Czy terapia nadciśnienia tętniczego może zmniejszyć ryzyko zaburzeń funkcji poznawczych i otępienia?

Can hypertensive therapy reduce the risk of cognitive impairment and dementia?

Krystyna Widecka

Klinika Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

Streszczenie

Nadciśnienie tętnicze jest istotnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego. Skuteczność leczenia hipotensyjnego ciągle jednak pozostaje niewystarczająca. Terapia skojarzona nadciśnienia tętniczego co najmniej dwoma lekami umożliwia osiągnięcie docelowych wartości ciśnienia. Połączenie peryndoprylu z amlodypiną to dobrze przebadana kombinacja leków, w odniesieniu do której wykazano redukcję śmiertelności całkowitej, incydentów sercowo-naczyniowych oraz udarów mózgu. W artykule przedstawiono analizę badań molekularnych i klinicznych wyjaśniających związek między układem renina-angiotensyna, nadciśnieniem tętniczym i otępieniem oraz czy leczenie inhibitorem ACE (peryndoprylem) i CCB (amlodypiną) ma pewien wpływ na postępowanie w tych chorobach.

słowa kluczowe: peryndopryl/amlodypina, nadciśnienie samoistne, kardioprotekcja, otępienie, choroba Alzheimera

Arterial Hypertens. 2017, vol. 21, no. 2, pages: 61–68

DOI: 10.5603/AH.2017.0008

Abstract

Hypertension is an important risk factor for cardiovascular diseases and dementia. The efficacy of antihypertensive therapy, however, is still insufficient. Combination therapy of hypertension at least two drugs achieves the target blood pressure. The combination of perindopril and amlodipine is extensively studied well the combination of drugs, for which demonstrated a reduction in total mortality and cardiovascular events and stroke.

The review explores molecular and clinical studies that might help explain the relation between the renin-angiotensin system, hypertension, and dementia and whether treatment with ACE inhibitor (perindopril) and CCB (amlodipine) have a part to play in the management of the disease.

key words: perindopril/amlodypina, essential hypertension, cardioprotection, dementia, Alzheimer's disease

Arterial Hypertens. 2017, vol. 21, no. 2, pages: 61–68

DOI: 10.5603/AH.2017.0008

Address for correspondence: prof. dr hab. n. med. Krystyna Widecka
Klinika Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny
ul. Unii Lubelskiej 1, 71–252 Szczecin
tel.: 91 425 35 50; Faks: 91 425 35 52, e-mail: widecka@o2.pl

Wprowadzenie

Nadciśnienie tętnicze stanowi duży problem epidemiologiczny i ekonomiczny w Polsce. Obecnie szacuje się, że na nadciśnienie tętnicze choruje 10,5 mln Polaków (w tym 9,5 mln w wieku 18–79 lat i około mln powyżej 80. rż.), co stanowi poważny problem epidemiologiczny i ekonomiczny [1, 2]. Od kilku dekad w zaleceniach europejskich i polskich towarzystw naukowych określa się zasady optymalnej terapii nadciśnienia tętniczego, a ponadto stale zwiększa się dostępność preparatów hipotensyjnych [3, 4]. Mimo to skuteczność leczenia hipotensyjnego w Polsce jest nadal niezadowalająca [1]. Dla jej poprawy i osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego u większości chorych konieczne jest stosowanie leczenia skojarzonego z preferencją preparatów złożonych [3, 4].

Umieralność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce należy do najwyższych w Europie. W 2013 roku incydenty sercowo-naczyniowe stanowiły 46% wszystkich zgonów i były wiodącą przyczyną zgonów przedwczesnych (26,9% zgonów wśród osób przed 65. rż.) [5]. Trzecią przyczyną pod względem częstości zgonów, po chorobach serca i nowotworach, jest udar mózgu. Jest to także najczęstsza przyczyna rozwoju zaburzeń czynności poznawczych i otępienia o etiologii naczyniowej (VD, *vascular dementia*) [6]. Od dawna wiadomo, że najważniejszym czynnikiem ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych oraz mózgowych jest nadciśnienie tętnicze. Aktualnie uważa się, że długotrwałe nadciśnienie tętnicze prowadzi do zmian w mikrokrążeniu mózgowym i przyczynia się do rozwoju zaburzeń czynności poznawczych i demencji [7]. Wobec powyższego skuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego z uwzględnieniem leków hipotensyjnych zapewniających kardioprotekcję i neuroprotekcję jest bardzo istotne w planowaniu polityki zdrowotnej.

Skuteczność hipotensyjna leku złożonego peryndopryl/amlodypina

Wiedza z zakresu farmakologii i wyniki badań klinicznych nad mechanizmami regulacji ciśnienia tętniczego oraz jego odmienności w zależności od wieku, rasy, czynników demograficznych doprowadziły do wypracowania zasad racjonalnego łączenia różnych klas leków hipotensyjnych w miejsce ich przypadkowego stosowania w politerapii. Dwie główne przesłanki łączenia określonych leków przeciwnadciśnieniowych to: synergizm działania i wzajemne znoszenie działań niepożądanych [3, 4].

Jednym z przykładów działania synergistycznego jest skojarzenie inhibitora konwertazy angiotensyny (ACEI, *angiotensin-converting enzyme inhibitor*) z antagonistą wapnia. Leki z grupy dihydropirydynowych antagonistów wapnia (CCB, *calcium channel blockers*) powodują rozkurcz naczyń tętniczych, co aktywuje układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) i układ współczulny, w konsekwencji prowadząc do skurczu naczyń i tachykardii oraz retencji sodu i wody. Dodanie inhibitora enzymu konwertującego, blokując układ RAA, przeciwdziała tym mechanizmom [3].

Najważniejszym badaniem klinicznym, w którym potwierdzono skuteczność hipotensyjną skojarzenia peryndoprylu i amlodypiny, było badanie *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm* (ASCOT-BPLA) [8]. Było to wielośrodkowe, prospektywne, kontrolowane badanie randomizowane obejmujące 19 257 pacjentów w wieku 40–79 lat, chorych na nadciśnienie tętnicze, u których występowały co najmniej trzy inne czynniki ryzyka rozwoju choroby niedokrwiennej serca. Jednej grupie przydzielono amlodypinę w dawce 5–10 mg i dodatkowo w razie potrzeby peryndopryl w dawce 4–8 mg, a drugiej grupie atenolol w dawce 50–100 mg i dodatkowo w razie potrzeby diuretyk tiazydowy (bendroflumetiazyd) w dawce 1,25–2,5 mg.

Podstawowym celem badania było porównanie wpływu dwóch schematów leczenia na łączne występowanie zawałów serca niezakończonych zgonem (w tym tak zwane zawały nieme) oraz zgonów z powodu choroby niedokrwiennej serca (CHD, *coronary heart disease*). Drugorzędowe punkty końcowe to: umieralność ogólna, całkowita liczba udarów mózgu, wszystkie zdarzenia wieńcowe, wszystkie zdarzenia i procedury sercowo-naczyniowe, niewydolność serca. Za trzeciorzędowe punkty końcowe przyjęto: nieme zawały serca, epizody niestabilnej dusznicy bolesnej, miażdżycę tętnic obwodowych, zagrażające życiu zaburzenia rytmu serca, rozwój cukrzycy, rozwój niewydolności nerek. Należy podkreślić, że większość pacjentów przyjmowała terapię skojarzoną. W ramieniu amlodypinowym 85% chorych przyjmowało dodatkowo peryndopryl, a w ramieniu atenololowym — 91% chorych przyjmowało lek moczopędny.

Warto zaznaczyć, że średnie wartości ciśnienia były nieco niższe w grupie chorych otrzymujących amlodypinę/perindopryl (średnia różnica 2,7/1,9 mm Hg), a największą różnicę odnotowano po 3 miesiącach leczenia (5,9/2,4 mm Hg). Znacząca różnica dotycząca śmiertelności całkowitej na korzyść grupy leczonej amlodypiną i peryndoprylem spowo-

dowała, że w listopadzie 2004 roku Komisja do spraw Monitorowania Bezpieczeństwa (DSMB) rekomendowała wcześniejsze zakończenie badania ASCOT-BPLA z obawy, że pacjenci otrzymujący atenolol/tiazyd pozostaliby w niekorzystnym położeniu w porównaniu z chorymi z drugiej grupy. Należy podkreślić, że w grupie osób przyjmujących amlodypinę/perindopryl obserwowano również wysoce znamienne zmniejszenie ryzyka: śmiertelności sercowo-naczyniowej (24%), wszystkich incydentów wieńcowych (13%), udarów mózgu (23%), wszystkich incydentów i procedur sercowo-naczyniowych (16%), nowych przypadków cukrzycy (30%). W podsumowaniu badania autorzy podkreślili, że schemat leczenia oparty na amlodypinie/perindoprylu zapewnia lepszą prewencję występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i rzadziej indukuje cukrzycę w porównaniu ze schematem opartym na atenololu/diuretyku, co w praktyce klinicznej pozwoli znacznie obniżyć częstość incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Skuteczność hipotensyjną skojarzenia peryndoprylu i amlodypiny potwierdziły także wyniki badania *Conduit Artery Function Evaluation* (CAFE), będącego rozszerzeniem badania ASCOT [9]. W badaniu tym udowodniono, że zastosowanie amlodypiny i peryndoprylu wiąże się z obniżeniem skurczowego ciśnienia wewnątrzaoortalnego o 4,4 mm Hg i centralnego ciśnienia fali tętna o 3,0 mm Hg, w porównaniu ze schematem, którego podstawę stanowiło podawanie atenololu i diuretyku (przy niewielkich różnicach ciśnienia na tętnicy ramiennej). Autorzy wyjaśniają to niedostatecznym zahamowaniem przez β -blokerów/diuretyk powrotu fali krwi odbitej od arterioli i jej sumowaniem z kolejną falą tętna. W analizie wieloczynnikowej zwracała uwagę korelacja pomiędzy niższym ciśnieniem fali tętna a redukcją liczby incydentów sercowo-naczyniowych. Z pewnością skuteczne i nieco większe obniżenie ciśnienia w grupie osób przyjmujących amlodypinę/perindopryl prawdopodobnie przyczyniło się do korzystnych różnic w częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Poprawę kontroli ciśnienia tętniczego związanego ze stosowaniem leczenia skojarzonego inhibitorem ACE i antagonistą wapnia stwierdzono w badaniu *Strenght Training Ongoing Study* (STRONG). Badaną grupę stanowiło 1250 chorych, którzy przez 60 dni otrzymywali leczenie złożone z peryndoprylu w dawce 4 mg i amlodypiny w dawce 5 mg. Docelowe wartości ciśnienia tętniczego ($< 140/90$ mm Hg) osiągnięto u 68,3% chorych wcześniej nieleczonych i u 68,4% chorych leczonych monoterapią do chwili włączenia do badania [10].

W projekcie o akronimie *Age VAsculaire et risque residuel chez l'hypertendu Traite vu en medicine Generale* (AVANTAGE) ponad 700 francuskich lekarzy rodzinnych włączyło do badania swoich pierwszych 10 chorych ze źle kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, niestosujących się do zaleceń lekarskich lub nietolerujących dotychczasowej terapii hipotensyjnej. W badaniu uczestniczyło 6256 pacjentów, u których po 3 miesiącach leczenia preparatem złożonym peryndopryl/amlodypina odnotowano obniżenie ciśnienia skurczowego średnio o $20,3 \pm 12,4$ mm Hg oraz rozkurczowego o $11,3 \pm 9,6$ mm Hg. Docelowe wartości ciśnienia uzyskano u 62,3% badanych [11].

W badaniu *PERindopril/Amlodipine Reduction of blood pressure Level* (PEARL) oceniono skuteczność preparatu złożonego peryndopryl/amlodypina na podstawie całodobowego automatycznego monitorowania ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*) w grupie chorych z niezadowalającą kontrolą ciśnienia tętniczego. Po 3 miesiącach obserwacji wykazano redukcję średnich wartości ciśnienia w pomiarach ABPM z $146,1/84,3$ mm Hg do $127,6/75,9$ mm Hg. Uzyskane wyniki były niezależne od chorób współistniejących i stosowanej terapii przed badaniem [12].

Skuteczność kardioprotekcyjna

Potwierdzeniem skutecznej ochrony przed wystąpieniem incydentów sercowo-naczyniowych u chorego z umiarkowanym i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym leczonego skojarzeniem peryndoprylu i amlodypiny jest wcześniej opisane badanie ASCOT-BLA [8]. Wyniki innych badań wskazują, że duże korzyści prewencyjne z takiego sposobu leczenia odnoszą także chorzy o bardzo wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym [13].

W analizie *post hoc* badania *EUropean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery* (EUROPA) stwierdzono, że stosowanie połączonej terapii hipotensyjnej peryndoprylu i amlodypiny w porównaniu z amlodypiną wiązało się z 35-procentową redukcją pierwotnego złożonego punktu końcowego badania (zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, nagłe zatrzymanie krążenia) [14]. Najprawdopodobniej w zmniejszaniu częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych ważniejszą rolę należy przypisać wszechstronnemu przeciwmiażdżycowemu działaniu peryndoprylu, którego ważną cechą jest jego zdolność do hamowania tkankowej konwertazy.

Potwierdzeniem pozahipotensyjnego efektu przeciwmiażdżycowego perindoprylu są badania kli-

niczne przeprowadzone u chorych z nadciśnieniem tętniczym. W dużym wieloośrodkowym badaniu Comprior® study dowiedziano, że przewlekłe podawanie tego leku wpływało na wzrost elastyczności i podatności aorty u tych chorych [15]. Ponadto u osób z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą cukrzycą typu 2 inhibitor ACE (perindopryl) w przeciwieństwie do antagonisty receptora angiotensyny II (losartanu) obniżał znamienne stężenie inhibitora aktywatora plazminogenu typu I (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor*) w osoczu [16]. W innym badaniu, przeprowadzonym u chorych z nadciśnieniem pierwotnym, leczonych przewlekłe perindoprylem, stwierdzono bardziej zaznaczony, stymulowany podaniem bradykininy, wzrost uwalniania tkankowego aktywatora plazminogenu w obrębie naczyń wieńcowych w porównaniu z chorymi leczonymi losartanem [17].

Skuteczność w zapobieganiu demencji

Nadciśnienie tętnicze a ryzyko zaburzeń czynności poznawczych i otępienia

Otępienie definiuje się jako zespół objawów wywołanych chorobą mózgu o charakterze przewlekłym. Wiodącym jego objawem jest upośledzenie funkcji poznawczych. Chorzy mają zaburzenia pamięci, tracą umiejętność przyswajania nowych informacji i mają trudności z odtwarzaniem faktów oraz zdarzeń z przeszłości. Najczęstszą postacią otępienia są choroby zwyrodnieniowe mózgu, takie jak: choroba Alzheimera (AD, *Alzheimer's disease*), otępienie z ciałami Ley'ego, otępienie czołowo-skroniowe, choroba Parkinsona i choroba Huntingtona. Ich etiologia ma podłoże genetyczne, naczyniowe lub mieszane [18].

Nadciśnienie tętnicze, prowadząc do patologicznych zmian w mikrokrażeniu mózgowym, jest jednym z podstawowych, modyfikowalnych czynników ryzyka otępienia naczyniopochodnego. U osób z wieloletnim nadciśnieniem tętniczym obserwuje się zmiany zwyrodnieniowe w naczyniach mózgowych, co prowadzi do ich zwężenia i zmniejszenia perfuzji. Hipoperfuzja powoduje niedokrwienie mózgu, niekiedy klinicznie udary lakunarne i uszkodzenie istoty białej zwane leukoarajozą [7]. Wykazano, że nadciśnienie tętnicze u osób w średnim wieku, zwłaszcza jeżeli nie jest skutecznie leczone, wpływa niekorzystnie na funkcje poznawcze i przyczynia się do rozwoju otępienia, a nawet AD w późniejszym okresie życia [19]. W wieloletnim badaniu prospektywnym określanym jako Goeteborg-study, wykazano, że u chorych nieskutecznie leczonym nadciśnieniem tętniczym w wieku 70 lat istotnie częściej rozwijają

się zmiany otępienne, kiedy osiągną 80. rok życia [20]. W piśmiennictwie opublikowano także badania wskazujące na związek pomiędzy nadciśnieniem tętniczym u osób w młodszych grupach wiekowych (20–59 lat) a pogorszeniem się czynności poznawczych w przyszłości [21].

Na szczególną uwagę zasługuje publikacja Elias i wsp. [22]. Autorzy ci przeprowadzili badanie, w którym przez 20 lat obserwowali 529 osób, przypisując je do dwóch grup wiekowych — 18–46 lat i 47–83 lata. Czynności poznawcze oceniano na podstawie analizy skali inteligencji. Wykazano, że zarówno w grupie młodszych, jak i starszych chorych zwiększone wartości ciśnienia skurczowego, rozkurczowego i średniego na początku badania wiązały się z pogorszeniem w skali inteligencji niesłownej.

Znaczenie mózgowego układu renina-angiotensyna w rozwoju otępienia

Zaangażowanie układu renina-angiotensyna (RAS, *renin-angiotensin system*) oraz jego głównego mediatora angiotensyny II (Ang II) w regulację ciśnienia tętniczego oraz gospodarki wodno-elektrolitowej stało się podłożem badań nad rolą RAS w ośrodkowej funkcji układu sercowo-naczyniowego [23]. Na podstawie dotychczasowych badań przyjmuje się, że angiotensyna II poprzez wiązanie swoistych receptorów typu 1 (AT1R) zlokalizowanych w obszarach mózgu regulujących krążenie powoduje wzrost ciśnienia poprzez: modulację aktywności unerwienia współczulnego serca i nerek, zmiany czułości baroreceptorów, zwiększenie wydzielania wazopresyny, zwiększenie uczucia pragnienia [24].

Istnieje wiele dowodów, że angiotensyna II poza pełnieniem roli liganda dla specyficznych receptorów podlega w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) dalszym przemianom prowadzącym do powstania neuropeptydów angiotensyny III i angiotensyny IV. Angiotensyna IV (krótki peptyd angiotensyny), poza zdolnością interakcji z AT1R i AT2R, wykazuje również powinowactwo wiązania do swoistego receptora angiotensyny typu IV, będącego aminopeptydazą IRAP (*insulin-regulated aminopeptidase*) [25]. Aktywność IRAP stwierdzono w regionach mózgu odpowiedzialnych za regulację układu sercowo-naczyniowego, a także w obszarach związanych z czynnościami poznawczymi, co świadczy o zaangażowaniu angiotensyny IV w procesy pamięci i uczenia. Należy podkreślić, że Ang IV wpływa pozytywnie na funkcje poznawcze. Zwiększenie jej stężenia, wywołane podaniem perindoprylu, zapobiega pogorszeniu funkcji poznawczych i demencji [26, 27].

Kolejnym intensywnie badanym aspektem mózgowego układu RAS jest jego rola w rozwoju

demencji. Uważa się, że poprzez zaangażowanie w kontrolę mózgowego przepływu krwi, a także lokalnych procesów oksydacyjnych i przebiegu miejscowej reakcji zapalnej, układ RAS może mieć bardzo istotne znaczenie w rozwoju i przebiegu różnego rodzaju zaburzeń poznawczych [28]. Wykazanie, że różne polimorfizmy genu ACE prowadzą do odmiennej aktywności katalitycznej tego enzymu, wywołało znaczne zainteresowanie potencjalnym zaangażowaniem zmienności genetycznej RAS w etiologii chorób naczyniowych i otępienia, zwłaszcza w przebiegu AD [29]. U pacjentów z AD w badaniach neuropatologicznych wykazano zwiększoną aktywność ACE w neuronach i ścianach naczyń krwionośnych, a poziom jego ekspresji korelował pozytywnie z nasileniem angiopatii amyloidowej [30]. W badaniach immunohistochemicznych kory mózgowej pacjentów z AD wykazano wzmożoną ekspresję AT1R i AT2R, co sugeruje udział klasycznej osi ACE-AngII-AT1R/AT2R w patofizjologii tej choroby [31]. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że podawanie angiotensyny IV lub jej analogów zmniejsza zaburzenia poznawcze. Specyficzny dla angiotensyny IV receptor, będący aminopeptydazą, bierze udział także w metabolizmie wazopresyny i oksytocyny. Aktualnie uważa się, że zahamowanie aktywności katalitycznej tej aminopeptydazy w wyniku jej związania z angiotensyną IV (Ang IV) może zwiększyć dostępność wazopresyny i oksytocyny i na tej drodze korzystnie wpływać na procesy poznawcze [32–34]. Postuluje się także wzajemne specyficzne dla konkretnych regionów mózgu, interakcje Ang IV z różnymi podtypami receptorów dopaminergicznych, co w konsekwencji prowadzi do regulacji specyficznych funkcji poznawczych [35, 36]. Ze względu na potencjalne zastosowanie terapeutyczne trwają obecnie prace nad analogami Ang IV o bardziej jednolitym i wybiórczym, od cząsteczki macierzystej, mechanizmie działania [37].

Rola inhibitorów ACE w prewencji choroby Alzheimera

W badaniach udokumentowano, że u pacjentów z AD enzym konwertujący angiotensynę (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) ulega nadmiernej ekspresji w hipokampie, korze czołowej i w jądrze ogoniastym [31]. Zwiększona aktywność mózgowego ACE, poprzez zwiększenie stężenia angiotensyny II, hamuje uwalnianie acetylocholin. Udowodniono, że stosowanie inhibitorów ACE penetrujących do mózgu, takich jak kaptopryl i peryndopryl, zwiększa stężenie acetylocholin w neuronach, co jest korzystne dla pacjentów z AD i pozwala na skuteczną prewencję demencji pochodzenia naczyniowego w starszym wieku [38–40].

Wpływ inhibitorów ACE na zaburzenia funkcji poznawczych był oceniany w populacjach pacjentów przyjmujących powyższe leki w ramach terapii nadciśnienia tętniczego i innych chorób sercowo-naczyniowych [41, 42]. Wyniki z powyższych badań dowodzą protekcyjnego wpływu stosowanych inhibitorów ACE na czynności poznawcze i ryzyko wystąpienia demencji. Należy podkreślić jednak, że efekt ten potwierdzono tylko dla leków penetrujących do OUN, czyli peryndoprylu i kaptoprylu [41–43]. Yamada i wsp. wykazali, że tylko peryndopryl w odróżnieniu od enalaprylu i imidaprylu zmniejszał zaburzenia funkcji poznawczych w zwierzęcym modelu AD i działanie to było niezależne od efektu hipotensyjnego [33, 34].

Powyższe spostrzeżenia potwierdzono także w badaniach klinicznych, dowodząc, że inhibitory ACE penetrujące do mózgu mogą istotnie zmniejszyć ryzyko zachorowania na AD u starszych chorych z nadciśnieniem tętniczym [6, 43]. Na szczególną uwagę zasługuje badanie Ohru i wsp. [44, 45]. Autorzy ci opublikowali randomizowane, prospektywne badanie obserwacyjne u chorych z AD i nadciśnieniem tętniczym. Kwalifikowano pacjentów w wieku ≥ 65 lat z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym, których randomizowano do 3 grup: A — leczenie peryndoprylem lub kaptoprylem, grupa B — leczenie enalaprylem lub imidaprylem, grupa C — leczenie nifedypiną lub niwadyliną. U wszystkich chorych wyjściowo oraz na końcu badania oceniano stopień otępienia za pomocą skali *Mini-Mental State Examination* (MMSE). Po rocznym leczeniu we wszystkich grupach stwierdzono skuteczną i porównywalną redukcję ciśnienia tętniczego (odpowiednio: grupa A — 132 ± 4 mm Hg, grupa B — 133 ± 2 mm Hg, grupa C — 130 ± 3 mm Hg). Uzyskane średnie wartości MMSE wyjściowo wynosiły podobną liczbę punktów: w grupie A — $19,3 \pm 0,5$, w grupie B — $20,7 \pm 0,4$, w grupie C — $20,5 \pm 0,4$. Po roku leczenia stwierdzono obniżenie MMSE w grupie A — o $0,6 \pm 0,1$ punkta, grupie B — $4,6 \pm 0,4$ punkta, grupie C — $4,9 \pm 0,3$ punkta). Najkorzystniej na zahamowanie procesów otępiennych wpływało stosowanie peryndoprylu. Należy podkreślić, że efekt ten nie był zależny od obniżenia systemowego ciśnienia tętniczego. Tłumaczy się to bezpośrednim działaniem tego penetrującego do OUN inhibitora ACE na hamowanie mózgowego ACE i zahamowanie acetylocholin [33]. Inny możliwy patomechanizm mózgowego działania peryndoprylu to wpływ na stężenie substancji P i zwiększenie stężenia neprylsyny, głównego enzymu degradującego amyloid- β , a w konsekwencji spowolnienie przebiegu AD [46].

Rola CCB w prewencji otępienia

Stres oksydacyjny odgrywa kluczową rolę w rozwoju takich chorób, jak: miażdżyca, choroba Parkinsona i AD. Podstawowym mechanizmem uszkodzenia neuronów w warunkach stresu oksydacyjnego jest przeładowanie neuronów wapniem, pochodzącym z przestrzeni zewnątrzkomórkowej. W warunkach fizjologicznych jony wapnia są wtórnymi przekazywanymi regulującymi wiele szlaków metabolicznych, a zwiększenie stężenia Ca^{2+} jest wykorzystywane do przekazywania informacji w komórkach, dlatego niezwykle ważne jest sprawne działanie systemu regulującego stężenie tego jonu. Wykazano, że wraz ze starzeniem się dochodzi do uszkodzenia mechanizmów regulujących mózgowy metabolizm wapnia, co w konsekwencji prowadzi do pogorszenia funkcji poznawczych i otępienia, a nawet zgonu [47]. Blokery wapnia (CCB, *calcium channel blockers*) przenikające barierę krew–mózg, takie jak amlodypina i nitrendypina, wpływając na kanały wapniowe prowadzą do zahamowania przenikania wapnia do komórek mózgowych, co ma znaczenie prewencyjne przed zmianami neurodegeneracyjnymi [48].

Zależności między CCB a funkcją poznawczą i demencją były badane od wielu lat. W badaniu *Syst-Eur* wykazano, że u chorych z nadciśnieniem tętniczym leczonych nitrendypiną występuje 55-procentowe obniżenie ryzyka demencji. W badaniu tym, kontrolowanym placebo, efekt neuoprotekcyjny był zależny od obniżenia ciśnienia tętniczego systemowego [49]. W innym wieloletnim badaniu obserwacyjnym porównano dwa sposoby leczenia hipotensyjnego: CCB *vs.* inne leki hipotensyjne na funkcję poznawczą mierzoną skalą *Standardized Mini-Mental State Examination* (SMMSE). Do badania włączano osoby w wieku 85 lat i obserwowano je do 90. roku życia. Wyniki badania wykazywały, że tylko w grupie leczonej CCB uzyskano istotne spowolnienie rocznego spadku funkcji poznawczych [50].

Podsumowanie

Podsumowując, nadciśnienie tętnicze jest najczęstszą przyczyną incydentów sercowo-naczyniowych oraz mózgowych. Obecnie uważa się, że długo trwające nadciśnienie tętnicze, prowadząc do zmian w mikrokrążeniu mózgowym, przyczynia się do rozwoju zaburzeń czynności poznawczych i demencji. Wobec powyższego nowoczesne leczenie chorego z nadciśnieniem tętniczym powinno uwzględniać nie tylko skuteczność hipotensyjną leków, ale także efekty pozahipotensyjne, zapewniające właściwą i długotrwałą kardioprotekcję i neuroprotekcję.

Zgodnie z wytycznymi towarzystw naukowych u większości chorych w celu uzyskania ciśnienia docelowego konieczne jest stosowanie terapii skojarzonej — w takich przypadkach powinno się wybrać preparat złożony. Do preferowanych połączeń „pierwszego wyboru” u większości chorych z nadciśnieniem tętniczym należą preparaty FDC składające się z inhibitora ACE i CCB o całodobowym działaniu. Powyższym kryteriom odpowiada lek złożony peryndopryl/amlodypina. Skuteczność hipotensyjną tego preparatu potwierdzono w badaniach o akronimach: ASCOT, CAFE, STRONG, AVANT’AGE, PEARL, natomiast badania, takie jak: ASCOT, EUROPA, COMPLIOR dostarczyły wystarczających dowodów na jego skuteczność kardioprotekcyjną.

W badaniach udokumentowano, że mózgowy układ RAS ma istotne znaczenie w etiologii zaburzeń funkcji poznawczych i procesów otępiennych. U pacjentów z AD wykazano zwiększoną aktywność ACE w neuronach i ścianach naczyń krwionośnych, a poziom jego ekspresji korelował pozytywnie z nasileniem angiopatii amyloidowej. Udowodniono, że stosowanie inhibitorów ACE penetrujących do mózgu, takich jak kaptopryl i peryndopryl, zwiększa stężenie acetylocholino w neuronach, co jest korzystne dla pacjentów z AD i pozwala na skuteczną prewencję demencji pochodzenia naczyniowego w starszym wieku. Ochronę przed zmianami neurodegeneracyjnymi zapewniają także przenikające barierę krew–mózg CCB, takie jak amlodypina. Na podstawie powyższych danych można sugerować, że lek złożony peryndopryl/amlodypina stosowany u chorego z nadciśnieniem tętniczym zapewni dodatkowo skuteczną ochronę przed pogorszeniem funkcji poznawczych i demencją.

Piśmiennictwo

1. Zdrojewski Ł, Zdrojewski T, Rutkowski M, et al. Prevalence and control of cardiovascular risk factors in Poland. Assumptions and objectives of the NATPOL 2011 Survey. *Kardiol Pol.* 2013; 71(4): 381–392, doi: [10.5603/KP.2013.0066](#), indexed in Pubmed: [23788344](#).
2. Zdrojewski T, Szpakowski P, Bandosz P, et al. Arterial hypertension in Poland in 2002. *J Hum Hypertens.* 2004; 18(8): 557–562, doi: [10.1038/sj.jhh.1001739](#), indexed in Pubmed: [15129232](#).
3. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013; 34(28): 2159–2219, doi: [10.1093/eurheartj/ehi151](#), indexed in Pubmed: [23771844](#).
4. Tykarski A, Narkiewicz K, Gaciong Z, et al. Guidelines for the Management of Hypertension. *Arterial Hypertension.* 2015; 19(2): 53–83, doi: [10.5603/ah.2015.0010](#).
5. Drygas W, Niklas AA, Piwońska A, et al. Multi-centre National Population Health Examination Survey (WOBASZ II study): assumptions, methods, and implementation. *Kardiol Pol.* 2016; 74(7): 681–690, doi: [10.5603/KP.a2015.0235](#), indexed in Pubmed: [26620680](#).

6. Ivan CS, Seshadri S, Beiser A, et al. Dementia after stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 2004; 35(6): 1264–1268, doi: [10.1161/01.STR.0000127810.92616.78](#), indexed in Pubmed: [15118167](#).
7. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, et al. Retinal microvascular abnormalities and cognitive impairment in middle-aged persons: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke*. 2002; 33(6): 1487–1492, indexed in Pubmed: [12052979](#).
8. Dahlöf B, et al. ASCOT Investigators: Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial- Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366: 895–906.
9. Williams B, Lacy PS, Thom SM. CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes: Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. *Circulation*. 2006; 113(9): 1213–1225, doi: [10.1161/circulationaha.105.595496](#), indexed in Pubmed: [16476843](#).
10. Simone Gde, Devereux R, Chinali M, et al. Diabetes and incident heart failure in hypertensive and normotensive participants of the Strong Heart Study. *Journal of Hypertension*. 2010; 28(2): 353–360, doi: [10.1097/hjh.0b013e3283331169](#).
11. Zhang Yi, Ly C, Yannoutsos A, et al. Effect of a fixed combination of Perindopril and Amlodipine on blood pressure control in 6256 patients with not-at-goal hypertension: the AVANTAGE study. *J Am Soc Hypertens*. 2013; 7(2): 163–169, doi: [10.1016/j.jash.2013.01.006](#), indexed in Pubmed: [23428412](#).
12. Nagy VL. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure reduction with a perindopril/amlodipine fixed-dose combination. *Clin Drug Investig*. 2013; 33(7): 469–476, doi: [10.1007/s40261-013-0086-9](#), indexed in Pubmed: [23681954](#).
13. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *The Lancet*. 2003; 362(9386): 782–788, doi: [10.1016/s0140-6736\(03\)14286-9](#).
14. Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ, et al. EUROPA Investigators. Clinical synergy of perindopril and calcium-channel blocker in the prevention of cardiac events and mortality in patients with coronary artery disease. Post hoc analysis of the EUROPA study. *Am Heart J*. 2010; 159(5): 795–802, doi: [10.1016/j.ahj.2009.12.042](#), indexed in Pubmed: [20435188](#).
15. Asmar R, Topouchian J, Pannier B, et al. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The Complior® study. *Journal of Hypertension*. 2001; 19(4): 813–818, doi: [10.1097/00004872-200104000-00019](#).
16. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, et al. Losartan and perindopril effects on plasma plasminogen activator inhibitor-1 and fibrinogen in hypertensive type 2 diabetic patients. *Am J Hypertens*. 2002; 15(4 Pt 1): 316–320, indexed in Pubmed: [11991216](#).
17. Matsumoto T, Minai K, Horie H, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition but not angiotensin II type 1 receptor antagonism augments coronary release of tissue plasminogen activator in hypertensive patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003; 41(8): 1373–1379, doi: [10.1016/s0735-1097\(03\)00162-1](#).
18. Sacco RL, Adams R, Albers GI, et al. Albers G. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Association Council on . *Stroke*. 2006; 37: 577–617.
19. Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, et al. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimers Dement*. 2015; 11(6): 718–726, doi: [10.1016/j.jalz.2015.05.016](#), indexed in Pubmed: [26045020](#).
20. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*. 1996; 347(9009): 1141–1145, indexed in Pubmed: [8609748](#).
21. Birns J, Morris R, Donaldson N, et al. The effects of blood pressure reduction on cognitive function: a review of effects based on pooled data from clinical trials. *J Hypertens*. 2006; 24(10): 1907–1914, doi: [10.1097/01.hjh.0000244934.81180.16](#), indexed in Pubmed: [16957545](#).
22. Elias PK, Elias MF, Robbins MA, et al. Blood pressure-related cognitive decline: does age make a difference? *Hypertension*. 2004; 44(5): 631–636, doi: [10.1161/01.HYP.0000145858.07252.99](#), indexed in Pubmed: [15466661](#).
23. Cuadra AE, Shan Z, Sumners C, et al. A current view of brain renin-angiotensin system: Is the (pro)renin receptor the missing link? *Pharmacol Ther*. 2010; 125(1): 27–38, doi: [10.1016/j.pharmthera.2009.07.007](#), indexed in Pubmed: [19723538](#).
24. Xia H, Lazartigues E. Angiotensin-converting enzyme 2: central regulator for cardiovascular function. *Curr Hypertens Rep*. 2010; 12(3): 170–175, doi: [10.1007/s11906-010-0105-7](#), indexed in Pubmed: [20424953](#).
25. Wright JW, Harding JW. Important role for angiotensin III and IV in the brain renin-angiotensin system. *Brain Res Brain Res Rev*. 1997; 25(1): 96–124, indexed in Pubmed: [9370053](#).
26. Stragier B, De Bundel D, Sarre S, et al. Involvement of insulin-regulated aminopeptidase in the effects of the renin-angiotensin fragment angiotensin IV: a review. *Heart Fail Rev*. 2008; 13(3): 321–337, doi: [10.1007/s10741-007-9062-x](#), indexed in Pubmed: [17990104](#).
27. Cesari M, Rossi GP, Pessina AC. Biological properties of the angiotensin peptides other than angiotensin II: implications for hypertension and cardiovascular diseases. *J Hypertens*. 2002; 20(5): 793–799, indexed in Pubmed: [12011628](#).
28. Inaba S, Iwai M, Furuno M, et al. Continuous activation of renin-angiotensin system impairs cognitive function in renin/angiotensinogen transgenic mice. *Hypertension*. 2009; 53(2): 356–362, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.123612](#), indexed in Pubmed: [19047580](#).
29. Kölsch H, Jessen F, Freymann N, et al. ACE I/D polymorphism is a risk factor of Alzheimer's disease but not of vascular dementia. *Neurosci Lett*. 2005; 377(1): 37–39, doi: [10.1016/j.neulet.2004.11.062](#), indexed in Pubmed: [15722183](#).
30. Miners JS, Ashby E, Van Helmond Z, et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) levels and activity in Alzheimer's disease, and relationship of perivascular ACE-1 to cerebral amyloid angiopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2008; 34(2): 181–193, doi: [10.1111/j.1365-2990.2007.00885.x](#), indexed in Pubmed: [17973905](#).
31. Savaskan E, Hock C, Olivieri G, et al. Cortical alterations of angiotensin converting enzyme, angiotensin II and AT1 receptor in Alzheimer's dementia. *Neurobiol Aging*. 2001; 22(4): 541–546, indexed in Pubmed: [11445253](#).
32. Albiston AL, McDowall SG, Matsacos D, et al. Evidence that the angiotensin IV (AT(4)) receptor is the enzyme insulin-regulated aminopeptidase. *J Biol Chem*. 2001; 276(52): 48623–48626, doi: [10.1074/jbc.C100512200](#), indexed in Pubmed: [11707427](#).
33. Yamada K, Horita T, Takayama M, et al. Effect of a centrally active angiotensin converting enzyme inhibitor, perindopril, on cognitive performance in chronic cerebral hypo-perfusion rats. *Brain Res*. 2011; 1421: 110–120, doi: [10.1016/j.brainres.2011.09.016](#), indexed in Pubmed: [21981801](#).
34. Yamada K, Uchida S, Takahashi S, et al. Effect of a centrally active angiotensin-converting enzyme inhibitor, perindopril, on cognitive performance in a mouse model of Alzheimer's disease. *Brain Res*. 2010; 1352: 176–186, doi: [10.1016/j.brainres.2010.07.006](#), indexed in Pubmed: [20627092](#).
35. Braszko JJ. Participation of D 1-4 dopamine receptors in the pro-cognitive effects of angiotensin IV and des-Phe 6 angiotensin IV. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010; 34(3): 343–350, doi: [10.1016/j.neubiorev.2009.08.001](#), indexed in Pubmed: [19686774](#).
36. Braszko JJ. (+)-UH 232, a partial agonist of the D3 dopamine receptors, attenuates cognitive effects of angiotensin IV and des-Phe(6)-angiotensin IV in rats. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2010; 20(4): 218–225, doi: [10.1016/j.euroneuro.2009.11.012](#), indexed in Pubmed: [20042318](#).
37. Gard PR, Olivier G, Golding B, et al. Assessment of biological activity of novel peptide analogues of angiotensin IV. *J Pharm Pharmacol*.

- 2011; 63(4): 565–571, doi: [10.1111/j.2042-7158.2010.01247.x](https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2010.01247.x), indexed in Pubmed: [21401609](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21401609/).
38. Hanes DS, Weir MR. Usefulness of ARBs and ACE inhibitors in the prevention of vascular dementia in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol*. 2007; 16(3): 175–182, indexed in Pubmed: [17483670](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17483670/).
39. Barnes NM, Cheng CH, Costall B, et al. Angiotensin converting enzyme density is increased in temporal cortex from patients with Alzheimer's disease. *Eur J Pharmacol*. 1991; 200(2-3): 289–292, indexed in Pubmed: [1664329](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1664329/).
40. Kehoe PG, Wilcock GK. Is inhibition of the renin-angiotensin system a new treatment option for Alzheimer's disease? *Lancet Neurol*. 2007; 6(4): 373–378, doi: [10.1016/S1474-4422\(07\)70077-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70077-7), indexed in Pubmed: [17362841](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17362841/).
41. Effects of Blood Pressure Lowering With Perindopril and Indapamide Therapy on Dementia and Cognitive Decline in Patients With Cerebrovascular Disease. *Archives of Internal Medicine*. 2003; 163(9): 1069, doi: [10.1001/archinte.163.9.1069](https://doi.org/10.1001/archinte.163.9.1069).
42. Duron E, Hanon O. Antihypertensive treatments, cognitive decline, and dementia. *J Alzheimers Dis*. 2010; 20(3): 903–914, doi: [10.3233/JAD-2010-091552](https://doi.org/10.3233/JAD-2010-091552), indexed in Pubmed: [20182022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20182022/).
43. Fransen M, Anderson C, Chalmers J, et al. PROGRESS. Effects of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen on disability and dependency in 6105 patients with cerebrovascular disease: a randomized controlled trial. *Stroke*. 2003; 34(10): 2333–2338, doi: [10.1161/01.STR.0000091397.81767.40](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000091397.81767.40), indexed in Pubmed: [12958329](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12958329/).
44. Ohnishi T, Matsui T, Yamaya M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and incidence of Alzheimer's disease in Japan. *J Am Geriatr Soc*. 2004; 52(4): 649–650, doi: [10.1111/j.1532-5415.2004.52178_7.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2004.52178_7.x), indexed in Pubmed: [15066094](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15066094/).
45. Ohnishi T, Tomita N, Sato-Nakagawa T, et al. Effects of brain-penetrating ACE inhibitors on Alzheimer disease progression. *Neurology*. 2004; 63(7): 1324–1325, indexed in Pubmed: [15477567](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15477567/).
46. Miners JS, Van Helmond Z, Chalmers K, et al. Decreased expression and activity of neprilysin in Alzheimer disease are associated with cerebral amyloid angiopathy. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2006; 65(10): 1012–1021, doi: [10.1097/01.jnen.0000240463.87886.9a](https://doi.org/10.1097/01.jnen.0000240463.87886.9a), indexed in Pubmed: [17021406](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17021406/).
47. Toescu EC, Verkhratsky A, Landfield PW. Ca²⁺ regulation and gene expression in normal brain aging. *Trends Neurosci*. 2004; 27(10): 614–620, doi: [10.1016/j.tins.2004.07.010](https://doi.org/10.1016/j.tins.2004.07.010), indexed in Pubmed: [15374673](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15374673/).
48. Maxwell CJ, Hogan DB, Ebly EM. Calcium-channel blockers and cognitive function in elderly people: results from the Canadian Study of Health and Aging. *CMAJ*. 1999; 161(5): 501–506, indexed in Pubmed: [10497605](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10497605/).
49. Forette F, Seux ML, Staessen JA, 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; 162(18): 2046–2052, indexed in Pubmed: [12374512](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12374512/).
50. Peters R, Collerton J, Granic A, et al. Antihypertensive drug use and risk of cognitive decline in the very old: an observational study — the Newcastle 85+ Study. *J Hypertens*. 2015; 33(10): 2156–2164, doi: [10.1097/HJH.0000000000000653](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000653), indexed in Pubmed: [26237554](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26237554/).