



Роля на антихипертензивните медикаменти в мозъчно-съдовата протекция при пациенти с когнитивни нарушения и артериална хипертония

Д-р Теодора Янева-Сиракова,¹ доц. Румяна Търновска-Кърдрева,¹
проф. Лъчезар Трайков,² д-р Чавдар Еленков³

¹Клиника по кардиология, УМБАЛ „Александровска“ ЕАД

²Клиника по неврология, УМБАЛ „Александровска“ ЕАД

³ДКБ, УМБАЛ „Александровска“ ЕАД

Въведение

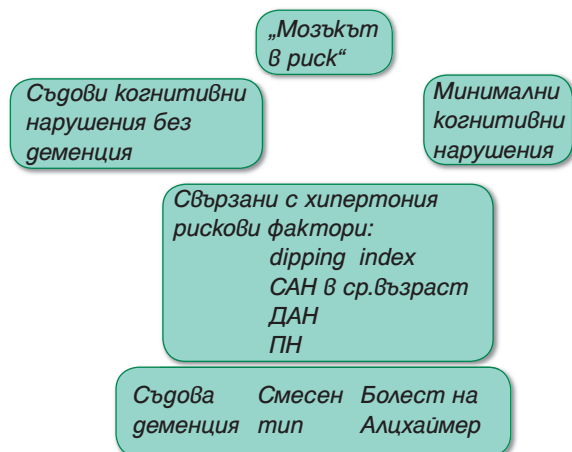
През последните години се отбелязва значителен напредък в разбирането на връзките между сърдечно-съдовите заболявания (в частност артериалната хипертония) и когнитивните нарушения (КН), но все още има известни разногласия по отношение на характеристиките на съдовите когнитивни нарушения. Наличието на положителен ефект от контрола на артериалното налягане (АН) и при липса на клинично изявена мозъчно-съдова болест поставя въпроса за съществуването на неизвестни до момента връзки. Проучвания при пациенти с болест на Алцхаймер (БА) показваха, че съществуват сходни на тези при хипертоници поражения на мозъчната тъкан, а именно левкоарайоза и атрофия. Това припокриване от своя страна поставя нови въпроси пред изследователите, свързани с патогенезата, диагностиката и лечението на двете най-често срещани причини за деменция. Остава открит въпросът дали специфичната клинична изява на пораженията, предизвикани от двата най-често срещани типа КН (Алцхаймеров или съдова деменция) – съответно паметови и екзекутивни нарушения, е научно обоснована и съществува ли методика за ранното им разграничаване. Всеки от познатите сърдечно-съдови рискови фактори (РФ) поражават мозъчните съдове и следователно когнитивните функции по определен начин, като най-широко проучвана е патогенетичната връзка между артериалната хипертония (АХ) и КН.

Дефиниция

Използваните до момента скали за оценка на деменцията са фокусирани върху късните стадии на когнитивната дисфункция – напреднал дементен синдром и особено диагностика на болестта на Алцхаймер. През 1987 г. са публикувани критериите за диагностика на минимални когнитивни нарушения DSM-III-R, но се е наложило тяхното ревизиране, т.к. възниква концепцията за съдова деменция, която включва не само мултиинфарктната енцефалопатия, а и редица други синдроми на деменция със съдова етиология. Деменцията със съдов произход е 10–20% в световен мащаб, т. е. Втората по честота след болестта на Алцхаймер. Това е клиничен синдром, изразяващ се със спад в когнитивните функции с исхемична, хеморагична или олигемична генеза в резултат на сърдечно-съдова или мозъчно-съдова болест (МСБ). Съдовата деменция е крайната степен на нарушение на когнитивните функции, характеризира се с изразена невъзможност за самообслужване на засегнатите пациенти. В началото на скалата стоят нарушения в когнитивните функции, обективизирани чрез специфични невропсихологични тестове, но ежедневните дейности и възможността за самообслужване не са нарушени – т. нар. съдови когнитивни нарушения (СКН) без деменция. Трябва да се прави разлика между нормалните процеси при стареене и СКН. Проведените до момента проучвания не потвърждават тезата, че КН и в частност загубата на паметовите способности са еднозначно свързани с процеса на стареене. КН, свързани със стареенето, дават до 1 стандартно отклонение в невропсихологичните тестове в сравнение с млади контроли. За разлика от тези промени, при СКН отклонението е повече от 1.5 в сравнение с очаква-



СЪВРЕМЕННА КОНЦЕПЦИЯ ЗА КОГНИТИВНИ НАРУШЕНИЯ

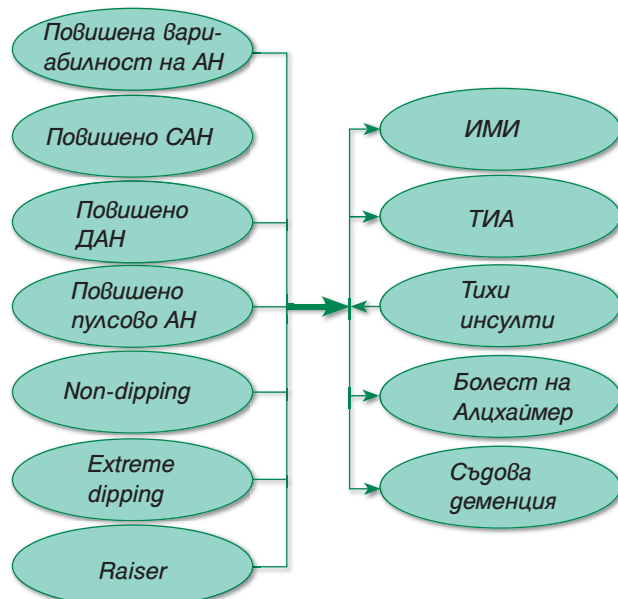


Фиг. 1. Съвременна концепция за когнитивните нарушения

ния резултат при хора на същата възраст. Трябва да се прави разлика и между минимални когнитивни нарушения (МКН) и СКН.² С термина МКН се означават умерено изразени КН, свързани предимно със загуба на паметта и съпроводени с висок риск за прогресия към деменция и най-вече БА. СКН е широко понятие, в което се включва всяка степен на спад в когнитивните функции със съдова генеза и при наличие на съдови рискови фактори (фиг. 1). Най-общо в групата на СКН попадат деменцията след инсулт и съдовата деменция (СД) с нейните основни подгрупи: корова СД (или мултиинфарктна, още известна като постисхемична) и подкорова исхемична съдова болест и деменция (или малкосъдова деменция) (фиг. 2). Изучаването на МКН и СКН е от голямо социално значение, т.к. рискът от развитие на деменция, БА или съдова деменция при хора с ранни КН е съответно 9, 6 и 5 пъти по-висок в сравнение с риска при нормален когнитивен статус. При проследяване за 5 години повече от половината хора с МКН развиват деменция, като пациентите с изразени амнестични нарушения са с повишен риск от развитие на БА. Няма обаче ясни заключения по отношение на прогресията на СКН и определяне на хората в риск. Голям брой проучвания показват, че рисковите фактори за развитие на МКН и СКН и прогресията им към деменция са модифицируеми. Поради това все повече внимание се обръща на проблема за профилактиката на КН със съдова генеза, но все още няма общоприети препоръки за поведение.

Артериална хипертония и когнитивни нарушения

За първи път Фрамингамското проучване установява връзката между АХ и КН независимо от наличието на инсулт. Съществува обратна зависимост между тежестта и продължителността на АХ и развитието на КН. За момента съществуват доказателства, че повишеното ДАН в ранна възраст, повишеното САН в напреднала възраст, липсата на нощен спад в стойностите (non-dipping) или покачването нощем на АН (raising) са РФ за когнитивни нарушения в напреднала възраст.



Фиг. 2. Различните параметри на АХ са РФ както за МСБ и съдова деменция, така и за болест на Алцхаймер. Съществува припокриване в патогенетичните механизми на увреждане на мозъка. ИМИ – исхемичен мозъчен инсулт; ТИА – транзиторна исхемична атака; non-dipping – липса на нощен спад в стойностите на АН; raiser – покачване на стойностите на АН през нощта

В Honolulu-Asia Aging Study¹¹ повишеното САН в средна възраст е най-силно свързано със степента на изразеност на КН в напреднала възраст, като ДАН над 90 mmHg и особено над 95 mmHg в средна възраст също се свърза с повишен риск от развитие на деменция в напреднала възраст. В 32-годишно проспективно проучване на 539 жени Xinxin и съвм.¹⁷ показват, че за всеки 10 mmHg покачване на ДАН над нормата развитието на лезии в бялото мозъчно вещество расте пропорционално за период на проследяване от 24 г. В 20-годишно проучване⁹ при 999 мъже, завършило 1998 г., се показа също, че повишените стойности на ДАН в средна възраст са фактор за КН в напреднала възраст. В проучването REGARDS всеки 10 mmHg покачване на ДАН е свързано със 7% повишаване на риска за развитие на деменция при пациенти без преживян инсулт.¹⁵ Scchiatore и екип³ през 2005 г. показва U-образна крива на смъртността при пациенти с КН, като ниските и високите стойности на ДАН са свързани с повишен относителен риск. За САН зависимостта е линейна.

Van Voxtel и съвм.¹⁶ откриват връзка между липсата на спад в нощните стойности на АН и засягането на определени когнитивни домейни при пациенти между 28 и 82 години, но въпросът за механизма на това засягане остава неизяснен. Предполага се, че променената денонощна регулация в стойностите на АН се дължи на симпатиковата стимулация, която от своя страна води до хипертонична реакция и инсулинова резистентност. В резултат на това в мозъчната тъкан настъпва вазоконстрикция и лезии на малките съдове, което е причина за патологични промени в бялото мозъчно вещество и КН.



Медикаментозно повлияване

Проучване на 3297 възрастни пациенти от провинция Каше (Канада) показва, че антихипертензивното лечение има протективен ефект спрямо развитието на болест на Алцхаймер. В проучването са използвани калий-съхраняващи диуретици. Предполага се, че ниските серумни нива на К са свързани с оксидативен стрес, възпаление и тромبوцитна агрегация, всеки фактор от които би мозъл да доведе до болест на Алцхаймер.⁸

Kungsholmen project (Стокхолм, Швеция) е лонгитудинално проучване на 1810 пациенти ≥ 75 г. (средна възраст 82.5 г.), което показва, че антихипертензивната терапия при тези пациенти и особено използването на диуретици води до понижаване на заболяемостта от болест на Алцхаймер.⁶

В проучването Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) наличието на повишено САН сред пациентите в напреднала възраст се свързва със задълбочаване на КН, като агресивното понижаване на САН с 20 mmHg (с нитрендипин) понижава заболяемостта от деменция с 50% за период на проследяване 2 години.⁵ Целта на това двойно-сляпо плацебо-контролирано проучване е да покаже дали антихипертензивното лечение ще доведе до понижена заболяемост от деменция. В него са включени 2418 пациенти на възраст над 60 г. с изолирана систолна хипертония. Групата с активно лечение е била на нитрендипин, като при неоптимален контрол е добавен еналаприл и/или хидрохлоротиазид.⁵

SCOPE е рандомизирано, плацебо-контролирано проучване, което включва 4964 пациенти на възраст над 70 години със средни стойности на САН 160–179 mmHg и ДАН 90–99 mmHg. Оценката на КН е извършена с MMSE (Mini Mental State Examination).¹⁰ Групата на активно лечение получавала 8 mg кандесартан, като при труден контрол на АН дозата е титрирана до 16 mg, а при нужда е добавян и хидрохлоротиазид 12.5 mg. Контролната група получавала съответна доза плацебо. По етични причини при неоптимален контрол на АН и в двете групи са добавяни други медикаменти с изключение на ACE-инхибитори. В края на проследяването не е отчетена значима разлика в заболяемостта от деменция и степента на КН между двете групи. Към този резултат обаче трябва да се подхожда с известен резерв, т.к. тестът, използван за оценка на КН, е чувствителен и специфичен в напредналите стадии на деменция, а освен това за периода на проследяване са добавяни и други медикаменти.

В PROFESS 20332 пациенти (средна възраст 66 години) са рандомизирани към плацебо или телмисартан. Оценката на когнитивните функции е извършена с MMSE, като за периода на проследяване не е регистрирана значима разлика в заболяемостта от деменция или влошаването на когнитивните функции.¹²

SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) е двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване при пациенти над 60 години с изолирана систолна хипертония. Средният период на проследяване е 4.5 години. Пациентите с активно лечение са получавали хлорталидон, а

при труден контрол са добавяни атенолол или резерпин. 1.6% от пациентите в групата с активно лечение и 1.9% от пациентите на плацебо са развили деменция. Разликата не е статистически значима. Смята се обаче, че резултатите са модифицирани поради отпадане от групата на проследяване на пациенти с по-ниско образование и по-възрастни. При оценка на отпадналите от проучването пациенти е установено, че при тях има значимо по-висок брой случаи с деменция.⁴

Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS) е рандомизирано, плацебо-контролирано, двойно-сляпо проучване, в което са включени 6105 пациенти на средна възраст 64 години с анамнеза за преживян инсулт или транзиторна исхемична атака, проследени за период от 3.9 години. Във всяка от групите (активно лечение и плацебо) само 485 пациенти са били с АХ (дефинирано в проучването като САН ≥ 160 mmHg или ДАН ≥ 90 mmHg). Всички пациенти в активното рамо са получавали периндоприл, като при липса на противопоказания е добавян и индапамид. Крайният резултат е 34% редукция на риска от развитие на деменция след инсулт и 45% понижаване на риска от влошаване на когнитивните функции. Заключениеето от проучването е, че има полза от понижаването на АН при пациенти с преживян инсулт или ТИА.¹⁴

Роля на калциевите антагонисти

Резултатите от проучвания на ефекта от калциевите антагонисти върху когнитивните функции са противоречиви. В най-старите проучвания се откриват отрицателни ефекти, а в по-новите – значимо понижаване на риска от развитие на деменция (с 55% в Syst-Eur при лечение с нитрендипин). На настоящия етап не може да се направи ясно заключение дали положителният ефект на калциевите антагонисти върху КН се дължи на техните специфични свойства или на самото понижаване на АН. В подкрепа на първата теза са калциевите антагонисти, които преминават кръвно-мозъчната бариера и в опити с животни понижават локално калциевия свръхтовар и оксидативния стрес в мозъка. В подкрепа на втората теза са свойствата на липофилните калциеви антагонисти с плавно начало на действие, 24-часов ефект и възможност за прецизиране на приложението им спрямо циркадния ритъм. Syst-Eur показва, че дихидропиридиновите калциеви антагонисти са ефективни в профилактиката на исхемичния мозъчен инсулт и останалите сърдечно-съдовите усложнения на АХ. В проучването са включени предимно възрастни мъже и жени с изолирана систолна хипертония. Изводите от Syst-Eur са, че лечението на 1000 пациенти с дихидропиридинови калциеви антагонисти за 5 години ще предотврати 29 инсулта и 53 сърдечно-съдови инцидента.

Роля на ACE-инхибиторите

Потенциалното обяснение на протективния ефект на ACE-инхибиторите при болест на Алцхаймер вероятно се намира в повишената експресия на ACE в хипокампа, фронталните корови зони и п. caudatus при тези пациенти. Повишената активност на ACE води до уве-



лично образуване на ангиотензин II, който е с инхибиторен ефект върху освобождаването на ацетилхолин. Следователно, лечението с АСЕ-инхибитори, особено такива, които преминават през кръвно-мозъчната бариера (каптоприл и периндоприл), може да повиши отделянето на ацетилхолин и да забави прогресията на болестта на Алцхаймер. В редица по-малки проучвания се прави опит да се докаже тази теза, като се търси разлика в честотата на болестта на Алцхаймер или на съдовата деменция при пациенти на лечение с АСЕ-инхибитори, които преминават кръвно-мозъчната бариера, и такива, които не преминават (имидеприл или еналаприл) и допълнително лечение с КА, бета-блокери и/или диуретик според показанията. Отчетено е значимо понижаване на честотата на развитие на болестта на Алцхаймер при пациентите на лечение с преминаващи кръвно-мозъчната бариера АСЕ-инхибитори.

В проучването PROGRESS (the Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) са включени исхемичен мозъчен инсулт, транзиторна исхемична атака, вътримозъчен кръвоизлив и преходна загуба на зрението със съдова генеза. 6105 пациенти са рандомизирани към плацебо или периндоприл 4 mg, като при труден контрол е добавян и нидипамид 2.5 mg. Отчетена е значима редукция в честотата на мозъчните инсулти, както и на другите крайни сърдечно-съдови крайни цели, вкл. и намаляване честотата на развитие на деменция.

Освен това, АСЕ се локализира в ендотела на мозъчните съдове, епителните клетки на хориоидния плексус, плазмената мембрана на някои астроцити, в някои неврони в супраорбитното и паравентрикулярното ядро и в дорзалните ядра на вазуса. Синтезираният локално в мозъка ангиотензин II има пресорни функции, контролира задръжката на вода и електролитния баланс, баланса на невротропните и има отношение към поведението. Централно действащият АСЕ в мозъка модулира обмяната на допамин, което предполага и вероятно участие в патогенезата на Паркинсоновата болест. Все още обаче проучванията в тази насока са в своя начален стадий.

Роля на ангиотензин-рецепторните блокери (АРБ)

В проучването SCOPE (the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) наред с първичните сърдечно-съдови крайни цели се оценява и когнитивната функция на 4 500 пациенти с АХ, рандомизирани да получават кандесартан или плацебо за срок на проследяване 4.5 години. За периода на проследяване не е регистрирано значимо забавяне в степента на прогресия на КН в двете рамена. Причините за това могат да са независими от ефекта на конкретния медикамент. Избраният тест за оценка на когнитивните функции не е достатъчно чувствителен и специфичен за ранните стадии за КН.¹³ Но АРБ са ефективни антихипертензивни медикаменти и дори изолираното понижаване на АН само по себе си в редица проучвания понижава риска от развитие на КН и степента на прогресията им към

деменция. От друга страна има достатъчно съобщения за локалната роля на РААС в мозъка за развитие на КН и за потенциалния невропротективен ефект на преминаващите мозъчно-съдовата бариера лекарства с ефект върху нея. Така остава открит въпросът за точното място на АРБ.

Заклучение

Мястото на ОПЛ в решаването на проблема с мозъчно-съдовата протекция при артериална хипертензия

До момента има много резултати, но категорични заключения са изведени единствено по отношение контрола на АН и положителния ефект върху когнитивните функции от неговото понижаване в препоръчаните граници. Отчита се фактът, че при стойности, по-ниски от 120/70 mmHg, има положителни резултати единствено при деменция със съдов произход, като проучванията са малки и остава отворен въпросът за ролята на възможна хипоперфузия на мозъка. От друга страна, честите контакти с пациентите и познаването на техния здравен статус са предпоставки за ранно отчитане на нарушения в когнитивните функции. Познаването на пациентите с висок риск (наличие на АН, дислипидемия, щитовидна патология, недостатъчност на витамин Д, витамин В12, хиперхомоцистеинемия, ниско образование, социална изолация, напреднала възраст, преживян голям инсулт или множество малки „тихи инсулти“, фамилност, би улеснило тяхното търсене, а използване на елементарни скринингови тестове (пр. рисуване на часовник) и тяхната диагноза. Насочването им към ранна професионална помощ (невропсихолог, невролог), тясното сътрудничество с близките на пациента, ежегодното проследяване и актуализиране на скрининговите методи и активната профилактика на рисковите групи би подобрило качеството на предлаганата помощ и грижата за тези пациенти.⁷

Литература

1. Alvarez R, Alvarez V, Lahoz C. Angiotensin converting enzyme and endothelial nitric oxide synthase DNA polymorphisms and late onset Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67:733-6.
2. Bowler JV. Modern concept of vascular cognitive impairment. *Article British Medical Bulletin* 2007; 83(1):291-305.
3. Cacciatore F, Abete P, de Santis D, et al. Mortality and Blood Pressure in Elderly People with and without Cognitive Impairment. *Gerontology* 2005; 51:53-61.
4. Di Bari M, Pahor M, Franse LV, et al. Dementia and disability outcomes in large hypertension trials: lessons learned from the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) trial. *Am J Epidemiol* 2001; 153:72-8.
5. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment. New evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002; 162:2046-52.
6. Fratiglioni L, Viitanen M, Backman L, et al. Occurrence of dementia in advanced age: the study design of the Kungsholmen project. *Neuroepidemiology* 1992; 11(S1):29-36.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.