

Предварительные результаты исследования OSCAR (*Observational Study on Cognitive Function and SBP Reduction* – исследование когнитивной функции и снижения систолического артериального давления) – анализ 6 месяцев терапии более чем у 10 000 пациентов

Е.В. Шляхто

Observational Study on Cognitive function and systolic blood pressure reduction (OSCAR): preliminary analysis of 6-month data from > 10 000 patients

E. Shlyakhto

Статья поступила в редакцию: 12.12.06. и принята к печати: 17.01.06.

Введение

Стратегия лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) направлена на коррекцию множества факторов, вовлеченных в прогрессирование сердечно-сосудистого континуума, включая коррекцию факторов риска и уменьшение инсулинорезистентности, замедление сердечно-сосудистого ремоделирования, атерогенеза, профилактику инсульта и инфаркта миокарда, почечной и сердечной недостаточности, а также улучшение когнитивной функции. Артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных факторов риска, связанных с ССЗ. Помимо ее значения в развитии ССЗ, АГ тесно связана со снижением когнитивной функции и развитием деменции. Целый ряд популяционных исследований показал, что АГ является наиболее изученным и доказанным сердечно-сосудистым фактором риска нарушения когнитивной функции [1–3].

Результаты клинических исследований доказывают эффективность снижения артериального давления (АД) в профилактике ССЗ, включая инсульт [4–9]. В частности, антагонисты рецепторов к ангиотензину II наиболее эффективны как в первичной, так и во вторичной профилактике инсульта [10]. Однако вопрос о том, уменьшает ли коррекция АГ риск когнитивных расстройств, остается открытым. Исследование Richards [11] показало, что назначение антигипертензивных препаратов, за исключением центрально действующих средств, приводит к существенному снижению риска когнитивных нарушений (OR 0,64, $p < 0,01$). Напротив, первоначальные данные Фрамингемского исследования говорили об отсутствии связи между АД и когнитивными нарушениями [12], тогда как проспективный анализ данных в течение 8–10 лет выявил обратную связь между когнитивной функцией, уровнем АД и длительностью АГ [13]. Эти противоречивые данные свидетельствуют о сложности реальной оценки связи между лечением АГ и состоянием когнитивной функции.

В настоящем обзоре анализируется связь между АД и деменцией и эффективность антигипертензивных пре-

паратов в отношении профилактики деменции и когнитивных нарушений.

Деменция как важнейшая медицинская проблема

Деменция является распространенным и инвалидирующим пациентов состоянием, особенно в пожилом возрасте. Более того, с учетом растущего числа жителей Земли и постоянно увеличивающегося процента пожилых в популяции, деменция становится глобальной медицинской проблемой. В связи с этим, профилактику деменции и когнитивных нарушений следует рассматривать как одну из основных медико-социальных задач ближайших лет. Сосудистая деменция занимает второе место по частоте среди причин деменции после болезни Альцгеймера. В 1999 году в анализе 36 исследований по распространенности и 15 исследований, анализирующих заболеваемость, Fratiglioni L [14] показал, что распространенность деменции составляет от 0,3 до 1,0 на 100 человек в возрасте от 60 до 64 лет и повышается до 42,3–68,3% в возрасте старше 95 лет. В отношении заболеваемости частота колеблется от 0,8–4,0 случаев на 1000 пациентов в год в возрасте 60–64 года и возрастает до 49,8–135,7 в возрасте старше 95 лет.

Несмотря на то, что в Европейских странах значимость деменции хорошо известна, влияние легких когнитивных расстройств на качество жизни пациентов часто недооценивается. «Легкие когнитивные нарушения» представляют собой переход от нормальных возрастных изменений к легкой деменции, при которых у пациентов сохраняется способность к повседневной деятельности при нарушениях краткосрочной памяти. Таким образом, важным является оптимальное ведение пациентов на всех стадиях когнитивных нарушений.

Терапевтические подходы к профилактике и лечению деменции

Профилактика и лечение когнитивных расстройств включает лечение основного заболевания (такого как атеросклероз, АГ, сердечная недостаточность), коррекцию неврологических и психопатоло-

гических синдромов и улучшение церебрального кровотока и метаболизма.

Ряд проспективных клинических исследований в области АГ оценивали влияние различных антигипертензивных препаратов в профилактике когнитивных расстройств, результаты которых неоднозначны. Исследование SHEP и Syst-Eur показали, что применение диуретиков и блокаторов кальциевых каналов уменьшает частоту инсультов и коронарных событий у пожилых пациентов [7, 8]. Однако снижение частоты деменции на 50% в исследовании Syst-Eur не сопровождалось различиями в динамике когнитивных нарушений [8]. Исследование PROGRESS ставило своей целью анализ эффектов периндоприла у больных с АГ и без АГ, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) в анамнезе. Результаты этого исследования продемонстрировали снижение риска инсульта как в группе лиц с АГ, так и при нормальном АД [9]. Исследование SCOPE анализировало эффект кандесартана на сердечно-сосудистые исходы и когнитивную функцию у пожилых пациентов (70–89 лет) с мягкой АГ [6]. В отличие от вышеперечисленных исследований, в этом проекте не было получено различий между группами в отношении доли больных с деменцией или существенным снижением когнитивной функции.

Выполненный недавно метаанализ исследований Syst-Eur, SHEP и SCOPE показал, что у больных с АГ (12091, средний возраст 72, 8 года) и исходным уровнем АД 170/84 мм рт.ст. лечение диуретиками, антагонистами кальция и/или блокаторами ангиотензиновых рецепторов снижает риск деменции на 11%, однако этот эффект был статистически незначимым [15].

Обоснование применения антагонистов рецепторов к ангиотензину II для профилактики инсульта и сосудистой деменции

Три уровня доказательств имеются в пользу благоприятных эффектов антагонистов рецепторов к ангиотензину II (АРА) в отношении профилактики деменции. Во-первых, повышение уровня ангиотензина II в центральной нервной системе прямо связано с объемом ишемии, и его снижение приводит к меньшему объему ишемии [16]. Во-вторых, более высокие уровни ангиотен-

зина II, связываемого со вторым типом рецепторов, коррелирует с размером сосудистых повреждений (т.е. размер поражения регулируется через рецепторы к ангиотензину II второго типа) [17]. В третьих, препараты, которые способствуют повышению уровня ангиотензина II и стимуляции второго типа рецепторов, имеют преимущества в отношении профилактики инсульта [15].

Выявленные преимущества АРА в сравнении с другими классами антигипертензивных препаратов заключаются с тем, что длительная блокада рецепторов к ангиотензину 1-го типа (AT_1) может приводить к повышенной стимуляции рецепторов 2-го типа (AT_2) и приводить к вазодилатации (18–21), вызывать обратное развитие сосудистой гипертрофии и фиброза (21). Применение АРА ведет к улучшению функции эндотелия за счет повышения доступности оксида азота, связанного с повышением его высвобождения, опосредованного брадикинином. Более того, АРА предотвращают инактивацию оксида азота свободными радикалами благодаря снижению AT_1 -рецепторной активации окисляющего фермента НАДФ-оксидазы и путем повышения активности фермента сосудистой стенки внеклеточной супероксиддисмутазы [22].

Среди доступных АРА наиболее новым препаратом является эпросартан. Основным преимуществом эпросартана над более старыми представителями данного класса препаратов является способность блокировать AT_1 рецепторы к ангиотензину II на пресинаптической мембране, которые регулируют выброс норадреналина, что позволяет ему дополнительно предотвращать вазоконстрикцию за счет этого механизма [23].

Способность эпросартана осуществлять органопroteкцию оценивалась и крыс с предрасположенностью к инсульту в отношении кардиомиопатии и почечной недостаточности (24). В этом исследовании крысам, получавшим высокожировую (24,5% жира) и высокосолевою диету (1% в питьевой воде), давали эпросартан в дозе 60 мг/кг в день (по 25 животных в основной и контрольной группах). На фоне лечения эпросартаном крысы, получавшие высокожировую и высокосолевою диету, сохраняли неизменной массу тела и имели нулевую смертность к 12-й недели терапии (Рис. 1). Напротив, выжи-

Рисунок 1. Крысы, получавшие эпросартан находящиеся на высокожировой и высоко-солевой диете в течение 12 недель имели нулевую смертность в сравнении с группой плацебо

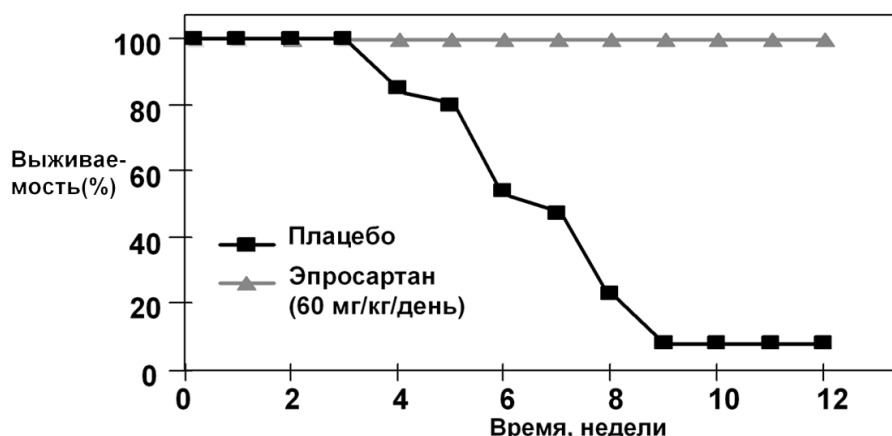
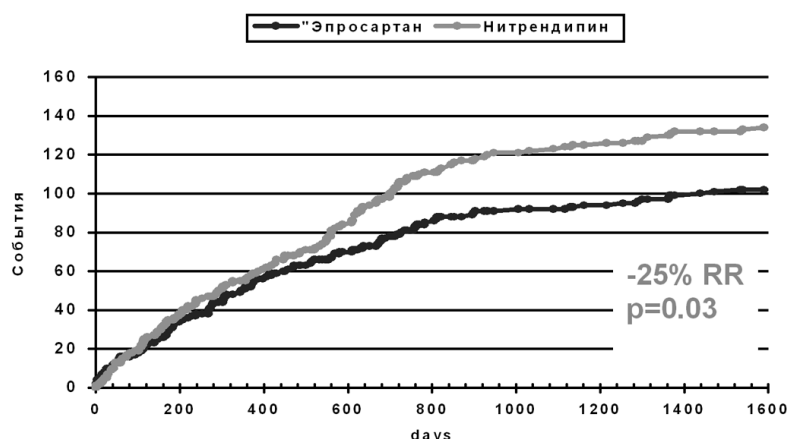


Рисунок 2. Эпросартан существенно снижает частоту цереброваскулярных осложнений в сравнении с нитрендипином за период 2,5 года



ваемость животных в группе плацебо была менее 10%. Гистологический анализ органов показал, что лечение эпросартаном сопровождалось органопротективным эффектом в сравнении с плацебо в отношении сердца и почек, что подтверждает роль эпросартана в уменьшении ремоделирования этих органов.

Результаты, полученные на предрасположенных к инсульту крысах, получили дальнейшее развитие в работах Thone-Reineke [24]. Авторы представили данные, вскрывающие механизмы нейропротективного эффекта блокаторов рецепторов к ангиотензину II, дополняющие ингибирование негативных периферических и центральных эффектов, опосредуемых AT_1 -рецепторами. Было показано, при лечении АРА происходит стимуляция свободных AT_2 -рецепторов в зоне ишемии, что проявлялось повышением их активности, ассоциированной с ростом нейрональных аксонов полосатого ядра в течение двух дней после экспериментальной ишемии [25].

Клинически церебропротективный эффект эпросартана был продемонстрирован в исследовании MOSES (Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention). В этом исследовании пациенты с АГ высокого риска ($n=1405$) с документированными ишемическими эпизодами в течение последних 24 месяцев, были рандомизированы в две группы: эпросартан 600 мг в день или блокатор кальциевых каналов нитрендипин 10 мг в день. Комбинированной конечной точкой в исследовании являлась суммарная сердечно-сосудистая смертность, а также все сердечно-сосудистые и цереброваскулярные события. Частота цереброваскулярных событий (включая повторные) была существенно меньше в группе пациентов, получавших эпросартан в течение среднего периода наблюдения 2,5 года (102 против 134 случаев соответственно, $p=0.03$; Рис. 2).

Однако, результаты оценки шкалы когнитивных нарушений в динамике MMSE (mini-mental state examination) показали отсутствие различий между группами (табл 1) [4]. Эти противоречивые результаты, демонстрирующие убедительный нейропротективный эффект препарата и отсутствие эффекта на когнитивную

функцию, послужили основой для проведения более крупного обсервационного исследования, описанного ниже.

Таблица 1
РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ КОГНИТИВНОЙ ФУНКЦИИ И В ИССЛЕДОВАНИИ MOSES

	Эпросартан	Нитрендипин
MMSE	25.6	25.5
Модифицированная шкала Ранкина	1.4	1.5
Индекс Бартелла	88.8	88.1

Исследование ОСКАР – обсервационное исследование когнитивной функции и снижения систолического АД

Исследование OSCAR представляло собой открытое несравнительное исследование, проводимое с целью оценки эффектов эпросартана у пациентов с артериальной гипертензией, не переносивших ранее инсульта, в условиях повседневной клинической практики. Продолжительность исследования составила 6 месяцев. Особое внимание уделялось оценке когнитивной функции, оцениваемой по вопроснику MMSE с целью уточнения взаимоотношений между систолическим АД и состоянием когнитивной функции.

В исследовании принимали участие пациенты старше 50 лет, подписавшие информированное согласие и соответствующие следующим критериям включения:

- Впервые диагностированная гипертензия
- Непереносимость других антигипертензивных средств, или
- Недостаточный эффект или отсутствие эффекта от ранее принимаемого (ых) антигипертензивного (ых) препарата (ов).

Эпросартан назначался в дозе 600 мг в сутки в соответствии со стандартными рекомендациями по применению препарата. Через 4 недели допускался переход на комбинированную терапию с гидрохлоротиазидом или другим антигипертензивным препаратом (на усмотрение врача). Последующие визиты осуществлялись согласно стандартной клинической практике, и в целом

включали **инициальный визит, визит 1** через 3 месяца и **финальное обследование** через 6 месяцев терапии эпросартаном. Первичной конечной точкой эффективности терапии явилось изменение MMSE и систолического АД. Также осуществлялась регистрация нежелательных явлений.

Исследование включало 60000 пациентов из 12 400 центров в 26 странах. Набор осуществлялся с января 2004 года по декабрь 2005. В настоящее время доступны к анализу данные по 106884 пациентам из восьми стран (Австрия, Германия, Гонконг, Венгрия, Мальта, Польша, Россия и Южная Африка).

Анализ исходных демографических характеристик исследуемой выборки показал, что в исследование было включено равное количество мужчин и женщин, а большинство пациентов находилось в возрастном диапазоне 50–60 лет (40%). Пожилые пациенты (старше 70 лет) также составили значимую долю включенных больных (25%). Средний индекс массы тела (ИМТ) составил 28,4 кг/м², и был сопоставим в группах мужчин и женщин. Для большинства пациентов профиль факторов риска был типичным, характерным для популяции больных с АГ: 66% больных имели гиперхолестеринемию, более половины (57%) – семейный анамнез ССЗ. На визите включения 53% больных получали монотерапию эпросартаном, 26% получали комбинированную терапию эпросартаном и другим антигипертензивным препаратом и 21% больных – комбинацию нескольких лекарственных препаратов, включающую эпросартан.

Анализ динамики АД на фоне 6 месяцев терапии выявил среднее абсолютное снижение систолического АД на 26,6 мм рт.ст. Существенное снижение АД наблюдалось во всех возрастных группах. Аналогично абсолютное снижение диастолического АД составило 12,6 мм рт.ст. и было сопоставимым во всех возрастных диапазонах. В целом, доля больных с нормализацией АД (менее 140/90 мм рт.ст) и доля «респондеров» (снижение АД более чем на 15 мм рт.ст. для систолического и более 10 мм рт.ст. для диастолического) на финальном визите составила 61% и 91% соответственно. Эти показатели также не различались у пациентов различного возраста.

В отношении когнитивной функции, оцениваемой по вопроснику MMSE, были отмечены существенные различия в зависимости от возраста пациентов. В общей возрастной группе результат MMSE был существенно выше на последнем визите в сравнении с визитом включения. Абсолютный прирост по шкале MMSE составил 0,9 балла. ($p < 0,001$). Наиболее существенный прирост отмечался у пожилых пациентов в возрастной подгруппе 70–80 лет (на 1,3 балла). При анализе влияния ИМТ на динамику VVSE максимальный прирост был отмечен в подгруппе пациентов с ИМТ от 25 до 30 кг/м², тогда как у пациентов с большим весом (ИМТ более 40) прирост был минимальным. Интересно, что существенная положительная динамика по шкале VVSE отмечалась у больных с сопутствующими факторами риска, особенно у больных с кли-

ническими признаками атеросклероза, гипертрофией левого желудочка, сахарным диабетом.

С целью оценки взаимоотношений между уровнем систолического АД и когнитивной функцией был проведен анализ результатов тестирования при различных уровнях АД. Его результаты показали, что при исходно более высоком систолическом АД отмечалось наиболее выраженная положительная динамика когнитивной функции. Более того, динамика когнитивной функции также была параллельна степени снижения АД за время исследования.

Предварительные результаты исследования также свидетельствуют о безопасности и хорошей переносимости лечения эпросартаном. Лишь 1,4% больных имели один или более побочных эффектов ($n=154$), предположительно связанных с используемым препаратом, и лишь у 7 пациентов (0,1%) отмечены серьезные нежелательные явления. 1% пациентов (114) выбыли из исследования в результате нежелательных явлений. Большинство пациентов и врачей-исследователей отмечали отличную или хорошую переносимость лечения.

В целом, представленные данные свидетельствуют о том, что эпросартан вызывает существенное снижение АД при высокой доле «респондеров», что, в свою очередь, сопровождается улучшением когнитивной функции, оцениваемой по шкале MMSE. Экономический анализ эффективности терапии говорит о важности улучшения когнитивной функции по данным MMSE. Так, в Шведском исследовании в популяции пожилых пациентов, изменение результатов MMSE теста на 1 балл сопровождалось существенным уменьшением затрат на медицинское обеспечение. Дополнительное улучшение когнитивной функции на 1 балл приводило к снижению затрат на каждого пациента на 2000 долларов США [26].

Выводы

Артериальная гипертензия является ведущей причиной инсультов, снижения когнитивной функции и деменции. Благоприятные эффекты антигипертензивной терапии обеспечивают новый подход к профилактике деменции и улучшению когнитивной функции, а данные клинических исследований свидетельствуют о том, что антагонисты рецепторов к ангиотензину II наиболее эффективны в профилактике инсульта и улучшении когнитивной функции у больных АГ. В особенности предварительные результаты исследования ОСКАР, полученные на более чем 10 000 пациентах, свидетельствуют о существенном снижении АД на фоне терапии эпросартаном, сопровождающимся улучшением когнитивной функции.

Литература

1. Hofman A, Ott A, Breteler MM et al. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet* 1997;349:151–154.
2. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996;347:1141–1145.
3. Kilander L, Nyman H, Boberg M et al. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension* 1998;31:780–786.

4. Schrader J, Luders S, Kulschewski A et al. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005;36:1218–1226.
5. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995–1003.
6. Lithell H, Hansson L, Skoog I et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens*. 2003 May;21(5):875–886.
7. Staessen J, Fagard R, Amery A et al. Isolated systolic hypertension in the elderly: implications of Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) for clinical practice and for the ongoing trials. *J Hum Hypertens* 1991;5(6):469–474.
8. Forette F, Seux ML, Staessen JA et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998;352:1347–1351.
9. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358(9287):1033–1041.
10. Epstein BJ, Gums JG et al. Can the renin-angiotensin system protect against stroke? A focus on angiotensin II receptor blockers. *Pharmacotherapy* 2005;25(4):531–539.
11. Richards SS, Emsley CL, Roberts J et al. The association between vascular risk factor-mediating medications and cognition and dementia diagnosis in a community-based sample of African-Americans. *J Am Geriatr Soc* 2000 Sep;48(9):1035–1041.
12. Farmer ME, White LR, Abbott RD et al. Blood pressure and cognitive performance. The Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1987;126:1103–1114.
13. Elias MF, Wolf PA, D'Agostino RB et al. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1993;138(6):353–364.
14. Fratiglioni L, De Ronchi D, Aguero-Torres H. *Drugs Aging*. Worldwide prevalence and incidence of dementia. 1999;15:365–375.
15. McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R. The effects of blood pressure lowering on development of cognitive impairment and dementia in patients without apparent prior cerebrovascular disease. *Cochrane Database Sys Rev* 2006;19:CD004034.
16. Jalowy A, Schulz R, Heusch G. *Basic Res Cardiol*. AT1 receptor blockade in experimental myocardial ischemia/reperfusion. 1998;93 Suppl 2:85–91.
17. Toblli JE, Cao G, Casas G et al. NF-kappaB and chemokine-cytokine expression in renal tubulointerstitium in experimental hyperoxaluria. Role of the renin-angiotensin system. *Urol Res* 2005;33(5):358–367.
18. Matsubara H. Pathophysiological role of angiotensin II type 2 receptor in cardiovascular and renal diseases. *Circ Res* 1998;83:1182–1191.
19. Horiuchi M, Akishita M, Dzau VJ. Recent progress in angiotensin II type 2 receptor research in the cardiovascular system. *Hypertension* 1999;33:613–621.
20. Carey RM, Wang ZQ, Siragy HM. Role of the angiotensin type 2 receptor in the regulation of blood pressure and renal function. *Hypertension* 2000;35:155–163.
21. Suzuki G, Mishima T, Tanhehco EJ et al. Effects of the AT1-receptor antagonist eprosartan on the progression of left ventricular dysfunction in dogs with heart failure. *Brit J Pharmacol* 2003;138(2):301–309.
22. Landmesser U, Drexler H. Effect of angiotensin II type 1 receptor antagonism on endothelial function: role of bradykinin and nitric oxide. *J Hypertens Suppl* 2006;24(1):S39–43.
23. Brooks DP, Ohlstein EH, Ruffolo RR Jr. Pharmacology of eprosartan, an angiotensin II receptor antagonist: exploring hypotheses from clinical data. *Am Heart J* 1999;138:S246–2511.
24. Barone FC, Coatney RW, Chandra S et al. Eprosartan reduces cardiac hypertrophy, protects heart and kidney, and prevents early mortality in severely hypertensive stroke-prone rats. *Cardiovasc Res* 2001;50(3):525–537.
25. Thone-Reineke C, Steckelings UM, Unger T. Angiotensin receptor blockers and cerebral protection in stroke. *J Hypertens Suppl*. 2006;24(1):S115–121.
26. Jonsson L, Lindgren P, Wimo A, et al. Costs of Mini Mental State Examination-related cognitive impairment. *Pharmacoeconomics* 1999; 16(4): 409–416