

Влияние терапии блокаторами рецепторов к ангиотензину II на развитие когнитивных расстройств у больных артериальной гипертензией: результаты исследования OSCAR

Е.В. Шляхто, И.Б. Зуева

ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий», Санкт-Петербург, Россия

Шляхто Е.В. — директор ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова Росмедтехнологий» (ФГУ ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова), доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАМН; Зуева И.Б. — заведующая отделением острого инфаркта миокарда ФГУ ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова, кандидат медицинских наук.

Контактная информация: ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова Росмедтехнологий», ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341.

Ключевые слова: OSCAR, артериальная гипертензия, когнитивные функции, блокаторы рецепторов к ангиотензину II.

Effects of angiotensin II receptor antagonist treatment on the risk of cognitive impairment in patients with hypertension: OSCAR results

E.V. Shlyakhto, I.B. Zueva

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova st., St Petersburg, Russia, 197341.

Key words: OSCAR, hypertension, cognitive functions, angiotensin II receptor antagonist.

Статья поступила в редакцию: 25.04.10. и принята к печати: 28.04.10.

Введение

Поражение головного мозга как органа-мишени артериальной гипертензии (АГ) проявляется не только инсультами, но и нарушением когнитивных функций. Под легкими и умеренными когнитивными расстройствами принято понимать нарушения памяти и других высших мозговых функций, которые выходят за рамки возрастной нормы, но не приводят к социальной дезадаптации, то есть не вызывают деменцию [1–3]. Деменция ухудшает качество жизни, способствует увеличению заболеваемости и смертности пациента [4]. Таким образом, предотвращение развития деменции представляется особенно важным.

В больших проспективных когортных исследованиях показано, что развитие АГ в среднем возрасте увеличивает риск деменции в более поздний период [5]. В настоящее время данные о влиянии антигипертензивных лекарственных средств на регресс когнитивных нарушений вообще и о преимуществе того или иного класса препаратов противоречивы. В исследовании Syst-Eur показано, что терапия нитрендипином, эналаприлом и/или гидрохлортиазидом уменьшает риск развития деменции на 50 % в сравнении с группой плацебо ($p = 0,05$) [6].

В исследовании PROGRESS терапия ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) периндоприлом в течение 4 лет существенно снижала

относительный риск развития сосудистой деменции по сравнению с плацебо, а также риск нарушений когнитивной функции у пациентов с перенесенным инсультом в анамнезе или без него. Этот эффект препарата не зависел от наличия АГ, а также от перенесенного ранее инсульта или транзиторной ишемической атаки. Так, в группе лечения периндоприломом риск развития деменции уменьшался на 12 %, а постинсультной деменции — на 34 %. На фоне комбинированной терапии периндоприломом и диуретиком индапамидом снижение риска развития постинсультной деменции было более выражено — на 50 %. Лечение периндоприломом и индапамидом снижало риск различных когнитивных нарушений на 19 % ($p = 0,01$) [7].

Данные исследования SCOPE (кандесартан и гидрохлортиазид/плацебо) показывают, что терапия блокатором рецепторов к ангиотензину II (БРА) кандесартаном у пожилых пациентов по сравнению с группой контроля снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений на 32 %, сердечно-сосудистых фатальных исходов — на 29 % и риск общей смертности — на 27 %. Такая эффективность лечения была достигнута на фоне более выраженного снижения артериального давления (АД) в среднем на 3,2/1,6 мм рт. ст. в группе терапии кандесартаном ($p < 0,001$). К сожалению, существенных различий в частоте сосудистой деменции на фоне терапии

кандесартаном и плацебо выявлено не было, однако было отмечено замедление скорости развития деменции [8].

Эффективность тиазидных диуретиков в лечении АГ была убедительно подтверждена в исследовании SHEP (хлорталидон, атенолол или резерпин/плацебо) у 4336 больных в возрасте старше 60 лет. Лечение хлорталидоном привело к уменьшению частоты нефатального мозгового инсульта на 37 %, транзиторных ишемических атак на 25 %. Однако исследование SHEP не смогло продемонстрировать существенной разницы по влиянию на развитие деменции между группой активного лечения и плацебо [9].

Эти противоречия, возможно, указывают на различия классов антигипертензивных препаратов с точки зрения профилактики деменции [6–9]. В этом отношении препараты, действующие на ренин-ангиотензиновую систему (РАС), по-видимому, особенно перспективны [10]. Результаты исследований PROGRESS и HOPE демонстрируют протективное действие ИАПФ на когнитивную функцию у пожилых пациентов [7, 11].

Еще в 1999 г. итальянские ученые проводили сравнительное исследование лозартана и тиазидного диуретика по влиянию на когнитивные функции [12]. Было обследовано 67 пациентов в возрасте 30–73 лет с мягкой и умеренной АГ. На фоне лечения БРА отмечено достоверное улучшение когнитивной функции, в группе диуретика значительных изменений выявлено не было. В исследовании когнитивных функций и прогноза у пожилых (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly, SCOPE) было показано положительное воздействие БРА в группе пожилых пациентов с АГ и исходными умеренными когнитивными нарушениями [8].

Исследование MOSES продемонстрировало преимущество эпросартана на 25 % перед антагонистом кальция нитрендипином в отношении профилактики инсультов [13]. В этом же исследовании показан протективный эффект эпросартана и в отношении деменции. В основ-

ном большинство проводимых исследований касались профилактики деменции, ассоциированной с инсультом. В то же время имеется очевидная связь между наличием АГ и состоянием когнитивной функции у пациентов, не имеющих инсульта и транзиторной ишемической атаки в анамнезе. В связи с этим чрезвычайно интерес представляют возможности антигипертензивной терапии и коррекции когнитивных расстройств на более ранних стадиях. Первым крупным исследованием, поставившим такую задачу, стало исследование OSCAR.

Характеристика исследования

В исследовании приняли участие 28 стран. Исследование OSCAR представляло собой открытое, не-сравнительное, постмаркетинговое, многоцентровое исследование, проводимое с целью оценки эффективности длительной терапии эпросартаном у пациентов с АГ, не переносивших ранее инсульта, в условиях повседневной клинической практики. Продолжительность исследования составила 6 месяцев. Особое внимание уделялось оценке когнитивной функции, определяемой с помощью опросника MMSE (Mini Mental State Examination). Снижение когнитивной функции определялось как снижение балла по MMSE на последнем визите по сравнению с начальным показателем. В исследование включались пациенты старше 50 лет с впервые диагностированной АГ. Терапию АГ начинали эпросартаном в дозе 600 мг/сутки. При неадекватном контроле АД при монотерапии теветеном возможно было дополнительно назначить любое антигипертензивное средство, но предпочтительным считалось назначение гипотиазида в дозе 12,5 мг. В общей сложности в исследование было включено 42 412 пациентов. Оценка когнитивной функции была выполнена в группе, которую составили 25 745 человек (табл. 1).

В обследованной группе пациентов средняя величина систолического (САД) и диастолического артериального

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

Показатель	Группа пациентов (n = 25 745)
Возраст (годы)	64,2 ± 9,5
Пол (мужчины/женщины)	13 010 (51 %)/12 661 (49 %)
ИМТ (кг/м ²)	27,7 ± 4,1
САД (мм рт. ст.)	161,9 ± 12,9
ДАД (мм рт. ст.)	93,1 ± 8,8
Пульсовое АД (мм рт. ст.)	68,8 ± 12,9
Изолированная систолическая гипертензия	6670 (26,2 %)
Систолическо-диастолическая гипертензия	18 716 (73,5 %)
Статус курения:	
Курильщики	5063 (21 %)
Бывшие курильщики	6477 (27 %)
Некурильщики	12 614 (52 %)
Гиперхолестеринемия	15 928 (62,2 %)
Сахарный диабет	6004 (23,5 %)
Цереброваскулярные нарушения	2749 (11 %)
Ишемическая болезнь сердца	3682 (14 %)
Застойная сердечная недостаточность	811 (3 %)
Балл по MMSE	27,1 ± 3,4
Балл по MMSE <24	3602 (14 %)

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БАЛЛОВ ПО ТЕСТУ MMSE В ТЕЧЕНИЕ ПЕРИОДА НАБЛЮДЕНИЯ

	MMSE < 24 баллов	MMSE 24–28 баллов	MMSE 29–30 баллов
На момент начала исследования	n = 3602	n = 10 648	n = 11 495
Конец исследования	n = 2139	n = 9201	n = 14 405

давления (ДАД) была ($161,9 \pm 12,9$ и $93,1 \pm 8,8$ мм рт. ст. соответственно). Гиперхолестеринемия отмечалась у 15 928 (62,2 %) пациентов, сахарный диабет — у 6004 (23,5 %) больных, курили 5063 (21 %) больных. Средний балл по MMSE на момент начала исследования составил $27,1 \pm 3,4$, при этом наблюдалась строгая зависимость MMSE от возраста пациента ($29,1 \pm 2,1$ в возрасте < 50 лет и $24,7 \pm 4,3$ в возрасте > 80 лет; $p < 0,001$).

Монотерапия эпросартаном в дозе 600 мг в сутки была назначена 51,7 % пациентам ($n = 13 301$). Два препарата были изначально назначены 28,7 % пациентов ($n = 7399$). Комбинированная терапия несколькими препаратами в начале исследования была назначена 5045 пациентам (19,6 %). На момент окончания исследования монотерапию эпросартаном принимали 12 340 пациентов (47,9 %), комбинацию двух препаратов — 8004 (31,1 %) и комбинацию трех и более препаратов — 5401 (21 %).

Результаты

Применение эпросартана, как в монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами, приводило к снижению АД (САД/ДАД): с $161,9 \pm 12,9/93,1 \pm 8,8$ мм рт. ст. на момент начала исследования до $136,1 \pm 10,8/80,8 \pm 6,8$ мм рт. ст. через 6 месяцев ($p < 0,0001$). Средняя величина снижения АД составила $25,9 \pm 14,1/12,2 \pm 9,1$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$). Средняя величина снижения АД по сравнению с показателями на момент начала исследования существенно не различалась у пациентов, получавших монотерапию эпросартаном и комбинированную терапию.

Среднее пульсовое АД снизилось на $13,6 \pm 12,9$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$).

Нормализация АД, определяемая как САД ниже 140 мм рт. ст. и ДАД ниже 90 мм рт. ст., наблюдалась у 59,8 % пациентов ($n = 15 392$). Нормализация наблюдалась чаще у более молодых участников исследования (63,5 % ($n = 5425$) у пациентов в возрасте от 50–59 лет по сравнению с 50,7 % ($n = 821$) у пациентов старше 80 лет; $p < 0,001$).

При анализе данных опросника MMSE в различных возрастных группах отмечалось, что общий средний балл уменьшался с возрастом от 27,2 у пациентов 50–59 лет до 24,5 у пациентов старше 80 лет. Общий средний балл по MMSE после 6 месяцев терапии, основанной на эпросартане, составил $27,9 \pm 2,9$ по сравнению с $27,1 \pm 3,4$ на момент начала исследования ($p < 0,0001$). Общий средний балл по MMSE в течение периода наблюдения увеличился по сравнению с начальным показателем у 46 % пациентов ($n = 11 750$), остался неизменным у 43 % ($n = 11 111$) и снизился у 11 % ($n = 2884$). Распределение баллов по MMSE в течение периода наблюдения проиллюстрировано в таблице 2.

Из таблицы видно, что имеет место тенденция к увеличению пациентов с более высоким баллом по MMSE к концу исследования. У пациентов с удовлетворительным контролем АД наблюдалось значительно более выраженное изменение балла по MMSE по сравнению с теми, у кого контроль АД был недостаточный ($p < 0,0001$). На момент окончания исследования после внесения поправок на пол, возраст пациентов и показатели САД и исходный показатель теста MMSE у пациентов с САД ниже 140 мм рт. ст. ($n = 16 142$) улучшение балла по MMSE было более выражено (в среднем на $0,88 \pm 0,01$ балла) по сравнению с пациентами с САД от 140 до 159 мм рт. ст. ($n = 8669$; $0,69 \pm 0,02$ балла; $p < 0,001$) или САД, равном 160 мм рт. ст. и выше ($n = 842$; $0,38 \pm 0,05$ балла; $p < 0,0001$). Наименьшая динамика наблюдалась у пациентов старше 80 лет, которые исходно характеризовались самой низкой суммой баллов по MMSE, но и у них за время наблюдения отмечалось увеличение баллов в среднем на 1,5.

Обсуждение

Взаимосвязь между когнитивными функциями и АД является предметом многочисленных исследований. Доказана их связь с повышением АД не только в пожилом, но и в молодом возрасте. В Maine-Syracuse Longitudinal Study of Hypertension было выявлено ухудшение когнитивных функций в молодом возрасте на 8,12 %, связанное с повышением АД [14]. В связи с этим антигипертензивная терапия должна решать несколько задач. Она не только показана для снижения смертности, профилактики инсультов и деменции, но и должна уменьшать уже имеющиеся когнитивные расстройства у пациентов с АД. Результаты исследования OSCAR показали, что терапия эпросартаном (Теветеном) пациентов с АД старше 50 лет в течение 6 месяцев приводит к значимому снижению САД и сопровождается улучшением когнитивной функции. На сегодня OSCAR ($n = 25 745$) — крупнейший и единственный источник данных о взаимосвязи между антигипертензивной терапией и когнитивным статусом [15–16].

В исследовании OSCAR снижение когнитивной функции было связано с изменениями САД, а не ДАД, что позволяет предположить роль изменения пульсового давления на когнитивную функцию. Ряд авторов свидетельствуют, что увеличение ригидности артерий ассоциируется со снижением когнитивной функции у пожилых [17–18]. В настоящее время в результате проведения ряда исследований появились данные о преимущественном церебропротективном действии ряда лекарственных препаратов, прежде всего антагонистов рецепторов ангиотензина II, что делает их препаратами выбора у пациентов с высоким риском когнитивных нарушений. Это обусловлено целым рядом факторов, среди которых

главное значение имеют уникальные особенности их фармакодинамики. Доказано, что уровень ангиотензина II в центральной нервной системе напрямую связан со степенью ишемии мозговой ткани; чем выше уровень ангиотензина II, тем меньше зона поражения при инсульте. Полагают, что данный эффект обусловлен стимуляцией рецепторов AT_2 [19]. В исследованиях, проведенных с применением эпросартана, сообщалось о пресинаптических эффектах норадренергических нервных окончаний, что может влиять на умственную деятельность независимо от эффекта на АД [20–21].

Заключение

Результаты исследования OSCAR подтверждают предположение о том, что антигипертензивная терапия на основе препаратов, влияющих на ренин-ангиотензиновую систему, ассоциируется с сохранностью когнитивной функции.

Гипотеза об особенностях воздействия БРА на когнитивную функцию должна быть в дальнейшем изучена в рандомизированных контролируемых исследованиях, что позволит определить место этой группы препаратов в терапии, направленной на профилактику когнитивных расстройств у пациентов с АГ.

Литература

1. Lezak M.D. Neuropsychology assessment. — N.Y.: University Press, 1983. — 768 P.
2. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте: Метод. пособие для врачей. — М., 2005.
3. Guo Z., Fratiglioni L., Zhu L., Fastbom J., Winblad B., Viitanen M. Occurrence and progression of dementia in community population aged 75 years and older // Arch. Neurol. — 1999. — Vol. 56, № 8. — P. 991–996.
4. Amery A., Birkenhager W., Brixko P. et al. Mortality and morbidity results from the European Working Party on high blood pressure in the elderly trial // Lancet. — 1985. — Vol. 1, № 8442. — P. 1349–1354.
5. Whitmer R.A., Sidney S., Selby J. et al. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life // Neurology. — 2005. — Vol. 64, № 2. — P. 277–281.
6. Forette F., Seux M.L., Staessen J.A. et al. Systolic hypertension in Europe investigators. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study // Arch. Intern. Med. — 2002. — Vol. 162, № 18. — P. 2046–2052.
7. Tzourio C., Anderson C., Chapman N. et al. PROGRESS Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease // Arch. Intern. Med. — 2003. — Vol. 163, № 9. — P. 1069–1075.
8. Lithell H., Hansson L., Skoog I. et al. SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial // J. Hypertens. — 2003. — Vol. 21, № 5. — P. 875–886.
9. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) // J. Am. Med. Assoc. — 1991. — Vol. 265, № 24. — P. 3255–3264.
10. Ellul J., Archer N., Foy C.M. et al. The effects of commonly prescribed drugs in patients with Alzheimer's disease on the rate of deterioration // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2007. — Vol. 78, № 3. — P. 233–239.
11. Hoogwerf B.J., Young J.B. The HOPE study. Ramipril lowered cardiovascular risk, but vitamin E did not // Cleve Clin. J. Med. — 2002. — Vol. 67, № 4. — P. 287–293.
12. Tedesco M.A., Ratti G., Mennella S. et al. Comparison of losartan and hydrochlorothiazide on cognitive function and quality of life in

hypertensive patients // Am. J. Hypertens. — 1999. — Vol. 12, № 11 (Pt. 1). — P. 1130–1134.

13. Schrandt J., Luders S., Kulschewski A. et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nifedipine for secondary prevention (MOSES study) // Stroke. — 2005. — Vol. 36, № 6. — P. 1218–1226.

14. Elias M.F., Robbins M.A., Budge M.M., Abhayaratna W.P., Dore G.A., Elias P.K. Arterial pulse wave velocity and cognition with advancing age // J. Hypertens. — 2009. — Vol. 53, № 4. — P. 668–673.

15. Pathak A., Hanon O., Negre-Pages L., Sevenier F. Rationale, design and methods of the OSCAR study: observational study on cognitive function and systolic blood pressure reduction in hypertensive patients // Fundam. Clin. Pharmacol. — 2007. — Vol. 21, № 2. — P. 199–205.

16. Plosker G.L. Eprosartan: a review of its use in hypertension // Drugs. — 2009. — Vol. 69, № 17. — P. 2477–2499.

17. Scuteri A., Tesaro M., Appolloni S., Preziosi F., Brancati A.M., Volpe M. Arterial stiffness as an independent predictor of longitudinal changes in cognitive function in the older individual // J. Hypertens. — 2007. — Vol. 25, № 5. — P. 1035–1040.

18. Hanon O., Haulon S., Lenoir H. et al. Relationship between arterial stiffness and cognitive function in elderly subjects with complaints of memory loss // Stroke. — 2005. — Vol. 36, № 10. — P. 2193–2197.

19. 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. — Vol. 43, № 8. — P. 1343–1347.

20. Ohlstein E.H., Brooks D.P., Feuerstein G.Z., Ruffolo R.R. Jr. Inhibition of sympathetic outflow by the angiotensin II receptor antagonist, eprosartan, but not by losartan, valsartan or irbesartan: relationship to differences in prejunctional angiotensin II receptor blockade // Pharmacology. — 1997. — Vol. 55, № 5. — P. 244–251.

21. Guimaraes S., Pinheiro H., Tavares P., Loio A., Moura D. Differential effects of eprosartan and losartan at prejunctional angiotensin II receptors // Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. — 2001. — Vol. 363, № 5. — P. 509–514.