Choroby Serca i Naczyń 2005, tom 2, nr 3, 125–130

Zmiany otępienne wywołane nadciśnieniem tętniczym

Jerzy Głuszek, Karolina Jankowska

Katedra i Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Poznaniu

Zmiany otępienne są coraz częstszym problemem dotykającym polskie społeczeństwo. U ich podłoża leżą 2 główne przyczyny: choroba Alzheimera i patologie naczyniowe. Zarówno w badaniach epidemiologicznych, jak i prospektywnych wykazano, że wieloletnie nadciśnienie tętnicze może prowadzić do upośledzenia funkcji poznawczych i rozwoju objawów otępiennych. Nadciśnienie tętnicze sprzyja wystąpieniu udarów mózgu, a także zmianom istoty białej centralnego układu nerwowego. W piśmiennictwie istnieją kontrowersje dotyczące roli nadciśnienia tętniczego w patogenezie choroby Alzheimera.

Dotychczasowe, kilkuletnie badania nie odpowiedziały jednoznacznie na pytanie, czy leczenie hipotensyjne zmniejsza ryzyko rozwoju zmian otępiennych. Można jednak sądzić, że skuteczna terapia hipotensyjna stosowana przez kilkanaście lat istotnie zmniejszy częstość tych zmian u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Największe nadzieje pokłada się w stosowaniu antagonistów wapnia z grupy pochodnych dihydropirydynowych, które w badaniu Syst-Eur hamowały rozwój zarówno zmian otępiennych pochodzenia naczyniowego, jak i zmniejszały częstość choroby Alzheimera.

Niniejsza praca jest próbą zestawienia najnowszych informacji dotyczących tego zagadnienia.

Słowa kluczowe: otępienie, choroba Alzheimera, nadciśnienie tętnicze, uszkodzenie istoty białej, antagoniści wapnia

Zmiany otępienne są postępującym schorzeniem charakteryzującym się zaburzeniem czynności poznawczych, społecznych i zawodowych, które mogą prowadzić do braku zdolności samodzielnego funkcjonowania w społeczeństwie. Wyniki badań epidemiologicznych sugerują, że ryzyko rozwoju zmian otępiennych w polskim społeczeństwie będzie szybko wzrastać. Już obecnie zapadalność na otępienie w wieku 70 lat wynosi 5–10 przypadków na 1000 osobolat i zwiększa się wykładniczo do 80. roku życia, dochodząc do 20–40 przypadków na 1000 osobolat. Mimo że w miarę starzenia się zmiany otępienne są coraz częstsze, to jednak u połowy osób powyżej 85. roku życia nigdy się nie rozwiną. Nie można więc utożsamiać tych zmian ze starością, ponieważ są one wywołane różnymi schorzeniami. W 50–70% przypadków zmiany otępienne są spowodowane chorobą Alzheimera, w 10–15% za rozwój otępienia odpowiadają patologie naczyniowe. Alkoholizm, nałóg palenia tytoniu, cukrzyca, wysokie stężenie cholesterolu czy migotanie przedsionków zwiększają ryzyko wystąpienia otępienia w podeszłym wieku. Patologie naczyniowe obejmują udary krwotoczne, zmiany zapalne naczyń, zmniejszoną perfuzję związaną z niektórymi zaburzeniami rytmu serca lub przedłużającym się obniżeniem ciśnienia tętniczego. Coraz częściej opisuje się upośledzenie funkcji poznawczych w następstwie zabiegów operacyjnych serca lub tętnic szyjnych [1]. Jednak najczęstszą przyczyną są udary niedokrwienne, wśród których wyróżnia się między innymi udary zlokalizowane w korze mózgowej i wywołane masywnym zatorem, występujące na przykład w przebiegu migotania przedsionków oraz udary spowodowane stosunkowo małymi zatorami, powodujące zmiany martwicze części podkorowych. Nadciśnienie tętnicze, poprzez *remodeling* naczyń i procesy miażdżycowe, jest istotnym czynnikiem patologii naczyniowej. Wyniki początkowych badań epidemiologicznych dotyczące związków

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. med. Jerzy Głuszek
Katedra i Klinika Nadciśnienia Tętniczego
Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań
tel.: (0 61) 854 90 90, faks: (0 61) 854 90 86
e-mail: jerzygluszek@o2.pl

Copyright © 2005 Via Medica, ISSN 1733–2346

nadciśnienia tętniczego i występowania objawów otępienia były rozbieżne. Dopiero uwzględnienie zmian ciśnienia tętniczego w długim okresie przed wystąpieniem upośledzenia funkcji poznawczych pozwoliło wykazać ścisły związek między nadciśnieniem tętniczym a rozwojem zmian otępiennych. W badaniach przeprowadzonych w Szwecji przez Kilandera i wsp. [2] u mężczyzn w średnim wieku oraz przez Skooga [3] u 70-latków obserwowanych przez 15 lat stwierdzono zależność między nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniem czynności poznawczych. Związek ten był bardziej zaznaczony u osób z nieleczonym nadciśnieniem tętniczym niż u pacjentów stosujących leki hipotensyjne. U 58–88-letnich mieszkańców Framingham po 20 latach obserwacji wykazano ujemną korelację między wynikami testów oceniających pamięć i koncentrację a wartościami ciśnienia tętniczego w momencie włączenia tych osób do badania [4]. Tzourio i wsp. [5] obserwowali 2,8-krotny wzrost częstości zmian otępiennych u chorych z nadciśnieniem tętniczym w stosunku do osób z prawidłowym ciśnieniem. W kolejnych badaniach wykazano, że każdy wzrost ciśnienia skurczowego o 10 mm Hg powoduje 5–7-procentowe zwiększenie ryzyka rozwoju otępienia [6]. Zwrócono natomiast uwagę, że kilka lat przed wystąpieniem objawów otępiennych, szczególnie u osób z chorobą Alzheimera, dochodzi do obniżenia ciśnienia tętniczego [3]. W piśmiennictwie rozważa się możliwość okresowych spadków ciśnienia tętniczego, które mogą prowadzić do hipoperfuzji centralnego układu nerwowego i rozwoju zmian niedokrwiennych u osób w podeszłym wieku. U osób ze spadkami ortostatystycznymi ciśnienia Eguchi i wsp. [7] częściej obserwowali upośledzenie funkcji poznawczych niż u osób z omdleniami występującymi z innych przyczyn. Obecnie związek między nadciśnieniem tętniczym a zmianami otępiennymi w podeszłym wieku uważa się za udowodniony. Dwa badania przekrojowe sugerują, że także młodsze osoby dorosłe z nadciśnieniem tętniczym są narażone na pogarszanie się czynności poznawczych. W 2004 roku ukazały się wyniki badania Elias i wsp. [8], którzy przez 20 lat obserwowali 529 osób w 2 grupach wiekowych: 18––46 lat i 47–83 lat. Czynności poznawcze oceniali na podstawie analizy skali inteligencji Wechslera, a do modelowania tych zmian posłużyli się dwuetapową metodą analizy krzywej wzrostu. Autorzy ci zaobserwowali, że wyższe ciśnienie skurczowe, rozkurczowe oraz średnie stwierdzane u chorych na początku badania wiązało się istotnie z pogorszeniem w skali inteligencji wizualnej/płynnej — zarówno w młodszej, jak i starszej grupie wiekowej. W wieloletniej obserwacji młodzi dorośli są, tak samo jak osoby w podeszłym wieku, podatni na pogarszanie czynności poznawczych wskutek podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego. W omawianym badaniu nie stwierdzono natomiast zmian w teście inteligencji skrystalizowanej/werbalnej. Również Suhr i wsp. [9], na podstawie amerykańskiego badania narodowego (NHANES III, *National Health and Nutrition Examination Survey III*), stwierdzili niekorzystny wpływ nadciśnienia tętniczego na funkcje poznawcze u osób w wieku 20–59 lat. Ponadto, ten niekorzystny wpływ zaznaczył się bardziej u osób poniżej 40. roku życia. Metaanaliza przeprowadzona na podstawie 19 kontrolowanych badaniach wykazała, że wysokie stężenie białka ostrej fazy (CRP, *C-reactive protein*) w surowicy chorych z nadciśnieniem tętniczym nie tylko jest istotnym czynnikiem ryzyka udarów mózgu, lecz także czynnikiem prognostycznym wystąpienia objawów otępiennych [10].

W literaturze przedmiotu wysunięto tezę, że nadciśnienie tętnicze jest czynnikiem sprzyjającym również rozwojowi choroby Alzheimera, choć pogląd ten budzi liczne kontrowersje [6, 11–13]. Wielu autorów wskazuje, że choroba Alzheimera dotyczy zwykle osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Inni autorzy zwracają jednak uwagę, że rozwój zmian otępiennych w przebiegu tego schorzenia kojarzy się ze spadkiem ciśnienia, często wcześniej zwiększonego. To zamieszanie wynika z długiego okresu latencji między nadciśnieniem tętniczym a początkiem choroby i objawami klinicznymi. Badania przekrojowe nie mogą więc ujawnić przyczynowego charakteru zależności między otępieniem a chorobą Alzheimera. W 2000 roku ogłoszono wyniki badania *Honolulu-Asia Aging Study*, w którym analizowano funkcje poznawcze u 204 mężczyzn pochodzenia azjatyckiego, a po śmierci przeprowadzano badanie autopsyjne mózgu [6, 13]. U chorych, u których w średnim wieku występowało najwyższe ciśnienie skurczowe, wykazano, że jądra wzgórza mają mniejszą objętość, a objętość komór bocznych jest większa. Masa centralnego układu nerwowego jest więc podobnie zmniejszona jak w chorobie Alzheimera. Nadciśnienie tętnicze zwiększa również ryzyko atrofii rejonu hipokampa — jest to zmiana typowa dla choroby Alzheimera [14]. U ponad 1/3 osób z chorobą Alzheimera występuje patologia naczyń mózgowych, a u około 1/3 pacjentów

z naczyniopochodnym zespołem otępiennym stwierdza się patomorfologiczne wykładniki choroby Alzheimera w badaniu autopsyjnym [15]. Zatem oba stany chorobowe — otępienie pochodzenia naczyniowego i choroba Alzheimera — często współistnieją, a próby ich rozróżnienia nie zawsze są łatwe. U pacjenta z udowodnioną chorobą Alzheimera należy okresowo kontrolować ciśnienie tętnicze, aby uniknąć zaniechania działań, które mogą opóźnić utratę sprawności umysłowej.

Nadciśnienie tętnicze zaburza czynności poznawcze najprawdopodobniej na skutek niedokrwienia w wyniku zmian w mikrokrążeniu mózgowym. Długotrwałe nadciśnienie powoduje zmiany zwyrodnieniowe i adaptacyjne w oporowych naczyniach centralnego układu nerwowego, prowadząc do zwężenia naczyń mózgu i zmniejszonej perfuzji [16, 17]. Stan naczyń siatkówki (które w okresie embrionalnym rozwijają się z naczyń mózgowych) jest ściśle związany z patologicznymi zmianami w mikrokrążeniu mózgowym. Obecność wylewów w obrębie siatkówki, wysięków, mikrotętniaków wiąże się z częstszymi zaburzeniami poznawczymi [15]. Upośledzenie funkcji poznawczych zaznacza się zwłaszcza w tych patologiach siatkówki, które wynikają z przerwania bariery krew–siatkówka. Sugeruje to, że przerwanie bariery krew––mózg może odpowiadać za pojawienie się deficytów poznawczych. U części chorych stwierdza się mikrowylewy. Są one widoczne w obrazie rezonansu magnetycznego jako drobne złogi hemosyderyny powstałe w wyniku niewielkich krwawień. U osób z przewlekłym nadciśnieniem tętniczym wskutek przebudowy naczyń *plateau* autoregulacji krążenia mózgowego przesuwa się w kierunku wyższych ciśninień. Chroni to centralny układ nerwowy przed hiperperfuzją w razie nagłego wzrostu ciśnienia tętniczego. Obniżenie ciśnienia, jakie może się zdarzyć z różnych przyczyn u chorego z nadciśnieniem tętniczym, prowadzi do zmniejszonej perfuzji i niedokrwienia. Długotrwałe stosowanie leków hipotensyjnych w odpowiednich dawkach może jednak znormalizować mózgową autoregulację przepływu krwi. Zmiany niedokrwienne centralnego układu nerwowego zwykło się łączyć z udarami mózgu o burzliwym przebiegu klinicznym, które pozostawiają trwałe deficyty czynności poznawczych. Nie zawsze pamięta się, że niedokrwienie mózgu może być także wywołane początkowo niemymi klinicznie udarami lakunarnymi oraz uszkodzeniem istoty białej. Te ostatnie zmiany, nazywane również leukoencefalopatią okołokomorową lub ostatnio leukoarajozą, są widoczne w obrazie rezonansu magnetycznego jako obszary o wzmożonej intensywności, a w obrazie tomografii komputerowej — jako obszary hipodensyjne [15]. Histologicznie stwierdza się zmniejszoną liczebność komórek oligodendrogleju oraz obniżoną zawartość mieliny. Maleje liczba aksonów, a w ich obrębie widoczne są pofragmentowane włókna i liczne odczynowe astrocyty [18]. W naczyniach krwionośnych pojawia się włóknienie szkliste, a mięśniówka gładka zastępowana jest kolagenem [19]. Zmiany te prowadzą do pogrubienia ścian naczyń ze zwężeniem ich światła i są prawdopodobnie przyczyną opisanych zmian istoty białej. Rozlana choroba istoty białej ma charakter postępujący i klinicznie przejawia się pogorszeniem zdolności poznawczych, zaburzeniami chodu i upadkami. Progresja choroby jest szybsza u osób starszych i z wysokim ciśnieniem rozkurczowym [15]. Szczególnie niekorzystne jest współistnienie udarów lakunarnych i wyżej opisanych uszkodzeń istoty białej. Nasilenie zmian w istocie białej w przebiegu nadciśnienia tętniczego było przedmiotem badania o akronimie *Cardiovascular Determinants of Dementia Study* (CASCADE) [20]. W 10 grupach europejskich (w tym także polskiej) obserwowano, że zarówno wysokość ciśnienia tętniczego w przeszłości (przed 5–20 laty), jak i obecnie wartości ciśnienia tętniczego wykazywały dodatnią korelację z nasileniem zmian w istocie białej w okolicy okołokomorowej i w okolicach podkorowych. Wykazano także, że znaczny spadek ciśnienia rozkurczowego był związany z bardziej nasilonymi zmianami istoty białej. Autorzy tej pracy uważają, że skuteczne leczenie hipotensyjne może zmniejszać ryzyko rozwoju objawów otępiennych, lecz należy brać pod uwagę potencjalny niekorzystny wpływ obniżania nadciśnienia rozkurczowego.

Kliniczne objawy upośledzenia funkcji poznawczych zależą od zaawansowania choroby. Początkowo pojawiają się dyskretne zmiany funkcji poznawczych, określane w piśmiennictwie anglosaskim skrótem MCI (*mild cognitive impairment*) [21]. Pacjenci skarżą się na upośledzenie pamięci, lecz dają sobie radę w samodzielnej codziennej aktywności. W miarę rozwoju zmian otępiennych pogłębia się nie tylko upośledzenie pamięci, lecz także pojawiają się zaburzenia orientacji dotyczące miejsca i czasu, niezrównoważenie emocjonalne, wreszcie brak logicznego kontaktu z otoczeniem. Rozwój objawów otępiennych pochodzenia naczyniowego i w przebiegu choroby Alzhei-

mera jest odmienny. W tej ostatniej następuje stopniowe, powolne narastanie objawów, natomiast w przebiegu nadciśnienia tętniczego i związanych z nim zmian naczyniowych rozwój upośledzenia funkcji poznawczych jest skokowy; zaczyna się nagle i po okresie znacznego pogorszenia następuje okres stabilizacji, aż do następnego zaostrzenia dolegliwości [21]. Wynika to z występowania udarów mózgu, które nagle wywołują lub pogłębiają objawy kliniczne. Stwierdzenie wczesnych zaburzeń zwieraczy, zespołu rzekomoopuszkowego czy objawów piramidowych również przemawia za rozpoznaniem tła naczyniowego zaburzeń. Zmiany naczyniowe w przebiegu nadciśnienia mogą także prowadzić do choroby Binswangera wywołanej podkorowym uszkodzeniem istoty białej. Początkowo stwierdza się spowolnienie umysłowe, trudności w podejmowaniu decyzji lub pogorszenie koncentracji, natomiast upośledzenie pamięci jest stosunkowo niewielkie. Pogorszenie zmian otępiennych w tej jednostce chorobowej następuje jednak szybko i nie wiąże się z udarem mózgu lub przejściowym niedokrwieniem centralnego układu nerwowego. Chorzy wykazują różne objawy neurologiczne, takie jak asymetryczne i patologiczne odruchy, zaburzenia sensoryczne czy objawy pseudoopuszkowe [15]. Rozpoznanie etiologii otępienia na podstawie objawów klinicznych jest trudne. Ponadto, należy pamiętać, że choroba Alzheimera bardzo często kojarzy się ze zmianami otępiennymi na tle naczyniowym i przenikanie się tych zespołów utrudnia lub uniemożliwia postawienie jednoznacznej diagnozy [22].

Leczenie rozwiniętego otępienia jest drogie i przynosi jedynie bardzo nieznaczne korzyści, a jedynym sposobem zahamowania tendencji wzrostowej częstości zmian otępiennych jest odpowiednia prewencja. Wobec udowodnionego związku nadciśnienia tętniczego i upośledzenia funkcji poznawczych pochodzenia naczyniowego nasuwa się sugestia, że skuteczna terapia nadciśnienia tętniczego zmniejszy ryzyko rozwoju zmian otępiennych. Dotychczasowe duże prospektywne badania kliniczne przyniosły rozbieżne wyniki. W badaniu *Study on Cognition and Prognosis in the Elderly* (SCOPE) oceniano wpływ kandesartanu w dawce 8–16 mg na dobę na zahamowanie upośledzenia czynności poznawczych i rozwoju otępienia u chorych z nadciśnieniem tętniczym [23, 24]. W tym wieloośrodkowym randomizowanym badaniu obserwowano 4964 chorych w wieku 70–89 lat przez okres 3,7 roku. Z badania wykluczono osoby z przebytym udarem mózgu w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub te, u których liczba punktów uzyskanych w teście zdolności poznawczych *Mini-Mental State Examination* (MMSE) była niższa niż 24. Połowa chorych otrzymywała kandesartan, pozostali — placebo. Badani z obu podgrup otrzymywali dodatkowo inne leki hipotensyjne, jeśli zachodziła potrzeba odpowiedniej redukcji ciśnienia tętniczego. Mimo porównywalnego obniżenia ciśnienia tętniczego w obu podgrupach chorych, u leczonych kandesartanem zaobserwowano 28-procentowe zmniejszenie ryzyka wystąpienia udaru mózgu niezakończonego zgonem. Nie obserwowano natomiast żadnej różnicy w teście MMSE między porównywanymi grupami pacjentów. Sartan stosowany w tym badaniu nie wpływał więc na spowolnienie rozwoju objawów demencji. Krytycy tego badania podkreślają jednak, że maksymalna dawka sartanu wynosi 32 mg na dobę, natomiast średnia dawka tego leku stosowana w tym badaniu wynosiła jedynie 11,6 mg na dobę. Należy również pamiętać, że wszyscy chorzy w razie potrzeby otrzymywali inne leki hipotensyjne, w tym leki z grupy antagonistów wapnia, które — jak wiadomo po badaniu *Systolic Hypertension in Europe* (Syst-Eur) — mogą istotnie wpływać na tę ocenę.

W kolejnym badaniu *Systolic Hypertension in the Elderly Program* (SHEP) jednym z celów eksperymentu była ocena wpływu terapii diuretykiem (lub ewentualnie dodatkowo lekiem β-adrenolitycznym) na zahamowanie rozwoju objawów otępiennych u chorych z izolowanym nadciśnieniem skurczowym [25]. Po 5 latach terapii różnica ciśnień między grupą leczoną i przyjmującą placebo wynosiła 12/4 mm Hg. W kilku testach oceniających czynności poznawcze u chorych nie stwierdzono istotnych różnic między grupą chorych leczonych aktywnie i pacjentów otrzymujących placebo. Wyniki tego badania dowodzą, że ani redukcja nadciśnienia, ani specyficzne działanie diuretyku nie wpływają na prewencję zaburzeń czynności poznawczych wywołanych nadciśnieniem tętniczym.

Ponad 6000 osób włączono do badania *Perindopril [Aceon®] Protection Against Recurrent Stroke Study* (PROGRESS), którego głównym celem była analiza możliwości zmniejszenia liczby ponownych udarów mózgu w wyniku leczenia perindoprilem i ewentualnie dodatkowo indapamidem, a celem dodatkowym — ocena wpływu terapii na czynności poznawcze [26]. W podgrupie chorych leczonych perondoprilem podawanym łącznie z indapamidem w porównaniu z podgrupą otrzymującą tylko perondopril ciśnienie tętnicze zmniejszyło się po 4 latach terapii o 9/4 mm Hg, a liczba ponownych udarów mózgu — o 43%.

U wszystkich badanych wyjściowo, po 6 oraz po 12 miesiącach, a następnie co rok określano zdolności poznawcze za pomocą kwestionariusza MMSE. U tych 84% osób, u których wyjściowo nie występowało zaburzenie czynności poznawczych, w wyniku łącznego podawania perindoprilu i indapamidu obserwowano 31-procentową redukcję ryzyka rozwoju otępienia. Natomiast u pozostałych 16% chorych z wyjściowymi zmianami w teście MMSE opisana terapia nie hamowała dalszego postępu zmian otępiennych.

Najwięcej nadziei na skuteczne zapobieganie zmianom otępiennym przyniosły wyniki badania Syst-Eur [27]. Badaniem objęto 4695 osób powyżej 60. roku życia, u których ciśnienie skurczowe wynosiło 160–219 mm Hg, zaś rozkurczowe — poniżej 95 mm Hg. Połowa chorych otrzymywała placebo; pozostałych leczono nitrendypiną lub, w razie potrzeby, dodatkowo otrzymywali inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) i diuretyk. U chorych leczonych nitrendypiną końcowe ciśnienie tętnicze wynosiło 151/79 mm Hg, w grupie przyjmującej placebo ciśnienie końcowe wynosiło 161/84 mm Hg. Stosowanie nitrendypiny zaowocowało 42-procentową redukcją udarów mózgu, a test MMSE wykazał 55-procentowy spadek ryzyka wystąpienia objawów otępiennych. Bliższa analiza wykazała, że istotnie statystycznie zmniejszyła się nie tylko liczba chorych z otępieniem wywołanym zmianami naczyniowymi typowymi dla nadciśnienia tętniczego, lecz także liczba osób z chorobą Alzheimera. Korzystne wyniki tego badania skłoniły badaczy do przedłużenia obserwacji chorych z nadciśnieniem, z tym że ze względów etycznych wszystkim (także chorym z grupy otrzymującej placebo) podano nitrendypinę. W kolejnych latach badania nadal utrzymywała się, a nawet zwiększyła istotna różnica ryzyka rozwoju zmian otępiennych na korzyć osób od początku leczonych nitrendypiną. Z pewnym prawdopodobieństwem można sądzić, że korzystne wyniki obserwowane w tym badaniu są związane ze stosowaniem dihydropirydynowej pochodnej antagonisty wapnia, a nie z różnicą ciśnienia między grupą leczoną aktywnie a grupą stosującą placebo. W cytowanych już innych badaniach (SHEP) zmniejszenie nadciśnienia tętniczego nie redukowało ryzyka pogorszenia czynności poznawczych [25]. Nadmiar wapnia w neuronach u osób w podeszłym wieku wyzwala kaskadę toksycznych reakcji prowadzącą zarówno do zmian degeneracyjnych, jak i do otępienia pochodzenia naczyniowego [28]. Leki z grupy antagonistów wapnia zapobiegają gromadzeniu się nadmiaru wapnia w neuronach i w ten sposób zmniejszają zagrożenie wystąpienia zmian otępiennych. Na marginesie warto dodać, że leki z grupy antagonistów wapnia (pochodnych dihydropirydynowych) obniżają ryzyko udaru mózgu chorych z nadciśnieniem tętniczym w większym stopniu niż inne leki hipotensyjne, mimo że wpływ tych leków na wartości ciśnienia tętniczego był porównywalny [29].

W niewielkiej, bo liczącej 120 osób grupie w wieku 75–89 lat Fogari i wsp. porównywali wpływ losartanu i atenololu na funkcje poznawcze chorych z nadciśnieniem [30]. Po 24 tygodniach terapii losartan (lecz nie atenolol) spowodował istotną poprawę natychmiastowej i opóźnionej pamięci u tych pacjentów. Autorzy tego badania sugerują, że losartan, pobudzając receptor AT_2 w centralnym układzie nerwowym, korzystnie moduluje transmisję dopaminergiczną i noradrenargiczną, czego wyrazem była poprawa kliniczna.

Mimo że badania epidemiologiczne sugerowały korzystny wpływ hormonalnej terapii zastępczej u kobiet na zahamowanie rozwoju upośledzenia funkcji poznawczych w podeszłym wieku, wyniki *Women's Health Initiative* (WSI) są wręcz przeciwne — świadczą o przyspieszeniu tych zmian [31]. Podawanie 0,625 mg skoniugowanego estrogenu łącznie z 2,5 mg medroksyprogesteronu było związane z 2-krotnym wzrostem ryzyka rozwoju zmian otępiennych w porównaniu ze stosowaniem placebo. Podawanie samego estrogenu powodowało 50-procentowy wzrost ryzyka rozwoju tych zmian. Stosowanie hormonalnej terapii zastępczej u kobiet po 65. roku życia w celu prewencji zmian otępiennych jest przeciwwskazane. Metaanaliza badań przekrojowych dotycząca stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych wykazała natomiast ich wybitnie korzystne działanie, a rozwój zmian otępiennych zmniejszał się o ponad 40% [32]. Przed zaleceniem stosowania tych leków w praktyce klinicznej w celu prewencji zmian otępiennych należy jednak poczekać na wyniki dużych badań prospektywnych. Nie tylko lekarze, lecz przede wszystkim chorzy czekają także na wyniki badań prospektywnych dotyczących stosowania statyn w celu zapobiegania rozwojowi zmian otępiennych [33]. Nadzieję budzą również wstępne doniesienia o korzystnym wpływie witaminy E w prewencji upośledzenia funkcji poznawczych [34]. Osoby w podeszłym wieku aktywne umysłowo znacznie rzadziej zapadają na otępienie. Samodzielne prowadzenie gospodarstwa domowego, czytanie, gra na instrumentach muzycznych, gra w szachy i tym podobne pozwalają zachować jasność umysłu przez bardzo długie lata [35].

Według prognoz epidemiologów częstość nadciśnienia tętniczego będzie istotnie wzrastać [36]. Zjawisko to wiąże się ze starzeniem się społeczeństwa polskiego oraz coraz większym odsetkiem osób z nadwagą lub otyłością. Oba te czynniki powodują wzrost ryzyka występowania nadciśnienia tętniczego i zaznaczą swoje działanie także w Polsce. Częstsze występowanie nadciśnienia tętniczego zwiększy ryzyko rozwoju zmian niedokrwiennych. Bliższe poznanie patogenezy tych zmian pozwoli na opracowanie bardziej skutecznych metod prewencji i terapii. Już dziś wiadomo, że skuteczniejsza terapia nadciśnienia tętniczego może znacznie zmniejszyć liczbę chorych dotkniętych upośledzeniem funkcji poznawczych i rozwojem bardziej zaawansowanych zmian otępiennych.

PIŚMIENNICTWO

1. Johnston S.V., O'Meara E.S., Manolio T.A. i wsp. Cognitive impairment and decline are associated with carotid artery disease in patients without clinically evident cerebrovascular disease. *Ann. Intern. Med.* 2004; 140: 237–247.
2. Kilander L., Nyman H., Boberg M., Lithell H. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up study of 999 men. *Hypertension* 1998; 31: 780–786.
3. Skoog I., Lernfelt B., Landahl S. Fitteen-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347: 1141–1145.
4. Elias M.E., Wolf P.A., D'Agostino R.B. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study. *Am. J. Epidemiol.* 1993; 138: 353–364.
5. Tzourio C., Dufouil C., Ducimetiere P., Alperovitsch A. Cognitive decline in individuals with high blood pressure. *Neurology* 1999; 53: 1948–1952.
6. Launer L.J., Masaki K., Petrovitch H., Foley D., Havlik R.J. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu — Asia Aging Study. *JAMA* 2004; 292: 2237–2242.
7. Eguchi K., Kario K., Hoshide S. i wsp. Greater change of orthostatic blood pressure is related to silent cerebral infarct and cardiac overload in hypertensive subjects. *Hypertens. Res*. 2004; 27: 235–241.
8. Elias P.K., Elias M.F., Robbins M.A., Budge M.M. Pogarszanie się czynności poznawczej związane z ciśnieniem tętniczym — czy wiek ma znaczenie? *Hypertension* 2004; 44: 631–636.
9. Suhr J.A., Stewart J.C., France C.R. The relationship between blood pressure and cognitive performance in the Third National Health and Nutrition Examination Survery (NHANES III). *Psychosom. Med.* 2004; 66: 291–297.
10. Kuo H.K., Yen C.J., Chang C.H. i wsp. Relation of C-reactive protein to stroke, cognitive disorders, and depression in the general population: systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2005; 4 (6): 371–380.
11. Bellew K.M., Pigeon J.G., Stang P.E. i wsp. Hypertension and the rate of cognitive decline in patients with dementia of the Alzheimer type. *Dis. Assoc. Disord.* 2004; 18 (4): 208–213.
12. Launer L.J., Masaki K., Petrovitch H., Foley D., Havlik R.J. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. *JAMA* 1995; 274: 1846–1851.
13. Launer L.J., Ross G.W., Petrovitch H. i wsp. Midlife blood pressure levels and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobio. Aging*. 2000; 21: 49–55.
14. Korf E.S.C., White L.R., Scheltens P., Launer L.J. Midlife blood pressure and the risk of hippocampal atrophy. The Honolulu Asia Aging Study. *Hypertension* 2004; 44: 29–34.
15. Manolio T.A., Olson J., Longstreth W.T. Nadciśnienie tętnicze a funkcje poznawcze: patofizjologiczny wpływ nadciśnienia tętniczego na mózg. *Medycyna po Dyplomie* 2004; 13 (15): 88–98.
16. Jennings J.R. Autoregulation of blood pressure and thought: preliminary results of an application of brain amaging to psychosomatic medicine. *Psychosom. Med.* 2003; 65: 384–395.
17. Mulvany M.J. Small aorty remodeling and significance in the development of hypertension. *New Physiol. Sci*. 2002; 17: 105–109.
18. Englund E. Neuropathology of white matter lesions in vascular congnitive impairment. *Cerebrovasc. Dis.* 2002; 13 (supl.): 11–15.
19. Englund E. Neuropathology of white matter disease: parenchymal changes. W: Pantoni L., Inzitari D., Wallin A. (red.). The Matter of White Matter: Clinical and Pathophysiological Aspects of White Matter Disease Related to Cognitive Decline and Vascular Dementia. Academic Pharmaceutical Productions, Utrecht 2000; 223–246.
20. van Dijk W.J., Breteler M.M.B., Schmidt R. i wsp. Zależność między ciśnieniem tętniczym, nadciśnieniem i zmianami w istocie białej mózgu — badanie CASCADE (*Cardiovascular Determinants of Dementia Study*). *Hypertension* 2004; 44: 625–630.
21. Majeski E.I., Widener C.E., Basile J. Hypertension and dementia: does blood pressure control favorably affect cognition? *Curr. Hypertens. Rep.* 2004; 6: 357–362.
22. Langa K.M. Mixed dementia. *JAMA* 2004; 292 (23): 2901–2908.
23. Lithell H., Hansson L., Skoog I. i wsp. The study on Cognition and prognosis in the elderly (SCOPE); outcomes in patients not receiving add-on therapy after randomization. *J. Hypertension* 2004; 22: 1605–1612.
24. Lithell H., Hansson L., Skoog I. The study on Cognition and prognosis in the elderly (SCOPE); principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J. Hypertens.* 2003; 21: 875–886.
25. Di Bari M., Pahor M., Franse L.V. Dementia and disability outcomes in large hypertension trials: lessons learned from the systolic hypertension in elderly program (SHEP) trial. *Am. J. Epidemiol*. 2001; 153: 72–78.
26. The PROGRESS Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and idapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch. Intern. Med*. 2003; 163: 1069–1075.
27. Forette F., Seux M.I., Staessen J.A. 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.
28. Thibault O., Porter N.M., Chen K.C. Calcium dysregulation in neuronal aging and Alzheimer's disease: history and new direction. *Cell Calcium* 1998; 24: 417–433.
29. Angeli F., Verdecchia P., Reboldi G.P. i wsp. Calcium channel blockade to prevent stroke in hypertension. *Am. J. Hypertens*. 2004; 17: 817–822.
30. Fogari R., Mugellini A., Zoppi A. i wsp. Influence of losartan and atenolol on memory function in very elderly hypertensive patients. *J. Human Hypertens*. 2003; 17: 781–785.
31. Shumaker S.S., Legult C., Thal L. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment In postmenopausal women: The Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2003; 289: 2651–2662.
32. de Craen A.J., Gussekloo J., Vrijsen B., Westendorp R.G. Meta-analysis of nonsteroidal antiinflammatory drug use and risk of dementia. *Am. J. Epidemiol*. 2005; 15, 161 (2): 114–120.
33. Sparks D.L. Sabbagh M.N., Connor D.J. i wsp. Atorvastatin for the treatment of mild to moderate Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 2005; 62 (5): 753–757.
34. Engelhart M.J., Geerlings M.I., Ruitenberg A. Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *JAMA* 2002; 287: 3230–3237.
35. Heyn P., Abreu B.C., Ottenbacher K.J. The effects of exercise training on elederly persons with congnitive impairment and dementia: a meta-analysis. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2004; 85 (10): 1694–1704.
36. Fields L.E., Burt V.L., Cutler J.A. i wsp. The burden of adult hypertension in the United States, 1999–2000: the tide is rising. *Hypertension* 2004; 44: 398–404.