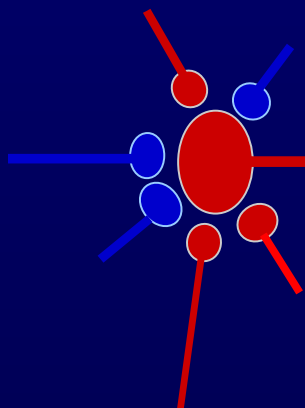


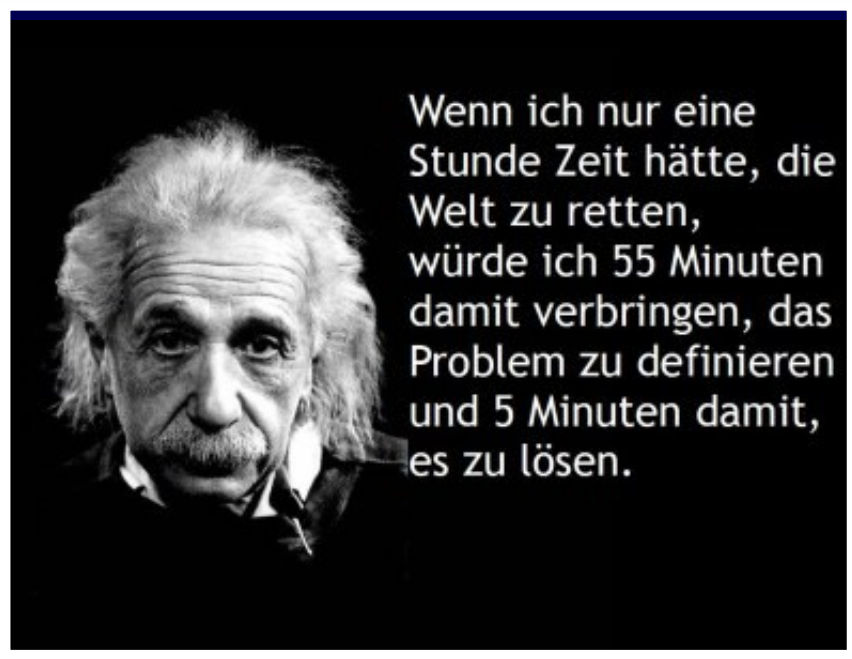
Дружество на Кардиолозите в България
Симпозиум по профилактика на Сърдечно Съдови Заболявания
Сателитен симпозиум с подкрепата на Берлин-Хеми
17.5.014, к.к. Албена

Артериална хипертония и КОГНИТИВНИ функции



Проф. д-р Л. Трайков, дмн

Клиника по неврология, УМБАЛ “Александровска”
traykov_l@yahoo.fr



Wenn ich nur eine
Stunde Zeit hätte, die
Welt zu retten,
würde ich 55 Minuten
damit verbringen, das
Problem zu definieren
und 5 Minuten damit,
es zu lösen.

Ако имам само 1 час да спася
света,
Ще използвам 55 минути да
дефинирам проблема и 5 минути,
за да го разреша

Как бихме могли да кажем дали съдовият компонент,
който почти винаги присъства при възрастни, допринася
за когнитивните им нарушения?

.....може би само той е в състояние да отговори на този
въпрос за 5 минути, на нас ще ни е необходимо повече
време.....

Артериална хипертония и когнитивни нарушения

Рисков фактор ли е АХ за когнитивни нарушения?

Артериална хипертония и когнитивни нарушения:
анатомичен субстрат

Дали лечението на АХ намалява риска от развитие на когнитивни нарушения / деменция?

Лечение на артериална хипертония с Са антагонисти и когнитивни нарушения

Risk factors and neurodegenerative mechanisms in stroke related dementia.

Kalaria RN, Panminerva Med. 2012:139-48.

- Значителен обем данни сочат, че фактори като хипертония, диабет, предсърдно мъждене, дислипидемия и безитас са предпразполагащи фактори за ИМИ и увеличават 5 пъти риска от деменция при възрастни.
- Повече от 30% от пациентите преживели ИМИ ще развият деменция в рамките на 2 години. ПИНМК и “немите инфаркти” биха могли да предскажат появата на деменция.

Хипертония и риск от деменция: проучвания в късна възраст

- Проспективни проучвания с противоречиви резултати
- Някои сочат повишен риск, някои отчитат липса на връзка
- Някои сочат даже снижение риска от СД и БА в резултат на антихипертензивно лечение
- Някои RCTs с различни медикаменти сочат различни резултати върху риска от деменция

Хипертония и риск от деменция: проучвания в средна възраст

- Достатъчно данни за връзка между хипертония в средна възраст и деменция в късна възраст
- Данни за директна връзка при нелекувани болни
- Подкрепени от данните от патоанатомичните проучвания за повече плаки и НФД при пациенти с нелекувана АХ в средна възраст

Table 3: Logistic regression model for dementia risk in 20 years, based on scores for midlife risk factors*

Risk factor	Odds ratio (95% CI)	Score
Age, yr		
< 47	1 [ref]	0
47-53	2.958 (1.261-6.938)	3
> 53	5.825 (2.192-15.476)	4
Education, yr		
≥ 10	1 [ref]	0
7-9	2.485 (0.982-6.291)	2
< 6	3.599 (1.453-8.913)	3
Systolic blood pressure, mm Hg		
≤ 140	1 [ref]	0
> 140	2.206 (1.169-4.161)	2
Body mass index, kg/m²		
≤ 30	1 [ref]	0
> 30	2.296 (1.263-4.173)	2
Total cholesterol, mmol/L		
≤ 6.5	1 [ref]	0
> 6.5	1.879 (1.012-3.491)	2
Physical activity		
Active	1 [ref]	0
Inactive	1.693 (0.953-3.009)	1

Note: CI = confidence interval, ref = reference group.

*Adapted, with permission, from Kivipelto et al.⁴⁶ Copyright © 2006 Elsevier.

Калкулиране на бъдещ риск

Patterson C et al CMAJ 2008; 178:548

Table 4: Probability of dementia in late life according to the midlife risk scores*

Score†	Risk (95% CI), %
0-5	1.0 (0.0-2.0)
6-7	1.9 (0.2-3.5)
8-9	4.2 (1.9-6.4)
10-11	7.4 (4.1-10.6)
12-15	16.4 (9.7-23.1)

Артериална хипертония и когнитивни нарушения

Рисков фактор ли е АХ за когнитивни нарушения?

Артериална хипертония и когнитивни нарушения: анатомичен субстрат

Дали лечението на АХ намалява риска от развитие на когнитивни нарушения / деменция?

Лечение на артериална хипертония с Са антагонисти и когнитивни нарушения

СД: хетерогенно заболяване

Съдови рискови фактори

Хипертния Диабет Генетични Хиперхолестеролемия Сърдечно
заболяване

↓
Различни механизми

Исхемични мозъчни лезии

Големи мозъчни инфаркти

- Единични стратегически инфаркти
- Мулти-инфарктна деменция

Болест на малките съдове

- Множествени лакуни
- Левкоарайоза
- CADASIL

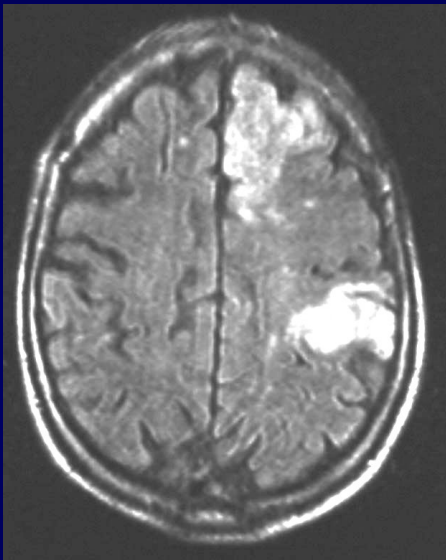
Хипоперфузия

- Глобална (e.g., сърдечен арест)
- Хипотония

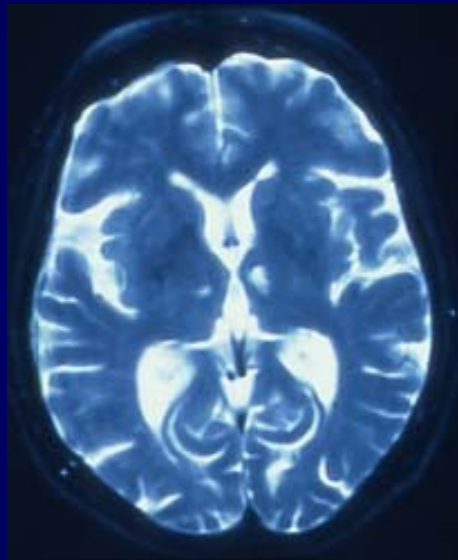
СД

Мозъчно изобразяване при СД

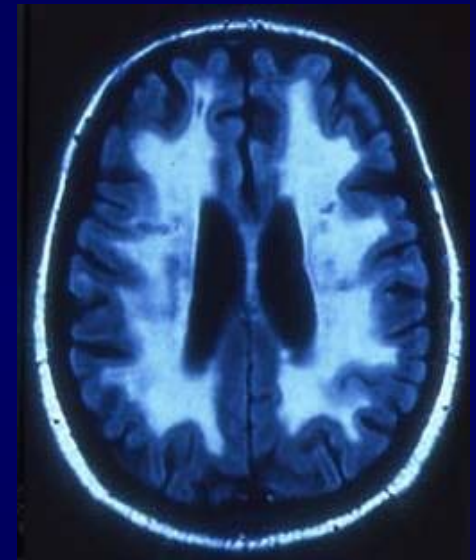
3 типа СД



Множествени широки
инфаркти

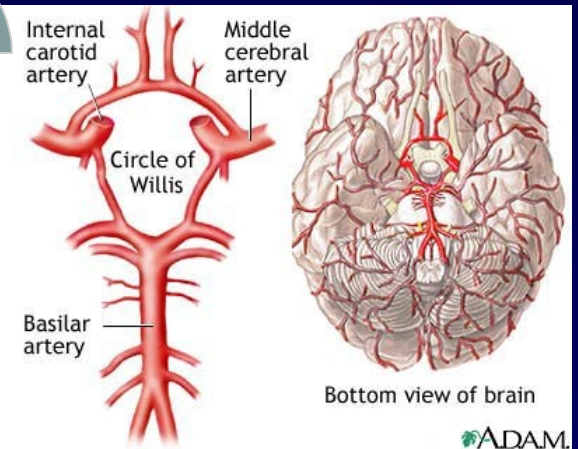
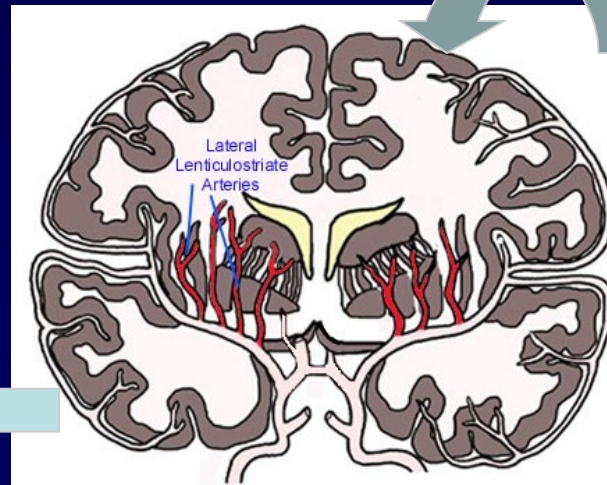


Билатерлни стратегически
Таламични инфаркти



Левкоарайоза

Подкорова МСБ



ADAM.

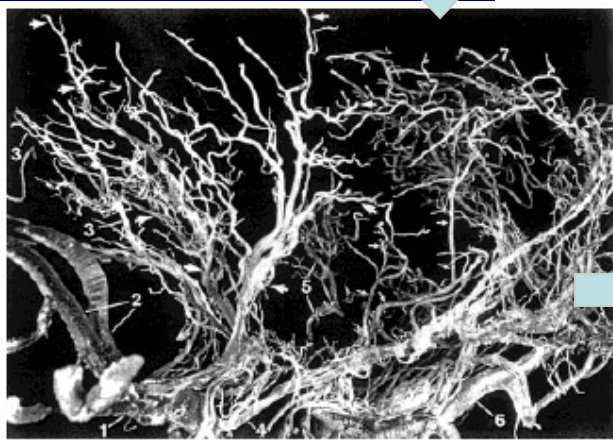
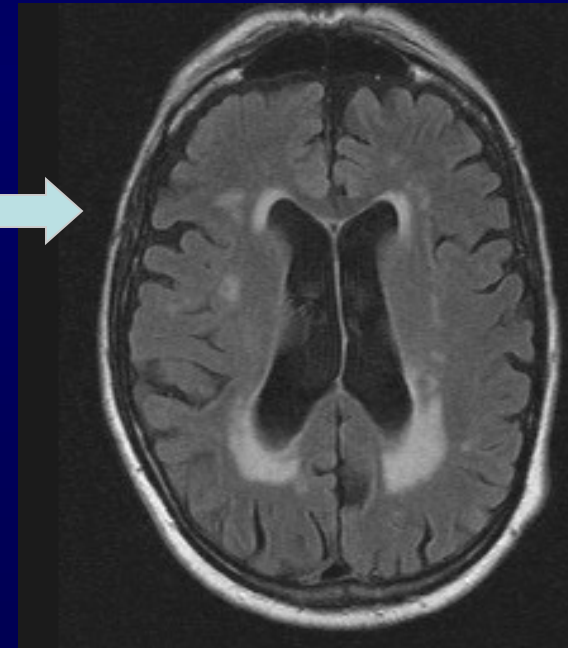
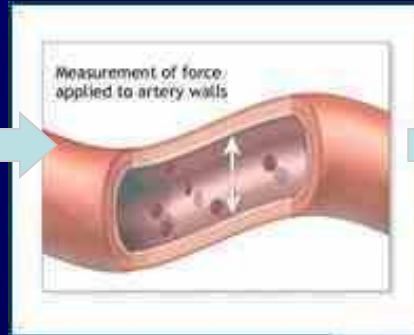


Fig. 5. Lateral view of the lenticulostriate arteries (between the left and right larger arrows) of the left middle cerebral artery (1). 2: Distal segments of the right and left anterior cerebral arteries; 3: artery of Heubner; 4: left anterior choroidal artery with its perforating branches (smaller arrows); 5: left premamillary artery; 6: distal segment of the left posterior cerebral artery; 7: terminal branches of the left posterior choroidal artery.



Съдово Когнитивно Нарушение

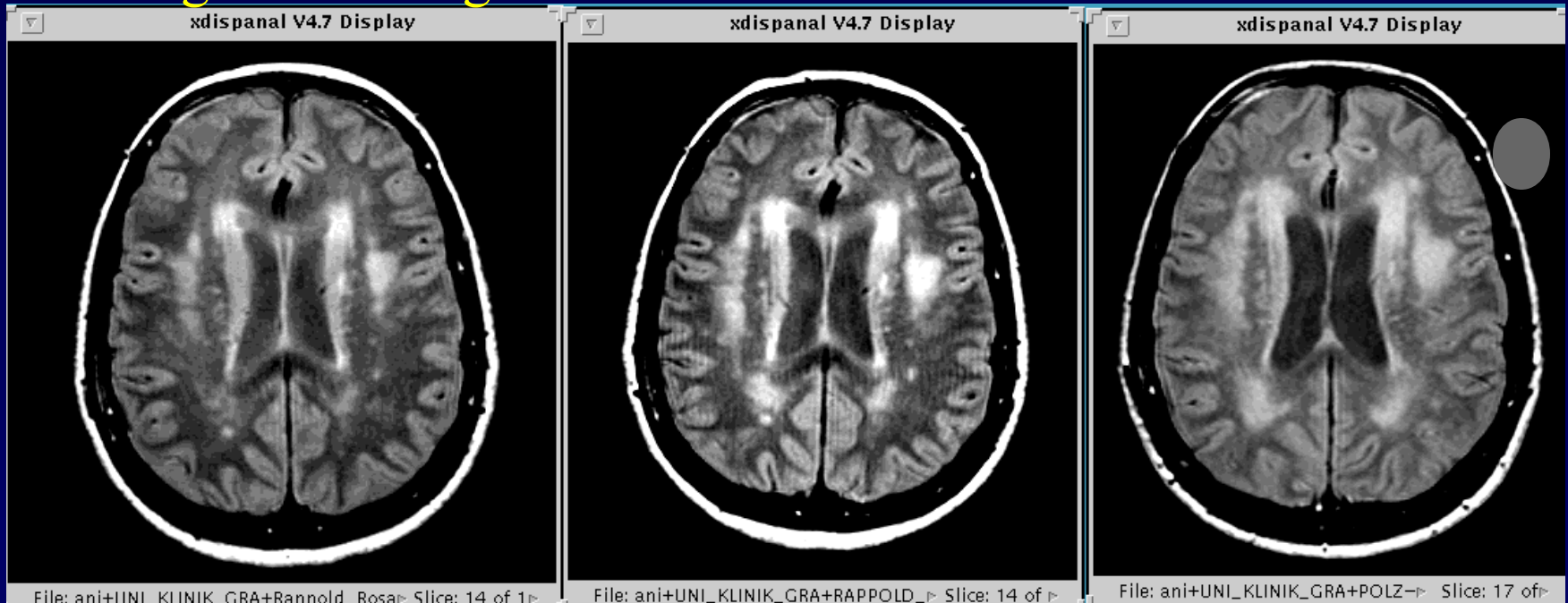
Дефиниция

- Подкорова МСБ е най-честа причина за СКН
- СКН е термин, който може да бъде използван както за вид МСБ, така и за вид клиничен (дементен) синдром.
- СКН е по-хомогенна клиничко-патологична единица, с голямо приложение при лечението.
- С помощта на невроизобразяващите методи като маркер за исхемична увреда, бихме могли да изместим фокуса към ранните форми на заболяването.

Критерии за Съдово Когнитивно Нарушение (Vascular Cognitive Impairment, VCI)

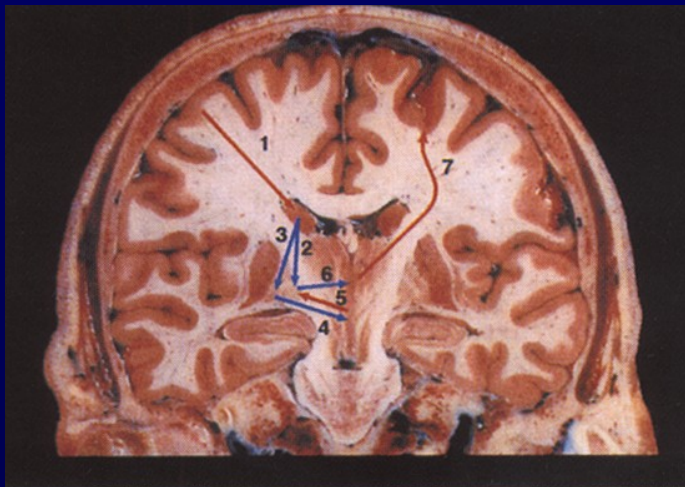
- **Когнитивен синдром включващ**
 - нарушение в екзекутивните ф-ции
 - паметов дефицит (разпознаване относително съхранено).
- **Мозъчносъдова болест (МСБ)**
 - съответно наличие на невроизобразяването: лакуни и левкоарайоза

Longitudinal studies correlating lesion progression and pattern of cognitive change are needed

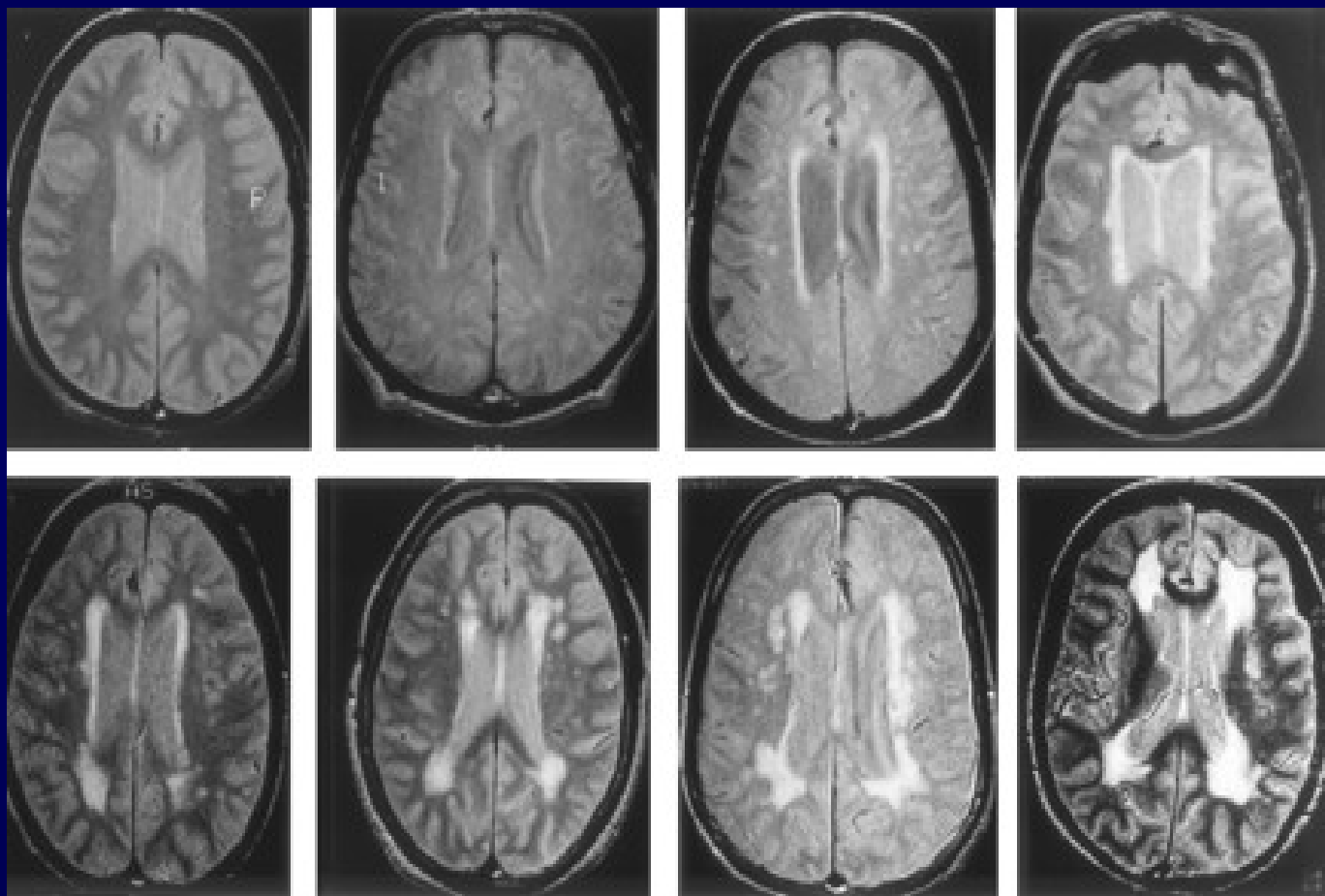


Екзекутивна дисфункция

- *Нарушено превключване*
Нарушено редуване на концепции
- *Poor organizational strategies*
Poor word list generation, poor sorting behavior
- *Stimulus-bound behavior*
„Pull“ towards high stimulus objects
Imitation behavior
Poor response inhibition (stroop color)
- *Verbal-Manual Dissociation*
Impaired serial hand sequences



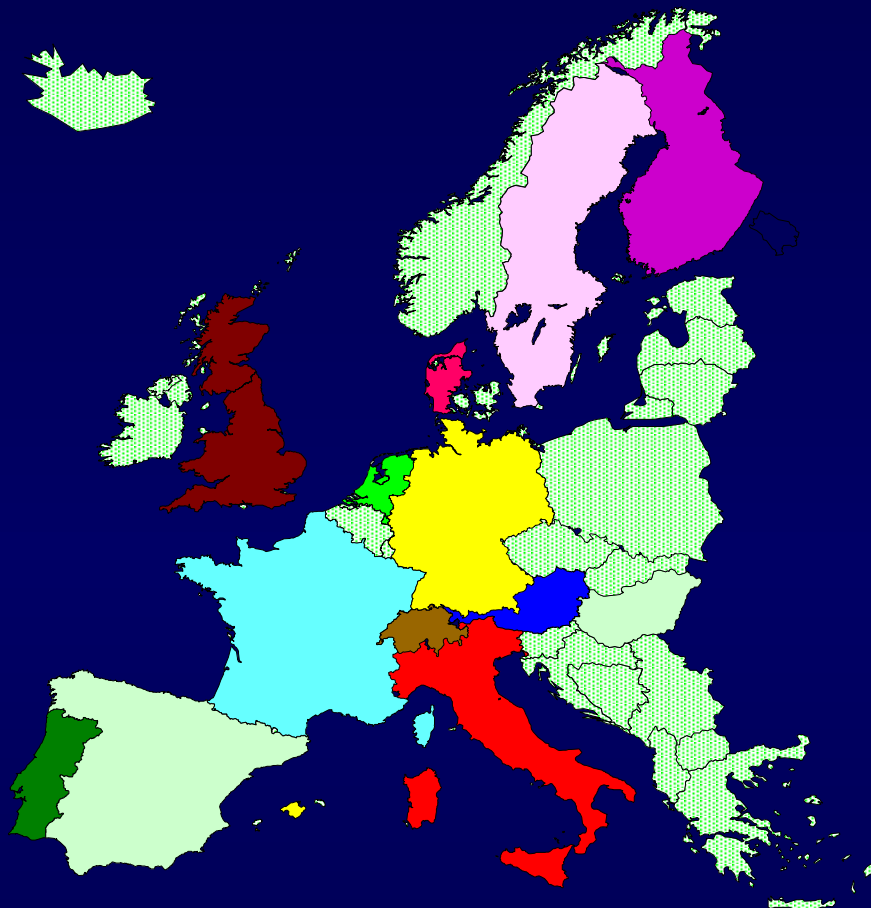
МРТ критерии за СКН: степен на лезиите в бялото мозъчно вещество



Какво трябва да научим от лонгитудиналните проучвания за клинично-радиологичните корелации ?

- Съдови ?
- Корелират ?





11 центъра в Европа:

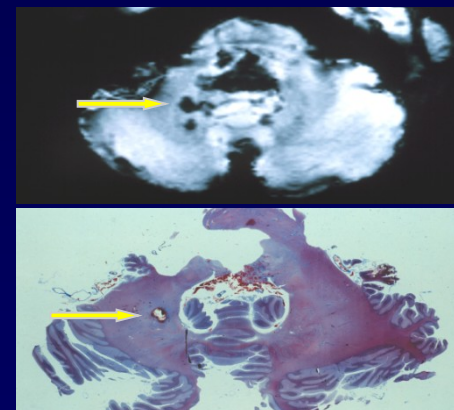
- Florence (*D. Inzitari*)
- Helsinki (*T. Erkinjuntti*)
- Graz (*F. Fazekas*)
- Lisboa (*J. Ferro*)
- Amsterdam (*P. Scheltens*)
- Goteborg (*A. Wallin*)
- Huddinge (*L.O. Wahlund*)
- Paris (*H. Chabriat*)
- Mannheim (*M. Hennerici*)
- Copenhagen (*G. Waldemar*)
- Newcastle (*J. O'Brien*)

Проект LADIS:

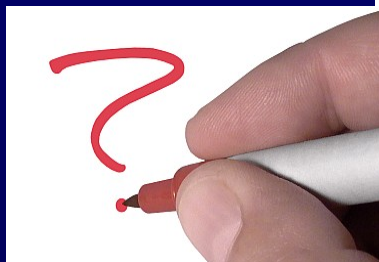


Лакуни

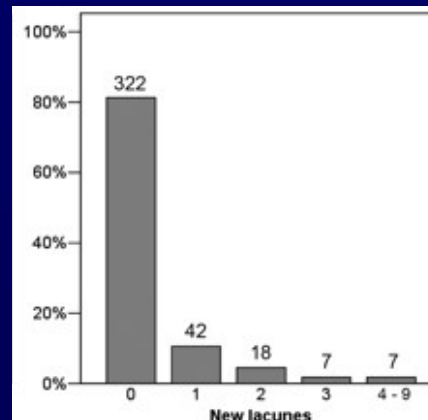
- Съдови



- Корелират



Progression of White Matter Hyperintensities and Incidence of New Lacunes Over a 3-Year Period: The Leukoaraiosis and Disability Study
Alida A. Gouw, Wiesje M. van der Flier, Franz Fazekas, Elisabeth C.W. van Straaten, Leonardo Pantoni, Anna Poggesi, Domenico Inzitari, Timo Erkinjuntti, Lars O. Wahlund, Gunhild Waldemar, Reinhold Schmidt, Philip Scheltens, Frederik Barkhof and on behalf of the LADIS Study Group
Stroke 2008;39:1414-1420; originally published online Mar 6, 2008;



Честота 2.2 – 19.0% за 3 години



Лезии в бяло вещество

- Съдови

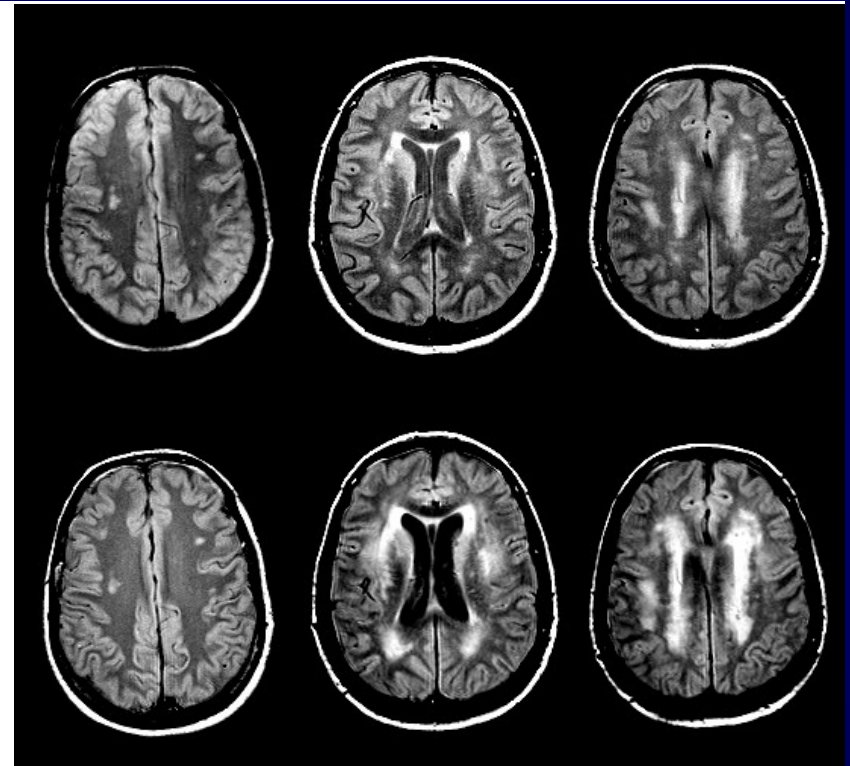


baseline

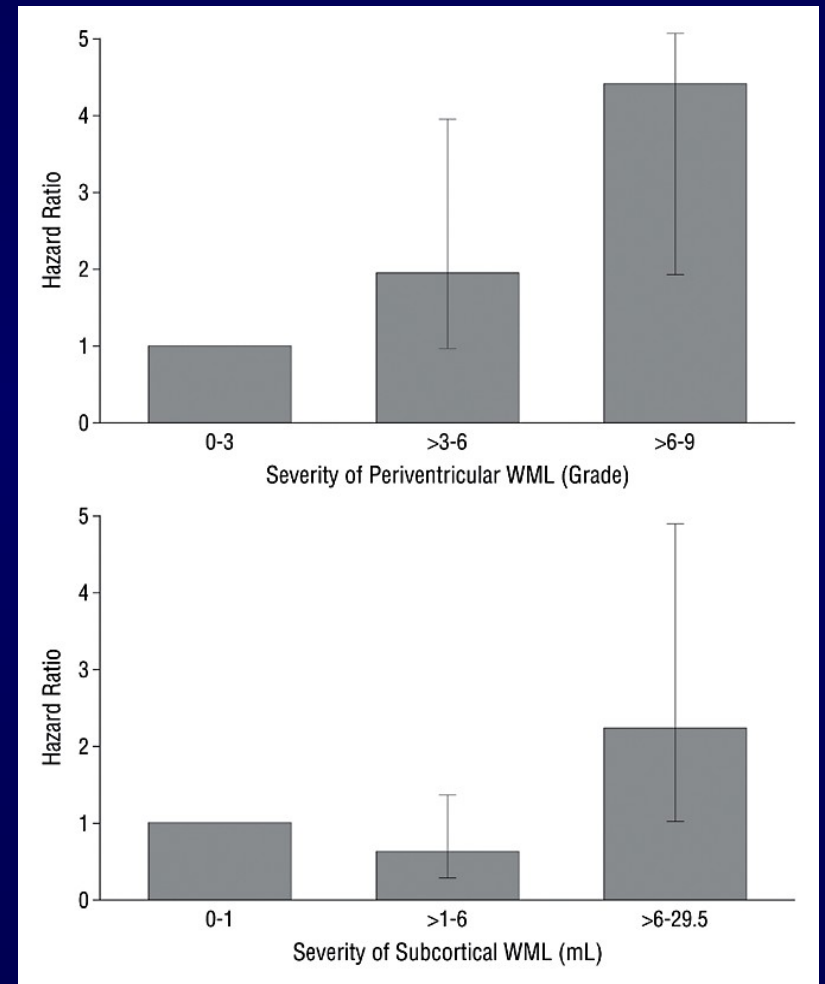
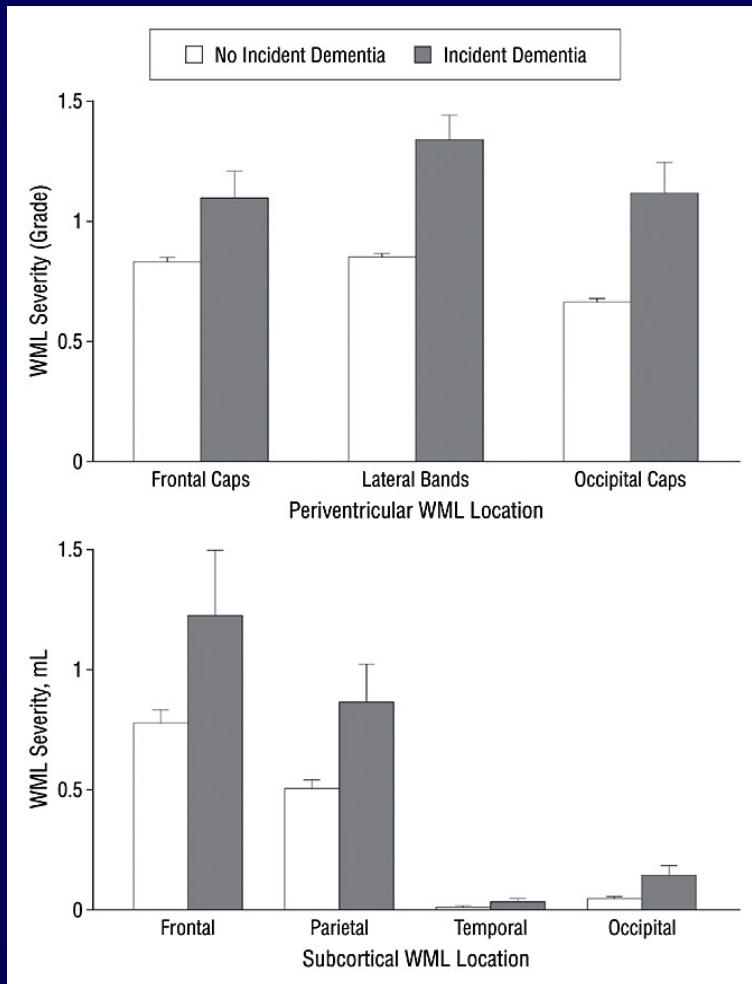
- Корелират



year 6



Тежестта на лезиите в бялото вещество предсказват деменцията в Rotterdam Scan Study



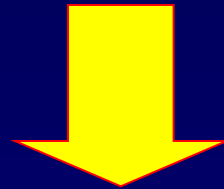


Резултати

Средно проследяване 2.42 ± 0.97 г (средно 2.9 г)

639 не-дементни болни

(ср. възраст 74.1 ± 5.0 г, 45% мъже)



**633 (96.9%) с информация за начин на живот
и IADL**

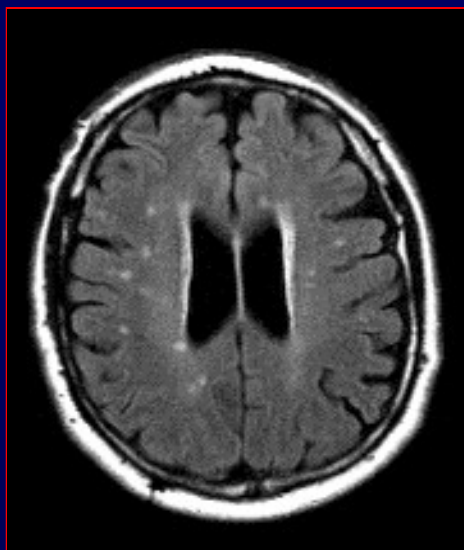
(ср. възраст 74.0 ± 5.1 г, 45% мъже)

Преход към инвалидност или смърт

242 (38.2%) пациенти

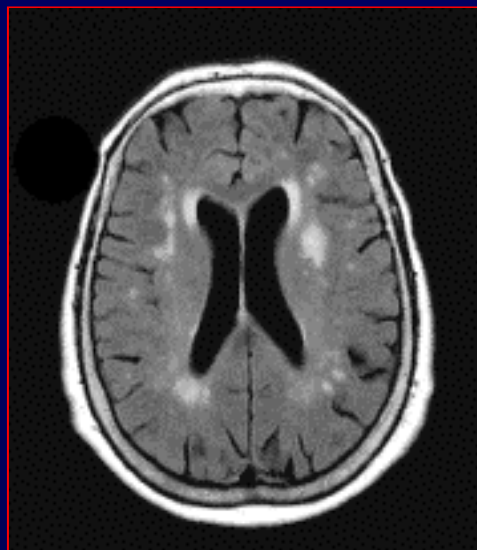
■ **ИЗХОДНО НИВО** (визуални скали)

- ✓ Модифицирана скала на Fazekas (скор 0-3)



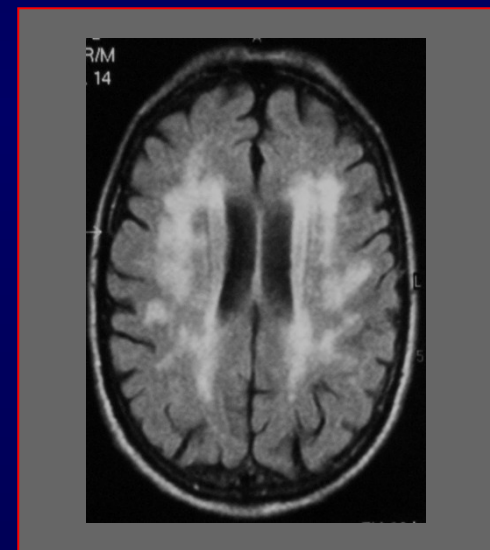
Лека

Степен 1 ARWMC



Умерена

Степен 2 ARWMC

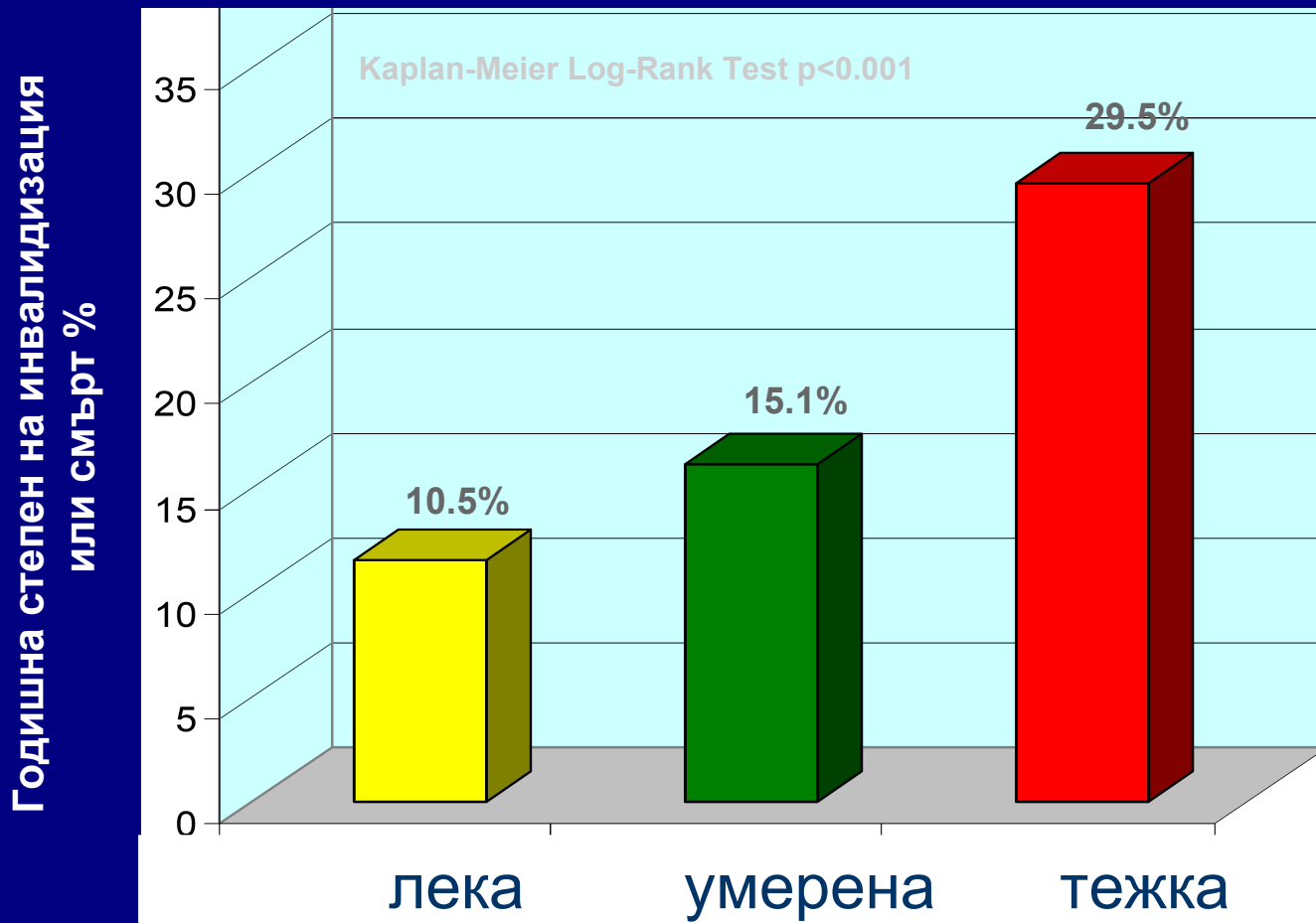


Тежка

степен 3 ARWMC

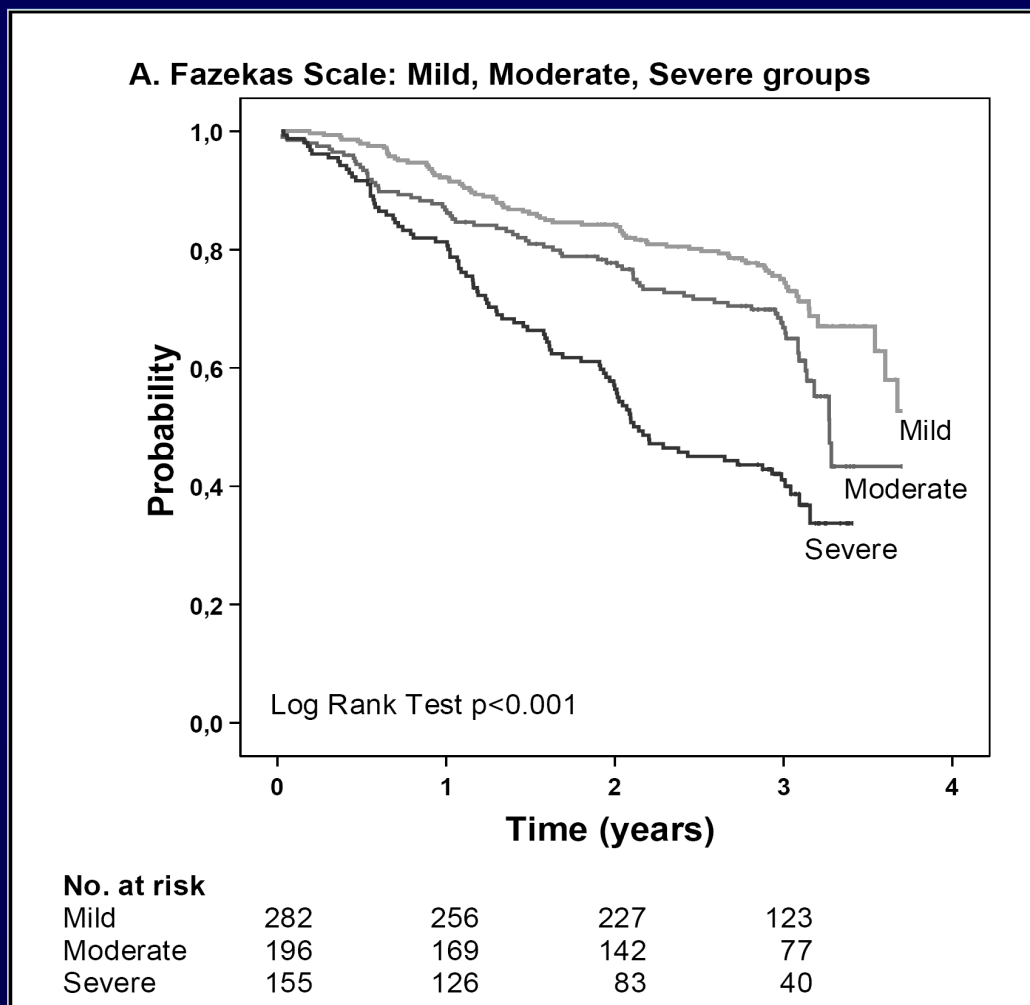
Годишна степен на инвалидизиране или смърт В зависимост от тежестта на ARWMC (Fazekas)

Inzitari et al. BMJ 2009



Карпан-Мејер веројатност за развитие на инвалидизација или смърт в зависимост от степента на о ARWMS

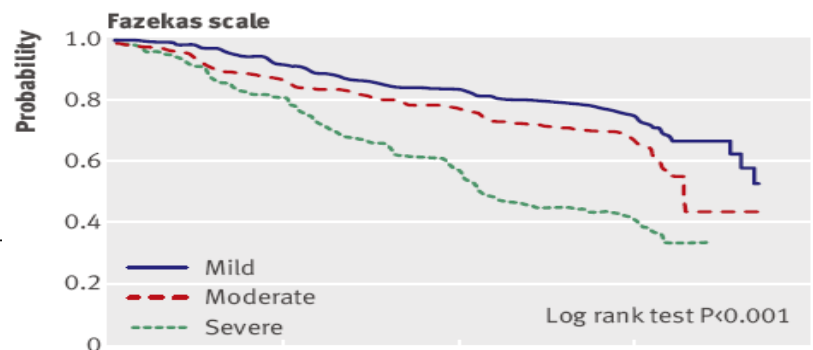
Inzitari et al. BMJ 2009



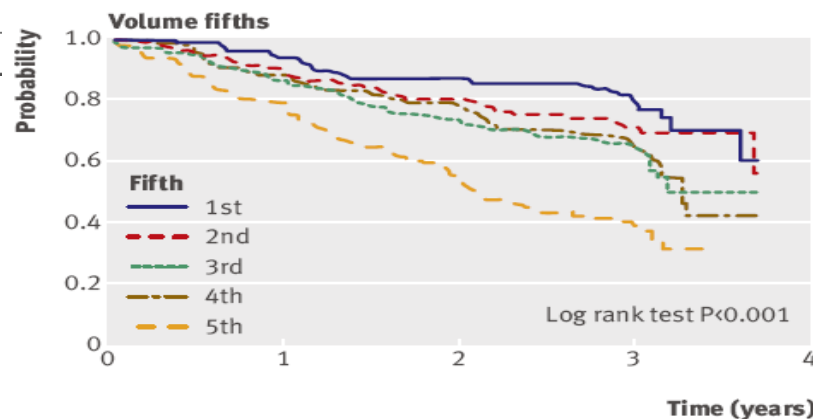
Тежестта на лезиите в бялото вещество предсказват степента на инвалидизация

Table 5 | Rate (95% confidence interval) per 100 person years at risk of composite outcome (transition to disability or death) and of individual outcomes according to severity of age related changes in white matter

	Mild	Moderate	Severe	Total sample
Transition to disability or death	10.5 (8.2 to 12.8)	15.1 (11.6 to 18.6)	29.5 (23.5 to 35.5)	15.8 (13.8 to 17.8)
Transition to disability	9.1 (6.9 to 11.2)	13.7 (10.4 to 17.0)	27.9 (22.1 to 33.8)	14.4 (12.5 to 16.3)
Death	2.1 (1.1 to 3.1)	1.8 (0.7 to 2.9)	5.4 (1.8 to 5.4)	2.4 (1.7 to 3.1)



No at risk	256	227	123	Mild
282	256	227	123	Mild
196	169	142	77	Moderate
155	126	83	40	Severe



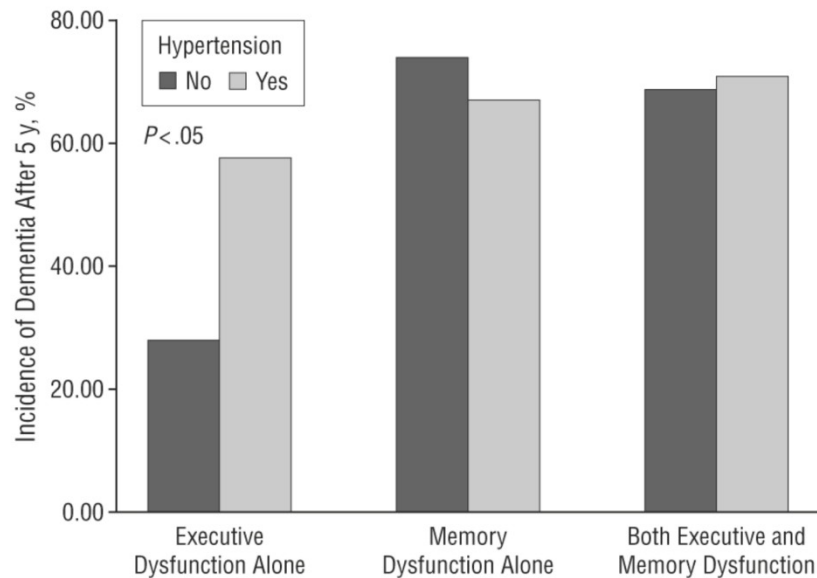
No at risk	113	103	51	1st
122	113	103	51	1st
122	108	91	51	2nd
122	104	85	46	3rd
123	109	91	56	4th
120	95	64	28	5th

BMJ

RESEARCH

Changes in white matter as determinant of global functional decline in older independent outpatients: three year follow-up of LADIS (leukoaraiosis and disability) study cohort

Hypertension, Executive Dysfunction, and Progression to Dementia: The Canadian Study of Health and Aging

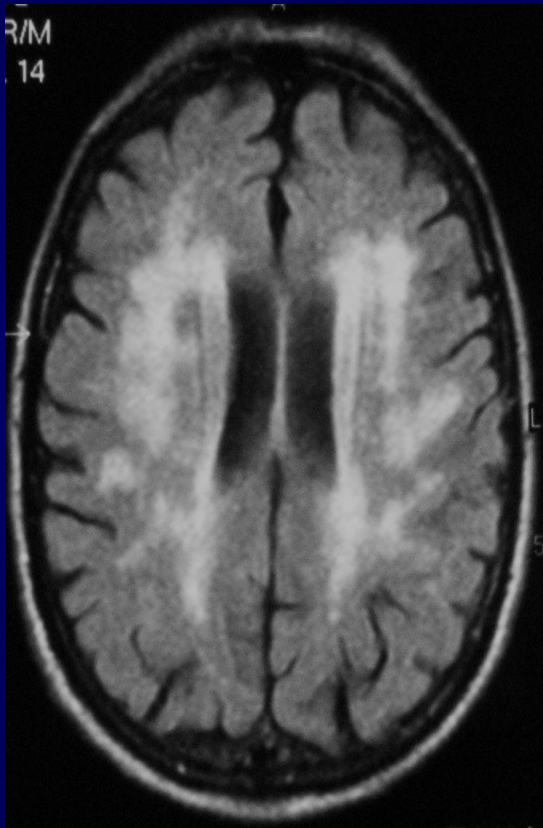


		Not Demented	Demented	Total
Executive dysfunction alone	Normotensive	18	7	25
	Hypertensive	30	41	71
Memory dysfunction alone	Normotensive	8	23	31
	Hypertensive	23	47	70
Both executive and memory dysfunction	Normotensive	5	11	16
	Hypertensive	9	22	31

Връзка между хипертонията и когнитивните нарушения при пациенти с ЛКН класирани според вида на когнитивните нарушения

СКН – Екстензивни WMLs – LADIS

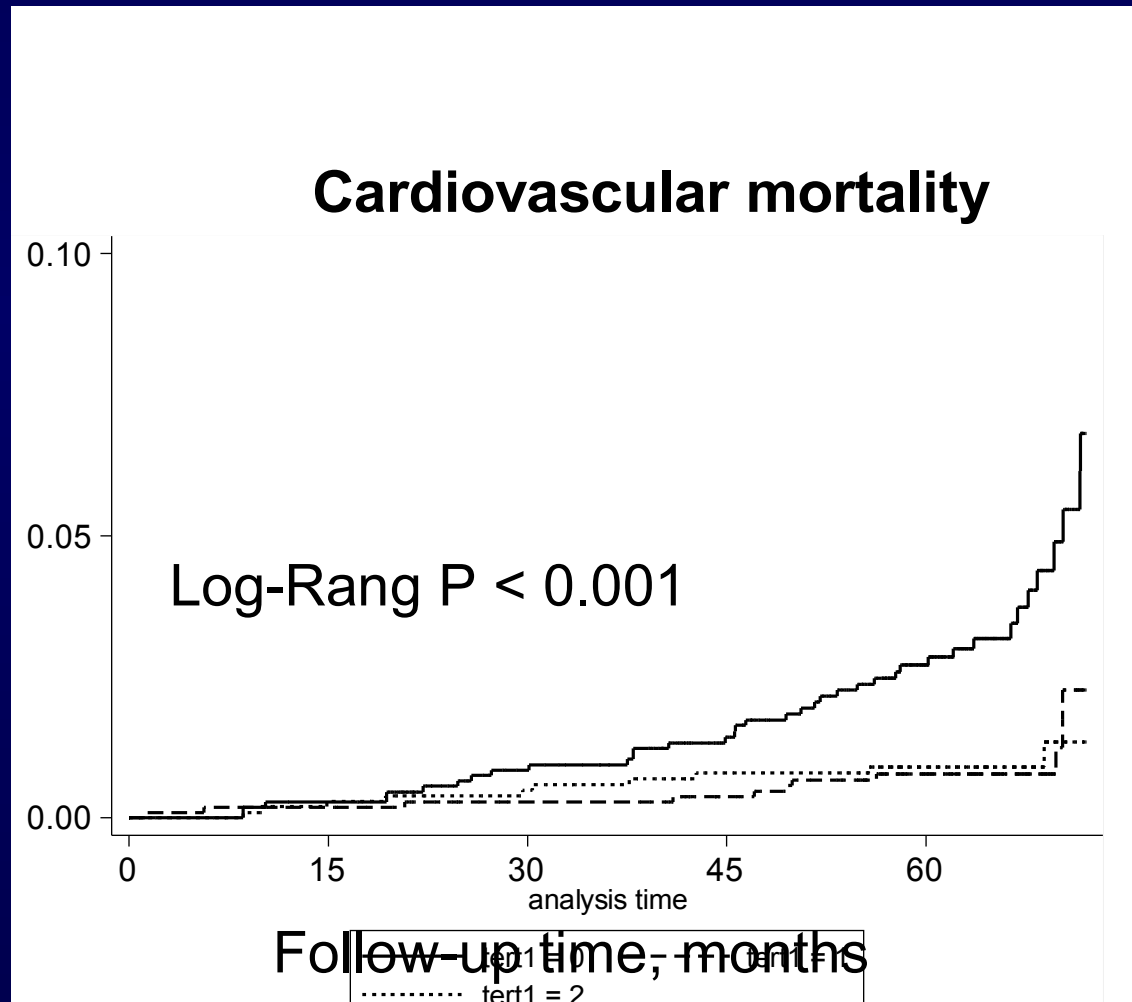
Inzitari et al. BMJ 2009



- Екстензивните (GR 3) WMLs са свързани с лоша прогноза :
- Развитие на инвалидизация
- Когнитивен спад
- Деменция
- Депресия
- Нарушени ADLs
- Нарушена походка, Равновесие
- Уринарни проблеми

Забавеното ходене е свързано с увеличен риск от смъртен изход особено в резултата на съдова патология.

BMJ 2009



WML и двигателно забавяне

Ann Neurol, 2009

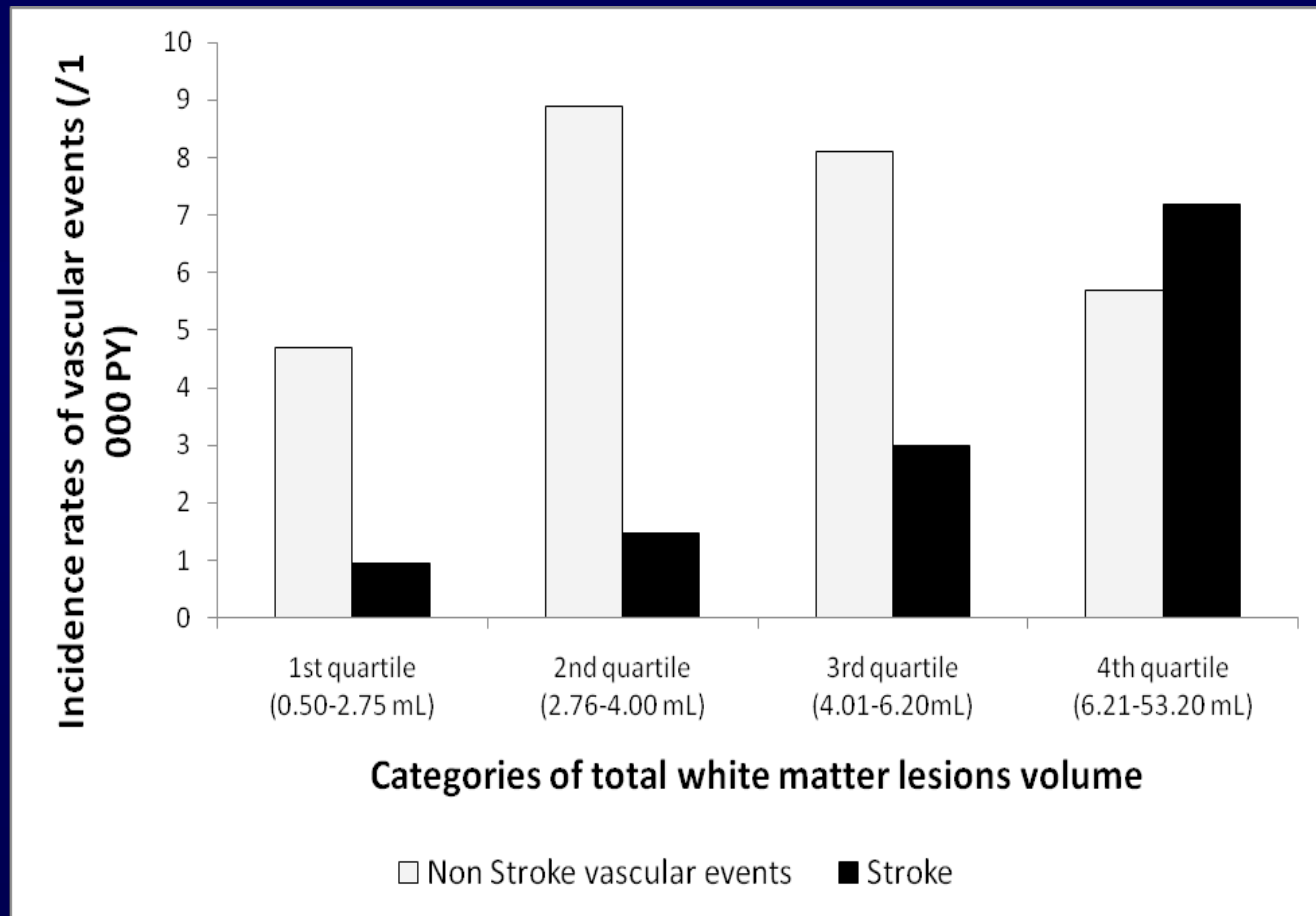
WML и риск от инсулт

Stroke 2009

WML са свързани специфично с инсулт

Риск от инсулт × 6

Лакунарни × 12



Артериална хипертония и когнитивни нарушения

Рисков фактор ли е АХ за когнитивни нарушения?

Артериална хипертония и когнитивни нарушения:
анатомичен субстрат

Дали лечението на АХ намалява риска от развитие на когнитивни нарушения / деменция?

Лечение на артериална хипертония с Са антагонисти и когнитивни нарушения

RCTs които изследват взаимовръзките между хипертония и деменция

- Syst-Eur Trial
- SCOPE
- SHEP
- Progress
- HYVET-COG

Syst-Eur Trial

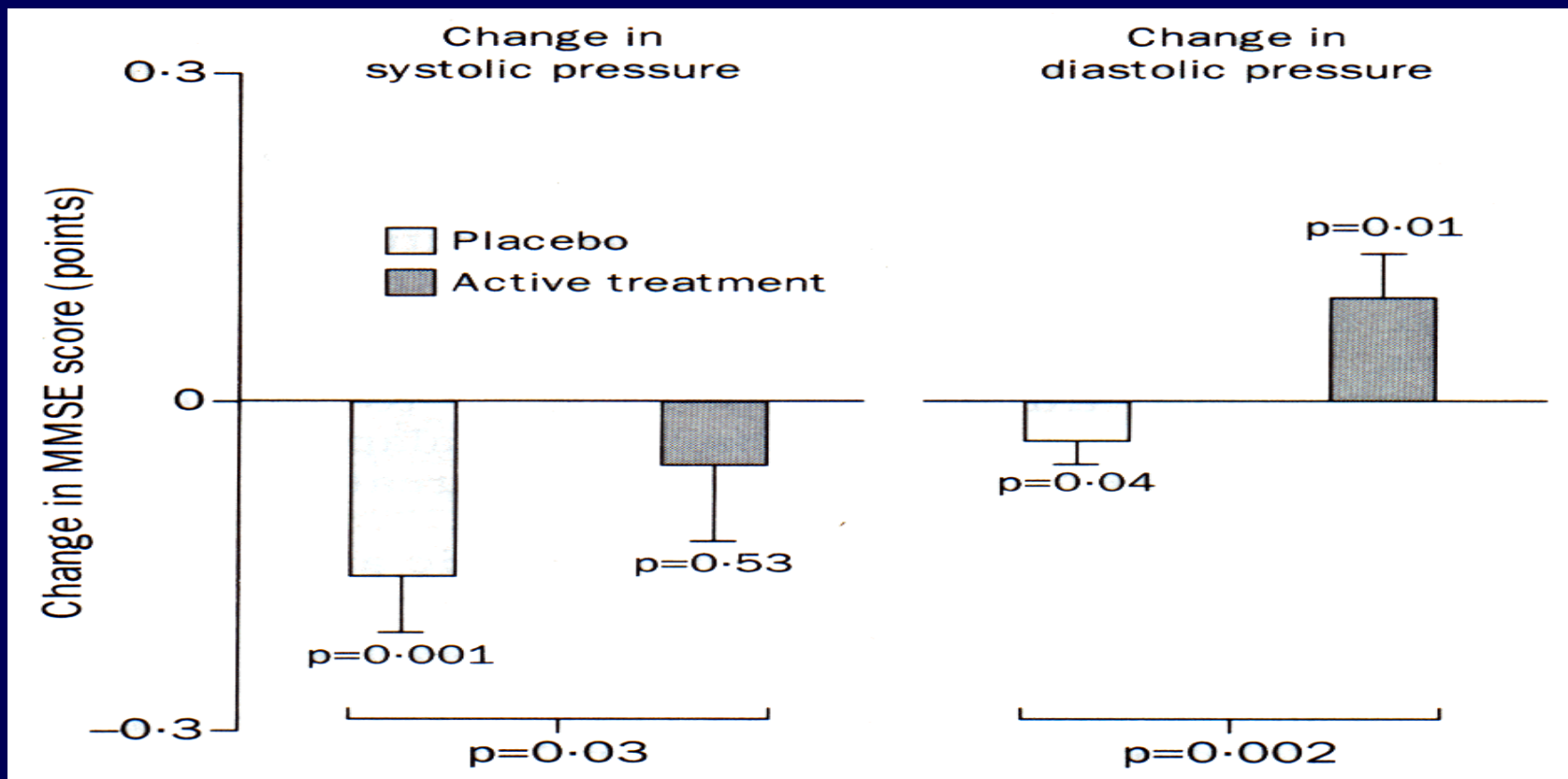
- 2400 пациенти с ISH, средна възраст 70
- 3.9 г проследяване
- Дълготрайно лечение на АХ: намалява риска от деменция от 7.4 до 3.3 случая/1000 пациенти
- Намаляване броя на съдовата деменция и болестта на Алцхаймер

Etude SYST-EUR

Forette et al, Lancet 1998

	Placebo	Traitement
Nombre de patient-années	2737	2885
Maladie d'Alzheimer	15	8
Démence mixte	4	3
Démence vasculaire	2	0

Syst-Eur: Промени в MMSE свързани със средното снижение на SBP и DBP според лечението



The Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE)

Am J Hypertens. 2005 Aug;18(8):1052-9.
J Hypertens Suppl. 2006;24(1):S107-14.

- Близко 5000 пациенти
- Проследяване: 44 месеца
- Значимо снижение броя на инсултите
- **GENERAL CONCLUSIONS:**
Elderly patients with mild-to-moderate hypertension and slightly impaired cognitive function (MMSE 24 to 28) are at increased risk of dementia.

PROGRESS: Perindopril Protection against recurrent stroke study

Arch Intern Med. 2003; 163: 1069–1075;
Lithell H, et al. J Hypertension 2004;22:1605–12

- 6100 пациенти, ср възраст 64 г,
- Поява на инсулт или TIA
- 3.9 проследяване
- Perindopril и indapamide
- Когнитивен спад: 9% група лекувани,
11% група плацебо (p=.01)
- Снижаване на риска от СКН с 12-19%

Hypertension. Effects of antihypertensive therapy on cognitive functions

Waeber B, Feihl F. Rev Med Suisse. 2013, 9: 110-1.

- Многобройни резултати насочват към обсъждане на причинно-следствена връзка между АХ и нарушения в когнитивните функции.
- По настоящем е установено, че лечението на АХ предпазва от когнитивни нарушения.
- Остава да бъдат установени таргетните стойности в различните възрастови групи, които биха имали най-добра протективна роля.

Risk factors and neurodegenerative mechanisms in stroke related dementia.

Kalaria RN, Panminerva Med. 2012:139-48.

- Значителен обем данни сочат, че фактори като хипертония, диабет, предсърдно мъждене, дислипидемия и безитас са предпразполагащи фактори за ИМИ и увеличават 5 пъти риска от деменция при възрастни.
- Повече от 30% от пациентите преживели ИМИ ще развият деменция в рамките на 2 години. ПИНМК и “немите инфаркти” биха могли да предскажат появата на деменция.

Артериална хипертония и когнитивни нарушения

Рисков фактор ли е АХ за когнитивни нарушения?

Артериална хипертония и когнитивни нарушения:
анатомичен субстрат

Дали лечението на АХ намалява риска от развитие на когнитивни нарушения / деменция?

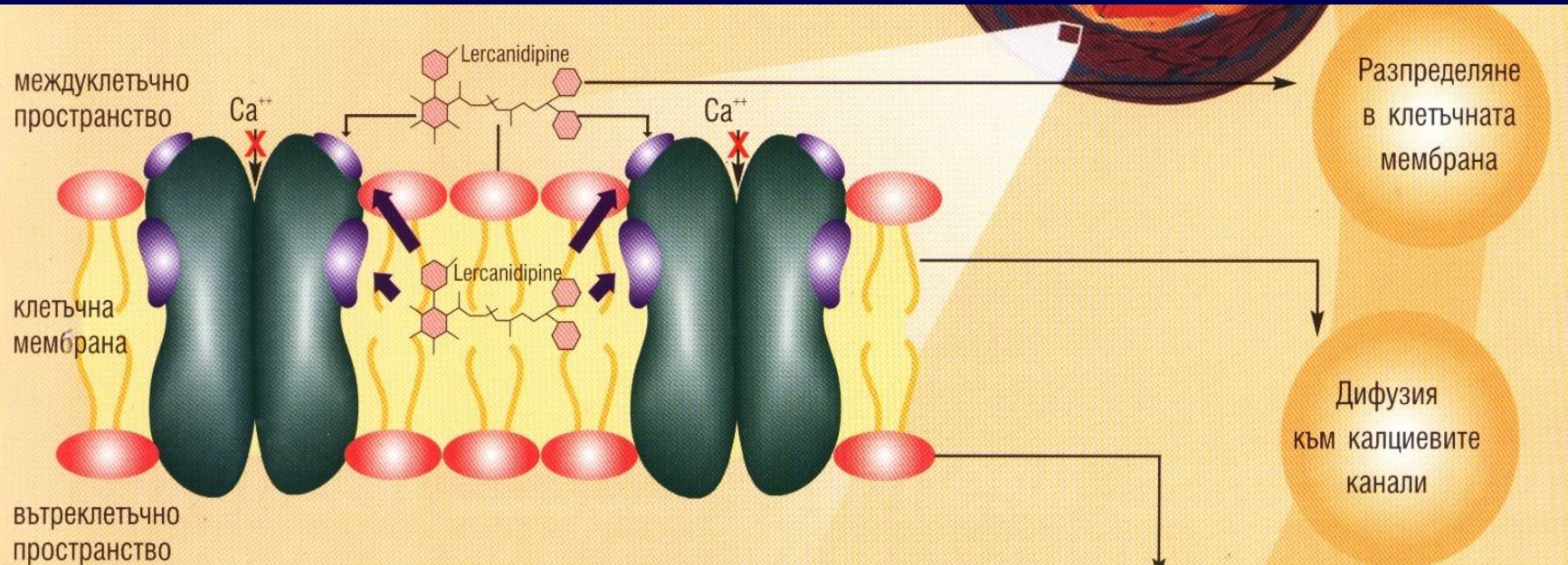
Лечение на артериална хипертония с Са
антагонисти и когнитивни нарушения

Добър избор ли е Lercanidipine ?

Защо този въпрос?

- Защото Lercanidipine има различна химическа структура от другите дихидропиридины, която определя:
- Висок коефициент на разпределение в двуслойния мембранен липиден слой!!!
- Трайно свързване с калциевите канали – плавно и продължително действие “мембранна кинетика”
- По-ниски плазмени нива и по-слаби нежелани ефекти

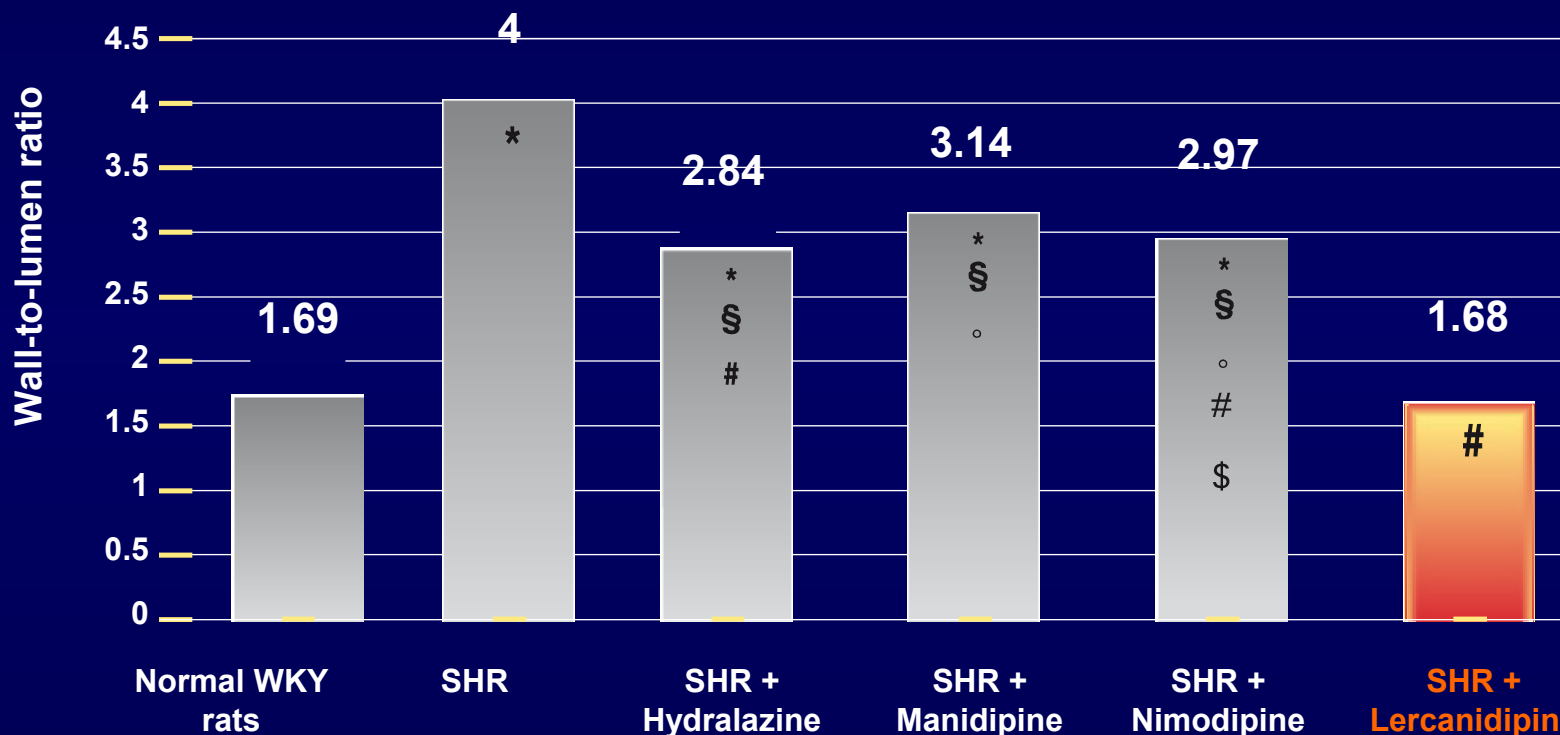
Lercanidipine - разположен в мембраната



- Висока ефективност
- Плавно начало на действие
- Продължително действие
- Максимална поносимост

Ефект върху мозъчното съдово съпротивление малки артерии в стриатум

Протекция на таргетен орган - мозък - лечение 12 седм



* p < 0,05 vs WKY; # < 0,05 vs SHR
\$ p < 0,05 vs SHR+LERCANIDIPINE
° p < 0,05 vs SHR+Hydralazine
\$ p < 0,05 SHR+ Manidipine

LERCANIDIPINE фармакология

Wystar-Kyoto (WKY) normotensive rats control

Spontaneously hypertensive rats (SHR)

Ефект върху невроналната морфология обем на челна мозъчна кора

Протекция на таргетен орган – мозък

лечение 12 седмици

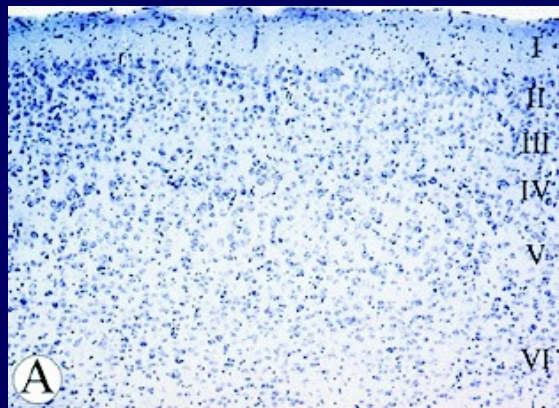
	WKY	SHR	SHR + LER	SHR + MAN	SHR + NIM	SHR + HYD
Layer I Volume (mm ³)	100.3	85.1	101.5	100.3	100.3	100.4

LERCANIDIPINE фармакология

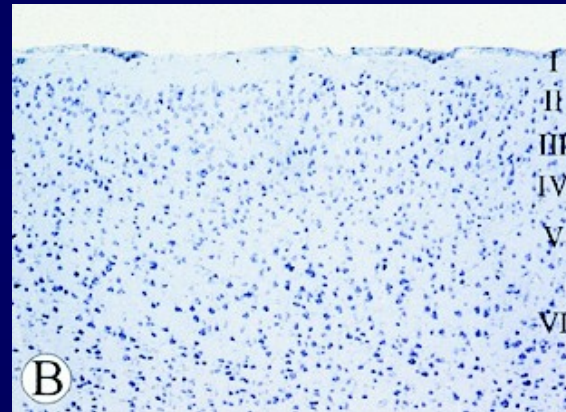
Протекция от мозъчната увреда в резултат на АХ

Протекция на таргетен орган – мозък – лечение 12 седм

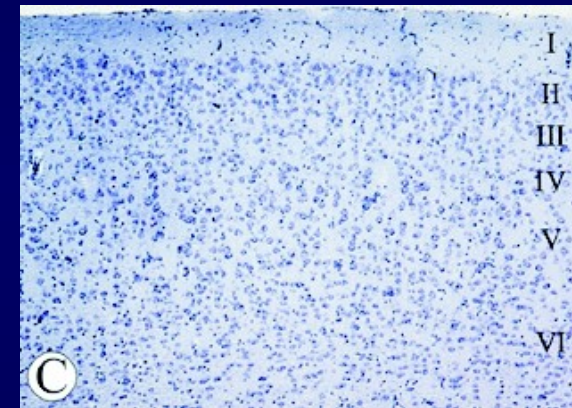
Окципитален кортекс



Controls
Wistar-Kyoto (WKY)
normotensive rats
control



SHR
Spontaneously
Hypertensive rats



SHR + lercanidipine

LERCANIDIPINE фармакология

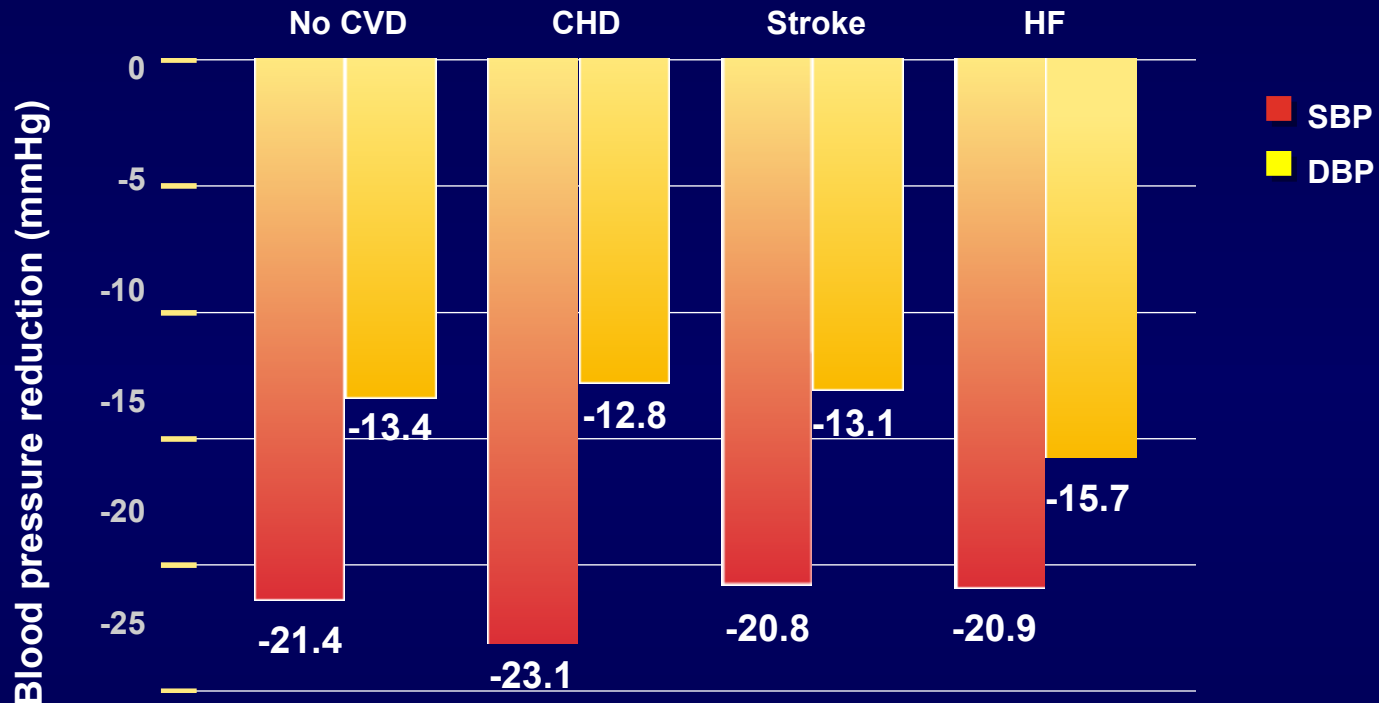
Effect on hypertensive retina

Target-organ damage protection - **RETINA**

	WKY	SHR	SHR + LER	SHR + HYD
V (10⁷ μm³)	5380.7	4332.1	4871.5	4785.1

Специална популация - ELECTRA study

Пациенти със съдови заболявания



p = not significant for all comparison

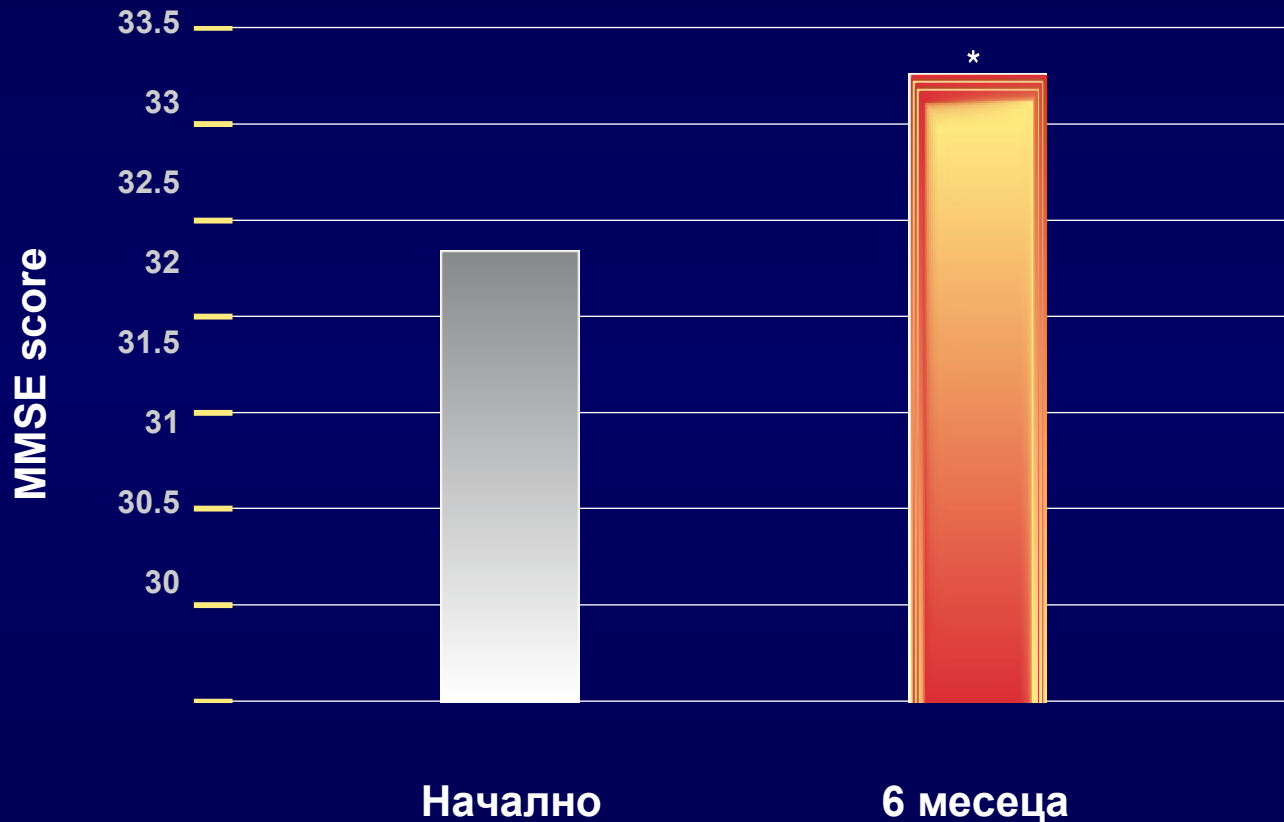
CHD: Coronary heart disease; CVD: Cardiovascular disease;

DPB: Diastolic blood pressure; HF: Heart failure; SBP: Systolic blood pressure

Клинична ефективност LERCANIDIPINE

Специална популация 467 възрастни пациенти

Пациенти с когнитивни нарушения



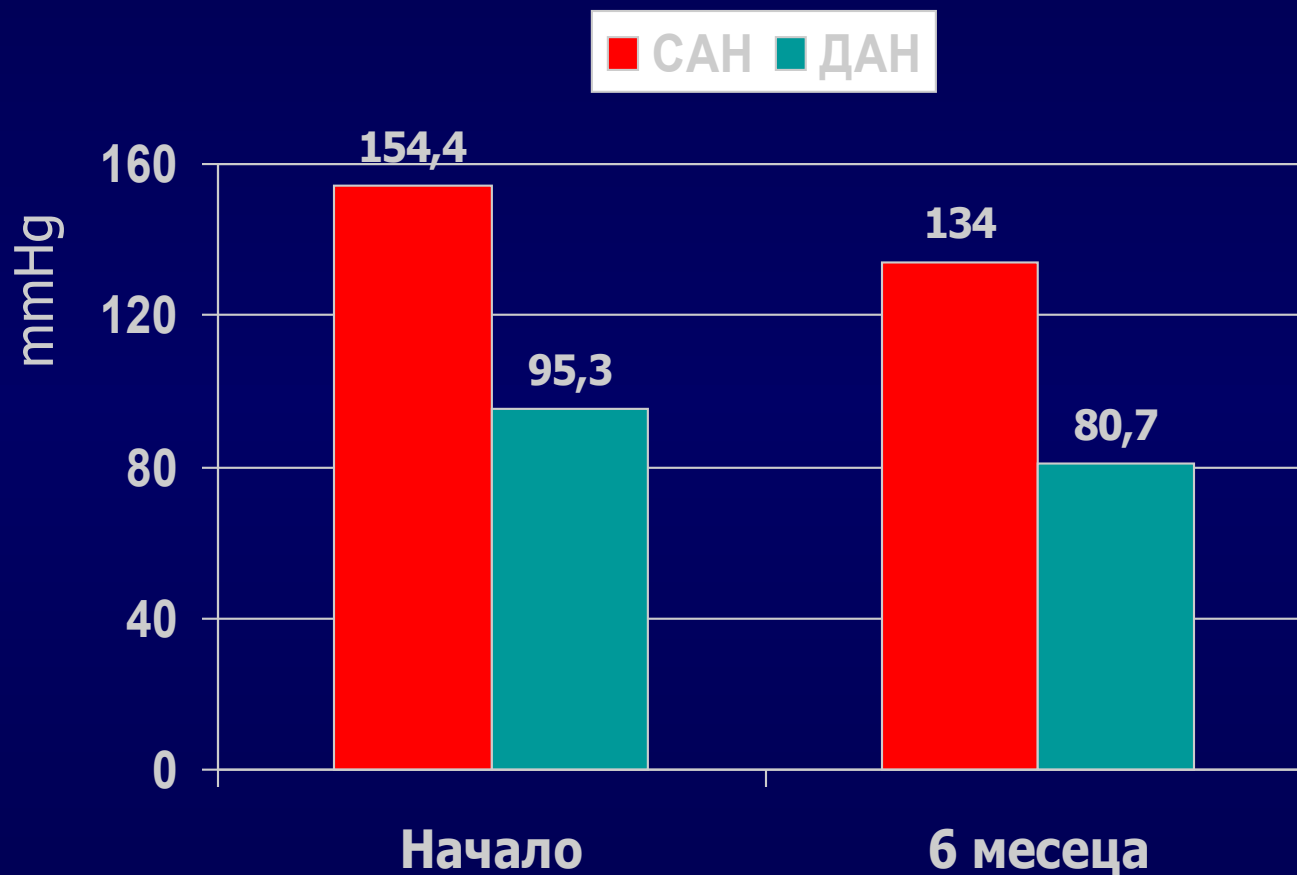
* $p < 0.0001$

Клинична ефективност LERCANIDIPINE

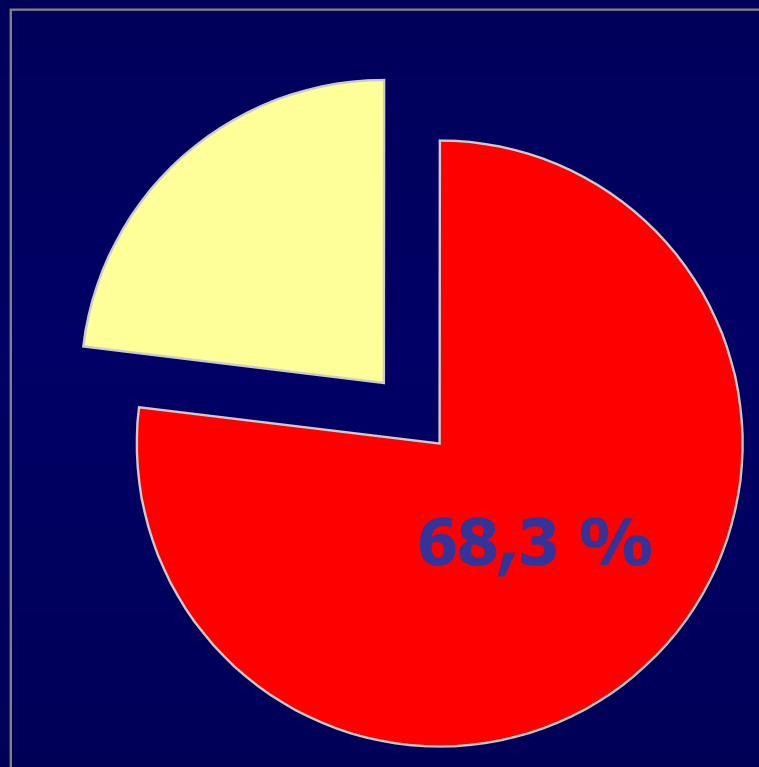
Цели и дизайн на проучването

- Отворено, сравнително, многоцентрово проучване за оценка на когнитивната функция при хипертоници, лекуващи се средно дълъг период с lercanidipine.
- 467 хипертоници >40 години с:
 - новодиагностициран хипертония (САН \geq 140 mmHg, ДАН \geq 90 mmHg при недиабетици или САН \geq 135 mmHg, ДАН \geq 85 mmHg при диабетци)
 - необходимост от промяна в антихипертензивното лечение при липса на ефект от друга монотерапия.
- Започват лечение с 10 mg lercanidipine, който се приема веднага след закуска. При липса на контрол се прибавя ACE-инхибитор или doxazosine. Проучването продължава 6 месеца.
- В началото преди лечението и в края на 6-я месец се определя когнитивната функция чрез MMSE and TMT

Ефективен антихипертензивен контрол

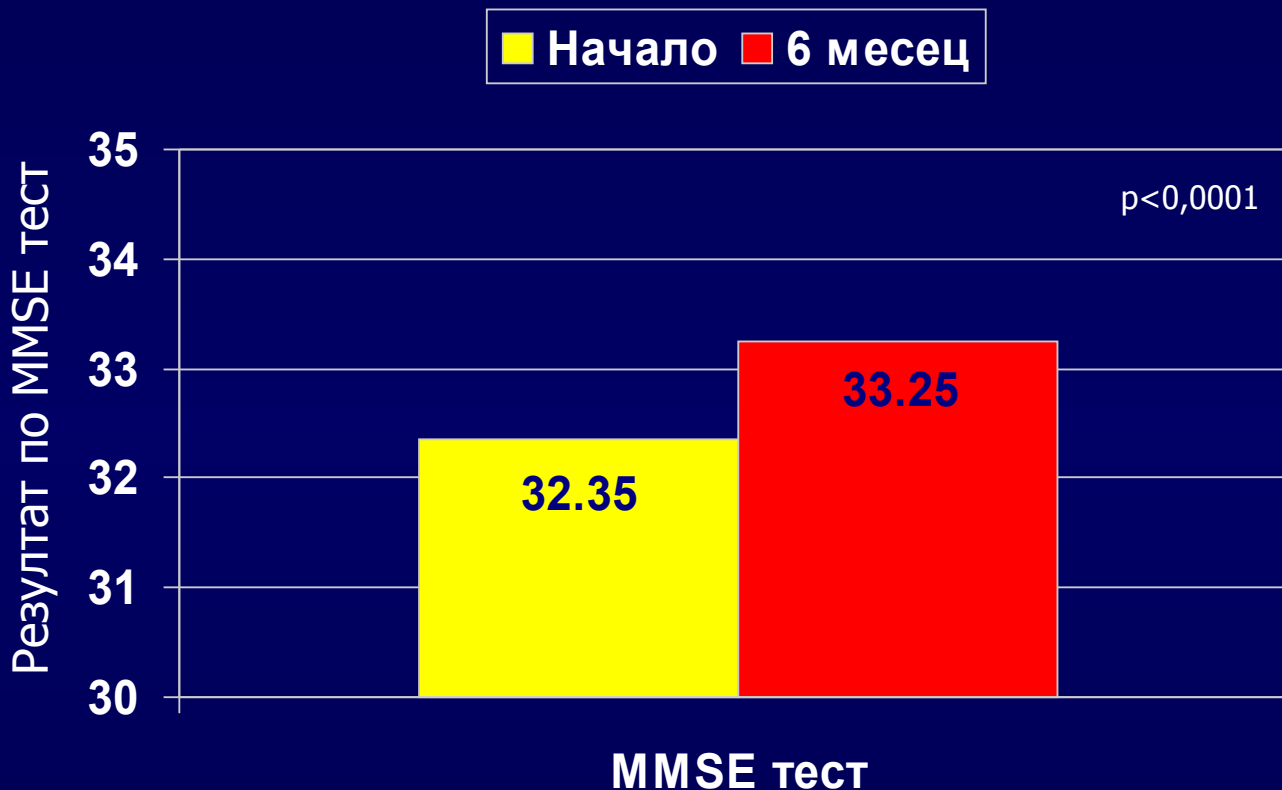


68,3 % от пациентите постигат пълен контрол на артериалното налягане



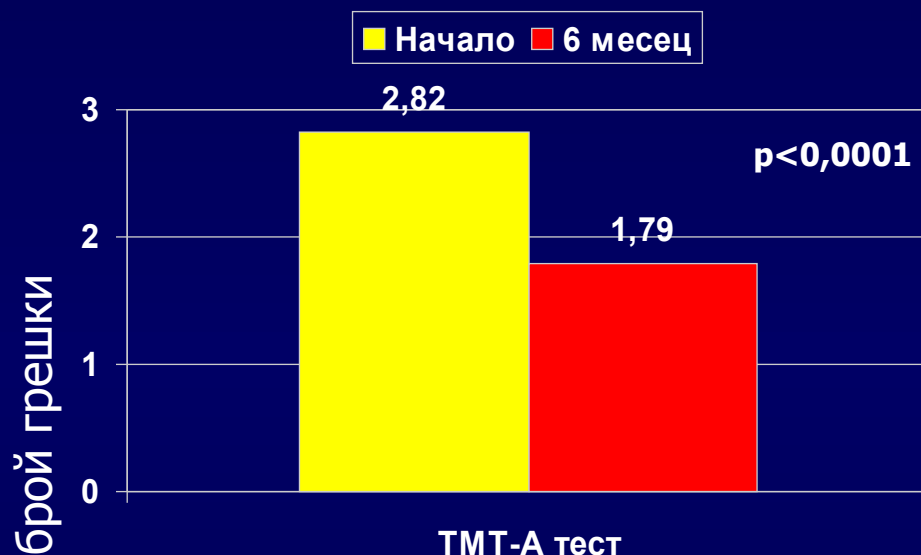
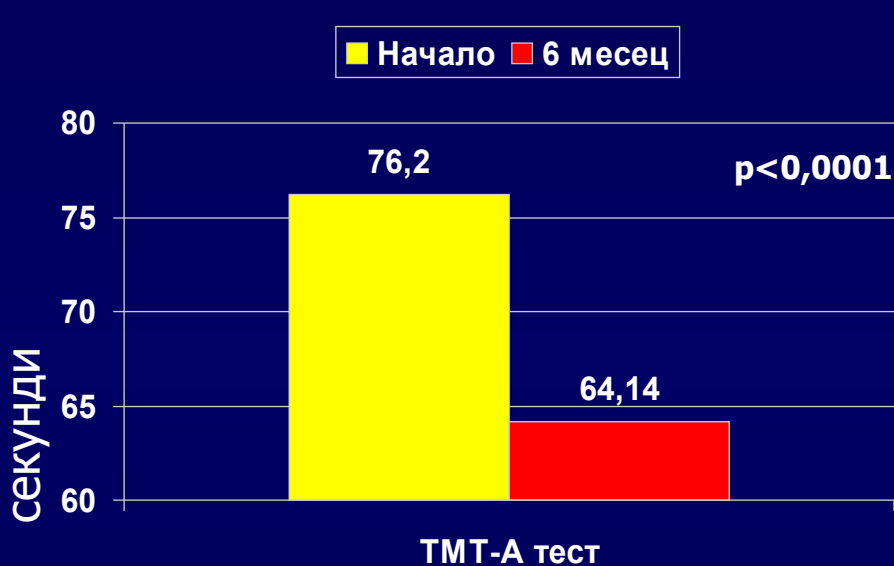
■ Пациенти с контрол на АН след 6 месеца

Подобрява когнитивната функция – оценка по MMSE тест



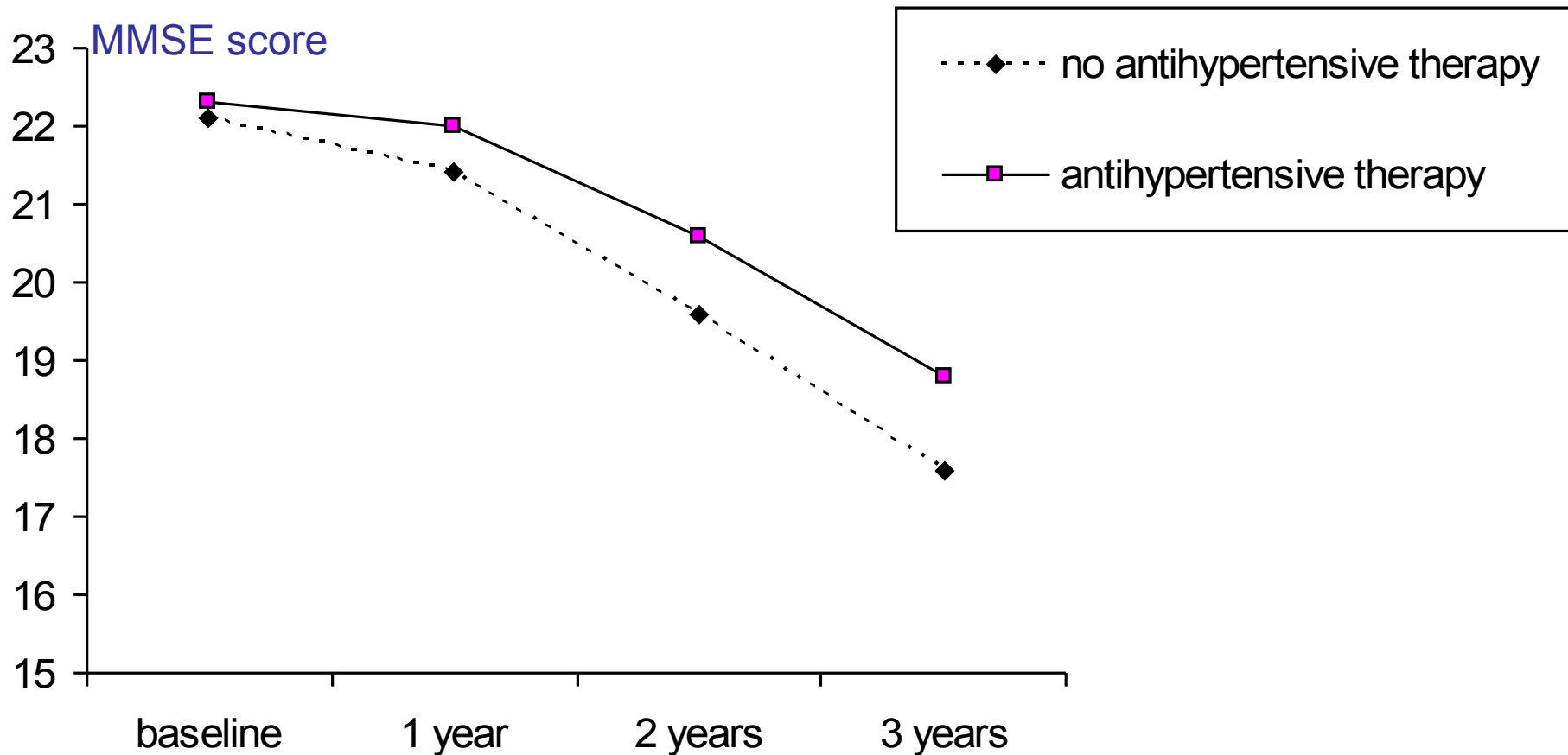
Ориентация за време и място, ултракраткосрочна памет, краткосрочна памет, смятане, говор, писане, рисуване и др. Максимален резултат – 35 точки.

Подобрява когнитивната функция – оценка на TMT-A тест



Последователно свързване с линия на числа, написани на лист хартия. Оценява се времето за свързване и допуснатите грешки

Decline in MMSE score over three year according to antihypertensive therapy in AD patients



Duron, Hanon, Mehrabian S, et al. (In press)

Duron, Hanon, Mehrabian S, et al. (In press)

MMSE	Baseline	3 years	Tr effect
CCBs*	22.71± 0.5	20.2 ±0.5	<0.001
No CCBs*	22.1 ±0.2	17.8 ±0.2	
ARBs‡	22.5 ±0.9	20.6 ±0.9	<0.001
No ARBs‡	22.2 ±0.2	18.1 ±0.2	
BBs §	21.9 ±0.5	19.2 ±0.5	0.42
No BBs §	22.3 ±0.2	18.0 ±0.2	
ACE-Is	22.3 ±0.6	18.2 ±0.6	0.40
No ACE-Is	22.2 ±0.2	18.2 ±0.2	
Diuretics	22.1 ±0.6	17.9 ±0.6	0.12
No diuretics	22.2 ±0.2	18.3 ±0.2	
Others	21.5 ±1.4	17.7 ±1.4	0.94
No Others	22.2 ±0.2	18.2 ±0.2	



obrigado

Dank U

Merci

mahalo

Köszö

спасибо

Grazie

Thank
you

mauruuru

Takk

Gracias

Dziękuję

Děkuju

danke

Kiitos