

Лозартан в лечении сосудистой деменции при артериальной гипертензии

Трисветова Е.Л.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск

Trisvetova E.L.

Belarusian State Medical University, Minsk

Losartan in the treatment of vascular dementia hypertension

Резюме. К осложнениям артериальной гипертензии относится поражение сосудов и вещества головного мозга, вызывающее снижение когнитивных функций и представляющее значительную медико-социальную проблему. Рациональная антигипертензивная терапия, включающая лозартан, оказывает церебропротективное действие, доказанное морфологическими и клиническими исследованиями. Избирательное влияние лозартана на рецепторы 1-го типа ангиотензина II способствует улучшению местной регуляции сосудистого тонуса, стимулированию регенерации нервной ткани после перенесенного инсульта.

Ключевые слова: осложнения артериальной гипертензии, сосудистая деменция, лозартан, церебропротекция.

Summary. Complications of hypertension and related vascular lesions of the brain, causing cognitive decline, and represents a significant medical and social problem. Rational antihypertensive therapy, including losartan, has cerebral protection action proved morphological and clinical studies. Selective effect of losartan on the receptors of angiotensin II type 1 improves the local regulation of vascular tone, stimulate regeneration of nerve tissue after a stroke.

Keywords: complications of hypertension, vascular dementia, losartan, cerebral protection.

При развитии и прогрессировании артериальной гипертензии (АГ) формируется сложный комплекс сосудистых изменений, обуславливающий поражение органов-мишеней. Субклиническое течение органических изменений сменяют серьезные сердечно-сосудистые события и ассоциированные заболевания, ухудшающие течение АГ, качество и прогноз жизни пациента. В исследовании REGARDS

установлено, что вероятность сосудистой деменции возрастает на 12% при наличии каждого из факторов риска – АГ, сахарного диабета, курения, недостаточной физической активности, симптомов депрессии [1]. Сосудистая деменция может развиваться при инсультах и без острых катастроф в церебральных артериях: систолическое артериальное давление (АД) >140 мм рт. ст. увеличивает вероятность сосуди-

стой деменции в 9,78 раза [2]. Установлено, что у 75% пациентов при длительности АГ более 5 лет диагностируют когнитивные расстройства, обусловленные деменцией [3]. После инсульта у каждого третьего больного развиваются когнитивные нарушения, трансформирующиеся в дальнейшем у многих в деменцию. По данным С. Qiu, у лиц с АГ старше 65 лет без анамнестических указаний на инсульт когнитивная дисфункция встречается в 15%, в том числе выраженная деменция – в 5% случаев, у пациентов в возрасте старше 85 лет этот показатель увеличивается до 25% [4]. Под деменцией сосудистого генеза понимают снижение когнитивных функций в результате ишемического или геморрагического повреждения мозга вследствие первичной патологии церебральных сосудов или болезней сердечно-сосудистой системы [5]. Коррекция когнитивных нарушений, снижающих продолжительность и качество жизни, уменьшающих приверженность к лечению, – актуальная медико-социальная задача.

При АГ изменения интрацеребральных артерий и сосудов микроциркуляторного русла головного мозга наблюдают на всем протяжении в виде деструктивных процессов, проявляющихся плазмо- и геморрагиями в стенки, первичным некро-

зом миоцитов средней оболочки. Патологические нарушения создают предпосылки к развитию микроаневризм, геморрагических инсультов, репаративных и адаптивных процессов – гипертрофии средней мышечной оболочки экстрацеребральных артерий, истончении и ригидности стенок, удлинении и извитости сосуда. В дальнейшем образование патологической извитости обуславливает развитие гипертонических стенозов вплоть до облитерации просвета, перекалибровки сосуда, вследствие чего происходит редукция мозгового кровотока, ишемия мозговой ткани, развитие ишемических инсультов [6].

Поражение собственно вещества головного мозга в результате сосудистых нарушений определяют в виде гипертонической ангиоэнцефалопатии, морфологическая картина которой включает мелкоочаговые и диффузные изменения глубоких отделов головного мозга. Преимущественная локализация изменений в лобных долях головного мозга обуславливает нарушения интеллектуально-мнестических функций у пациентов с АГ. Важными проявлениями ишемических изменений головного мозга являются участки лейкоареоза, формирующиеся в связи с нарушениями резорбции ликвора, фиброза капилляров и венул.

Сосудистые нарушения и поражение вещества головного мозга у пациентов с АГ прогрессируют, наблюдается «мозаичность» с участками снижения мозгового кровотока, определяемого в условиях повышенного АД. Зоны гипоперфузии расширяются, углубляются и способствуют нарастанию патологической неврологической симптоматики в связи с нарушенной ауторегуляцией мозгового кровотока и при неадекватной антигипертензивной терапии.

Таким образом, у пациентов с АГ причиной развития деменции являются не только инсульт, но и прогрессирующее неконтролируемое течение заболевания с хроническими сосудистыми церебральными нарушениями.

В клинических исследованиях показано, что среди факторов риска развития церебральных осложнений у пациентов с АГ отмечают степень снижения АД и стабильность его контроля. В 1990 г. R. Collins et al. в мета-анализе 9 исследований с участием 37 000 человек показали, что снижение диастолического АД на 5–6 мм рт. ст. в течение 5 лет способствует уменьшению относительного риска развития инсульта на 42%[7].

Результаты многоцентровых клинических исследований продемонстрировали эффективность антигипертензивной терапии в профилактике когнитивных рас-

стройств и деменции [7–9]. В последние годы показана способность блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) оказывать более выраженное церебропротективное действие по сравнению с другими антигипертензивными препаратами первого ряда [9–11].

Блокаторы рецепторов ангиотензина II – относительно новый класс антигипертензивных лекарственных средств, внедренный в клиническую практику в конце прошлого столетия. Препараты класса БРА блокируют ангиотензивные рецепторы 1-го типа и, в отличие от ингибиторов АПФ, не угнетают защитные эффекты, обусловленные рецепторами 2-го типа. Выделяют прямой и косвенный механизмы фармакологического воздействия БРА на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). Прямой механизм обусловлен влиянием на рецепторы 1-го типа и ослаблением негативных эффектов ангиотензина II, косвенный механизм связан с реактивной гиперренинемией и компенсаторным повышением образования ангиотензина II, вызывающего дополнительную стимуляцию рецепторов 2-го типа.

Рецепторы 1-го типа расположены в сосудах, сердце, почках, коре надпочечников. Воздействие ангиотензина II на них вызывает такие эффекты, как вазоконстрикция, гипертрофия, гиперплазия, пролифе-

рация клеток, увеличение выработки альдостерона, катехоламинов, реабсорбция натрия и воды, увеличение синтеза эндотелина 1, активация синтеза антидиуретического гормона, снижение чувствительности барорецепторов головного мозга. БРА образуют с рецепторами 1-го типа прочную связь с последующей медленной диссоциацией, способствующей угнетению активности РААС.

Стимуляция рецепторов 2-го типа, представленных в центральной нервной системе, эндотелии сосудов, надпочечниках, органах репродукции (яичники, матка), ведет к вазодилатации, антипролиферативному эффекту, дифференцировке и развитию тканей, росту эндотелиальных клеток, увеличению выработки оксида азота и натрийурезу. A. Fournier et al. (2004) предположили, что стимуляция рецепторов 2-го типа способствует образованию коллатералей и повышает устойчивость нейронов к аноксии при ишемии мозга. Эта гипотеза была подтверждена в ряде экспериментов на животных, у которых применение БРА предотвращало церебральные осложнения. Авторы считают, что препараты, повышающие уровень ангиотензина II в крови при снижении АД способствуют более выраженной церебропротекции по сравнению с лекарственными средствами, уменьшающими его содержание. Ангио-

тензин II, стимулируя ангиотензиновые рецепторы 1-го типа, вызывает вазоконстрикцию проксимальных, относительно крупных сосудов мозга, тем самым защищая дистальные сосуды от образования аневризм Шарко–Бушара и их разрыва. К препаратам, повышающим концентрацию ангиотензина II в крови, помимо БРА относятся диуретики, дигидропиридиновые и короткодействующие недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов [12–14].

В веществе головного мозга присутствуют все компоненты РААС и рецепторы к ангиотензину II. БРА способны проникать через гематоэнцефалический барьер и тормозить активность пресинаптических рецепторов 1-го типа симпатических нейронов, которые регулируют высвобождение норадреналина в синаптическую щель по механизму положительной обратной связи, и тем самым ослабляют прессорное действие ангиотензина II. В то же время БРА косвенно усиливают стимуляцию ангиотензином II рецепторов 2-го типа, проявляющуюся в церебропротективном эффекте: торможении пролиферации гладкомышечного слоя и нормализации функции эндотелия сосудов, повышении чувствительности сосудов головного мозга к вазодилататорам, улучшении местной регуляции сосудистого тонуса, снижении риска

тромбообразования, стимулирования регенерации нервной ткани после перенесенного инсульта [11–13].

БРА обладают специфичным действием, поскольку не влияют на кининовую систему и активность других нейрогуморальных систем, что улучшает их переносимость, не вызывают клинически значимую задержку калия, не влияет на метаболизм липидов и углеводов.

Способность БРА снижать частоту инсультов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями доказана в клинических исследованиях. Убедительная доказательная база по церебропротективному эффекту существует для лозартана, представленного на фармацевтическом рынке Республики Беларусь препаратом «Сентор» (ОАО «Геден Рихтер»).

В исследовании LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study) с участием 9193 больных в возрасте 55–80 лет сравнивали влияние лозартана и β -адреноблокатора атенолола на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ. В группе лечения лозартаном относительный риск развития осложнений, включая инфаркт миокарда, инсульт и смерть, был на 13% меньше, чем в группе лечения атенололом, а относительный риск развития фатального или нефатального инсульта – меньше на 25% [11]. В группе пациентов, получавших лозартан, вы-

явлено также улучшение познавательных функций головного мозга в пожилом и старческом возрасте.

Анализ результатов в субисследованиях показал, что у пациентов с изолированной систолической гипертензией и гипертрофией левого желудочка терапия лозартаном ассоциировалась с уменьшением суммарной частоты кардиоваскулярной смерти, нефатальных инсультов и инфарктов миокарда на 25%, кардиоваскулярной смерти – на 46%, фатального и нефатального инсульта – на 40%, общей летальности – на 28% [9]. Улучшение показателей отмечено на фоне регресса гипертрофии миокарда левого желудочка. Следовательно, церебропротективное влияние лозартана зависит не только от снижения АД, но и от регресса гипертрофии миокарда левого желудочка [13].

Доказательство увеличения риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ в случае гипертрофии левого желудочка независимо от уровня АД и других факторов риска получено и в более ранних исследованиях. По данным Фремингемского исследования, гипертрофия левого желудочка ассоциируется с повышенным риском цереброваскулярных осложнений, в частности, с развитием инсульта и транзиторных ишемических атак у пожилых лиц. Худший прогноз имеют

лица с концентрической гипертрофией левого желудочка.

Влияние лозартана на состояние стенок эластических артерий и аорты, повышение ригидности которых рассматривается как фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений и инсульта оценивали в субисследовании, проведенном в рамках исследования LIFE усовершенствованным методом сфигмографии. Результаты субисследования показали, что лозартан снижает систолическое АД в аорте на 40 мм рт. ст., а атенолол – на 28 мм рт.ст. Таким образом, разница в степени снижения пульсового АД в аорте – 28 и 11 мм рт. ст. соответственно [12].

Результаты субисследования свидетельствуют о том, что лозартан уменьшает величину отраженной от периферии пульсовой волны и улучшает упруго-эластические свойства сосудов, т.е. обладает вазопротективными свойствами. Повышение жесткости сосудистого русла – следствие склеродегенеративных и атеросклеротических изменений эластических сосудов, вызывающих увеличение скорости прямой и отраженной от периферии пульсовой волны. Преждевременное (не в диастолу, а в позднюю систолу) возвращение отраженной пульсовой волны приводит к увеличению систолического АД и, соответственно, к снижению диастолического АД. Вследствие этого

увеличивается пульсовое АД, которое по современным представлениям является главным гемодинамическим предиктором развития всех сердечно-сосудистых осложнений.

Высокое пульсовое АД приводит к гипертрофии левого желудочка и усилению гемодинамической нагрузки на стенки кондуктивных и резистивных сосудов. При этом уменьшение диастолического АД ухудшает кровоснабжение миокарда, а увеличенный перепад АД снижает эффективность кровоснабжения головного мозга и внутренних органов.

Влияние лозартана на сосуды головного мозга и когнитивные функции отмечено во многих исследованиях у пациентов с различной степенью тяжести АГ в разных возрастных группах. В исследованиях 1999 г. М.А. Tadesco et al. у пациентов с легкой и умеренной АГ на фоне терапии лозартаном в течение 26 мес. отмечено существенное улучшение когнитивной функции по сравнению с группой, получавшей гидрохлортиазид, несмотря на одинаково эффективное влияние БРА и диуретика в отношении снижения систолического и диастолического АД [15].

В 2005 г. I. Hajjar et al. опубликовали данные об улучшении когнитивных функций на фоне лечения БРА пациентов с АГ [16].

Сравнительную оценку эффективности лозартана в дозе 50 мг и

атенолола в дозе 50 мг на когнитивную функцию у 120 пациентов с легкой и умеренной АГ в возрасте 75–89 лет представили R. Fogari et al. После отмывочного периода пациенты, рандомизированные в группы лозартана и атенолола, получали в течение 24 недель препараты, на фоне которых одинаково эффективно снизилось АД (систолическое – на 22,1 и 23,1 мм рт. ст. соответственно против исходного уровня, $p < 0,01$; диастолическое – на 10,3 и 11,2 мм рт. ст. соответственно против исходного уровня, $p < 0,01$). Когнитивную функцию оценивали с помощью трех различных тестов, показавших улучшение кратковременной и отсроченной памяти на фоне применения лозартана, в то время как атенолол практически не влиял на результаты теста [17].

J. Schrader et al., наблюдая в течение года пациентов с АГ, подтвердили высокий риск развития инсульта в случае неадекватного лечения АД. Полученные исследователями результаты свидетельствовали о связи высокого АД с деменцией и когнитивными нарушениями. В открытом проспективном исследовании участвовали 6206 пациентов (средний возраст $65,8 \pm 10,7$ лет) с высоким риском развития инсульта. Антигипертензивное лечение включало лозартан и гидрохлортиазид. Через год наблюдения среднее АД

составило 137,3/80,6 мм рт. ст. (снижение на 20,8/9,7 мм рт. ст.), доля пациентов без когнитивных нарушений, с умеренными и тяжелыми когнитивными нарушениями составила соответственно 30,0; 30,3 и 39,7% в начале наблюдения и 34,8; 28,1 и 37,1% в конце исследования. Нежелательные реакции на препараты зарегистрированы в 3,7% случаев. Таким образом, применение лозартана хорошо переносилось и способствовало снижению АД и увеличению доли пациентов с нормальной когнитивной функцией [18].

Проспективное исследование, основанное на анализе базы данных VeteransHealthSystem, опубликовали N.C. Li et al., оценив эффективность БРА в снижении риска развития либо прогрессирования деменции или болезни Альцгеймера у пациентов в возрасте 65 лет и старше за пятилетний период наблюдения. Использовали записи о состоянии здоровья 7,3 млн человек за 5 лет. Для анализа данных сформировали три группы пациентов, получавших различные антигипертензивные препараты: 1-я – БРА, 2-я – ингибитор АПФ лизиноприл, 3-я (контрольная) – другие антигипертензивные препараты (кроме БРА и ингибитора АПФ) или статины. На протяжении 4 лет при исходном отсутствии этих заболеваний у больных оценивали время до появления симптомов болезни Аль-

цгеймера или деменции либо определяли симптомы прогрессирования возникших ранее заболеваний. Критериями появления изучаемых заболеваний считали госпитализацию в хоспис или смерть (в случае ранее возникшего заболевания). В исследовании приняли участие 819 491 пациент с болезнью Альцгеймера и 799 069 больных с деменцией (средний возраст 74 года); 98% исследуемых были мужчинами [19].

Исследователи не выявили различий на фоне проводимой терапии в трех группах пациентов по уровню АД после стандартизации по возрасту, наличию сахарного диабета, инсульта, сердечно-сосудистых заболеваний. По сравнению с контрольной группой у больных, получавших БРА, риск развития деменции составил 0,76 (95% ДИ 0,69–0,84), получавших лизиноприл – 0,81 (95% ДИ 0,73–0,90). В случае болезни Альцгеймера лечение БРА позволяло снизить риск госпитализации (ОР 0,51; 95% ДИ 0,36–0,72) и смерти (ОР 0,83; 95% ДИ 0,71–0,97) по сравнению с контрольной группой. При сравнении с действием лизиноприла БРА в большей степени снижали риск развития болезни Альцгеймера (ОР 0,81; 95% ДИ 0,73–0,90). Снижение риска развития деменции при использовании БРА имело дозозависимый эффект. Важно отметить, что перевод па-

циентов с ингибитора АПФ на БРА дополнительно снижал риск когнитивных нарушений. Исследователи отметили аддитивный эффект при комбинированном лечении (ингибитор АПФ + БРА) в снижении риска развития болезни Альцгеймера, деменции, а также прогрессирования заболеваний.

Для сравнения результатов морфологических исследований при АГ у лиц, принимавших БРА и другие антигипертензивные препараты, проанализирована база данных Национального координационного центра по изучению болезни Альцгеймера, которая включала протоколы всех вскрытий 29 центров США. Сопоставлены данные 890 пациентов (43% женщин, 94% белые) с АГ (средний возраст на момент смерти 81 год, диапазон 39–107 лет), принимавших БРА, с больными, принимавшими другие антигипертензивные препараты, и пациентами, не принимавшими лекарственных препаратов. Анализировали наличие нейритических бляшек (участки отложений в межклеточном пространстве головного мозга амилоида), состояние нейрофибриллярных клубочков и маркеры сосудистых поражений. Результаты исследования показали, что пациенты с болезнью Альцгеймера или без нее, получавшие БРА, имели меньше маркеров отложения амилоида, патологических измене-

ний головного мозга по сравнению с участниками исследования, которые получали другие антигипертензивные препараты. Таким образом, лечение БРА связано с меньшими морфологическими изменениями головного мозга у пациентов с АГ и болезнью Альцгеймера [20].

Проведенные исследования продемонстрировали неблагоприятное влияние АГ на состояние мозгового кровотока и развитие сосудистой деменции. Раннее начало и последовательное лечение АГ поможет предотвратить или уменьшить проявления поражения церебральных сосудов и вещества головного мозга. Активная антигипертензивная терапия проводится с использованием различных препаратов, в одинаковой мере снижающих АД. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики, β -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы АПФ и БРА могут адекватно снижать уровень АД и уменьшать риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них [21].

Американской ассоциацией неврологов и Европейской инициативой по инсульту разработаны рекомендации по определению оптимального уровня АД и выбору антигипертензивных препаратов при вторичной профилактике мозгового инсульта. Таким уровнем признано АД в пределах 120/80 мм рт. ст., однако в каждом конкретном слу-

чае оптимальный уровень АД индивидуален для каждого пациента в зависимости от сопутствующей патологии (стеноз каротидных артерий, сахарный диабет, почечная недостаточность и др.). Вместе с тем выбор антигипертензивного препарата должен основываться на данных доказательной медицины, предпочтение следует отдавать ингибиторам АПФ, БРА, диуретикам и их комбинациям. БРА (лозартан, эпросартан) помимо снижения АД способны замедлять прогрессирование нарушений когнитивной деятельности и деменции.

Лозартан (Сентор) благодаря разнообразным фармакологическим свойствам и хорошей переносимости относится к эффективным и перспективным препаратам для лечения сосудистой деменции и других сердечно-сосудистых осложнений при АГ. Получены достаточные доказательства улучшения эндотелиальной функции, уменьшения жесткости сосудистой стенки, снижения центрального АД в аорте и индекса аугментации, снижения массы миокарда и регресса ремоделирования левого желудочка, профилактики фибрилляции предсердий, метаболической нейтральности препарата [22–25]. Вместе с тем терапевтический подход при АГ и сосудистой деменции должен быть комплексным, включающим

изменение образа жизни, влияние на многие факторы риска АГ и сопутствующие заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wadley V.G., McClure L.A., Howard V.J. et al. // *Stroke*. – 2007. – Vol. 38, N 4. – P. 1143–1147.
2. Takahashi P.Y., Dyrbye L.N., Thomas K.G. et al. // *J. Geriatr. Psychiatr. Neurol.* – 2009. – Vol. 22, N 1. – P. 46–51.
3. Elias P.K., Elias M.F., Robbins M.A. et al. // *Hypertension*. – 2004. – Vol. 44. – P. 631.
4. Qiu C., Winblad B., Fratiglioni L. // *Lancet Neurol.* – 2005. – Vol. 4. – P. 487–499.
5. Harrington F, Saxby B.K., McKeith I.G. et al. // *Hypertension*. – 2000. – Vol. 36. – P. 1079.
6. Фоянкин А.В., Гераскина Л.А., Суслина З.А. Артериальная гипертензия, цереброваскулярная патология и сосудистые когнитивные расстройства. Актуальные вопросы: крат. рук-во для врачей. – М., 2006. – 48 с.
7. Collins R., Peto R., MacMahon S. et al. // *Lancet*. – 1990. – Vol. 335. – P. 827–838.
8. Forette F, Seux M.L., Staessen J.A. et al. // *Lancet*. – 1998. – Vol. 352. – P. 1347–1351.
9. PROGRESS collaborative Group. randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack // *Lancet*. – 2001. – Vol. 358. – P. 1033–1041.
10. Trenkwalder P. // *J. Hypertens*. – 2006. – Vol. 24, N 1, Suppl. – P. 107–114.
11. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. // *Lancet*. – 2002. – Vol. 359. – P. 995–1003.
12. Nichols W. // *Am. J. Hypertens*. – 2005. – Vol. 18, N 1 (Pt. 2). – P. 3–10.
13. Kjeldsen S.E., Dahlof B., Devereux R.B. et al. // *JAMA*. – 2002. – Vol. 288, N 12. – P. 1491–1498.
14. Fournier A., Messerli F, Achard J, Fernandez L. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 43. – P. 1343–1347.
15. Tadesco M.A., Ratti G., Menella G. et al. // *Am. J. Hypertens*. – 1999. – Vol. 12. – P. 1130–1134.
16. Hajjar E.R., Hanlon J. T., Sloane R.J. et al. // *J. Am. Ger. Soc.* – 2005. – Vol. 9, N 53. – P. 1518–1523.
17. Fogari R., Mugellini A., Zoppi A. // *J. Human Hypertens*. – 2003. – Vol. 17. – P. 781–785.
18. Schrader J., Lüders S., Diener H.C. et al. // *Med. Klin. (Munich)*. – 2008. – Vol. 103, N 7. – P. 491–499.
19. Li N.C., Lee A., Whitmer R.A. et al. // *BMJ*. – 2010. – Vol. 340. – P. B5465.
20. Hajjar I., Brown L., Mack W.J. et al. // *Arch. Neurol.* – 2012. – Vol. 69, N 12. – P. 1632–1638.
21. Рекомендации Европейского общества кардиологов (пересмотр 2012 г.) // *Рос. кардиол. журн.* – 2012. – Т. 4, № 96, прилож. 2.
22. Flammer A.J., Hermann F, Wiesli P. et al. // *J. Hypertens*. – 2007. – Vol. 25, N 4. – P. 785–791.
23. Wachtell K., Okin P.M., Olsen M.H. et al. // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116, N 7. – P. 700–705.
24. Henskens L.H., van Oostenbrugge R.J., Kroon A.A. et al. // *J. Hypertens*. – 2009. – Vol. 27. – P. 846–853.
25. Matchar D.B., McCrory D.C., Orlando L.A. et al. // *Ann. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 148. – P. 16–29.