

Czy sartany zmniejszają ryzyko rozwoju upośledzenia zdolności poznawczych w przebiegu nadciśnienia tętniczego?

Do sartans reduce the risk of cognitive impairment in the course of hypertension?

Summary

Long term, particularly uncontrolled hypertension causes cognitive impairment. The results of recent meta-analyses on the effects of antihypertensive drug therapy on the inhibition of cognitive impairment are different. In some of them there was a small, but significant reduction in the risk of developing dementia, other did not confirm the beneficial effect of these drugs. In 2004, Fournier hypothesized that some antihypertensive drugs have properties inhibit the growth of cognitive impairment in patients with hypertension. These include calcium channel blockers, particularly sartans, that work by AT₂ and AT₄ receptors located in the brain tissue. Our study discusses the number of experimental researches in animals and in vitro studies, which indirectly confirm a significant positive influence sartans to reduce the risk of dementia in patients with hypertension. These drugs improve the cerebral blood flow, reduced in patients with impaired cognitive ability, have anti-inflammatory effect and reduce oxidative stress in brain tissue, and may also inhibit the deposition of beta-amyloid in the central nervous system. Clinical studies on this issue are still few. However, both epidemiological observations and relatively small observational studies indicate to the benefits of sartans in order to reduce the risk of dementia in patients with hypertension. This year was published meta-analysis of Marpillat et al, which showed that in patients with uncomplicated hypertension only sartans (and up to

40%) reduce the risk of developing cognitive impairment. The current observations support the original hypothesis of Fournier and now sartans therapy gives hopes for a more effective prevention of dementia in patients with hypertension.

key words: hypertension, sartans, cognitive impairment, AT₂ and AT₄ receptors

Arterial Hypertension 2013, vol. 17, no 3, pages: 203–211

Znaczny procent osób w wieku podeszłym cierpi na upośledzenie zdolności poznawczych, które stopniowo prowadzą do nieodwracalnych zmian otępiennych. Zmiany otępienne potęgują się wraz z wiekiem chorych i są 4-krotnie częstsze u osób w 80. rż. niż u osób o 10 lat młodszych [1]. Znanych jest wiele czynników ryzyka wystąpienia zmian otępiennych. Należą do nich alkoholizm, nałóg palenia papierosów, wysokie stężenie lipidów i homocysteiny w surowicy krwi, otyłość, cukrzyca, ale także nadciśnienie tętnicze [2]. Początkowo uważano, że zmiany otępienne wywołane nadciśnieniem tętniczym spowodowane są przede wszystkim przebytymi udarami mózgu, do których schorzenie to zdecydowanie predysponuje. Obecnie nie budzi żadnych wątpliwości fakt, że długotrwałe, nieleczone nadciśnienie tętnicze, także bez udaru mózgu, upośledza zdolności poznawcze i stopniowo prowadzić może do nieodwracalnego otępienia [3]. W badaniach rezonansu magnetycznego stwierdzić można ogniskowe zmiany niedokrwienne oraz rozlane uszkodzenie istoty białej mózgu określane mianem leukoarajozy [4].

Adres do korespondencji: lek. Anna Wolska-Buřach
Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu;
Szpital Kliniczny im. Przemienienia Pańskiego
ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań
tel.: (61) 854-90-90
e-mail: annawolskabulach@gmail.com

 Copyright © 2013 Via Medica, ISSN 1428-5851

Wykazano, że wieloletni wzrost ciśnienia skurczowego o 10 mm Hg powoduje 5–7% wzrost ryzyka rozwoju otępienia [1]. Badania prospektywne wskazują, że nawet stosunkowo młode osoby z niedostatecznie kontrolowanym naciśnieniem tętniczym narażone są na pogorszenie zdolności poznawczych w późniejszym okresie życia [5]. Ostatnio wykazano, że także brak prawidłowego spadku ciśnienia tętniczego w godzinach nocnych przyczynia się do łagodnego rozwoju upośledzenia zdolności poznawczych u osób w starszym wieku [6]. Nie tylko zmiany naczyniowe prowadzą do upośledzenia zdolności poznawczych, obecnie wiadomo także, że naciśnienie tętnicze jest czynnikiem ryzyka choroby Alzheimera. Czy wobec tego skuteczne leczenie hipotensyjne obniża ryzyko wystąpienia otępienia spowodowanego naciśnieniem tętniczym? Dotychczas przeprowadzono wiele badań oceniających to bardzo ważne — z punktu widzenia klinicznego — zagadnienie. Jednym z pierwszych dużych badań była próba kliniczna *Systolic Hypertension in Elderly Program* (SHEP) [7]. W próbie tej oceniano między innymi wpływ terapii diuretykiem (i ewentualnie dodatkowo beta-adrenolitykiem) na prewencję rozwoju objawów otępiennych u chorych z izolowanym naciśnieniem skurczowym. Terapia tymi lekami spowodowała 16%, lecz statystycznie nieznamienne, zmniejszenie ryzyka wystąpienia demencji. W kolejnym randomizowanym badaniu *Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study* (PROGRESS), poza oceną wpływu indapamidu i perindoprilu na ponowne udary mózgu, analizowano także wpływ tych leków na prewencję upośledzenia funkcji poznawczych [8]. W badaniu zaobserwowano 31% redukcję ryzyka rozwoju otępienia u chorych, u których wyjściowo nie wykazano upośledzenia funkcji poznawczych. U osób, u których wyjściowo już zaznaczyło się upośledzenie tych funkcji, badane leki nie hamowały dalszego postępu zmian otępiennych. Bardzo obiecujące wyniki przyniosło badanie *Systolic Hypertension in Europe* (SYST-EUR), w którym pacjentom z naciśnieniem tętniczym podawano nitrendypinę przez dwa lata [9]. W badaniu tym zaobserwowano aż 50%, istotny statystycznie, spadek ryzyka wystąpienia zmian otępiennych. Te korzystne wyniki odnosiły się zarówno do zmian otępiennych występujących na podłożu zmian naczyniowych, jak również w przebiegu choroby Alzheimera. Zachęteni takimi wynikami autorzy badania SYST-EUR przedłużyli swoją obserwację, z tym, że ze względów etycznych nitrendypinę podano także podgrupie chorych otrzymujących dotychczas placebo [10]. W kolejnych latach obserwacji nadal utrzymywała się, a nawet zwiększyła istotna różnica rozwoju zmian otępiennych na korzyść osób

od początku leczonych nitrendypiną. Kandesartan był podstawowym lekiem w badaniu *Study on Cognition and Prognosis in the Elderly* (SCOPE), które miało rozstrzygnąć, czy sartany zapobiegają rozwojowi otępienia [11]. Niestety, znaczna część chorych zakwalifikowana do grupy placebo w późniejszym okresie badania rozpoczęła terapię lekami hipotensyjnymi. Być może właśnie z tego powodu nie zaobserwowano u chorych leczonych kandesartanem istotnego zahamowania rozwoju zmian otępiennych. W dużym badaniu *Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial* (ONTARGET) obejmujących 25 620 chorych w wieku 55 lat lub starszych z naciśnieniem tętniczym, lecz także po udarze mózgu lub ze zmianami niedokrwiennymi serca, podawano telmisartan lub inhibitor konwertazy angiotensyny [12]. W badaniu tym zaobserwowano jedynie nieznamienny statystycznie korzystny wpływ leczenia sartanem w stosunku do ramiprilu na ryzyko wystąpienia upośledzenia funkcji poznawczych (OR = 0,90; $p = 0,06$). W 2008 r. ukończono badanie *Hypertension in the Very Elderly Trial* (HYVET) [13]. W badaniu tym uczestniczyli chorzy z naciśnieniem tętniczym w wieku 80 lat lub więcej. Terapia perindopilem i indapamidem spowodowała znaczny spadek częstości występowania niewydolności serca, udarów mózgu, zmniejszyła się śmiertelność leczonych chorych, natomiast niewielki 14% spadek ryzyka pojawienia się zmian otępiennych okazał się nieznamienny statystycznie. Pierwsza metaanaliza podsumowująca wyniki badań dotyczących wpływu terapii hipotensyjnej na pojawienie się zmian otępiennych pojawiła się w 2005 r. [14]. Autor tej metaanalizy, Feigin, wykazał 20%, lecz nieistotny statystycznie, spadek ryzyka wystąpienia zmian otępiennych w wyniku takiej terapii. W kolejnym 2006 r. ukazały się aż trzy różne metaanalizy dotyczące omawianego zagadnienia. McGuinness i wsp. obserwowali również nieistotny 11% spadek ryzyka wystąpienia upośledzenia funkcji poznawczych [15]. Natomiast Bierkenhager i wsp., autorzy kolejnej metaanalizy, obserwowali istotny statystycznie 25% spadek ryzyka wystąpienia zmian otępiennych w wyniku terapii hipotensyjnej [16]. Z kolei według Birnsa i wsp., w metaanalizie obejmującej 16 randomizowanych badań klinicznych, leczenie hipotensyjne zmniejsza ryzyko upośledzenia pamięci natychmiastowej i opóźnionej, a pozostaje bez wpływu na funkcje wykonawcze [17]. Autorzy badania HYVET połączyli wyniki swojego badania oraz analizy PROGRESS, SYST-EUR oraz SHEP i wówczas zaobserwowali, że leczenie obniżające ciśnienie tętnicze istotnie statystycznie zapobiega pogarszaniu zdolności poznawczych [18]. Ostatnia metaanaliza

Marpillat i wsp., która obejmuje chorych z nadciśnieniem tętniczym, bez powikłań wywołanych tym schorzeniem, została opublikowana w czerwcu tego roku [19]. Wykazała ona, że 6-miesięczna terapia hipotensyjna istotnie obniża ryzyko wystąpienia ołpienia. Z powyższego przeglądu wpływu leczenia hipotensyjnego na zapobieganie ołpieniu wynikają rozbieżne wnioski, co może być spowodowane odmiennym wpływem poszczególnych leków na ośrodkowy układ nerwowy (OUN).

W 2004 r. Fournier wysunął hipotezę, że leki obniżające poziom angiotensyny II (beta-adrenolityk, inhibitory konwertazy angiotensyny) wywierają słabszy efekt ochrony w stosunku do OUN [20] niż leki moczopędne, a zwłaszcza sartany, które podwyższają stężenie angiotensyny II w surowicy krwi. Te ostatnie, poprzez działanie aktywizujące receptor AT_2 , a zwłaszcza receptor AT_4 znajdujący się w OUN, skuteczniej zapobiegają wystąpieniu udaru mózgu, a według Fourniera również rozwojowi upośledzenia zdolności poznawczych w przebiegu nadciśnienia tętniczego. Następnie Fournier uzupełnił swoją hipotezę, wskazując na korzystne działanie antagonistów wapnia (nieznacznie podwyższających stężenie angiotensyny II) w zapobieganiu ołpienia u chorych z nadciśnieniem tętniczym oraz dwufazowe działanie inhibitorów konwertazy angiotensyny [21, 22]. W pierwszym okresie działania inhibitory konwertazy angiotensyny, zdaniem Fourniera, mogą zapobiegać rozwojowi upośledzenia zdolności poznawczych, później jednak wywierają niekorzystne działanie na OUN. Najkorzystniejsze działanie, zgodnie z hipotezą Fourniera, wywierają jednak sartany, które poprzez receptory AT_2 i AT_4 zapobiegają niedokrwieniu mózgu i bezpośrednio wzmagają oporność neuronów na niedokrwienie.

Autorzy w niniejszej pracy postanowili, na podstawie bieżącej literatury, sprawdzić, czy istotnie sartany wywierają tak korzystny efekt, jak to zakłada hipoteza Fourniera.

Układ renina-angiotensyna odgrywa istotną rolę w OUN. Dokładne przedstawienie wpływu tego układu na funkcje OUN przekracza ramy tego opracowania, były one tematem opublikowanych już prac poglądowych [23]. Na szczególną uwagę zasługuje receptor AT_4 , gdyż wykazano w licznych pracach jego wpływ na procesy uczenia się i zapamiętywania. Receptor AT_4 wykazuje nie tylko duże powinowactwo do angiotensyny IV, lecz także współdziała ze związkiem GLUT-4 [24], który ułatwia wnikanie glukozy do wnętrza komórek. Szczególnie dużą gęstość receptorów AT_4 wykazano w korze mózgowej, hipokampie i jądrze migdałowatym [23]. Receptor ten ułatwia wnikanie glukozy i wapnia do komórki. Pojedyncze wstrzyknięcie angiotensyny IV do ko-

mory bocznej mózgu badanego zwierzęcia znacznie przyspiesza naukę znajdowania wyjścia z labiryntu. Ligandy receptora AT_4 przywracają pamięć gryzoni upośledzoną przez podanie skopolaminy [25]. Nieznany jest dokładny mechanizm wpływu receptora AT_4 na funkcje poznawcze, niemniej podejrzewa się, że zwiększa on napływ glukozy do komórki nerwowej, a być może również ułatwia neurotransmisję cholinergiczną [26]. Terapia sartanami znacznie zwiększa aktywność nie tylko receptora AT_2 , lecz również receptora AT_4 .

Liczne są już obecnie prace doświadczalne, które jednoznacznie wskazują na korzystne własności sartanów w zapobieganiu upośledzenia zdolności poznawczych. Ozacmak i wsp. zaciskali tętnice szyjne u doświadczalnych szczurów, powodując głębokie niedokrwienie OUN [27]. Następnie przez 14 dni badane zwierzęta otrzymywały w pokarmach kandesartan w dawce 0,5 mg/kg wagi zwierzęcia. Hipoperfuzja OUN wywołuje zakłócenie lokalnego mikrokrażenia mózgowego, upośledzenie przezbłonowego transportu jonów oraz prowadzi do stresu oksydacyjnego. Niedostateczny dowóz glukozy upośledza syntezę tlenu azotu i wywołuje reakcję zapalną. Autorzy cytowanego badania wykazali wzrost peroksydacji lipidów i zmniejszone stężenie glutationu (GSH) w tkance mózgowej wywołane okluzją tętnic szyjnych. Procesy te, toczone się w istocie białej mózgu, prowadzą do upośledzenia zdolności poznawczych. U zwierząt otrzymujących kandesartan obserwowano zmniejszenie peroksydacji lipidów, normalizację GSH i wzrost stężenia kwasu askorbinowego. Powyższych korzystnych zmian w tkance mózgowej nie obserwowano u zwierząt grupy kontrolnej, którym kandesartanu nie podawano. Autorzy tej pracy konkludują, że blokada receptora AT_1 angiotensyny II zapobiega stresowi oksydacyjnemu wywołanemu hipoperfuzją OUN. Ciekawe są wyniki badań Faure i wsp. [28], dotyczące wpływu sartanów na wielkość eksperymentalnego udaru mózgu u szczurów. Autorzy ci wywoływali udar mózgu, wstrzykując mikrosfery do tętnicy szyjnej. Podanie lizinoprilu w przeddzień wstrzyknięcia mikrosfer zwiększało wielkość udaru i śmiertelność badanych zwierząt. Natomiast podanie w tym samym czasie kandesartanu w podobny sposób do lizinoprilu obniżało ciśnienie tętnicze, lecz nie miało wpływu na wielkość udaru mózgu. Dłuższe podawanie kandesartanu (codziennie przez 5 dni przed wywołaniem udaru) istotnie statystycznie zmniejszało wielkość zmian niedokrwiniowych w mózgu, zmniejszało deficyt neurologiczny i śmiertelność badanych zwierząt. Ten korzystny efekt kandesartanu był znoszony poprzez podanie antagonisty receptora AT_2 i AT_4 . Również podanie lizinoprilu

znosiło działanie kandesartanu. Autorzy tej pracy uważają, że wysokie stężenie angiotensyny poprzez działanie na receptory AT_2 i AT_4 poprawia czynność mózgu uszkodzoną udarem. Nowe dane odnośnie do omawianego zagadnienia przyniosły wyniki doświadczalnej pracy Liu i wsp. z Japonii [29]. W dwóch grupach szczurów powodowali oni 2-godzinne zaciśnięcie tętnicy środkowej mózgu. W jednej podgrupie zwierząt przez 2 tygodnie przed zaciśnięciem tętnicy środkowej mózgu podawali kandesartan w dawce 0,5 lub 1 mg/kg wagi zwierzęcia. Zaciśnięcie tętnicy środkowej mózgu powodowało wzrost ciśnienia tętniczego, które u zwierząt leczonych kandesartanem w okresie reperfuzji spadało do wartości wyjściowych. U szczurów, które nie otrzymywały kandesartanu naciśnienie tętnicze utrzymywało się zarówno w okresie zamknięcia tętnicy, jak i w okresie reperfuzji. Terapia kandesartanem zmniejszała uszkodzenia mózgu wywołane stresem oksydacyjnym i niedokrwieniem, a wielkość zawału mózgu była istotnie mniejsza niż u zwierząt bez terapii kandesartanem. Kandesartan zwiększał również aktywność mRNA syntetazy tlenu azotu w tętnicy środkowej mózgu. Naciśnienie tętnicze i cukrzyca są niezależnymi czynnikami wzrostu przepuszczalności bariery krew-mózg. Wykazano, że kandesartan zmniejsza niekorzystną, zwiększoną przepuszczalność tej bariery [30].

Dotychczasowe badania oceniające wpływ sartanów na syntezę i odkładanie się beta-amyloidu w tkance mózgowej są rozbieżne. Wang BR i wsp. w badaniach *in vitro* badali sekrecję amyloidu- β pod wpływem antagonistów lub blokerów receptorów AT_1 angiotensyny II. Podawanie antagonisty receptora AT_1 losartanu nie miało żadnego wpływu na sekrecję badanego związku [31]. Odmienne wyniki otrzymał Danielyan i wsp. [32]. U transgenicznym myszy APP/PS1 (model zwierzęcy choroby Alzheimerera) losartan spowodował kilkukrotne zmniejszenie liczby płytek amyloidu beta. Podobne wyniki dotyczące walsartanu w badaniu *in vitro* otrzymali Wang i wsp. [33]. Z badanych leków hipotensyjnych jedynie walsartan zmniejszał tworzenie dużych molekuł beta-amyloidu. Autorzy pracy podkreślają, że opisane korzystne działanie walsartanu ma miejsce także wówczas, kiedy ten lek jest podawany w dawce dwukrotnie mniejszej niż stosowany w leczeniu naciśnienia tętniczego u ludzi. Badania na transgenicznym myszach (APP23) przeprowadzili także badacze japońscy. Mała dawka olmesartanu, w przeciwieństwie do innych leków hipotensyjnych (hydrałazy i nifedipiny), zapobiegała rozwijającemu się u tych myszy deficytowi neurologicznemu [34].

Ostatnio w piśmiennictwie podnosi się istotną rolę receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksydomów (PPARS) w tkance mózgowej. Aktywacja tych receptorów zmniejsza stan zapalny i zaburzenia neurologiczne oraz hamuje odkładanie beta-amyloidu u zwierząt doświadczalnych ze stwardnieniem rozsianym lub chorobą Alzheimerera [35]. Inna grupa badaczy japońskich prowadziła podobne badania na modelu mysim ddY, wywołując uszkodzenie OUN, wstrzykując związek Abeta 1-40 [36]. Upřednie podawanie telmisartanu rozpuszczonego w wodzie do picia zapobiegało zaburzeniom neurologicznym. Myszy, które nie otrzymywały telmisartanu, nie potrafiły znaleźć drogi w testowym labiryncie, myszy, którym podawano ten sartan, pomyślnie wykonywały test. Jednoczesne podawanie wraz z telmisartanem antagonisty receptora PPAR-gamma znosiło korzystne działanie telmisartanu. Na szczególne znaczenie telmisartanu w zapobieganiu ryzyka otępienia wskazuje także praca Iwanami i wsp. [37]. Autorzy ci zaciskali środkową tętnicę mózgu u doświadczalnych myszy. Jedna podgrupa zwierząt przed zaciśnięciem środkowej tętnicy mózgu otrzymywała telmisartan, druga podgrupa telmisartan wraz z lekiem blokującym PPAR-gamma, trzecia podgrupa zwierząt otrzymywała losartan i wreszcie czwarta losartan z blokerem PPAR-gamma. Wyniki porównywano do grupy kontrolnej, która nie otrzymywała żadnego leku. Stosunkowo małe dawki telmisartanu i losartanu nie wpływały na wartości ciśnienia tętniczego ani na stężenie glukozy we krwi badanych zwierząt. Ognisko niedokrwienia mózgu wywołane zaciśnięciem tętnicy było znacznie mniejsze w podgrupach zwierząt otrzymujących telmisartan lub losartan niż w podgrupie kontrolnej lub leczonej telmisartanem i antagonistą PPAR-gamma (GW9662). Ten ostatni związek nie miał wpływu na wielkość niedokrwienia u zwierząt leczonych losartanem. Tylko telmisartan (w przeciwieństwie do losartanu) spowodował wzrost przepływu mózgowego krwi. Zarówno losartan, jak i telmisartan spowodowały zmniejszenie produkcji wolnych rodników w OUN badanych zwierząt. Synteza cytokin TNF-alfa i MCP-1 wzrastała w niedokrwionej części OUN. Terapia telmisartanem (ale nie losartanem) hamowała wzrost syntezy czynników zapalnych, zaś podanie GW9662 niwelowało korzystny wpływ tego leku. Wyżej opisane badanie eksperymentalne dowodzi, że sartany wywierają leczniczy wpływ na funkcję OUN w warunkach niedokrwienia z tym, że najbardziej dobroczynny wpływ wywiera telmisartan [37]. W innych badaniach doświadczalnych Tota i wsp. wstrzykiwali streptozoocynę, która powodowała wzrost stężenia esterazy acetylocholin, uszkadzając OUN [38, 39].

Codzienna podaż kandesartanu po wstrzyknięciu streptozoocyny zapobiegała rozwojowi stresu oksydacyjnego w tkance mózgowej i poprawiała pamięć przestrzenną badanych myszy. W jeszcze innej pracy uszkodzono zdolności poznawcze myszy, przeprowadzając naświetlanie rentgenowskie OUN. Terapia blokerem receptora AT₁ podawanym przed, w czasie i przez 5 tygodni po naświetlaniu istotnie zmniejszała upośledzenie zdolności poznawczych badanych zwierząt [40].

Chorzy z nadciśnieniem tętniczym, podobnie jak chorzy z upośledzeniem zdolności poznawczych, charakteryzują się zmniejszoną perfuzją naczyniową OUN. W kilku badaniach wykazano, że sartany normalizują perfuzję OUN [41, 42]. Między innymi Nagata i wsp. oceniali mózgowy przepływ krwi (CBF, *cerebral brain flow*) za pomocą komputerowej tomografii pojedynczego fotonu (SPECT) u chorych z nadciśnieniem tętniczym w wieku 65 lat i więcej [43]. Wykazali oni zmniejszoną perfuzję mózgu o około 15% w stosunku do osób zdrowych. Zmniejszona perfuzja dotyczyła wszystkich regionów mózgu, z wyjątkiem podwzgórza i mózdzku. Po 24-tygodniowej terapii olmesartanem w dawce 20 do 40 mg/dobę ponowne badanie SPECT wykazało normalizację przepływu krwi głównie w przedniej, bocznych i skroniowych częściach mózgu. Te wstępne wyniki badań zostały w całej rozciągłości potwierdzone przez dużą próbę kliniczną *The Secondary Manifestations of ARterial disease-Magnetic Resonance* (SMART-MR study) obejmującą 575 chorych z nadciśnieniem tętniczym. Mózgowy przepływ krwi mierzono za pomocą angiografii w rezonansie magnetycznym. Po 4 latach ponowiono badanie i wykazano 3% spadek perfuzji tkanki mózgowej. U chorych ze źle kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym spadek mózgowego przepływu krwi był znamienne większy. Stosowanie leków hipotensyjnych nie hamowało spadku perfuzji mózgowej z wyjątkiem terapii sartanami, które utrzymywały mózgowy przepływ krwi na niezmiennym poziomie [44]. Autorzy tej pracy uważają, że stopniowe zmniejszenie perfuzji krwi w tkance mózgowej u chorych z nadciśnieniem tętniczym jest ważną przyczyną rozwoju otępienia. Zastosowanie sartanów może istotnie zmniejszyć ryzyko upośledzenia zdolności poznawczych u chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Dotychczas opublikowano dwie prace epidemiologiczne, które oceniały wpływ sartanów na ryzyko wystąpienia upośledzenia zdolności poznawczych. W 2008 r. międzynarodowa grupa badaczy opublikowała pracę oceniającą wpływ 6-miesięcznego stosowania eprosartanu w dawce 600 mg/dobę u 25 745 chorych z nadciśnieniem tętniczym na zahamowanie

upośledzenia zdolności poznawczych wywołanych tym schorzeniem [45]. U połowy leczonych chorych konieczne było dołączenie jednego lub dwóch innych leków hipotensyjnych, aby znormalizować wartości ciśnienia. Wskaźnik *Mini-Mental State Examination* (MMSE) wyjściowo wynosił 27,1 i po 6 miesiącach wzrósł do wartości 27,9. U chorych, u których wartości ciśnienia skurczowego obniżyły się najbardziej w wyniku podania eprosartanu, obserwowano najkorzystniejszy wpływ na wartości wskaźnika MMSE. Autorzy tej pracy tłumaczą pozytywny efekt terapii unikalnymi własnościami badanego sartanu. W 2010 r. Li i wsp. opublikowali pracę epidemiologiczną obejmującą 819 491 amerykańskich weteranów ze schorzeniami sercowo-naczyniowymi obserwowanych prospektywnie od 2002 do 2006 r. [46]. W ciągu tych 5 lat choroba Alzheimera wystąpiła u 12 879, a otępienie u 45 724 osób. Porównywano częstość wystąpienia oraz progresję tych schorzeń w trzech grupach: w grupie chorych otrzymujących sartan, w grupie chorych otrzymujących inhibitor konwertazy angiotensyny (najczęściej lizynopril) oraz w grupie chorych o podobnych schorzeniach kardiologicznych leczonych beta-adrenolitykami lub antagonistami wapnia. Ryzyko wystąpienia choroby Alzheimera w grupie osób leczonych sartanem było o 19% mniejsze ($p < 0,016$), niż w grupie osób leczonych inhibitorem konwertazy angiotensyny. Prawie identyczną redukcję pojawienia się otępienia pochodzenia naczyniowego notowano wśród leczonych sartanem, w stosunku do leczonych lizynoprilem. Nieznacznie mniejszą (16%), lecz także istotnie statystyczną, redukcję wystąpienia zarówno choroby Alzheimera, jak i otępienia pochodzenia naczyniowego obserwowano w grupie leczonej sartanem, w stosunku do grupy leczonej antagonistą wapnia lub beta-adrenolitykiem. Postęp choroby Alzheimera (lub otępienie pochodzenia naczyniowego) mierzono takim pogorszeniem stanu chorego, który zmuszał do umieszczenia go w domu opieki lub powodował zgon. I ponownie stosowanie sartanów spowodowało istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka konieczności hospitalizacji o prawie 50%, a zgonu o 17%. Równoczesne stosowanie sartanów i inhibitorów konwertazy angiotensyny okazało się najbardziej korzystne, zmniejszało ono badane współczynniki o 67% (konieczność umieszczenia w domu opieki) i o 46% (zgonu) [29]. Prospektywne, otwarte badanie dotyczące wpływu losartanu podawanego łącznie z hydrochlorotiazylem na zahamowanie upośledzenia zdolności poznawczych przeprowadzili badacze niemieccy [47]. Objęli oni roczną obserwacją 6200 chorych z nadciśnieniem tętniczym i wysokim ryzykiem udaru mózgu. U połowy chorych w celu normalizacji wartości ciśnienia tętni-

czego konieczne okazało się dołączenie innych leków hipotensyjnych. Po zakończeniu badania autorzy ci obserwowali prawie 5% wzrost liczby chorych bez upośledzenia funkcji poznawczych, u 2% ustąpiły łagodne zaburzenia tych funkcji, wreszcie stwierdzono o ponad 2% mniej chorych z ciężkim upośledzeniem funkcji poznawczych [30]. Kilka mniejszych badań również popiera hipotezę, że obniżenie ciśnienia krwi ma korzystne konsekwencje dla funkcji poznawczej. W jednym z nich 69 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym leczono losartanem 50 mg albo hydrochlorotiazidem 25 mg przez 26 miesięcy [48]. Funkcje poznawcze mierzone były między innymi za pomocą testu MMSE. W grupie losartanu wynik MMSE poprawił się z 23 ± 3 do 27 ± 3 ($p < 0,001$), co było szczególnie wyraźne po 60. rż., podczas gdy żadna znacząca zmiana nie nastąpiła w grupie osób przyjmujących hydrochlorotiazyd. Przeprowadzono także badanie oparte na grupie 120 osób w wieku 75–89 lat z nadciśnieniem tętniczym, porównujące wpływ na funkcje poznawcze atenololu i losartanu [49]. Po 4-tygodniowym okresie niepobierania leków pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej 50 mg atenololu lub 50 mg losartanu przez 24 tygodnie. Na koniec okresu placebo i każdego aktywnego okresu leczenia mierzono ciśnienie i oceniano funkcje poznawcze za pomocą trzech różnych testów (testy pamięci i fluencji słownej). Oba leki były równie skuteczne w obniżaniu skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi. Leczenie atenololem nie wywoływało żadnych istotnych zmian w badaniu oceny funkcji poznawczych, zaś podczas stosowania losartanu znacznie wzrosły wyniki testów poznawczych (+2,2). Dane te sugerują, że w podeszłym wieku u chorych na nadciśnienie tętnicze, blokada receptora AT_1 przez losartan może poprawić funkcje poznawcze, w szczególności pamięć bezpośrednią i odroczoną. Dwa lata temu badacze angielscy opublikowali wyniki 11-letniej obserwacji chorych z nadciśnieniem tętniczym [50]. Ci chorzy, którzy rzadziej byli leczeni sartanami lub inhibitorami konwertazy angiotensyny, częściej rozwijali objawy otępienia pochodzenia naczyniowego lub spowodowanego chorobą Alzheimera, niż chorzy leczeni innymi lekami hipotensyjnymi. Po uwzględnieniu wielu czynników zakłócających ryzyko zachorowania leczonych sartanami dla prawie 9000 chorych z otępieniem było ono o 53% mniejsze, a dla leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny o 24% mniejsze. Autorzy stwierdzili również odwrotną zależność pomiędzy dawkami tych leków a prawdopodobieństwem zachorowania. Korzystny wpływ inhibitorów konwertazy angiotensyny zanikał po około półrocznej obserwacji, natomiast prewencyjny wpływ sartanów utrzymywał się [50].

Cytowana już metaanaliza Marpillat i wsp. porównywała również prewencyjne działanie różnych klas leków hipotensyjnych na rozwój otępienia związanego z nadciśnieniem tętniczym [19]. Najbardziej efektywną klasą leków okazała się grupa sartanów. Leki te w porównaniu z beta-adrenolitykami są o 37% bardziej skuteczne w zapobieganiu upośledzeniu funkcji umysłowych ($p = 0,01$), w porównaniu do diuretyków o 46% ($p = 0,04$) i aż o 53% w porównaniu do inhibitorów konwertazy angiotensyny ($p = 0,04$). Porównanie sartanów do antagonistów wapnia wypadło również na korzyść sartanów, lecz różnica ta okazała się nieznamienista statystycznie. W metaanalizie tej jedynie sartany istotnie statystycznie zapobiegały pogorszeniu funkcji umysłowych w porównaniu do placebo, inne leki hipotensyjne łącznie z antagonistami wapnia wykazywały nieznamienisty wpływ prewencyjny. Z uwagi na fakt, że wszystkie leki obniżały ciśnienie tętnicze, autorzy cytowanej pracy sugerują, że korzystny wpływ sartanów nie zależy od ich wpływu na wartości ciśnienia tętniczego, lecz od unikalnych cech antagonistów receptorów AT_1 . Prewencja upośledzenia zdolności poznawczych dotyczyła funkcji wykonawczych, pamięci, zaburzeń uwagi, szybkości reakcji, nie wpływała natomiast na sprawność posługiwania się mową. W odróżnieniu od badania PROGRESS, w którym z powodzeniem stosowano inhibitory konwertazy angiotensyny do metaanalizy Marpillat i wsp. włączono jedynie te badania, które dotyczyły chorych z nadciśnieniem tętniczym bez powikłań sercowo-naczyniowych. Obecność udarów mózgu (w badaniu PROGRESS) zdaniem cytowanej metaanalizy prowadzi do upośledzenia zdolności poznawczych na drodze innych mechanizmów patogenetycznych, które prawdopodobnie wymagają innego podejścia terapeutycznego. Z podobnych względów do omawianej metaanalizy autorzy nie włączyli dużych badań ONTARGET i TRANSCEND, gdyż w tych próbach klinicznych także uczestniczyli chorzy z licznymi powikłaniami sercowo-naczyniowymi.

Powyższy przegląd piśmiennictwa sugeruje korzystny wpływ sartanów na prewencję upośledzenia funkcji poznawczych wywołanych nadciśnieniem tętniczym. Dotychczas bardziej przekonujące są liczne już prace eksperymentalne na zwierzętach, stosunkowo mało jest natomiast doniesień klinicznych. Ponadto niektóre z tych badań klinicznych nie były wykonywane zgodnie z protokołem badania (w badaniu SCOPE chorzy w grupie placebo otrzymywali sartan) lub obejmowały chorych nie tylko z nadciśnieniem tętniczym, lecz także z jego powikłaniami. Niemniej opublikowane już prace (choć

nie wszystkie) przemawiają za słuszością hipotezy Fourniera, sugerującej istotną rolę receptorów AT₂ i AT₄ w OUN pobudzanych przez działanie sartanów w zmniejszaniu ryzyka rozwoju upośledzenia zdolności poznawczych.

Upośledzenie zdolności poznawczych prowadzące do otępienia stanowi wielkie wyzwanie dla medycyny XXI wieku. Zapobieganie temu schorzeniu jest dotychczas mało skuteczne. Terapia sartanami budzi duże nadzieje, które muszą być jednak sprawdzone w randomizowanym, poprawnie wykonanym badaniu klinicznym.

Streszczenie

Długotrwałe, a zwłaszcza źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze prowadzi do upośledzenia zdolności poznawczych. Wyniki dotychczasowych metaanaliz dotyczących wpływu terapii lekami hipotensyjnymi na zahamowanie upośledzenia zdolności poznawczych są rozbieżne. W niektórych z nich obserwowano niewielkie, lecz istotne, zmniejszenie ryzyka rozwoju otępienia, inne metaanalizy nie potwierdziły korzystnego efektu tych leków. W 2004 r. Fournier wysunął hipotezę, że tylko niektóre leki hipotensyjne mają własności zahamowania rozwoju upośledzenia zdolności poznawczych u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Należą do nich między innymi antagonisty wapnia, a zwłaszcza sartany, które działają przez receptory AT₂ i AT₄ zlokalizowane w tkance mózgowej. W pracy przytoczono wiele badań eksperymentalnych na zwierzętach i badań *in vitro*, które pośrednio potwierdzają istotny, korzystny wpływ sartanów na zmniejszenie ryzyka rozwoju otępienia u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Leki te wywołują poprawę przepływu mózgowego, zmniejszonego u chorych z upośledzeniem zdolności poznawczych, działają przeciwzapalnie i zmniejszają stres oksydacyjny w tkance mózgowej, a być może również hamują odkładanie się beta-amyloidu w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Badania kliniczne dotyczące tego zagadnienia są ciągle nieliczne. Niemniej zarówno obserwacje epidemiologiczne, jak i stosunkowo niewielkie prace obserwacyjne wskazują na korzyści wynikające ze stosowania sartanów w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia otępienia u chorych z nadciśnieniem tętniczym. W tym roku ukazała się metaanaliza Marpillat i wsp., która wykazała, że u chorych z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym jedynie sartany (i to aż o 40%) zmniejszają ryzyko rozwoju upośledzenia zdolności poznawczych.

Dotychczasowe obserwacje potwierdzają więc oryginalną hipotezę Fourniera i obecnie terapia sartanami budzi duże nadzieje na skuteczniejsze zapobieganie otępieniu u chorych z nadciśnieniem tętniczym.

słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, sartany, upośledzenie zdolności poznawczych, receptory AT₂ i AT₄

Nadciśnienie Tętnicze 2013, tom 17, nr 3, strony: 203–211

Piśmiennictwo

- Głuszek J. Zmiany otępienne w przebiegu nadciśnienia tętniczego i cukrzycy. *Postępy Nauk Medycznych* 2009; 1: 11–16.
- Luck T., Luppia M., Briel S., Riedel-Heller S.G. Incidence of mild cognitive impairment: a systematic review. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2010; 29: 164–175.
- Sharp S.I., Aarsland D., Day S., Sønnesyn H., Alzheimer's Society Vascular Dementia Systematic Review Group, Ballard C. Hypertension is a potential risk factor for vascular dementia: systematic review. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2011; 26: 661–669.
- Hannesdottir K., Nitkunan A., Charlton R.A., Barrick T.R., MacGregor G.A., Markus H.S. Cognitive impairment and white matter damage in hypertension: a pilot study. *Acta Neurol. Scand.* 2009; 119: 261–268.
- Lyngdoh T., Viswanathan B., Kobrosly R. i wsp. Blood pressure and cognitive function: a prospective analysis among adolescents in Seychelles. *J. Hypertens.* 2013; 31: 1175–1182.
- Guo H., Tabara Y., Iqbal M. i wsp. Abnormal nocturnal blood pressure profile is associated with mild cognitive impairment in the elderly: the J-SHIP study. *Hypertens. Res.* 2010; 33: 32–36.
- Di Bari M., Pahor M., Franse L.V. i wsp. 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: 72–78.
- Tzourio C., Anderson C., Chapman N. i wsp. 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; 163: 1069–1075.
- Forette F., Seux M.L., Staessen J.A. i wsp. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352: 1347–1351.
- Forette F., Seux M.L., Staessen J.A. i wsp. 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; 162: 2046–2052.
- Skoog I., Lithell H., Hansson L. Effect of baseline cognitive function and antihypertensive treatment on cognitive and cardiovascular outcomes: Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *Am. J. Hypertens.* 2005; 18: 1052–1059.
- Anderson C., Teo K., Gao P. i wsp. ONTARGET and TRANSCEND Investigators. Renin-angiotensin system blockade and cognitive function in patients at high risk of cardiovascular disease: analysis of data from the ONTARGET and TRANSCEND studies. *Lancet Neurol.* 2011; 10: 43–53.
- Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. i wsp. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1887–1898.

14. Feigin V, Ratnasabapathy Y, Anderson C. Does blood pressure lowering treatment prevent dementia or cognitive decline in patients with cardiovascular and cerebrovascular disease? *J. Neurol. Sci.* 2005; 229–230: 151–155.
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 Syst. Rev.* 2006; 2: CD004034.
16. Birkenhäger W.H., Staessen J.A. Progress in cardiovascular diseases: cognitive function in essential hypertension. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2006; 49: 1–10.
17. Birns J, Morris R, Donaldson N, Kalra L. The effects of blood pressure reduction on cognitive function: a review of effects based on pooled data from clinical trials. *J. Hypertens.* 2006; 24: 1907–1914.
18. Peters R, Beckett N, Forette F. i wsp. HYVET investigators. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 683–689.
19. Levi Marpillat N, Macquin-Mavier I, Tropeano A.I., Bachoud-Levi A.C., Maison P. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J. Hypertens.* 2013; 31: 1073–1082.
20. Fournier A, Messerli F.H., Achard J.M., Fernandez L. Cerebroprotection mediated by angiotensin II: a hypothesis supported by recent randomized clinical trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 1343–1347.
21. Oprisiu-Fournier R, Faure S, Mazouz H. i wsp. Angiotensin AT1-receptor blockers and cerebrovascular protection: do they actually have a cutting edge over angiotensin-converting enzyme inhibitors? *Expert. Rev. Neurother.* 2009; 9: 1289–1305.
22. Fournier A, Oprisiu-Fournier R, Serot J.M. i wsp. Prevention of dementia by antihypertensive drugs: how AT1-receptor-blockers and dihydropyridines better prevent dementia in hypertensive patients than thiazides and ACE-inhibitors. *Expert. Rev. Neurother.* 2009; 9: 1413–1431.
23. Wright J.W., Harding J.W. The brain RAS and Alzheimer's disease. *Exp. Neurol.* 2010; 223: 326–333.
24. Chai S.Y., Fernando R., Peck G. i wsp. The angiotensin IV/AT4 receptor. *Cell. Mol. Life Sci.* 2004; 61: 2728–2737.
25. Pederson E.S., Harding J.W., Wright J.W. Attenuation of scopolamine-induced spatial learning impairments by an angiotensin IV analog. *Regul. Pept.* 1998; 74: 97–103.
26. Bernier S.G., Bellemare J.M., Escher E., Guillemette G. Characterization of AT4 receptor from bovine aortic endothelium with photosensitive analogues of angiotensin IV. *Biochemistry.* 1998; 37: 4280–4287.
27. Ozacmak V.H., Sayan H., Cetin A., Akyildiz-Igdem A. AT1 receptor blocker candesartan-induced attenuation of brain injury of rats subjected to chronic cerebral hypoperfusion. *Neurochem Res.* 2007; 32: 1314–1321.
28. Faure S., Bureau A., Oudart N., Javellaud J., Fournier A., Achard J.M. Protective effect of candesartan in experimental ischemic stroke in the rat mediated by AT2 and AT4 receptors. *J. Hypertens.* 2008; 26: 2008–2015.
29. Liu H., Kitazato K.T., Uno M. i wsp. Protective mechanisms of the angiotensin II type 1 receptor blocker candesartan against cerebral ischemia: in-vivo and in-vitro studies. *J. Hypertens.* 2008; 26: 1435–1445.
30. Awad A.S. Role of AT1 receptors in permeability of the blood-brain barrier in diabetic hypertensive rats. *Vascul. Pharmacol.* 2006; 45: 141–147.
31. Wang B.R., Shi J.Q., Zhang Y.D., Zhu D.L., Shi J.P. Angiotensin II does not directly affect A β secretion or β -/ γ -secretase activity via activation of angiotensin II type 1 receptor. *Neurosci. Lett.* 2011; 500: 103–107.
32. Danielyan L., Klein R., Hanson L.R. i wsp. Protective effects of intranasal losartan in the APP/PS1 transgenic mouse model of Alzheimer disease. *Rejuvenation Res.* 2010; 13: 195–201.
33. Wang J., Ho L., Chen L. i wsp. Valsartan lowers brain beta-amyloid protein levels and improves spatial learning in a mouse model of Alzheimer disease. *J. Clin. Invest.* 2007; 117: 3393–3402.
34. Takeda S., Sato N., Takeuchi D. i wsp. Angiotensin receptor blocker prevented beta-amyloid-induced cognitive impairment associated with recovery of neurovascular coupling. *Hypertension.* 2009; 54: 1345–1352.
35. Heneka M.T., Landreth G.E. PPARs in the brain. *Biochim. Biophys. Acta.* 2007; 1771: 1031–1045.
36. Tsukuda K., Mogi M., Iwanami J. i wsp. Cognitive deficit in amyloid-beta-injected mice was improved by pretreatment with a low dose of telmisartan partly because of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation. *Hypertension.* 2009; 54: 782–787.
37. Iwanami J., Mogi M., Tsukuda K. i wsp. Low dose of telmisartan prevents ischemic brain damage with peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation in diabetic mice. *J. Hypertens.* 2010; 28: 1730–1737.
38. Tota S., Kamat P.K., Awasthi H. i wsp. Candesartan improves memory decline in mice: involvement of AT1 receptors in memory deficit induced by intracerebral streptozotocin. *Behav. Brain. Res.* 2009; 199: 235–240.
39. Tota S., Goel R., Pachauri S.D. i wsp. Effect of angiotensin II on spatial memory, cerebral blood flow, cholinergic neurotransmission, and brain derived neurotrophic factor in rats. *Psychopharmacology (Berl.)* 2013; 226: 357–369.
40. Robbins M.E., Payne V., Tommasi E. i wsp. The AT1 receptor antagonist, L-158,809, prevents or ameliorates fractionated whole-brain irradiation-induced cognitive impairment. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009; 73: 499–505.
41. Kumai Y., Ooboshi H., Ago T. i wsp. Protective effects of angiotensin II type 1 receptor blocker on cerebral circulation independent of blood pressure. *Exp. Neurol.* 2008; 210: 441–448.
42. Inaba S., Iwai M., Tomono Y. i wsp. Exaggeration of focal cerebral ischemia in transgenic mice carrying human renin and human angiotensinogen genes. *Stroke* 2009; 40: 597–603.
43. Nagata R., Kawabe K., Ikeda K. Olmesartan, an angiotensin II receptor blocker, restores cerebral hypoperfusion in elderly patients with hypertension. *J. Stroke. Cerebrovasc. Dis.* 2010; 19: 236–240.
44. Muller M., van der Graaf Y., Visseren F.L., Mali W.P., Geerlings M.I.; SMART Study Group. Hypertension and longitudinal changes in cerebral blood flow: the SMART-MR study. *Ann. Neurol.* 2012; 71: 825–833.
45. Hanon O., Berrou J.P., Negre-Pages L. i wsp. Effects of hypertension therapy based on eprosartan on systolic arterial blood pressure and cognitive function: primary results of the Observational Study on Cognitive function And Systolic Blood Pressure Reduction open-label study. *J. Hypertens.* 2008; 26: 1642–1650.

46. Li N.C., Lee A., Whitmer R.A. i wsp. Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia in a predominantly male population: prospective cohort analysis. *BMJ* 2010; 340: b5465.
47. Schrader J., Lüders S., Diener H.C. i wsp. Effects of long-term antihypertensive therapy with losartan on blood pressure and cognitive function in patients with essential hypertension and other cerebrovascular risk factors (AWARE observational study). *Med. Klin.* 2008; 103: 491–499.
48. Tedesco M.A., Ratti G., Mennella S. i wsp. Comparison of losartan and hydrochlorothiazide on cognitive function and quality of life in hypertensive patients. *Am. J. Hypertens.* 1999; 12: 1130–1134.
49. Fogari R., Mugellini A., Zoppi A. i wsp. Influence of losartan and atenolol on memory function in very elderly hypertensive patients. *J. Hum. Hypertens.* 2003; 17: 781–785.
50. Davies N.M., Kehoe P.G., Ben-Shlomo Y., Martin R.M. Associations of anti-hypertensive treatments with Alzheimer's disease, vascular dementia, and other dementias. *J. Alzheimers. Dis.* 2011; 26: 699–708.