα ανεκτή μεγαλύτερη μείωση των τιμών της ΑΠ^{8,45}.

SUMMARY

Hatzitolios AI, Savopoulos Ch.C. Arterial hypertension and vascular dementia. *Arterial Hypertension* 2003; 12: 00.

Vascular dementia represents an important part of the stroke induced disability. It is estimated that, universally, the number of dementia suffering patients will increase from the current (2003) 18 million patients to 34 million patients in 2005, a result of the increasingly aging population. Dementia is defined as a memory disorder in conjunction with impairment of one at least cognitive function (ex. aphasia, agnosia, apraxia, movement disorders) resulting to the decline of the patient and the disorganization of the social life and working life of the patients and their family. The most common type of dementia is Alzheimer's disease accounting for about 2/3 of cases. Vascular dementia is the second in frequency cause of dementia. The pure vascular dementia is the result of focal or diffuse loss of brain tissue and destruction of the white matter from ischemic lesions of large or small vessels. It represents the 15%-30% of dementias in the form of multiple cortical infarcts, subcortical arteriosclerotic encephalopathy and lacunar infarct. Of decisive importance for the development of dementia is the presence of lesions in areas affecting the memory and the cognitive functions such as the frontal white matter, the mesencephalon, the thalamus, the hippocampus, the pons, the basal ganglions, the mammillary bodies and the genu of the internal capsule. The optimal treatment of hypertension (systolic, diastolic and pulse pressure) is significant for the prevention of clinical manifestation and for the progression of vascular dementia. Concerning the primary and secondary prevention of the stroke, the optimal treatment of hypertension in patients with stroke and in patients with high risk for developing a stroke or another cerebrovascular complication (such as the vascular dementia), demands the use of antihypertensive drugs. These drugs not only decrease the blood pressure but also have pleotropic effects concerning the pathogenesis, progression and prognosis of the ischemic brain lesions. According to the results of large scale randomized studies (NORDIL, Scandinavian Multi-Infarct Dementia, DEPHY, SCOPE, PROGRESS) the latest antihypertensive drugs such as: slow release calcium

channel blockers, ACE inhibitors and angiotensin II receptor blocking agents, seem to outclass the conventional antihypertensive treatment (beta-blockers, diuretics) concerning the prevention of brain tissue damage (probably due to additional actions), even though their antihypertensive effects remain the same.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bennett D. Public health importance of vascular dementia and Alzheimer's disease with cerebrovascular disease. *IJCP* 2001; (Suppl 120): 41-48.
2. Sachdev PS, Brodaty H, Looi JC. Vascular dementia diagnosis management and possible prevention. *MJA* 1999; 170: 81-85.
3. Geldmacher DS, Whitehouse PJ. Evaluation of dementia. *N Engl J Med* 1996; 335: 330-6.
4. Rocca WA, Hofman A, Brayne C, et al. The prevalence of vascular dementia in Europe: facts and fragments from 1980-1990 studies. EURODEM-Prevalence Research Group. *Ann Neurol* 1991; 30: 817-24.
5. Kase CS, Wolf PA, Chodosh EH, et al. Prevalence of silent stroke in patients presenting with initial stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1989; 20: 850-2.
6. Dubois MF, Hébert R. The incidence of vascular dementia in Canada: a comparison with Europe and East Asia. *Neuroepidemiology* 2001; 20: 179-187.
7. Gorelick PB, Nyenhuis DL, Garron DC, Cochran E. Is vascular dementia really Alzheimer's disease or mixed dementia. *Neuroepidemiology* 1996; 15: 286-90.
8. Roman GC. Vascular dementia revisited: diagnosis, pathogenesis, treatment, and prevention. *Med Clin North Am* 2002; 86: 477-99.
9. Desmond DW, Moroney JT, Palk MC, et al. Frequency and clinical determinants of dementia after ischemic stroke. *Neurology* 2000; 54: 1124-31.
10. Arvanitakis Z. Dementia and vascular disease. *Jacksonville Medicine* 2000; 51: 1-9.
11. Pantoni L, Rossi R, Inzitari D, et al. Efficacy and safety of nimodipine in subcortical vascular dementia: a subgroup analysis of the Scandinavian Multi-Infarct Dementia Trial *J Neurol Sci* 2000; 175: 124-34.
12. Pohjasvaara T, Mantyla R, Salonen O, et al. How complex interactions of ischemic brain infarcts, white matter lesions, and atrophy relate to poststroke dementia. *Arch Neurol* 2000; 57: 1295-300.
13. Tzourio C, Dufouli C, Ducimetiere P, Alperovitch A. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: A longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. *Epidemiology of Vascular Aging. Neurology* 1999; 53: 1948-52.
14. Skoog I, Lemfeld B, Landahl S, et al. 15 year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347: 1141-5.
15. Shesadry S, Wolf PA, Beiser A. Elevated midlife blood pressure increases stroke risk in elderly persons: the Framingham Study. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2343-50.
16. Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, Foley D, Havlik RJ. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA* 1995; 274: 1846-51.
17. Knopman D, Boland M, Mosley T, et al. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. *Neurology* 2001; 56: 42-48.
18. Walters MR, Bolster A, Dyker AG, Lees KR. Effect of perindopril on cerebral and renal perfusion in stroke patients with carotid disease. *Stroke* 2001; 32(2): 473-8.
19. Ziakas G, Hatzitolios A, Savopoulos Ch, et al. Correlation of dementia clinical manifestations with CT findings of cerebral atrophy in elderly patients with stroke. *Gerontology* 1998; (Suppl 1): p 37, (abstract).
20. Small G. Meeting the challenges of vascular dementia; introduction. *IJCP* 2001; (Suppl 120): 1-4.
21. Erkinjuntti T. Clinical deficits of Alzheimer's disease with cerebrovascular disease and probable Vascular Dementia. *IJCP* 2001; (Suppl 120): 14-23.
22. Pasquier F, Leys D. Why are stroke patients prone to develop dementia? *J Neurol* 1997; 244: 135-42.
23. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2046-52.
24. Rigaud AS, Hanon O, Bouchacourt P, Forette F. Cerebral complications of hypertension in the elderly. *Rev Med Interne* 2001; 22: 959-68.
25. Kanowski S. Aging, dementia and calcium metabolism. *J Neural Transm Suppl* 1998; 54: 195-200.
26. Kilander L, Nyman H, Boberg M, Hansson L, Lithell H. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension* 1998; 31: 780-6.
27. Rigaud AS, Olde-Rikkert MG, Hanon O, Seux ML, Forette F. Antihypertensive drugs and cognitive function. *Curr Hypertens Rep* 2002; 4(3): 211-5.
28. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356: 359-65.
29. Lopez-Arrieta, Birks J. Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (1): CD000147.
30. Amouyel P, Richard F, Berr C, David-Fromentin I, Helbecque N. The renin angiotensin system and Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci* 2000; 903: 437-41.
31. Hirawa N, Uehara Y, Kawabata Y, et al. Long-term inhibition of renin-angiotensin system sustains memory function in aged Dahl rats. *Hypertension* 1999; 34: 496-502.
32. Schmidt H, Fazekas F, Kostner GM, van Duijn CM, Schmidt R. Angiotensinogen gene promoter haplotype and microangiopathy-related cerebral damage: results of the Austrian Stroke Prevention Study. *Stroke* 2001; 32: 405-12.
33. Hansson L, Lithell H, Skoog I, et al. Study on Cognition

- and Prognosis in the Elderly (SCOPE): Baseline Characteristics. *Blood Press* 2000; 9: 146-51.
34. *Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al.* The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875-86.
 35. *Trenkwalder P.* Potential for antihypertensive treatment with an AT(1)-receptor blocker to reduce dementia in the elderly. *J Hum Hypertens* 2002; 16(Suppl 3): S71-5.
 36. *Psaty BM, Weiss NS, Furberg C.* The PROGRESS trial: questions about the effectiveness of angiotensin converting enzyme inhibitors. Perindopril protection against REcurrent Stroke Study. *Am J Hypertens* 2002; 15: 472-4.
 37. *Sleight P.* Angiotensin II and trials of cardiovascular outcomes. *Am J Cardiol* 2002; 89(2A): 11A-17A.
 38. *Yusuf S.* From the HOPE to the ONTARGET and the TRANSCEND studies: challenges in improving prognosis. *Am J Cardiol* 2002; 89(2A): 18A-26A.
 39. Major ongoing stroke trials. *Stroke* 2002; 33: 646-55.
 40. *Neal B, MacMahon S, Chapman N.* Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. *Lancet* 2000; 356: 1955-64.
 41. *Gueyffier F, Boissel JP, Bouillon F, et al.* Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke. Gathering the evidence. The INDANA (Individual Data Analysis of Antihypertensive intervention trials) Project Collaborators. *Stroke* 1997; 28: 2557-62.
 42. *Messerli FH, Hanley DF Jr, Gorelick PB.* Blood pressure control in stroke patients: what should the consulting neurologist advise? *Neurology* 2002; 59: 23-5.
 43. *Hansson L, Lindholm LH, Ekbom T, et al.* Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751-56.
 44. *Staessen JA, Wang JG, Thijs L.* Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001; 358: 1305-15.
 45. *Kaplan NM.* Υπερτασικές κρίσεις, στην Κλινική Υπέρταση, 7η Έκδοση (Ελληνική), Εκδόσεις Αρχιπέλαγος, Αθήνα 2000, σ. 322-3.