

Нітрендіпін — препарат для ефективної антигіпертензивної терапії та профілактики когнітивних розладів

Артеріальна гіпертензія (АГ) – стійке зростання артеріального тиску (АТ) понад 140/90 мм рт. ст., – є нині одним із найпоширеніших хронічних захворювань, що значною мірою підвищує ризик розвитку атеросклеротичних серцево-судинних (СС) ускладнень, порушень мозкового кровообігу, хронічної церебральної ішемії, дисциркуляторної енцефалопатії та судинних катастроф. Також важливим медико-соціальним явищем у всьому світі стала деменція, яка негативно впливає на суспільство, оскільки домінує серед причин інвалідизації осіб літнього віку. Перспективним напрямом зниження частоти й тяжкості деменції може бути саме профілактичний підхід до подолання проблеми, який полягає у застосуванні антигіпертензивних препаратів, що додатково чинять церебропротективну дію.

Зростання АТ небезпечно ускладненнями – ураженнями органів-мішеней (головного мозку, серця, судин тощо), що починають розвиватися вже за АГ 2-го ступеня (підвищення АТ до 160-179 та/чи 100-109 мм рт. ст.). АГ може бути причиною гострих судинних катастроф, а за неадекватного контролю призводить до хронічної церебральної ішемії або дисциркуляторної енцефалопатії, що супроводжується підвищенням ризику інсульту, когнітивних порушень і деменції (White et al., 2000).

Медичні, соціальні та економічні аспекти деменції зумовлені масштабом цієї проблеми. Постаріння населення та зростання тривалості життя супроводжуються збільшенням частоти когнітивних порушень. У 2000 р. кількість пацієнтів із деменцією у світі становила приблизно 25 млн осіб (це 6,1% популяції людей віком від 65 років і 0,5% усього населення). За прогнозами, до 2030 р. кількість літніх осіб із деменцією зросте до 63 млн а до 2050 р. становитиме 114 млн (Wimo et al., 2003).

На жаль, ані в політиці охорони здоров'я, ані в галузі медичної освіти діагностиці деменції не приділяють належної уваги. Чи не найбільшою проблемою видається недостатнє діагностування цієї патології на первинній ланці медичної допомоги. Згідно з метааналізом A.J. Mitchell et al. (2011), лікарі загальної практики здатні розпізнати 74% випадків розвиненої деменції та лише 40% легких когнітивних розладів на початку її появи (Wimo et al., 2003). Оскільки можливості лікування цієї хвороби обмежені, ключовими факторами зниження частоти госпіталізацій та інвалідності мають бути профілактика, раннє виявлення та початок терапії (Novotny et al., 2018).

Зв'язок між АГ та порушенням когнітивної функції

Підвищений АТ пов'язаний із порушеннями пам'яті й уваги, сповільненням обробки інформації та сприйняття, зниженням абстрактного мислення. Результати досліджень, проведених у 90-х рр. минулого та на початку теперішнього сторіччя, показали, що АГ асоційована з погіршенням когнітивної функції, а зниження АТ – як систолічного (САТ), так і діастолічного (ДАТ), на 10 мм рт. ст. зменшує ризик перетворення незначного когнітивного дефекту на деменцію (Napon, 2010; Sietta et al., 2012). Відповідно до однієї з гіпотез, послаблення когнітивної функції зумовлене ураженням мікроциркуляторних судин, спричиненим підвищенням АТ (Dickstein et al., 2010).

Іншим значущим фактором ризику, що впливає на пошкодження кровеносних судин, є хронічна переривчаста гіпоксія внаслідок апное сну. Вона призводить до підвищення АТ, ендотеліальної дисфункції мозку та пригнічує збільшення притоку крові до мозку. Це, своєю чергою, призводить до нестачі енергетичних субстратів для активної мозкової тканини (Durgan, Bryan, 2012).

Ще один можливий механізм пов'язаний із кальцієвими каналами та потраплянням кальцію в нервові клітини. Його накопичення в нейронах збільшується з віком і може бути пусковим механізмом дегенеративних процесів у нервовій тканині. Крім того, є дані, що при деменції, спричиненій хворобою Альцгеймера (ХА), АГ може викликати накопичення та агрегацію β-амілоїдного пептиду (βА) в мозку, що призводить до амілоїдної ангіопатії та дисфункції гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ) (Rodríguez et al., 2013; Lever, Brennan, 1993).

Важливість контролю АТ для профілактики деменції

Вивченню зв'язку між АГ та деменцією була присвячена низка багаторандомізованих подвійних сліпих рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) із групою плацебо. У РКД HYVET-COG, яке включало 3366 хворих після 80 років, лікування індапамідом сприяло зниженню захворюваності на деменцію, проте ця тенденція не була статистично значущою (Peters et al., 2008).

Також у РКД MRC із залученням 4396 пацієнтів віком 65-74 років комбінована терапія діуретиками та β-блокаторами сприяла незначущому зменшенню частоти деменції та порушень когнітивної функції. Проте за результатом лікування

мало місце зниження АТ порівняно із групою плацебо на 10,6/5,5 мм рт. ст. (Lever, Brennan, 1993). РКД SCOPE за участю 4644 пацієнтів віком 70-89 років було присвячене вивченню можливого профілактичного впливу терапії кандесартаном (+ гідрохлоротіазид) на когнітивне функціонування. Незважаючи на зниження АТ, кандесартан не мав ефекту на пізнавальну функцію порівняно із плацебо (Lithell et al., 2003). На додачу, позитивні результати були отримані у РКД PROGRESS, що включало 6 тис. учасників. За отриманими даними, терапія периндоприлом у поєднанні з індапамідом у пацієнтів з інсультом або транзиторною ішемічною атакою в анамнезі знижувала ризик деменції на 34% (Neal, MacMahon, 1996).

Найзначніший антигіпертензивний ефект у профілактиці деменції показали результати дослідження SYST-EUR за участю 4695 пацієнтів з ізольованою систолічною АГ віком від 60 років (Forette et al., 2002).

Застосування блокатора кальцієвих каналів (БКК) нітрендіпін дозволило знизити частоту випадків деменції на 55% (рисунк).

Пацієнти були рандомізовані у групи лікування нітрендіпінном по 10-40 мг/добу (в середньому 28±12 мг/добу) або плацебо. Для досягнення цільового АТ (САТ <150 мм рт. ст.) в обох групах за потреби додавали еналаприл (5-20 мг/добу) або гідрохлортіазид (12,5-25 мг/добу). Як наслідок, комбіновану терапію отримували близько 43% хворих. Через два роки спостереження було відзначено достовірне зниження відносного ризику фатального і нефатального інсульту (на 42%) та всіх СС-ускладнень (на 31%). Середнє зниження АТ у групі активного лікування становило -23 мм рт. ст. для САТ і -7 мм рт. ст. для ДАТ; у групі плацебо: -7 і -2 мм рт. ст. відповідно.

Дослідження припинили достроково у зв'язку з явними перевагами терапії нітрендіпінном (± еналаприл). Одним з аспектів SYST-EUR, що викликав найбільший інтерес, стала можливість запобігання розвитку деменції.

Ефект нітрендіпінного щодо запобігання деменції та судинних катастроф

Які можливі пояснення позитивних та профілактичних ефектів нітрендіпінного в терапії деменції? Препарат належить до дигідропіридиноних БКК,

що є препаратами першого ряду для лікування АГ. Нітрендіпін проникає через ГЕБ і блокує неконтрольований приплив кальцію в нейрони. Він переважно зв'язується з ділянками мозку, ураженими деменцією при ХА. Відомо, що βА, який накопичується у тканинах мозку літніх людей з деменцією при ХА, збільшує внутрішньонейронну концентрацію кальцію і може сенсibiliзувати мозок до нейротоксину. Іншу не менш важливу роль, безумовно, відіграє здатність препарату до системного зниження АТ. Тож у вищезазначеному контексті дія нітрендіпінного є надзвичайно сприятливою (Bachmeier et al., 2011; Paris et al., 2011).

Зростає кількість даних на користь того, що розчинна форма β (βА) відіграє вирішальну роль у патогенезі ХА. С. Bachmeier et al. (2011) вивчали вплив лікування дигідропіридиноними БКК на кліренс βА у мозку. Як показали результати, порядок ранжування цих сполук за зменшенням ефективності був таким: нітрендіпін > нікардипін = цильнидипін = лерканідипін > німодипін > азенідипін = нільвадипін. На моделі ГЕБ *in vitro* був оцінений вплив БКК на транзитоз βА людини. Нітрендіпін показав найбільший ефект, сприяючи посиленню базолатерально-апикального транзитозу міченого флуоресцеїном βА на 77% порівняно з контролем.

Такі засоби, як амлодипін, фелодипін, ізрадипін та ніфедипін не впливали на транзитоз βА через ГЕБ. Тож, крім впливу дигідропіридиноних БКК на продукцію βА, було продемонстровано, що вони також полегшують виведення βА через ГЕБ, причому найефективнішим виявився нітрендіпін. Подвійний механізм дії препарату може бути особливо ефективним для зменшення навантаження βА на мозок при ХА і покласти початок розвитку нового підходу до лікування цієї хвороби.

Застосування нітрендіпінного для терапії АГ є виправданим завдяки доведеному позитивному впливу препарату на СС-захворюваність і смертність, навіть якщо не брати до уваги його сприятливий вплив на когнітивну функцію (Staessen et al., 2011). Нітрендіпін ефективний для зниження ризику інсульту.

За даними дослідження SYST-EUR, терапія препаратом зумовлювала зниження частоти захворюваності на інсульт на 42%, кінцевих кардіальних подій – на 26% і всіх СС-ускладнень – на 31%.

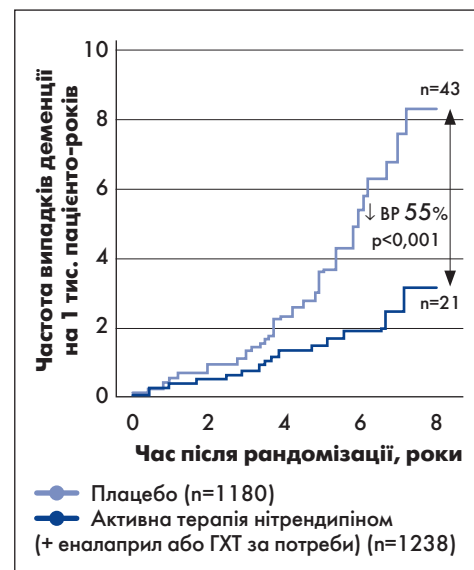


Рисунок. Результати дослідження SYST-EUR: зниження частоти розвитку деменції при терапії нітрендіпінном

Примітки: BP – відносний ризик; ГХТ – гідрохлортіазид.

Адаптовано за F. Forette et al., 2002.

Тобто при лікуванні нітрендіпінном 1 тис. пацієнтів за п'ять років можна запобігти розвитку 29 інсультів і 53 СС-подій (Forette et al., 2005).

Завдяки хорошій переносимості та ефективності нітрендіпін рекомендований для лікування осіб літнього віку з АГ та ізольованою систолічною АГ, пацієнтів зі стенозом сонних артерій, високим ризиком інсульту. Нітрендіпін показаний при АГ та супутніх цереброваскулярних патологіях як засіб ефективної профілактики деменції різного генезу.

Висновки

Таким чином, нітрендіпін є ефективним і безпечним антигіпертензивним засобом у монотерапії та в комбінації, що сприяє зниженню частоти СС-подій на основі даних доказової медицини.

Застосування нітрендіпінного показане не лише літнім пацієнтам із СС-подіями в анамнезі, але й особам продуктивного віку з метою профілактики розвитку когнітивних розладів. У дослідженні SYST-EUR було виявлено здатність нітрендіпінного знижувати ризик деменції на 55%. Крім того, показано потенційну здатність препарату запобігати накопиченню βА у клітинах мозку, за якою він перевершує інші БКК.

Підготувала **Наталія Купко**

3

НІТРЕСАН®

нітрендіпін

Фармакотерапевтична група: селективні антагоністи кальцію з переважною дією на судини

- Надійний контроль АТ¹
- Зниження ризику інсультів на 42%¹
- Зниження ризику деменції на 55%²

Спосіб застосування та дози. Призначають дорослим внутрішньо вранці після їжі, індивідуально за призначенням лікаря – 10-20 мг 1-2 рази на добу. Максимальна добова доза – 40 мг.

1. Staessen JA et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Lancet. 1997 Sep 13;350(9080):757-64.
2. Forette et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. Arch Intern Med. 2002 Oct 14;162(18):2046-52

Представництво «ПРО.МЕД.ЦС. Прага а.с.» в Україні. Поштова адреса: вул. Мелітопільська буд. 7/16, м. Київ, 04071, Україна тел.: +38044 364 57 59
факс: +38044 364 57 39 office@promedics.ua / www.promedics.ua
Інформація про лікарський засіб для розповсюдження в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних і фармацевтичних працівників, для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повна інформація про лікарський засіб наведена в інструкції для медичного застосування.

PRO.MED.CS
Praha a.s.