

Nadciśnienie tętnicze, otępienie a leczenie przeciwnadciśnieniowe – konsekwencje dla pacjentów w podeszłym wieku

W SKRÓCIE

Wyniki dużej liczby długotrwałych badań epidemiologicznych wskazują na istnienie zależności między wysokimi prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego lub nadciśnienia tętniczego a osłabieniem funkcji poznawczych i występowaniem przypadków otępienia. W niektórych badaniach wykazano, że terapia przeciwnadciśnieniowa zmniejsza ryzyko pogorszenia funkcji poznawczych oraz wystąpienia otępienia. Znanych jest kilka mechanizmów, które mogą odpowiadać za zwiększenie ryzyka rozwoju otępienia w związku z istnieniem nadciśnienia tętniczego. Wiadomo też, że w przypadku dwóch najczęściej występujących typów zespołów otępiennych – chorobie Alzheimera i otępieniu naczyniopochodnym – obecne są wspólne, nakładające się czynniki ryzyka. W siedmiu badaniach klinicznych kontrolowanych placebo z zastosowaniem terapii przeciwnadciśnieniowej oceniano funkcje poznawcze i przypadki wystąpienia otępienia lub oba te parametry, uzyskując różne wyniki końcowe. W zakończonym przed czasem badaniu HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) wykazano, że leczenie przeciwnadciśnieniowe wpływa na redukcję liczby zgonów i udarów mózgu, nie powoduje natomiast zmniejszenia liczby przypadków wystąpienia otępienia. Na podstawie metaanaliz badań przeprowadzonych w celu zglebienia tego problemu nie można wysnuć jednoznacznych wniosków i nadal konieczne jest przeprowadzenie badań porównawczych.

Wprowadzenie

W 1907 r. Alzheimer opisał przypadek 51-letniej pacjentki z zaburzeniami poznawczymi, u której w badaniu autopsyjnym stwierdził w mózgu obecność blaszek amyloidowych, splotów neurofibrilarnych i zmian miażdżycowych w naczyniach.¹ W następnych latach chorobę Alzheimera interpretowano w różny sposób, ale w końcu została ona dobrze poznana. Ostatnio znacznie częściej zaczęto ją wiązać z wyższym ryzykiem sercowo-naczyniowym i stwierdzono, że wiele jej objawów jest wspólnych dla otępienia naczyniowego. Związek ten potwierdzają mechanizmy, które prawdopodobnie odpowiadają za wpływ czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej na patologię mózgu i procesy poznawcze. Kolejne dane na temat patogenyzy choroby uzyskano z dużych badań epidemiologicznych nad związkiem wysokich prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego lub nadciśnienia tętniczego z późniejszym pogorszeniem funkcji poznawczych i otępieniem. U pacjentów w starszym wieku nie tylko wzrasta częstość występowania nadciśnienia tętniczego,

ale także gwałtownie zwiększa się ryzyko rozwoju otępienia, szczególnie po 80. r.ż. Na podstawie tych danych do badania HYVET włączono odrębne badanie dotyczące funkcji poznawczych, do którego zakwalifikowano osoby w wieku ≥ 80 lat z nadciśnieniem tętniczym.² Badanie HYVET zaprojektowano, by ustalić ryzyko i korzyści związane z leczeniem przeciwnadciśnieniowym u pacjentów w podeszłym wieku. Jego pierwotnym punktem końcowym był udar mózgu. HYVET przeprowadzono po kilku innych badaniach klinicznych, w których oceniano wpływ leczenia przeciwnadciśnieniowego na poprawę funkcji poznawczych lub wystąpienie otępienia albo na oba te procesy.³⁻⁹ Wyniki tych badań były zróżnicowane i tylko w jednym z nich – Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe)^{8,9} – wykazano wyraźny korzystny wpływ leczenia przeciwnadciśnieniowego na wystąpienie otępienia. W badaniu PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study) wykazano korzyści związane ze stosowaniem leków obniżających ciśnienie tętnicze, ale tylko u tych

Ruth Peters, PhD, Nigel Beckett,
FRCP

Faculty of Medicine, Imperial
College London, Wielka Brytania

Hypertension, Dementia, and
Antihypertensive Treatment:
Implications for the Very Elderly
Current Hypertension Reports
2009; 11: 277-282

Tłum. lek. Katarzyna
Perzanowska-Brzeszkiewicz

pacjentów, u których w czasie, w którym byli objęci badaniem, wystąpił udar mózgu.⁷ Badanie HYVET jest pierwszym, do którego włączono pacjentów w podeszłym wieku z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym należących do grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Jego wyniki potwierdziły wyraźny korzystny wpływ leczenia przeciwnadciśnieniowego na zmniejszenie umieralności, częstości występowania udaru mózgu, niewydolności serca czy incydentów sercowo-naczyniowych, ale nie wykazały, by taka terapia była skuteczna, jeśli chodzi o redukcję przypadków otępienia czy poprawę funkcji poznawczych.^{10,11} W porównaniu z innymi badaniami kontrolowanymi placebo korzyści terapii przeciwnadciśnieniowej były zauważalne, ale należy ją stosować ostrożnie, ponieważ badania kliniczne, które brano pod uwagę, nie były jednorodne. W artykule omówiono dane pochodzące z piśmiennictwa i przytoczono argumenty potwierdzające skuteczność leczenia przeciwnadciśnieniowego u pacjentów w podeszłym wieku z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym i jego wpływ na zahamowanie rozwoju otępienia.¹¹

Długotrwałe badania oceniające wpływ ciśnienia tętniczego na funkcje poznawcze

Wyniki wielu badań potwierdzają związek między nadciśnieniem tętniczym a pogorszeniem funkcji poznawczych czy wystąpieniem otępienia. Większość z nich, w tym dane z badań długotrwałych, potwierdzają hipotezę, że zwiększone wartości ciśnienia tętniczego wiążą się z pogorszeniem funkcji poznawczych w późniejszym czasie. Trzeba jednak zaznaczyć, że badania te obejmowały różne populacje i różniły się okresem obserwacji.

W projekcie Kungsholmen¹² wartość wyjściowego skurczowego ciśnienia tętniczego przekraczająca 180 mmHg wiązała się ze znaczącym skorygowanym ryzykiem względnym wystąpienia choroby Alzheimera wynoszącym 1,5 (95% przedział ufności [CI] 1,0-2,3) po 3-6-letnim okresie obserwacji. Niższe wartości skurczowego ciśnienia tętniczego (≤ 140 mmHg) nie skutkowały przypadkami otępienia. Wyniki badania Honolulu-Asia Aging¹³ także wskazywały na zwiększone ryzyko wystąpienia otępienia w związku z wyższymi wartościami ciśnienia tętniczego. Każde zwiększenie się skurczowego ciśnienia tętniczego o 10 mmHg powodowało 7% wzrost ryzyka „średnio zaawansowanego” pogorszenia funkcji poznawczych (wynik uzyskany w teście CASI [Cognitive Abilities Screening Instrument – Przesiewowy Test Zdolności Kognitywnych] między 82 a 92 pkt) i 9% wzrost ryzyka znacznego pogorszenia funkcji poznawczych (wynik w CASI < 82 pkt). Związek wysokich wartości ciśnienia tętniczego z osłabieniem funkcji poznawczych potwierdzono też we Framingham Heart Study.¹⁴ Zależność funkcji poznawczych od skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego była odwrotnie proporcjonalna w ciągu 8-letniej obserwacji. Przykładowo Elias i wsp.¹⁴ wykazali, że każdy wzrost rozkurczowego ciśnienia tętniczego o 1 mmHg powoduje pogorszenie wyniku złożonej oceny neuropsychologicznej o 0,068 standardowej jednostki. W analizach uwzględniono miejsce zamieszkania, wiek, wykształcenie, wykonywany zawód, spożywanie alkoholu i palenie tytoniu. Podobne wnioski

wysunięto na podstawie wyników badania EVA (Epidemiology of Vascular Aging).¹⁵ Obserwacja badanej populacji trwała 5 lat. Zwiększone wyjściowe wartości ciśnienia tętniczego wiązały się z wyższym współczynnikiem pogorszenia funkcji poznawczych definiowanym jako zmniejszenie się wyniku o 4 pkt w skali MMSE (Mini-Mental State Examination – Krótka Skala Oceny Stanu Psychicznego) w czasie trwania badania. W innym badaniu populacyjnym, które objęło 70-letnich pacjentów z Göteborga (Szwecja), wysokie wartości skurczowego ciśnienia tętniczego (średnio 178 mmHg) w 70. r.ż. wiązały się z wystąpieniem otępienia u tych osób w wieku 79-85 lat, a wysokie wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego (średnio 101 mmHg) w wieku 70 lub 75 lat powodowały wystąpienie otępienia w wieku 79-85 lat.¹⁶ W badaniu populacyjnym przeprowadzonym w Finlandii¹⁷ po średnim okresie obserwacji wynoszącym 21 lat wysokie skurczowe ciśnienie tętnicze stwierdzone u pacjentów w średnim wieku skutkowało późniejszym rozwojem choroby Alzheimera (OR 2,6; 95% CI 1,1-6,6). Wyniki badania Uppsala¹⁸ były podobne. Potwierdziły, że wysokie rozkurczowe ciśnienie tętnicze stwierdzone u osób w wieku 50 lat wiązało się z pogorszeniem funkcji poznawczych w 70. r.ż. Ostatnio Reitz i wsp.¹⁹ odkryli zależność między występowaniem nadciśnienia tętniczego a zwiększonym ryzykiem rozwoju zaburzeń poznawczych o miernym nasileniu.

Mechanizmy wyjaśniające wpływ nadciśnienia tętniczego na funkcje poznawcze

Obserwacja, że nadciśnienie tętnicze może wpływać na występowanie otępienia, zaowocowała badaniami nad możliwymi mechanizmami odpowiedzialnymi za ten związek. Skupiono się zarówno na chorobie Alzheimera, uważanej za najczęstszą formę otępienia, jak i na otępieniu naczyniopochodnym, tradycyjnie łączonym z epizodami mózgowo-naczyniowymi. Według nowszych danych choroba Alzheimera i otępienie pochodzenia naczyniowego mają wiele wspólnych cech.^{20,21} Na podstawie badań autopsyjnych wykazano, że u 77% pacjentów, u których rozpoznano przed śmiercią otępienie naczyniopochodne, w mózgu obecne były zmiany charakterystyczne dla choroby Alzheimera.²² U pacjentów z chorobą Alzheimera stwierdzono też bardziej nasilone niż w grupie kontrolnej zmiany naczyniowo-mózgowe.²³ W przebiegu tej choroby opisywano różne rodzaje patologii naczyniowej, m.in.: degenerację małych naczyń, zaburzenia w obrębie bariery krew-mózg, uszkodzenie istoty białej, mikroudary i krwotoki mózgowo.²⁴ Sugerowano, że czynniki naczyniowe (np. zmiany miażdżycowe) zwiększają ryzyko rozwoju choroby Alzheimera²⁵ i mogą odgrywać rolę w odkładaniu się amyloidu w naczyniach mózgu.²⁶ Na podstawie systematycznego przeglądu oceniającego związek choroby Alzheimera ze zmianami miażdżycowymi stwierdzono, że obie patologie mają wiele cech wspólnych, które obejmują takie czynniki predysponujące, jak obecność ApoE $\epsilon 4$, hipercholesterolemię, nadciśnienie tętnicze, hiperhomocysteinemię, cukrzycę, zespół metaboliczny, palenie tytoniu, ogólnoustrojowy proces zapalny, duże spożycie tłuszczów i otyłość.²⁷ Samo nadciśnienie tętnicze wpływa na autoregulację w obrębie

naczyń mózgowych, zwiększając ich podatność na niedokrwienie.²⁸ Nadciśnienie tętnicze może prowadzić wraz z wiekiem do utrudnienia przepływu krwi przez naczynia mózgowie i uszkadzać barierę krew–mózg w wyniku zwężenia i usztywnienia ścian naczyń oraz dysfunkcji śródbłonna.²⁸ Nadciśnienie tętnicze może także indukować stres oksydacyjny, który z kolei może zwiększyć ryzyko otępienia.²⁸

Długotrwałe badania epidemiologiczne nad stosowaniem leków przeciwnadciśnieniowych

Z uwagi na dane wskazujące na związek między nadciśnieniem tętniczym a późniejszym wystąpieniem otępienia lub pogorszeniem funkcji poznawczych w kilku badaniach próbowano ocenić wpływ leczenia przeciwnadciśnieniowego. W badaniu Honolulu-Asia Aging¹³ stwierdzono, że osoby z wysokimi wartościami ciśnienia tętniczego, które nigdy nie były poddane leczeniu, są w grupie zwiększonego ryzyka pogorszenia funkcji poznawczych. Wyniki badań Uppsala i EVA^{15,16} wykazały, że związek między ciśnieniem tętniczym a pogorszeniem funkcji poznawczych był najsilniejszy u nieleczonych pacjentów. W badaniu Rotterdam²⁹ wykazano, że leczenie włączone od początku badania wiązało się z mniejszą liczbą przypadków otępienia. W badaniu Framingham¹⁴ stwierdzono natomiast, że zależność funkcji poznawczych od ciśnienia tętniczego była zauważalna zarówno w grupie poddanej terapii, jak i nieotrzymującej leków. Wyniki badania Washington Heights³⁰ nie potwierdziły wpływu leczenia przeciwnadciśnieniowego na ocenę ryzyka rozwoju otępienia pochodzenia naczyniowego. W ostatniej publikacji pochodzącej z badania epidemiologicznego, którym objęto mieszkańców hrabstwa Cache (Cache County, Utah, USA), stwierdzono, że grupą leków przeciwnadciśnieniowych, których stosowanie powoduje największą redukcję ryzyka wystąpienia choroby Alzheimera, są leki moczopędne oszczędzające potas (skorygowane HR 0,26; 95% CI, 0,08-0,64).³¹

Inne czynniki naczyniowe także mają wpływ na rozwój otępienia czy pogorszenia funkcji poznawczych. Należą do nich m.in.: choroba serca, cukrzyca, palenie tytoniu, zwiększone stężenie cholesterolu i otyłość.³² W fińskim badaniu populacyjnym CAIDE (Cardiovascular Risk Factors, Aging, and Dementia) wiek, wykształcenie, płeć, wartość skurczowego ciśnienia tętniczego, wskaźnik BMI, stężenie cholesterolu całkowitego, aktywność fizyczną i obecność allelu ApoE ε4 traktowano jako czynniki ryzyka u osób w średnim wieku i włączono je do metody oceny ryzyka stosowanej zarówno w przypadku obecności allelu ApoE ε4, jak i przy jego braku.³³ Autorzy badania CAIDE zwrócili uwagę, że inne czynniki także mogą mieć znaczenie, ale adekwatne dane nie były dostępne do analizy. Czynniki te to: przypadki otępienia w wywiadzie rodzinnym, stężenie triglicerydów, lipoprotein HDL i LDL oraz białka C-reaktywnego, a także wskaźnik talia–biodra i współistniejąca cukrzyca.³³ W kolejnym badaniu oceniającym skalę ryzyka sercowo-naczyniowego w odniesieniu do otępienia, stworzoną na podstawie zmodyfikowanej wersji skali Framingham, za czynniki ryzyka uznano nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, zwiększone stężenie cholesterolu i palenie tytoniu.³⁴

Możliwe, że czynniki ryzyka istotne u osób w średnim wieku będą się różnić od tych, które należy uwzględnić u osób w starszym wieku. Przynajmniej w jednym badaniu stwierdzono, że ryzyko wystąpienia otępienia związane ze zwiększonymi wartościami skurczowego ciśnienia tętniczego zmniejsza się wraz z wiekiem.³⁵

Inne ograniczenia badań, o których trzeba pamiętać przy przeglądzie piśmiennictwa, wynikają z trudności całkowitego wykluczenia z badań klinicznych osób z wczesnym, ale nierozpoznanym pogorszeniem funkcji poznawczych. Problem może też stanowić ocena wpływu jakichkolwiek zmian w stylu życia, rodzaju stosowanej diety, zwyczajów związanych z paleniem tytoniu itd., które mogą nastąpić jako wynik edukacji prozdrowotnej, starzenia się lub współistnienia innych chorób. Kolejną kwestią jest efekt kohorty. Przykładowo pacjenci będący obecnie w podeszłym wieku, przynajmniej w Europie, prawdopodobnie w czasie II wojny światowej spożywali posiłki o obniżonej kaloryczności, palili mniej tytoniu i pili mniejsze ilości alkoholu, gdy byli w średnim wieku (dotyczy to zwłaszcza kobiet).

Badania nad terapią przeciwnadciśnieniową poprzedzające badanie HYVET, w których oceniano funkcje poznawcze lub otępienie

Przed badaniem HYVET przeprowadzono 6 kontrolowanych placebo badań z randomizacją (w 5 z nich zastosowano podwójnie ślepe próby) dotyczących wpływu stosowania leków przeciwnadciśnieniowych na funkcje poznawcze i otępienie. W czterech z nich nie wykazano, żeby terapia obniżająca ciśnienie tętnicze oddziaływała na procesy poznawcze. Szczegóły zawarto w tabeli 1.

SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program)

Badanie SHEP z podwójnie ślepej próbą objęło 4736 pacjentów z izolowanym skurczowym nadciśnieniem tętniczym i średnim wyjściowym ciśnieniem tętniczym wynoszącym 170/77 mmHg.³ Obserwacja trwała 4,5 roku, a funkcje poznawcze oceniono za pomocą standaryzowanych przesiewowych kwestionariuszy służących do badania depresji i otępienia (Short Comprehensive Referral Evaluation). Pacjentów kierowano na pełną diagnostykę w kierunku procesów otępiennych. Mimo że w badaniu tym wykazano redukcję liczby udarów mózgu, nie potwierdzono wpływu leczenia przeciwnadciśnieniowego na występowanie otępienia. Ostatni komentarz Di Bariego i wsp.³⁶ sugerował, że wysoki odsetek pacjentów z grupy placebo rezygnujących z badania i to, że mogło u nich dojść do pogorszenia funkcji poznawczych, wskazuje, że brak znaczących różnic między grupami otrzymującymi leczenie mógł być spowodowany nieodpowiednim dobraniem obu grup. Prawdopodobieństwo zrezygnowania z uczestnictwa w badaniu większej liczby osób z grupy placebo może dotyczyć także innych badań klinicznych.

MRC Treatment Trial of Hypertension in Older Adults

Do badania MRC (Medical Research Council) dotyczącego nadciśnienia tętniczego, przeprowadzonego z pojedynczą ślepej próbą, zakwalifikowano 4396 uczestników.⁴ Skurczowe ciśnienie tętnicze

Tabela 1. Badania leków przeciwnadciśnieniowych kontrolowane placebo oceniające funkcje poznawcze lub wystąpienie otępienia (przeprowadzone przed badaniem HYVET)							
Badanie	Rok pierwszej publikacji wyników	Liczba badanych osób	Wyjściowy wiek badanych	Czas trwania badania	Zastosowane leczenie	Wyniki badania	
SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) ³	1991	4736	Średnio 72 lata	4,5 roku	Lek moczopędny ± β-adrenolityk lub ± lek przeciwnadciśnieniowy działający ośrodkowo, lub placebo	Nieistotny wpływ leczenia: 37 przypadków otępienia w grupie leczonej aktywnie (1,6%) v. 44 przypadki (1,9%) w grupie placebo	
MRC Treatment Trial of Hypertension in Older Adults ⁴	1996	2584	Średnio 69 lat	4,5 roku	Lek moczopędny jako lek pierwszego rzutu lub β-adrenolityk, lub placebo (pojedynczo ślepa próba)	Nie stwierdzono znamiennej różnicy między 3 grupami	
SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) ⁵	2003	4964 (1053 ≥80. r.ż.)	Średnio 76 lat	4,5 roku	sartan lub placebo ± inny rodzaj terapii	Nie stwierdzono znamiennej różnicy pod względem pogorszenia funkcji poznawczych między dwoma grupami – średnia zmiana liczby uzyskanych punktów w skali MMSE w grupie kontrolnej: z 28,5 do 27,9, a w grupie leczonej z 28,5 do 28,0 (p=0,2)	
Propranolol v. placebo ⁶	1999	312 osób (tylko z rozpoznaniem nadciśnieniem rozkurczowym)	22-59 lat	3 i 12 miesięcy	β-adrenolityk lub placebo	Nie stwierdzono znamiennej różnicy w wyniku leczenia w 11 z 13 części testu poznawczego. Pacjenci z grupy leczonej aktywnie robili nieznacznie więcej błędów w testach wykonywanych w okresie obserwacyjnym	
PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke) ⁷	2003	6105 pacjentów, którzy przeżyli udar mózgu lub przemijające niedokrwienie mózgu	Średnio 64 lata	3,9 roku	Inhibitor ACE ± lek moczopędny lub placebo	Grupa pacjentów leczona aktywnie: 6,3% przypadków otępienia, 9,1% pogorszenia funkcji poznawczych; grupa placebo: 7,1% przypadków otępienia, 11% pogorszenia funkcji poznawczych. Znaczące różnice stwierdzono tylko w związku z nawracającym udarem mózgu	
Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe Trial) ^{8,9}	1998, 1999	2902 pacjentów	Średnio 68 lat	2 lata przedłużone do 3,9 roku, uwzględniając fazę badania bez ślepej próby	Antagonista kanału wapniowego ± inhibitor ACE ± lek moczopędny lub placebo	Grupa pacjentów leczona aktywnie: 3,8 przypadku wystąpienia otępienia/1000 pacjentolat; grupa kontrolna: 7,7 przypadku na 1000 pacjentolat (p=0,05)	

ACE – enzym konwertujący angiotensynę, HYVET – Hypertension in the Very Elderly Trial, MMSE – Mini-Mental Status Examination (Krótka Skala Oceny Stanu Psychicznego), MRC – Medical Research Council

wyjściowo wynosiło 160-209 mmHg, a ciśnienie rozkurczowe <115 mmHg. Funkcje poznawcze oceniano w podgrupie 2284 pacjentów. W trakcie badania wykorzystano test uczenia się powiązanych ze sobą par wyrazów (*paired associate learning test*), Test Łączenia Punktów (*Trail Making Test – TMT*) i MMSE (dołączony podczas późniejszych wizyt w czasie trwania obserwacji). Nie stwierdzono różnic pomiędzy 3 grupami, które poddano randomizacji.

SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly)

Badanie SCOPE objęło 4964 pacjentów z 15 krajów, 1053 z nich było w wieku >80 lat.⁵ Pogorszenie funkcji poznawczych w tym podwójnie zaślepionym badaniu definiowano jako zmniejszenie się wyniku w skali MMSE o ≥ 4 pkt w ciągu dwóch kolejnych wizyt. Uczestnicy badania, u których podejrzewano otępienie, byli następnie oceniani przez specjalistów w tej dziedzinie. W terapii stosowano antagonistę receptorów dla angiotensyny II (sartan), którego działanie porównywano z placebo, ale tylko 16% pacjentów z grupy kontrolnej otrzymywało wyłącznie placebo przez cały czas trwania badania. Pozostali otrzymywali leki przeciwnadciśnieniowe i różnica w wartościach ciśnienia tętniczego pomiędzy dwiema grupami poddanymi randomizacji na zakończenie badania wynosiła 3,2/1,6 mmHg. Nie stwierdzono żadnych różnic odnośnie do funkcji poznawczych w obu grupach, różnice wartości ciśnienia tętniczego były niewielkie, a stosowane schematy podawania leków przeciwnadciśnieniowych różne.

Badanie oceniające propranolol w porównaniu z placebo

Było to małe badanie z bardzo krótkim okresem obserwacji.⁶ Na podstawie testów kognitywnych przeprowadzonych po 3 i 12 miesiącach nie stwierdzono szczególnych różnic między grupami. W badaniu nie oceniano pacjentów pod kątem wystąpienia otępienia.

PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study)

6105 uczestników badania PROGRESS przeżyło udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny, a 48% z nich miało nadciśnienie tętnicze.⁷ Funkcje poznawcze oceniano za pomocą MMSE i ich pogorszenie definiowano jako zmniejszenie się wyniku w skali MMSE w ciągu 2 wizyt o ≥ 3 pkt lub uzyskanie wyniku w skali MMSE <26 pkt podczas jednej z wizyt w okresie obserwacji. Jeśli u uczestników badania stwierdzono pogorszenie funkcji poznawczych, oceniano ich pod kątem wystąpienia otępienia. Korzyści ze stosowania terapii zaobserwowano tylko u pacjentów, u których w trakcie badania wystąpił udar mózgu.

Badanie Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe)

Badanie Syst-Eur z podwójnie ślełą próbą objęło projekt dotyczący funkcji poznawczych, w którym uczestniczyło 2902 pacjentów, a kryterium włączenia była wartość skurczowego ciśnienia tętniczego wynosząca 160-219 mmHg.^{8,9} Funkcje poznawcze oceniano na początku badania i co roku za pomocą testu MMSE. Na początku badania u żadnego z pacjentów nie stwierdzono cech zespołu otępiennego. Wynik testu MMSE obniżony z ≥ 24 pkt do ≤ 23 pkt

w jakimkolwiek momencie badania skutkowało dalszą oceną pacjenta pod kątem wystąpienia otępienia, do której wykorzystywano kryteria DSM-III-R (Diagnostic Statistical Manual III-Revised), zmodyfikowaną skalę Hachinskiego i obrazowanie metodą tomografii komputerowej. Jeśli nie można było wykonać tomografii komputerowej, stosowano pełną skalę Hachinskiego. Ostateczne rozpoznanie było potwierdzane przez zespół ekspertów. Aktywna terapia wiązała się z redukcją liczby przypadków otępienia z 7,7 na 1000 pacjentolat w grupie placebo do 3,8 na 1000 pacjentolat w grupie poddanej leczeniu. Część badania Syst-Eur dotycząca oceny funkcji poznawczych krytykowano za małą liczebność analizowanej grupy pacjentów, u których można było rozpoznać otępienie, a samo badanie Syst-Eur nie było kontynuowane, ponieważ analiza cząstkowa wykazała skuteczność terapii w zakresie pierwotnego punktu końcowego.³⁷ Uczestników badania poddano dalszej obserwacji po odślepieniu i chociaż zgromadzono więcej przypadków otępienia, wynik był zbliżony.

The Hypertension in the Very Elderly Trial

HYVET to kontrolowane placebo badanie z randomizacją i podwójnie ślełą próbą. Jako substancje czynne stosowano w nim leki przeciwnadciśnieniowe (indapamid i peryndopryl). Włączono do niego pacjentów w wieku ≥ 80 lat z nadciśnieniem tętniczym.^{2,10,11,38} Pełen protokół badania i ocenę funkcji poznawczych jego uczestników zawarto w innej publikacji.^{2,38} Do badania nie kwalifikowano pacjentów wymagających opieki pielęgniarskiej lub tych z rozpoznaniem otępieniem. Nabór prowadzono w szpitalach i przychodniach w krajach Europy Wschodniej i Zachodniej, Australazji i Chinach. Wszystkich uczestników badania poproszono o wzięcie udziału w podbadaniu służącym ocenie wpływu aktywnego leczenia przeciwnadciśnieniowego na wystąpienie otępienia i pogorszenie funkcji poznawczych. Pacjenci wypełnili test MMSE na początku badania, a następnie robili to co roku. Jeśli wynik testu MMSE obniżył się <24 pkt lub zmniejszył się o >3 pkt w ciągu roku, pacjentów oceniano pod kątem wystąpienia otępienia, stosując kryteria DSM-IV, tomografię komputerową i skalę Hachinskiego. Rozpoznanie ustalała komisja ekspertów. W badaniu w grupie leczonej substancją aktywną stosowano indapamid o przedłużonym czasie uwalniania (indapamid SR 1,5 mg), a w grupie kontrolnej placebo. Opcjonalnie do indapamidu dodawano peryndopryl (2-4 mg), dążąc do obniżenia ciśnienia tętniczego do wartości 150/80 mmHg. Głównym celem badania było ustalenie ryzyka i korzyści związanych z leczeniem pacjentów w starszym wieku. Osiągnięto go w czasie drugiej wstępnej analizy, a badanie przerwano wcześniej, ponieważ stwierdzono znaczącą, 21% redukcję umieralności. Zaobserwowano także zmniejszenie liczby udarów mózgu, niewydolności serca i wszystkich zdarzeń sercowo-naczyniowych. Jako że badanie zakończono przedwcześnie, średni okres obserwacji wynosił ok. 2 lat zarówno w przypadku głównego badania, jak i podbadania oceniającego wystąpienie przypadków otępienia i pogorszenie funkcji poznawczych. W momencie przerwania badania stwierdzono 263 przypadki otępienia – 126 w grupie terapii przeciwnadciśnieniowej

i 137 w grupie stosującej placebo.¹¹ Analiza wykazała, że wynik badania nie był znaczący statystycznie – HR (według modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa) 0,86 i 95% CI 0,67-1,09 ($p=0,21$). Kolejne analizy z wykorzystaniem metod stosowanych przy krótkim okresie obserwacji lub te, w których brano pod uwagę szczególne ryzyko sercowo-naczyniowe (np. udar mózgu przed przystąpieniem do badania) czy rodzaj otępienia, nie wpłynęły na wyniki badania.¹¹

Systematyczne przeglądy, metaanalizy i przyszłe kierunki badań

Podjęmowano liczne próby podsumowania literatury zawierającej rozbieżne dane dotyczące omawianego zagadnienia. W systematycznym przeglądzie badań nad zależnym od wieku wpływem ciśnienia tętniczego na funkcje poznawcze i wystąpienie otępienia stwierdzono: „po pierwsze, wysokie wartości ciśnienia tętniczego w średnim wieku stanowią czynnik ryzyka wystąpienia u osób w starszym wieku pogorszenia funkcji poznawczych i otępienia. Po drugie, wysokie ciśnienie tętnicze u osób w podeszłym wieku może być czynnikiem ryzyka otępienia”.³⁹

Kolejny systematyczny przegląd dotyczył skutków obniżenia ciśnienia tętniczego na funkcje poznawcze. Wykazano w nim, że stosunkowo niewielkie obniżenie ciśnienia tętniczego ($<5/3$ mmHg) wiązało się z poprawą wyników uzyskanych w teście MMSE i lepszym wykonaniem zadań pamięciowych.⁴⁰ W metaanalizie 4 kontrolowanych placebo badań (nieobejmującej badania HYVET), w której można było połączyć dane, wykazano łączne ryzyko względne 0,80 (95% CI 0,63-1,02), co wskazuje na korzyści płynące z terapii obniżającej ciśnienie tętnicze, ale wyniki te nie są zna-

mienne statystycznie.⁴¹ Systematyczny przegląd dokonany przez Cochrane Collaboration objął 3 badania (bez HYVET) i 12 091 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Nie znaleziono przekonujących dowodów na to, że zmniejszenie ciśnienia tętniczego zapobiegało rozwojowi otępienia czy zaburzeń poznawczych.⁴² Gdy wyniki badania HYVET połączono z wynikami innych badań kontrolowanych placebo z podwójnie ślełą próbą (badania SHEP, PROGRESS, Syst-Eur), łączne ryzyko względne oceniono jako 0,87 (95% CI 0,76-1,00; $p=0,45$), co przemawia na rzecz aktywnej terapii.¹¹ Badanie SCOPE nie zostało uwzględnione w tej analizie z powodu zastosowania w nim aktywnej terapii w grupie placebo.

Oceniając wyniki metaanaliz, należy zachować ostrożność, ponieważ w badaniach klinicznych, które się do nich włącza, często stosuje się różne metody i czas obserwacji, włącza różne grupy pacjentów i stosuje różne grupy leków. Jest też prawdopodobne, że rozwój otępienia i pogorszenie funkcji poznawczych trwa dłuższy czas i jest zależne od wielu czynników. Potrzeba badań, których celem byłoby wyjaśnienie tych kwestii i ocena różnorodnych czynników (poza ciśnieniem tętniczym) związanych z otępieniem.⁴³ Jest mało prawdopodobne, by w niedalekiej przyszłości rozpoczęły się kontrolowane placebo badania kliniczne dotyczące nadciśnienia tętniczego, należy więc przeprowadzić badanie porównawcze, żeby zgłębić tę problematykę. Stwierdzono, że do pełnej oceny wpływu leczenia przeciwnadciśnieniowego na występowanie otępienia okres obserwacji powinien wynosić przynajmniej 5 lat.⁴⁴ Ten wymóg może być spełniony, gdy prowadzi się badania porównawcze. Wyniki badania Syst-Eur – dotychczas jedynego badania, w którym pacjenci otrzymywali lek z grupy antagonistów ka-

nałów wapniowych – wyróżniają się ze względu na stopień zmniejszenia przypadków otępienia. To także mogłoby być przedmiotem oceny badań porównawczych.

Wnioski

W różnych badaniach epidemiologicznych podkreślano związek między wysokimi wartościami ciśnienia tętniczego a późniejszym wystąpieniem objawów otępienia czy pogorszenia funkcji poznawczych. Wyniki niektórych tych badań, które różniły się pod względem okresu obserwacji, ocenianej populacji i wieku osób włączonych do badania, wskazywały, że w rozwoju zmian mogą mieć znaczenie czynniki ryzyka wieku średniego. W innych badaniach wskazywano zaś, że u osób starszych czynniki ryzyka mogą być inne, a ich wpływ zauważalny w krótszym czasie. Badania oceniające leczenie przeciwnadciśnieniowe (m.in. HYVET) trwają krótko i choć przedstawiają kuszące sugestie, że dzięki tej terapii można zmniejszyć częstość występowania otępienia, to nie dostarczają dowodów. Aby wy-

jaśnić tę kwestię, konieczne jest przeprowadzenie dłuższej trwających i bardziej zaawansowanych badań. Należałoby w nich wziąć pod uwagę inne czynniki, które prawdopodobnie wpływają na występowanie otępienia i pogorszenie funkcji poznawczych.

Oświadczenie

Dr Peters i dr Beckett otrzymali wsparcie finansowe w postaci grantu od firmy Servier dla Imperial College oraz honorarium od firmy Servier za przedstawienie wyników badania HYVET.

Adres do korespondencji: Ruth Peters, PhD. Faculty of Medicine, Imperial College London, Exhibition Road, London W12 0NN, United Kingdom. E-mail: r.peters@imperial.ac.uk

© Copyright 2010 Current Medicine Group LLC, a division of Springer Science & Business Media LLC i Medical Tribune Polska Sp. z o.o. Wszystkie prawa zastrzeżone w języku polskim i angielskim. Żadna część niniejszej publikacji nie może być gdziekolwiek ani w jakikolwiek sposób wykorzystywana bez pisemnej zgody Current Medicine Group LLC i Medical Tribune Polska Sp. z o.o. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in any information retrieval system, or transmitted in an electronic or other form without prior written permission of Current Medicine Group LLC and Medical Tribune Polska.

Piśmiennictwo:

1. Graeber M, Mehraein P. Reanalysis of the first case of Alzheimer's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999;249(Suppl 3):10-13.
2. Peters R, Beckett N, Nunes M, et al. A substudy protocol of the Hypertension in the Very Elderly Trial assessing cognitive decline and dementia incidence (HYVET-COG): an ongoing randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Drugs Aging* 2006;23:83-92.
3. SHEP Cooperative Research Group: Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated hypertension. *JAMA* 1991;265:3255-3264.
4. Cervilla JA, Prince M, Joels S, et al. Long-term predictors of cognitive outcome in a cohort of older people with hypertension. *Br J Psychiatry* 2000;177:66-71.
5. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. SCOPE Study Group: 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.
6. Pérez-Stable EJ, Halliday R, Gardiner PS, et al. The effects of propranolol on cognitive function and quality of life: a randomized trial among patients with diastolic hypertension. *Am J Med* 2000;108:359-365.
7. The 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.
8. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in a randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998;352:1347-1351.
9. Forette F, Staessen J, Lutgarde T, Birkenhager W. Prevention of dementia. *Lancet* 1999;353:236-237.
10. Beckett N, Peters R, Fletcher A, et al. for the HYVET Study Group: Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-1898.
11. Peters R, Beckett N, Forette F, et al. for the 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.
12. Qiu C, Strauss E, Fastbom J, et al. Low blood pressure and risk of dementia in the Kungsholmen project. *Arch Neurol* 2003;60:223-228.
13. Launer L, Masaki K, Petrovitch H, et al. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. *JAMA* 1995;274:1846-1851.
14. Elias M, Wolf P, D'Agostino R, et al. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: The Framingham study. *Am J Epidemiol* 1993;138:353-364.
15. Tzourio C, Dufouil C, Ducimetière P, Alperovitch A. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. *Epidemiology of Vascular Aging*. *Neurology* 1999;53:1948-1952.
16. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, et al. A 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996;347:1141-1145.
17. Kivipelto M, Helkala E, Laakso M, et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease. *Ann Intern Med* 2002;137:149-155.
18. Kilander L, Nyman H, Boberg M, et al. Hypertension is related to cognitive impairment. A 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension* 1998;31:780-786.
19. Reitz C, Tang M, Manly J, et al. Hypertension and the risk of mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2007;64:1734-1740.
20. Gold G, Giannakopoulos P, Bouras C. Reevaluating the role of vascular changes in the differential diagnosis of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Eur Neurol* 1998;40:121-129.
21. de la Torre JC. Alzheimer disease as a vascular disorder: nosological evidence. *Stroke* 2002;33:1152-1162.
22. Barker W, Luis C, Kashuba A, et al. Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002;16:203-212.
23. Jellinger KA, Mitter-Ferstl E. The impact of cerebrovascular lesions in Alzheimer's disease. *J Neurol* 2003;250:1050-1055.
24. Jellinger KA. Alzheimer disease and cerebrovascular pathology: an update. *J Neural Transm* 2002;109:813-836.
25. Breteler MM. Vascular involvement in cognitive decline and dementia. Epidemiologic evidence from the Rotterdam Study and the Rotterdam Scan Study. *Ann N Y Acad Sci* 2000;903:457-465.
26. Ellis R, Olichney J, Thal L, et al. Cerebral amyloid angiopathy in the brains of patients with Alzheimer's disease: the CERAD experience, part XV. *Neurology* 1996;46:1592-1596.
27. Casserley I, Topol E. Convergence of atherosclerosis and Alzheimer's disease: inflammation, cholesterol, and misfolded proteins. *Lancet* 2004;363:1139-1146.
28. Iadecola C, Davisson R. Hypertension and cerebrovascular dysfunction. *Cell Metab* 2008;7:476-484.
29. in't Veld B, Ruitenbergh A, Hofman A, et al. Antihypertensive drugs and incidence of dementia: the Rotterdam study. *Neurobiol Aging* 2001;22:407-412.
30. Posner HB, Tang MX, Luchsinger J, et al. The relationship of hypertension in the elderly to AD, vascular dementia and cognitive function. *Neurology* 2002;58:1175-1181.
31. Khachaturian A, Zandi P, Lyketsos C, et al. for the Cache County Study Group: Antihypertensive medication use and incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2006;63:686-692.
32. Luchsinger J, Reitz C, Honig L, et al. Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology* 2005;65:545-551.
33. Kivipelto M, Ngandu T, Laatikainen T, et al. Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population based study. *Lancet Neurol* 2006;5:735-741.
34. Whitmer R, Sidney S, Selby J, et al. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology* 2005;64:277-281.
35. Li G, Rhew IC, Shofer JB, et al. Age-varying association between blood pressure and risk of dementia in those aged 65 and older: a community-based prospective cohort study. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:1161-1167.
36. Di Bari M, Pahor M, Franse LV, et al. Dementia and disability outcomes in large hypertension trials: lessons learned from the Systolic Hypertension in the Elderly Trial Program (SHEP) trial. *Am J Epidemiol* 2001;153:72-78.
37. Pahor M, Somes GW, Franse LV, et al. Prevention of dementia: Syst-Eur trial. *Lancet* 1999;353:235.
38. Bulpitt C, Fletcher A, Beckett N, et al. Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET): protocol for the main trial. *Drugs Aging* 2001;18:151-164.
39. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol* 2005;4:487-499.
40. 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.
41. 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.

42. 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, CD004034.



Komentarz:

prof. dr hab. med. Tomasz Grodzicki
Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii Collegium Medicum UJ, Kraków

Poprzez demencję rozumiemy złożone upośledzenie funkcji poznawczych ze współistniejącymi zaburzeniami nastroju, zachowania i zmianami osobowości, co prowadzi do postępującej niezdolności do samodzielnego funkcjonowania, a w ostateczności do zgonu.¹ Zaawansowana demencja jest czynnikiem bardzo niekorzystnie wpływającym na rokowanie, co potwierdziły wyniki niedawno przeprowadzonej, trwającej 18 miesięcy obserwacji 323 pacjentów z domów opieki w rejonie Bostonu, wśród których ponad 54% zmarło.²

Według klasyfikacji DSM-IV w demencji z zaburzeniami funkcji poznawczych (trudności w uczeniu się i zapamiętywaniu nowych informacji) powinno współistnieć przynajmniej jedno z następujących zaburzeń: afazja, apraksja, agnozja lub zaburzenie funkcjonalne. Zalicza się do nich trudności w wykonywaniu złożonych czynności dnia codziennego (np. korzystanie z telefonu, konta w banku), zaburzenia orientacji w znanych miejscach (gubienie się w rodzinnym mieście), niezdolność do radzenia sobie w nowych sytuacjach, ograniczenie aktywności społecznych. Ocena przebiegu niesprawności w ostatnim roku życia osób z demencją wskazuje na niezależne od prób terapii stałe, stopniowe pogarszanie się sprawności w zakresie podstawowych czynności życiowych, jak poruszanie się, ubieranie, mycie, jedzenie.^{3,4}

Dla rozpoznania demencji istotne jest potwierdzenie długo-trwałości (tygodnie, miesiące) tego stanu, co umożliwi różnicowanie z delirium, w którym objawy są podobne, narastają jednak w ciągu krótkiego czasu (godziny, dni).¹ Ważne jest także wykluczenie innych chorób, które mogą być przyczyną podobnych zaburzeń, np. chorób psychiatrycznych (depresja), organicznych chorób mózgu (guz mózgu) lub schorzeń o charakterze ogólnoustrojowym (m.in. niedoczynność tarczycy, hiponatremia, niedobór witaminy B₁₂). Aby rozpoznać demencję, należy nie tylko zebrać wywiady od pacjenta i otoczenia dotyczące codziennego funkcjonowania chorego i przeprowadzić ba-

43. Azad N, Al Bugami M, Loy-English I. Gender differences in dementia risk factors. Gender Med 2007;4:120-129.

44. Skoog I. Antihypertensive treatment and dementia prevention [comment]. Lancet Neurol 2008;7:664-665.

danie przedmiotowe, lecz także wykonać wiele testów oceniających funkcje poznawcze (np. Mini-Mental State Examination [MMSE], test rysowania zegara), testów neuropsychologicznych, badań laboratoryjnych (stężenie TSH i witamy B₁₂) oraz badań obrazowych mózgu (pomagają one wykluczyć inne przyczyny zaburzeń czynności poznawczych).⁵

W obliczu braku spektakularnych sukcesów w terapii demencji zrozumiata jest koncentracja na prewencji tej choroby oraz na leczeniu objawowym.⁶ Przyczyny zmian korowych lub podkorowych, które stanowią substrat dla powstania demencji, są bardzo zróżnicowane i obecnie wyróżnia się kilka postaci tego zespołu, np. chorobę Alzheimera, demencję naczyniową, demencję z ciałkami Lewy'ego, demencję czołowo-skroniową, demencję w chorobie Parkinsona.

Wyniki badań kohortowych i obserwacji prospektywnych wskazują, że za rozwój demencji odpowiada ogromna grupa czynników, spośród których najistotniejsze wydają się obecnie: starzenie się, czynniki genetyczne, występowanie cukrzycy, hipercholesterolemii, nadciśnienia, poziom wykształcenia, aktywność fizyczna, intelektualna i społeczna.⁷ W związku z tym podobnie jak w przypadku innych chorób o złożonej etiologii zarówno prewencja, jak i leczenie powinny być wielokierunkowe.

Ruth Peters i Nigel Beckett, autorzy komentowanego artykułu, są wychowankami profesora Christophera Bulpitta z Hammersmith Hospital, inicjatora wielu badań poświęconych nadciśnieniu w wieku podeszłym, którego fascynuje jakość życia chorych na nadciśnienie i możliwości zapobiegania demencji.⁸ Bulpitt koordynował w projekcie Syst-Eur analizę poświęconą demencji, która wykazała, że leczenie nadciśnienia skurczowego izolowanego może zmniejszyć liczbę nowych przypadków tej choroby. Przez lata walczył też, aby przeprowadzić badanie u 80-latków. Współpracowałem z nim w latach 90. i muszę przyznać, że przekonał wielu niedowiarków (w tym mnie), że takie badanie uda się wykonać. Rzeczywiście, wyniki badania HYVET okazały się bardzo ważne w podejmowaniu decyzji terapeutycznych u ludzi w bardzo zaawansowanym wieku.⁹ Obserwowana redukcja udarów i umieralności całkowitej wskazała, że starsze osoby z nadciśnieniem tętniczym odnoszą duże korzyści z leczenia. W związku z obserwacją, że niższe ciśnienie tętnicze może powodować zmniejszenie przepływu mózgowego, ważnym elementem tego badania była również ocena liczby upadków oraz rozwoju demencji. Zarówno w jednym, jak i drugim przypadku nie stwierdzono, aby obniżanie ciśnienia tętniczego powodowało wzrost liczby upadków i rozwój demencji. Należy też podkreślić, że 2-letnia obserwacja nie wykazała istotnego zmniejszenia ryzyka wystąpienia demencji rozpoznawanej za pomocą testu MMSE i tomografii kompute-

rowej. Wydaje się więc, że obniżanie ciśnienia tętniczego w sędziwym wieku nie jest skutecznym działaniem prewencyjnym w zakresie pogorszenia funkcji poznawczych, ale istotnie wydłuża życie i zmniejsza liczbę chorób prowadzących do inwalidztwa, jak udar i niewydolność serca.

Omawiając wyniki badania HYVET, należy zwrócić uwagę na to, że jak wskazują prospektywne obserwacje epidemiologiczne, starzenie się jest bardzo silnym niezależnym czynnikiem rozwoju demencji i interwencja w zakresie jednego czynnika ryzyka, jakim jest nadciśnienie tętnicze w tak późnym wieku, prowadzona przez krótki czas (tylko 2 lata) nie mogła przynieść istotnych efektów.

Jak w związku z tym możemy zapobiegać demencji? Należy przyznać, że rola czynników, na które nie mamy (przynajmniej do dzisiaj) wpływu, jak starzenie się i predyspozycje genetyczne, jest bardzo duża, dlatego tylko w niewielkim stopniu możemy zmniejszyć ryzyko rozwoju tego stanu poprzez ciągły trening umysłu (np. ustawiczne podnoszenie wykształcenia, gra w szachy, rozwiązywanie krzyżówek etc.) i ciała (aktywność fizyczna).¹⁰ Mimo że badania dotyczące nadciśnienia tętniczego nie przyniosły istotnych efektów w zakresie prewencji demencji, inne korzyści płynące z obniżania ciśnienia jedno-

znacznie nakazują terapię nadciśnienia. Podobne wnioski należy wyciągnąć z leczenia cukrzycy, hipercholesterolemii, niedoborów witaminowych i niewydolności nerek.

Piśmiennictwo:

1. Holsinger T, Deveau J, Boustani M, Williams JW Jr. Does This Patient Have Dementia? JAMA, June 6, 2007; 297(21):2391-2404.
2. Mitchell SL, Teno JM, Kiely DK, et al. The Clinical Course of Advanced Dementia. N Engl J Med 2009;361:1529-1538.
3. Chen JH, Chan DC, Kiely DK, et al. Terminal trajectories of functional decline in the long-term care setting. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2007;62:531-536.
4. Gill TM, Gahbauer EA, Han L, Allore HG. Trajectories of Disability in the Last Year of Life. N Engl J Med 2010;362:1173-1180.
5. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al. Diagnosis of dementia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2001;56:1143-1153.
6. Raina P, Santaguida P, Ismaila A, et al. Effectiveness of Cholinesterase Inhibitors and Memantine for Treating Dementia: Evidence Review for a Clinical Practice Guideline. Ann Intern Med, March 4, 2008;148(5):379-397.
7. Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL, et al. Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. Arch Neurol 2003;60:1119-1122.
8. Peters Ruth, Beckett N. Hypertension, dementia, and antihypertensive treatment: implications for the very elderly. Cur Hypertens rep 2009;11:277:282.
9. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med 2008;358:1887-98.
10. Middleton LE, Yaffe K. Promising strategies for the prevention of dementia. Arch Neurol 2009;66:1210-5.