

Iperensione arteriosa, danno cerebrovascolare e deficit cognitivo

Alcune evidenze suggeriscono un possibile ruolo dell'ipertensione arteriosa come fattore di rischio di declino cognitivo e di demenza. Ridurre efficacemente la pressione arteriosa potrebbe quindi avere dei risvolti positivi anche su questo aspetto. Gli studi finora realizzati per verificare questa ipotesi non hanno fornito risultati univoci, ma il ricorso a calcio-antagonisti sembra offrire benefici in questo senso

Andrea Ungar

Cardiologia e Medicina Geriatrica - AOU Careggi e Università degli Studi di Firenze

L'ipertensione arteriosa (IA) è ad oggi uno dei più rilevanti problemi in ambito socio-sanitario, in considerazione della sua elevata prevalenza nella popolazione, per l'elevato peso in termini di perdita di salute e per le complicanze che la sua presenza comporta negli anni, particolarmente se non trattata in modo adeguato.

In tale ottica risulta essere di particolare interesse l'associazione tra IA e avanzare dell'età. L'invecchiamento della popolazione si associa infatti a un sostanziale incremento della prevalenza di questa condizione. Un report del 2005 del Framingham Heart Study mostra una prevalenza di ipertensione del 27% nei soggetti con età <60 anni, del 63% in soggetti tra i 60 e i 79 anni e del 74% in soggetti ultraottantenni¹.

D'altra parte, il progressivo incremento dell'aspettativa di vita fa sì che la presenza di IA fin dall'età adulta abbia più tempo per causare, negli anni, la comparsa di complicanze. Tali dati nell'insieme rendono importante l'adozione di un'ottica di prevenzione finalizzata all'in-

vecchiamento sano, che preveda le migliori strategie di controllo dell'IA nelle diverse età della vita.

► Demenza e ipertensione arteriosa nell'anziano

La demenza risulta essere una delle patologie più comuni nella popolazione geriatrica e un'importante causa di disabilità e mortalità². Recenti dati mostrano come essa colpisca tra il 5 e il 7% della popolazione mondiale al di sopra dei 60 anni e il 25% degli ultraottantacinquenni³. In assenza tuttora di terapie in grado di prevenire o modificare la storia naturale delle principali forme di demenza, assume una rilevante importanza l'identificazione dei fattori che ne aumentano il rischio e possono influenzarne la prognosi, al fine di limitare il peso di questa condizione sui pazienti e sui sistemi sanitari di tutto il mondo. Esistono in questo senso evidenze crescenti sul possibile ruolo dell'IA come fattore di rischio di declino cognitivo e di demenza, non solo su base vascolare ma an-

che di tipo degenerativo, in particolare la malattia di Alzheimer⁴.

Nel 2000, il 26.4% della popolazione adulta mondiale era affetta da ipertensione arteriosa. Si prevede che nel 2025 tale cifra aumenterà fino al 29.2%, interessando circa 1.5 miliardi di persone⁵.

La forma più frequente d'ipertensione arteriosa nell'anziano è l'ipertensione sistolica isolata caratterizzata da pressione arteriosa sistolica (PAS) ≥ 140 mmHg e pressione arteriosa diastolica (PAD) ≤ 90 mmHg: infatti, mentre la PAD aumenta in media fino alla quinta decade e poi tende a ridursi, la PAS e, quindi, la pressione differenziale aumentano progressivamente con l'età in relazione a cambiamenti strutturali e funzionali dell'albero arterioso⁶.

► Trattamento antipertensivo nell'anziano

Numerosi studi randomizzati forniscono evidenze inequivocabili sul fatto che il trattamento antipertensivo sia in grado di ridurre il rischio e le complicanze cardiovascolari in sog-

getti ipertesi entro un ampio range di età. Gli obiettivi e i benefici del trattamento antipertensivo nell'anziano sono stati ampiamente dimostrati in vari trial clinici. In particolare lo studio SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) e il trial Syst-Eur (Systolic hypertension in Europe) hanno dimostrato che il trattamento dell'ipertensione sistolica isolata in pazienti geriatrici è in grado di ridurre in maniera consistente il tasso di morte improvvisa, scompenso cardiaco e stroke^{7,8}.

► Antipertensivi e riduzione del rischio di demenza

Diversi trial sono stati condotti con l'obiettivo di valutare l'effetto del trattamento antipertensivo sullo sviluppo di decadimento cognitivo e demenza.

Tre studi randomizzati (SHEP 1991, Syst-Eur 1997 e SCOPE 2003) hanno arruolato anziani ipertesi senza storia di stroke o TIA. L'estensione in aperto dello studio Syst-Eur 1997 ha mostrato un beneficio della terapia antipertensiva nella prevenzione della demenza, ma né SHEP 1991, né SCOPE 2003 hanno confermato tale associazione. Lo studio SHEP⁹, con diuretico (clortalidone) e/o beta-bloccante (atenololo) in soggetti ipertesi di età ≥ 60 anni, aveva mostrato che dopo 5 anni di follow-up l'incidenza di demenza non era significativamente diversa rispetto al gruppo di controllo.

Vi sono in Letteratura alcune evidenze circa l'efficacia della terapia con calcio-antagonisti diidropiridinici nell'anziano. Nelle linee guida ESC/ESH infatti, il calcio-antagonista diidropiridinico è previsto specificamente per la terapia dell'ipertensione sistolica isolata dell'anziano¹⁰.

Nello studio Syst-Eur sono stati ar-

ruolati soggetti non dementi con età ≥ 60 anni affetti da ipertensione sistolica isolata (PAS compresa tra 160 e 219 mmHg e PAD < 95 mmHg). Sono stati comparati gli effetti ottenuti con terapia con calcio-antagonista (nitrendipina), eventualmente associato ad ACE-inibitore (enalapril) e/o diuretico (idroclorotiazide) con quelli ottenuti con placebo. Lo studio è terminato nel febbraio del 1997, dopo 2 anni di follow-up, per l'osservazione di un beneficio terapeutico significativo nel gruppo di trattamento. Dopo la fine della fase in doppio cieco, a tutti i soggetti è stato offerto di proseguire, o iniziare, il trattamento attivo per un tempo complessivo di 3.9 anni dalla randomizzazione iniziale. I dati così ottenuti hanno dimostrato che nei soggetti inizialmente randomizzati al trattamento attivo si è ottenuta una riduzione dell'incidenza di demenza del 55%; inoltre si è stimato che il trattamento di 1.000 pazienti per 5 anni può prevenire 20 casi di demenza, sia vascolare che correlata alla

Malattia di Alzheimer¹¹. Tale studio è stato il primo a dimostrare l'efficacia della terapia antipertensiva nel ridurre il rischio di demenza. In particolare l'efficacia dei calcio-antagonisti potrebbe essere spiegata sulla base di un loro ipotetico effetto neuroprotettivo oltre che ipotensivante. Con l'invecchiamento, infatti, il cervello perde la capacità di regolare la concentrazione di calcio intracellulare e ciò può determinare la morte cellulare¹². Esiste inoltre l'evidenza che la perdita dell'omeostasi del calcio possa essere una delle basi molecolari nella patogenesi della Malattia di Alzheimer¹³. Una anomala concentrazione di calcio intracellulare, infatti, è un potente segnale di trasduzione in grado di attivare meccanismi correlati alla formazione delle placche di beta-amiloide e dei grovigli neurofibrillari¹⁴ ovvero i principali marcatori istopatologici della Malattia di Alzheimer. I calcio-antagonisti, dunque, potrebbero agire come agenti neuroprotettori diminuendo l'afflusso del calcio in sede intracellulare.

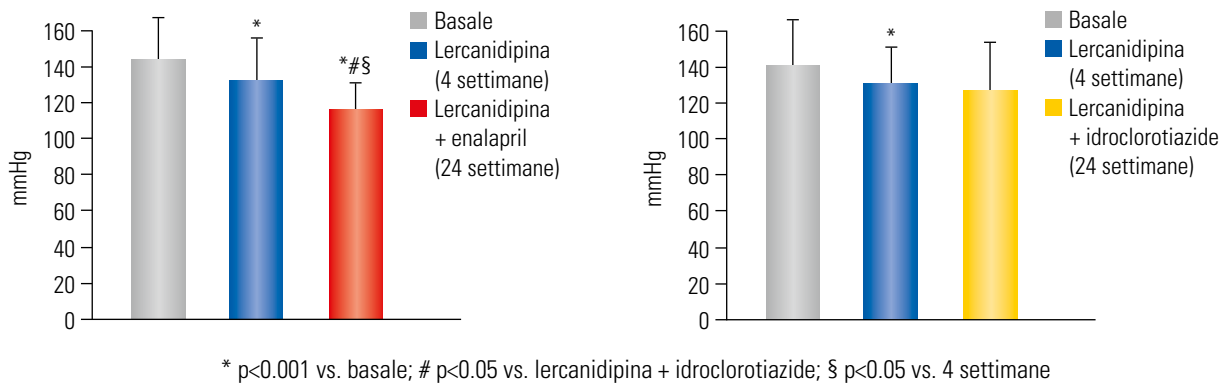
Tabella 1

Effetto del trattamento con lercanidipina sul Mini-Mental State Examination (MMSE)¹⁵

Pazienti senza adeguato controllo pressorio		Pazienti con adeguato controllo pressorio	
Visita, n pazienti	MMSE score, media (SD)	Visita, n pazienti	MMSE score, media (SD)
Basale, n=467	33.25 (2.36)	Basale, n=467	33.25 (2.36)
15 giorni, n=400	33.23 (2.37)	15 giorni, n=16	33.69 (1.91)
1 mese, n=316	33.12 (2.42)	1 mese, n=97	33.66 (2.13) ^a
2 mesi, n=236	32.81 (2.59)	2 mesi, n=174	33.82 (1.89) ^b
3 mesi, n=187	32.63 (2.67)	3 mesi, n=224	33.74 (1.95) ^b
4 mesi, n=172	32.47 (2.70)	4 mesi, n=238	33.79 (1.92) ^b
5 mesi, n=140	32.43 (2.60)	5 mesi, n=239	33.66 (2.12) ^b
6 mesi, n=131	32.31 (2.54)	6 mesi, n=281	33.67 (2.15) ^b

Figura 1

Riduzione della pressione centrale in pazienti ipertesi trattati con lercanidipina ed enalapril o idroclorotiazide¹⁶



Focus sulla terapia con enalapril/lercanidipina

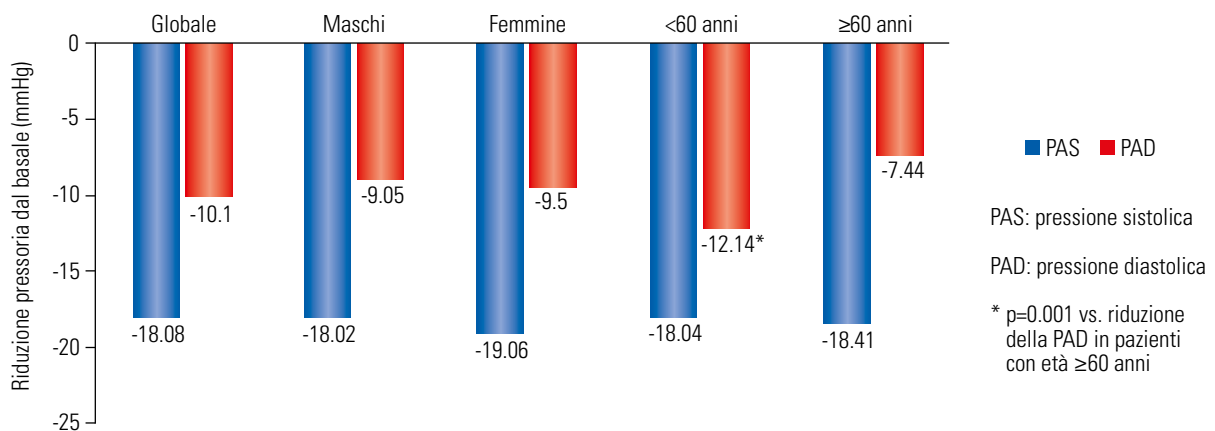
In questo contesto si è valutato il ruolo di calcio-antagonisti di terza generazione sulle funzioni cognitive di pazienti ipertesi. In particolare lercanidipina è stata oggetto di uno studio, di Tisare-Sanchez et al, che ha dimostrato, al dosaggio di 10

mg/die in 467 pazienti ipertesi di età compresa tra 42 e 79 anni, un miglioramento della funzione cognitiva dopo 6 mesi di terapia (Tabella 1)¹⁵. L'efficacia della lercanidipina sulla protezione cerebrovascolare potrebbe essere in parte anche legata agli effetti dimostrati dalla molecola sulla funzione microvascolare. De Ciuceis et al. hanno infatti di-

mostrato che un trattamento con 20 mg/ die di lercanidipina per 4 settimane è in grado di migliorare la funzione microvascolare e di ridurre la pressione centrale, punto cardine della prevenzione cardio- e cerebrovascolare, in particolare nell'anziano (Figura 1)¹⁶. Ottenere un buon controllo pressorio in sicurezza nell'anziano è

Figura 2

Efficacia dell'associazione lercanidipina/enalapril in pazienti ipertesi²¹



particolarmente importante. In questo senso il ricorso ad associazioni fisse con farmaci con meccanismi d'azione complementari è, com'è noto, una valida strategia per avere una maggiore efficacia antipertensiva rispetto alla monoterapia^{17,18}. L'associazione di lercanidipina con l'ACE-inibitore enalapril è in grado di garantire una maggiore efficacia rispetto alle monoterapie e una buona tollerabilità^{19,20}.

Recenti dati provenienti da uno studio condotto in una popolazione relativamente anziana (età media 65 anni), dimostrano un'ottima efficacia dell'associazione fissa di lercanidipina ed enalapril (10/20 mg), con riduzioni di pressione sistolica di circa 18 mmHg, anche nei pazienti di età superiore a 60 anni e in assenza di rilevanti effetti collaterali (*Figura 2*)²¹. Gli stessi dati sono stati rilevati anche in studi condotti con il monitoraggio pressorio nelle 24 ore¹⁹.

Il trattamento dell'ipertensione arteriosa è fondamentale per ridurre il rischio di deficit cognitivo nell'anziano non ancora colpito da demenza. Calcio-antagonisti diidropi-

ridinici, sia da soli che associati a farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina, sono ottimi strumenti nelle mani del medico per questo tipo di pazienti.

Bibliografia

1. Lloyd-Jones DM, et al. *JAMA* 2005; 294: 466-72.
2. Ritchie K, Lovestone S. *Lancet* 2002; 360: 1759-66.
3. Prince M, et al. 2013; 9: 63-75 e2.
4. Novak V, Hajjar I. *Nat Rev Cardiol* 2010; 7: 686-98.
5. Kearney PM, et al. *Lancet* 2005; 365: 217-23.
6. Franklin SS, et al. *Circulation* 1997; 96: 308-15.
7. SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991; 265: 3255-64.
8. Staessen JA, et al. *Lancet* 1997; 350: 757-64.
9. Applegate WB, et al. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2154-60.
10. Mancia G, et al. *J Hypertens* 2013; 31: 1281-357.
11. Forette F, et al. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2046-52.
12. Khachaturian ZS. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 747: 1-11.
13. Kawahara M, Kuroda Y. *Cell Mol Neurobiol* 2001; 21: 1-13.
14. O'Neill C, et al. *Biochem Soc Symp* 2001: 177-94.
15. Tisaire-Sánchez J, et al. *Vasc Health Risk Manag* 2006; 2: 491-8.
16. De Ciuceis C, et al. *J Hypertens* 2014; 32: 565-74.
17. Law MR, et al. *BMJ* 2003; 326: 1427.
18. Gupta AK, et al. *Hypertension* 2010; 55: 399 - 407.
19. Puig JG, et al. *J Hum Hypertens* 2007; 21: 917-24.
20. Hair PL, et al. *Drugs* 2007; 67: 95-106.
21. Maldonado J, et al. *Drugs R D* 2014; 14: 147-54.