

Антигипертензивная терапия в профилактике и коррекции когнитивных расстройств

А. О. Конради

ФГУ НИИ кардиологии Федерального агентства по здравоохранению РФ, Москва

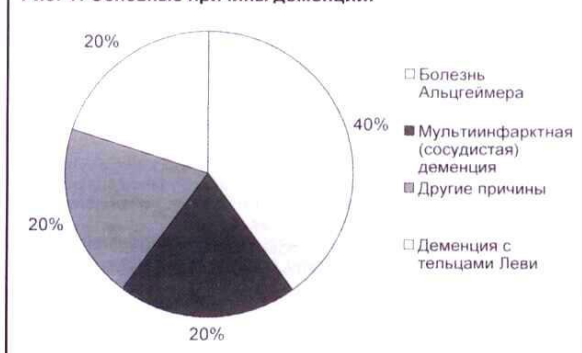
Введение

Протективные свойства антигипертензивных препаратов в отношении органов-мишеней уже в течение многих лет являются одним из критериев эффективной терапии артериальной гипертензии (АГ). В последние годы к числу так называемых конечных точек в лечении АГ присоединилась чрезвычайно важная смежная с неврологией и психиатрией проблема когнитивной дисфункции. Многие годы дискутировался вопрос о связи нарушений когнитивной функции, в частности деменции различной этиологии, с уровнем артериального давления (АД) и о необходимости проведения антигипертензивной терапии с целью профилактики деменции. Еще более дискуссионной является проблема лечения АГ у пациентов с уже имеющимися когнитивными расстройствами. В настоящее время можно считать доказанными как связь между АГ и риском деменции, так и необходимость стойкого снижения АД до целевых значений для ее успешной профилактики. Более того, в ходе клинических исследований накапливаются данные о преимущественном церебропротективном действии ряда лекарственных препаратов, что позволяет рекомендовать их применение в первую очередь пациентам с высоким риском когнитивных нарушений.

Понятие о деменции и ее этиологических факторах

Под деменцией принято понимать нарушение функции памяти и других аспектов высшей нервной деятельности различной этиологии. Как правило, развитие деменции приводит к стойкой утрате трудоспособности, а в последующем и дееспособности, что сопровождается существенным социально-экономическим ущербом, включая затраты на посторонний уход за больным. Важнейшим последствием когнитивных нарушений можно считать снижение качества жизни самого пациента и окружающих его лиц. По данным 1945–1985 гг., распространенность деменции у лиц старше 60 лет составляет 5,6% [1]. Число больных с деменцией удваивается каждые 5,3 года. В Швеции был установлен риск развития деменции на протяжении жизни 34,5% для мужчин и 19,4% для женщин [2]. В экономически развитых странах заболеваемость деменцией составляет от 0,17 до 0,71 на 100 человек. Наиболее высокий риск деменции наблюдается у больных с перенесенными инсультами (8,4% в год). Деменция развивается у 26,3% через 2 мес и 31,8% через 3 мес после инсульта [3].

Рис. 1. Основные причины деменции.



Подавляющее большинство случаев деменции связано с двумя вариантами патологии (рис. 1). На первом месте по частоте стоит болезнь Альцгеймера (БА), описанная им в 1907 г., второе место по частоте занимает так называемая сосудистая деменция. Более редкие причины деменции составляют болезни эндокринной системы, метаболические расстройства, некоторые инфекции (рис. 2). С точки зрения сердечно-сосудистой патологии наибольший интерес представляет проблема именно сосудистой деменции. Под деменцией сосудистого генеза понимают снижение когнитивных функций в результате ишемического или геморрагического повреждения мозга вследствие первичной патологии церебральных сосудов или болезни сердечно-сосудистой системы [4]. Основными причинами развития такого рода деменции могут быть как острые, так и хронические формы нарушений мозгового кровотока, что приводит к формированию различных типов сосудистой деменции в зависимости от объема и локализации поражения (рис. 3, 4) [5, 6].

Структура факторов риска развития БА и сосудистой деменции несколько различна [7, 8]. В настоящее время установлено, что АГ и атеросклероз являются факторами риска не только инсульта и сосудистой деменции, но и БА. Помимо этого, для данного заболевания имеет значение генетическая предрасположенность, низкий уровень образования и умственной нагрузки, гипогонадизм, субклиническая дисфункция щитовидной железы [9–11]. При этом существуют данные о протективном эффекте курения, умеренного потребления алкоголя, заместительной гормональной терапии, нестероидных проти-

Рис. 2. Другие причины деменции.

- Потенциально устранимые причины
 - Псевдодеменция при депрессии
 - Состояние аффекта после сильного стресса
 - Гипотиреоз, болезнь Кушинга, гипопитуитаризм
 - Дефицит витамина В₁₂
 - Дефицит витамина В₆ (тиамин)
 - Васкулиты ЦНС, включая хорее
 - Системные болезни, саркоидоз
 - Бактериальные менингиты и вирусные энцефалиты
 - Сифилис ЦНС
 - Уремия
 - Алкоголизм, интоксикация, передозировки лекарств
- Редкие причины
 - Недиагностированный синдром Дауна
 - СПИД
 - Синдром Крейтцфельда–Якоба
 - Гидроцефалия с нормальным давлением
 - Опухоли, метастазы и кровоизлияния
 - Болезнь Вильсона–Коновалова и другие болезни накопления

Рис. 3. Причины сосудистой деменции.

- Артериосклеротическая деменция – хроническая ишемия
- Деменция после инсульта
- Мультиинфарктная деменция (как правило, корковое поражение)
- Субкортикальная сосудистая деменция (болезнь Бинсвангера) – демиелинизация нервов, глубокое повреждение мозга
- Смешанная – кортикальная и субкортикальная деменция
- Редкие случаи воспалительных поражений сосудов (СК, височный артериит)

возрастительных средств [12–15]. Напротив, все основные факторы риска атеросклероза, и в первую очередь АГ и курение, являются основными факторами риска сосудистой деменции (рис. 5).

Деменция и АГ

Связь между АГ и риском возникновения деменции очевидна с позиций представлений о том, что АГ – основной детерминант инсульта. Кроме этого, показано, что АГ является независимым фактором риска когнитивной дисфункции во всех возрастных группах [16]. Сердечно-сосудистое ремоделирование, развивающееся при повышении АД, в частности гипертрофия левого желудочка и утолщение комплекса интима-медиа артерий, ассоциированы с деменцией. Наконец, косвенным доказательством связи АГ и деменции является то, что антигипертензивная терапия способна эффективно предотвращать развитие деменции и даже улучшать когнитивную функцию. Даже в подростковом возрасте, как показано в исследованиях последних лет, высокий уровень АД сопровождается нарушением ряда когнитивных функций, в частности математических и творческих способностей (рис. 6) [17].

Безусловно, возраст является одной из наиболее значимых детерминант развития когнитивных расстройств. При этом АГ выступает как катализатор развития инсульта и других изменений в мозговых сосудах и снижает тот возраст, в котором достигается порог деменции (рис. 7, 8).

До 1996 г. предполагалось, что гипотония предрасполагает к БА. Однако в последующем было показано, что максимальная частота БА наблюдается у больных, у которых за 9–15 лет до начала заболевания имелась АГ [16]. Существует прямая связь между уровнем АД в 50 лет и состоянием мышления в 70 лет – чем ниже АД, тем лучше когнитивная функция (рис. 9). Таким образом, АГ сегодня рассматривается как фактор риска деменции любой этиологии [18].

Профилактика деменции и церебропротекция при антигипертензивной терапии

Несмотря на то что связь между инсультом, деменцией и АГ очевидна, вопрос о роли антигипертензивной терапии в профилактике деменции стал изучаться относительно недавно. В настоящее время доказано, что незави-

симо от этиологии снижение АД сопровождается уменьшением риска деменции [19]. Первым крупным исследованием, изучавшим данный вопрос, было исследование Syst-Eur [20], в котором 2800 пациентов с АГ были рандомизированы на две группы в зависимости от терапии: блокатора медленных кальциевых каналов нитрендипина и плацебо. Снижение риска деменции на 55% в группе активной терапии (с 7,4 до 3,3 случая на 100 больных в год) стало одним из основных результатов исследования. В абсолютных цифрах это означает, что лечение 1000 пациентов в течение 5 лет позволяет предотвратить 19 случаев деменции.

Важно отметить, что данный эффект касался в равной степени БА и постинсультной деменции. В связи с этим было высказано предположение, что антагонисты кальция способны осуществлять церебропротективные функции не только за счет снижения АД, что подтверждалось и в других работах [21]. Однако следует иметь в виду, что полученный вывод был основан лишь на 32 случаях развития деменции, что требует осторожности в интерпретации результатов.

Существенный вклад в доказательство эффекта снижения АД на развитие деменции внесло исследование у afro-американцев [22]. Среди 2212 больных старше 65 лет, за которыми осуществлялось 5-летнее наблюдение, терапия АГ уменьшала риск повторного инсульта на 28%. При этом риск деменции снижался на 38–55%.

Существенно, что в проводимых ранее исследованиях SHIP и ветеранском исследовании лечение диуретиками не оказало влияния на частоту деменции в сравнении с плацебо (рис. 10), что послужило поводом к предположению о специфических эффектах некоторых препаратов на развитие деменции. Также в исследовании MRC не было различий между группами β-блокатора, диуретика и плацебо [23], а в исследовании HOPE рамиприл не оказал профилактического эффекта на частоту деменции в сравнении с плацебо [24]. Эти данные давали основание до недавнего времени считать антагонисты кальция наиболее эффективным классом препаратов в профилактике деменции.

Рис. 4. Варианты сосудистой деменции.

Вариант	Клиническая картина
Множественные инфаркты	Ступенчатое течение
Один стратегически существенный инсульт	Внезапное начало, клиника зависит от локализации
Лакунарный инфаркт	Прогрессирующая деменция, инсульта в анамнезе может не быть
Рассеянное разрастание белого вещества (болезнь мелких сосудов)	Деменция в сочетании с расстройствами походки
Смешанная деменция – сосудистая + БА	Прогрессирующая деменция с инсультом в анамнезе

Рис. 5. Факторы риска сосудистой деменции.

- Социально-демографические**
- Возраст старше 60 лет
 - Мужской пол
 - Негроидная и азиатская расы
 - Низкий уровень образования
 - Алкоголизм (?)
- Сердечно-сосудистые АГ + + +, ИБС, курение, сахарный диабет, гиперлипидемия, ожирение (?), мерцательная аритмия, пороки сердца, болезни периферических сосудов**
- Генетические – полиморфизм апополипротеина E
Полиморфизм TNF-α**

Рис. 6. АД и когнитивные функции у детей и подростков.

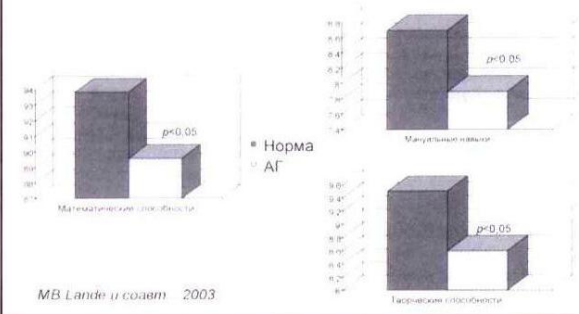
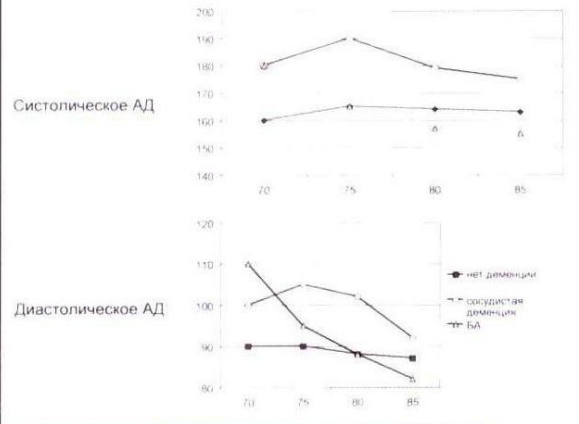


Рис. 7. АД и деменция.



Следующим этапом в изучении данной проблемы явилось исследование PROGRESS [25]. Это исследование продемонстрировало возможности терапии ингибиторами АПФ и их комбинации с диуретиками в профилактике повторного инсульта. При этом в группе активной терапии отмечено лишь недостоверное снижение общего количества случаев деменции на 12%, но значимое снижение частоты случаев деменции, связанных с инсультом, на 34% ($p=0,03$).

В последние годы исследования в области профилактики деменции сосредоточились на относительно новом классе антигипертензивных препаратов – антагонистах рецепторов к ангиотензину (АТ II). Это связано с целым рядом обстоятельств. Во-первых, стало известно, что уровень АТ II в ЦНС напрямую связан с объемом ишемии мозговой ткани. При этом чем выше АТ II, тем меньше объем поражения при экспериментальном инсульте. Согласно гипотезе Фурнье считается, что данный эффект обусловлен стимуляцией 2-го типа рецепторов к АТ [26]. Во-вторых, существуют клинические данные в пользу того, что препараты, увеличивающие уровень АТ II и стимуляцию 2-го типа рецепторов имеют преимущества в плане профилактики инсульта и его последствий [27]. Наконец, ряд исследований, выполненных в последние годы, продемонстрировал непревзойденную эффективность данного класса препаратов в профилактике не только инсульта, но и собственно деменции.

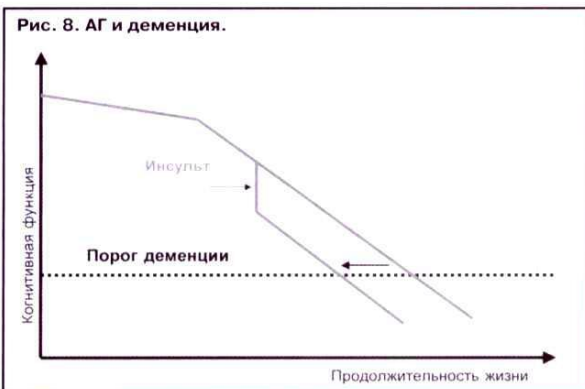


Рис. 9. АД и уровень холестерина в возрасте 50 лет и риск БА в последующей жизни.

Параметр	Относительный риск
Систолическое АД > 160 мм рт.ст.	2,8 (1,1–7,2)
Диастолическое АД > 95 мм рт.ст.	1,7 (0,8–3,6)
Общий холестерин > 5 ммоль/л	2,2 (1,0–4,7)



Существенное улучшение когнитивных функций при лечении лозартаном в сравнении с гидрохлортиазидом было показано в работе M.Tedesco и соавт. [28]. В этой же работе были продемонстрированы и экономические преимущества такой терапии. Первым крупным исследованием, специально спланированным для оценки когнитивных функций, стало SCOPE [29] – международное многоцентровое плацебо-контролируемое исследование эффектов кандесартана на основные сердечно-сосудистые события и когнитивную функцию у пожилых больных с мягкой и умеренной АГ. В него включали пациентов 70–89 лет с уровнем АД 160–179/90–99 мм рт. ст. и индексом деменции по шкале MMSE 24 и более. Всего были включены 4964 больных. Длительность наблюдения составила 2,5 года. Больные были рандомизированы на две группы. Первая получала кандесартан 8–16 мг, вторая – плацебо. При этом сопутствующая АГ терапия не регламентировалась. Исследование показало снижение риска инсульта на 23,6% ($p=0,056$) и риска нефатального инсульта на 27,8% в группе кандесартана и сопоставимое число всех сердечно-сосудистых осложнений. Отсутствие достоверных различий по изменению теста MMSE (индекс когнитивной функции) [30] объясняли как включением больных с высокими показателями MMSE, когда этот тест малоинформативен, так и недостаточным сроком наблюдения и широким использованием эффективной сопутствующей терапии. Тем не менее данное исследование не выявило преимуществ кандесартана в профилактике и коррекции нарушений мышления. Однако ряд показателей, характеризующих данную сферу, а именно уровень внимания и эпизодическую память, достоверно улучшился.

Наиболее существенные результаты в отношении церебропротекции и АГ терапии в последние годы предъявило исследование MOSES [31]. В данном исследовании принимали участие больные, перенесшие мозговую инсульт. Группа активной терапии получала эпросартан в дозе 600

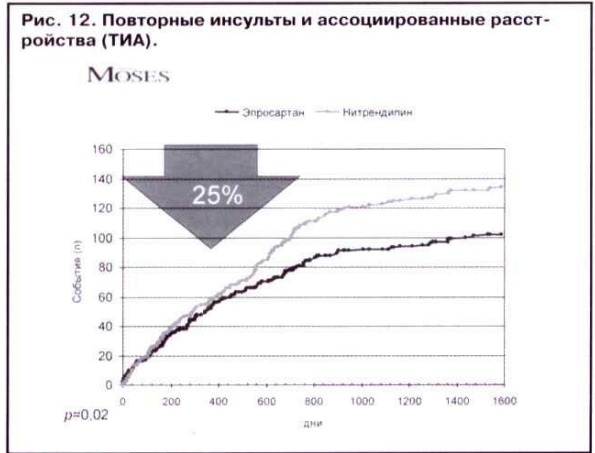
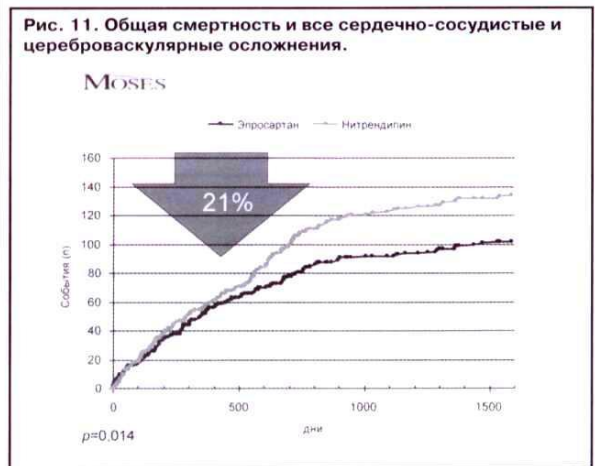


Рис. 13. Анализ когнитивной функции.

	Теветен	Нитрендипин
MMSE	25,6	25,5
Шкала Ранкина	1,4	1,5
Индекс Бартеля	88,8	88,1

мг в сутки. При этом в отличие от исследования PROGRESS контрольная группа получала не плацебо, а антагонист кальция нитрендипин 10 мг в сутки, уже зарекомендовавший себя как препарат, эффективно профилактирующий мозговые осложнения АГ. Общая смертность, общее число сердечно-сосудистых событий и общее число мозговых осложнений явились первичными конечными точками, тогда как оценка когнитивных нарушений выносилась в качестве основной вторичной точки исследования. Основными результатами исследования стало снижение на 20% общей смертности и всех сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, снижение на 25% повторных инсультов и ассоциированных расстройств (транзиторные ишемические атаки – ТИА) и снижение на 30% первичных сердечно-сосудистых осложнений, а также сопоставимая частота деменции в обеих группах (рис. 11–13).

Таким образом, в настоящее время мы можем с уверенностью сделать два основных вывода по анализируемой проблеме.

1. Адекватная антигипертензивная терапия сопровождается существенным снижением риска развития деменции любой этиологии.

2. Антагонисты кальция и антагонисты рецепторов к АТ II имеют самостоятельный нейропротективный эффект, включая профилактику деменции, помимо снижения АД.

Учитывая столь обнадеживающие экспериментальные и клинические данные в отношении применения антагонистов рецепторов к АТ II в качестве профилактики когнитивных расстройств (в частности, эпросартан), исследования в этом направлении активно продолжаются. Примером этого может служить начавшееся недавно широкомасштабное исследование VI фазы OSCAR, основной целью которого станет оценка эффектов терапии эпросартаном на когнитивные функции при анализе крупной когорты обследуемых (50 000 больных). Описание данного исследования и информация о его проведении появятся в наших следующих публикациях.

Литература

1. Kokmen E et al. Epidemiology of dementia in Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 275–82.
2. Jorm AF, Korten AE, Henderson AS. The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 1987; 76: 465–79.
3. Fleming KC et al. Dementia: Diagnosis and evaluation. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 1093–107.
4. Roman G. Vascular dementia: Distinguishing characteristics, treatment, and prevention. *JAGS* 2003; 51: S296–304.
5. Hachinski VC, Boutler JV. Vascular dementia. *Neurology* 1993; 43: 2159–60.

6. Hagnell O, Franck A, Grasbeck A et al. Vascular dementia in the Lindby study: 1. A prospective, epidemiological study of incidence and risk from 1957–1972. *Neuropsychobiology* 1992; 26: 43–9.
7. Nyenbuis DL, Gorelick PB. Vascular dementia: A contemporary review of epidemiology, diagnosis, prevention and treatment. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 1437–48.
8. Selkoe DJ. Alzheimer's disease: Genotypes, phenotype, and treatments. *Science* 1997; 275: 630–1.
9. Hofman A et al. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet* 1997; 349: 151–4.
10. Stern Y et al. Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA* 1994; 271: 1004–10.
11. Roses AD. Apolipoprotein E alleles as risk factors in Alzheimer's disease. *Annu Rev Med* 1996; 47: 387–400.
12. Henderson VW et al. Estrogen replacement therapy in older women: Comparisons between Alzheimer's disease cases and non-demented control subjects. *Arch Neurol* 1994; 51: 896–900.
13. Tang M-X et al. Effect of estrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet* 1996; 348: 429–32.
14. Birge SJ. Is there a role for estrogen replacement therapy in the prevention and treatment of dementia? *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 865–70.
15. McGeer PL et al. Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: A review of 17 epidemiologic studies. *Neurology* 1996; 47: 425–32.
16. Skoog I et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347: 1141–5.
17. Lande MB, Kaezoreski JM, Auinger P et al. Elevated blood pressure and decreased cognitive function among school-age children and adolescents in the United States. *J Pediatr* 2003; 143: 699–700.
18. DeCarli T. The role of cerebrovascular disease in dementia. *Neurologist* 2003; 9: 123–36.
19. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. Diagnostic criteria for research. Geneva: World Health Organization, 1993.
20. Forette F et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352: 1347–51.
21. Morich FJ, Bieber F, Lewis JM et al. Nimodipine in the treatment of probable Alzheimer's disease: results from two randomized trials. *Clin Drug Invest* 1996; 11: 185–95.
22. Murray MD, Lane KA, Gao S et al. Preservation of cognitive function with antihypertensive medication: a longitudinal analysis of community-based sample of African Americans. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2090–6.
23. Lever AF, Brennan PJ. MRC trial of treatment in elderly hypertensives. *Clin Exp Hypertens* 1993; 15: 941–2.
24. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICROHOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 235–59.
25. PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial period of perindopril-based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–41.
26. Fournier A, Messerly F, Archad J et al. Cerebroprotection mediated by angiotensin II: a hypothesis supported by recent clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1343–7.
27. Lindholm LH, Ibsen T, Dahlöf B et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in hypertension study (LIFE). *Lancet* 2002; 359: 1004–10.
28. Tadesco MA, Ratti G, Menella G et al. Comparison of losartan and hydrochlorothiazide on cognitive function and quality of life in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1999; 12: 1130–4.
29. Lilbel H, Hansson L, Skoog I et al. The study of cognition and prognosis in the elderly (SCOPE). *J Hypertension* 2003; 21: 875–86.
30. Folstein MF et al. "Mini-Mental State": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res* 1975; 12: 189–98.
31. Schrandt J, Luders S, Kulschewski A et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosaram compared with netrendipine for secondary prevention (MOSES study). *Stroke* 2005; 36: 1218–26.