J. Peters, A. Booth, Университет Шеффилда, Великобритания; **R. Peters**, Империал колледж, г. Лондон, Великобритания

Улучшение когнитивных функций на фоне терапии блокаторами кальциевых каналов: доказательства и клинический потенциал

Введение

Согласно некоторым опубликованным данным прослеживается взаимосвязь между лечением блокаторами кальциевых каналов (БКК) и меньшим нарушением когнитивных функций у пациентов по сравнению с использованием других антигипертензивных препаратов (A. Fournier et al., 2009; K. Shah et al., 2009; R. Peters et al., 2014). В большинстве обсервационных исследований при анализе результатов не учитывали тип назначавшихся БКК, хотя в некоторых из них показаны преимущества дигидропиридиновых производных (S. Yasar et al., 2005). Исследования на животных продемонстрировали, что дигидропиридиновые БКК могут влиять на продукцию и клиренс амилоида в головном мозге (патологический субстрат болезни Альцгеймера). Другой возможный механизм влияния терапии БКК на когнитивные функции – защита нейронов от входящего избыточного потока ионов кальция, который может запускать процессы их апоптоза (A. Fournier et al., 2009; C. Bachmeier et al., 2011; D. Paris et al., 2011). В экспериментальных работах указанные положительные эффекты наблюдались при использовании нитрендипина, никардипина, леркандипина, нимодипина и некоторых других, редко применяемых БКК (C. Bachmeier et al., 2011; D. Paris et al., 2011; V. Nimmrich, A. Eckert, 2013).

С учетом того что антигипертензивная терапия назначается значительному проценту населения, этот эффект БКК заслуживает изучения. Целью нашего систематического обзора было оценить накопленные доказательства связи терапии БКК с динамикой когнитивных функций или частотой новых случаев деменции.

В обзор включали долгосрочные исследования антигипертензивной терапии, в которых были доступными для анализа результаты относительно влияния препаратов группы БКК на когнитивные функции пациентов. Участники исследования исходно не должны были иметь когнитивного дефицита или деменции. Только три статьи, найденные в базах данных, соответствовали критериям включения. Во всех трех исследованиях применялся БКК нитрендипин. Две публикации описывали результаты международного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования SYST-EUR (Systolic Hypertension in Europe) и его открытой продленной фазы (F. Forette et al., 1998; F. Forette et al., 2002).

Дизайн исследований и характеристики пациентов

В исследование SYST-EUR включили 2418 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) на базе первичных и вторичных клинических центров 19 европейских стран. Нитрендипин назначали в дозе 10-40 мг/сут, при необходимости в комбинации с эналаприлом 2-20 мг/сут, гидрохлоротиазидом 12,5-25 мг/сут или обоими препаратами. Медиана двойной слепой фазы терапии составила 2 года, а медиана продленной фазы наблюдения с открытым приемом препаратов – 3,9 года.

Средний возраст пациентов составил 69,9 года в популяции SYST-EUR. В продленной открытой фазе исследования SYST-EUR медиана возраста участников составила 68 лет.

Методы оценивания когнитивных функций

В исследовании SYST-EUR и его продленной фазе все участники исходно и ежегодно выполняли скрининговый мини-тест когнитивных функций – MMSE (Mini-Mental State Examination). Также регистрировались все новые случаи деменции.

Исходы

По результатам исследования SYST-EUR, наблюдалась меньшая частота новых случаев деменции на фоне антигипертензивной терапии нитрендипином: 7,7 на 1000 пациенто-лет в группе плацебо и 3,8 на 1000 пациенто-лет в группе БКК. Этот результат повторился в ходе открытой продленной фазы: относительный риск развития деменции у пациентов, которые принимали нитрендипин, составил 0,43 (95% доверительный интервал 0,25-0,74), то есть терапия нитрендипином снижала этот риск на 57%.

Оценка качества доказательств

В двух исследованиях для проверки гипотез применялся адекватный, хотя не во всем идеальный дизайн с рандомизацией и двойным ослеплением. Открытая фаза SYST-EUR, в которой применялся когортный дизайн, скорее является дополнением для детализации основных результатов, чем самостоятельным обсервационным исследованием.

Следует отметить, что двойная слепая фаза исследования SYST-EUR была остановлена досрочно в связи с убедительным преимуществом антигипертензивной терапии на основе нитрендипина по запланированным сердечно-сосудистым конечным точкам. При этом длительность наблюдения оказалась достаточной, чтобы накопить определенное количество случаев деменции. Их было слишком мало для статистической обработки, но в ходе открытой продленной фазы результат повторился, что позволило рассчитать суммарный относительный риск развития деменции и установить преимущество терапии нитрендипином.

В исследовании SYST-EUR применялись поправки на другие вмешивающиеся факторы в пропорциональном регрессионном анализе Кокса. Ни одна из характеристик пациентов не оказывала влияние на частоту случаев деменции. Вместе с тем ценность данного статистического метода в отношении такого исхода, как деменция, остается дискутабельной в связи со скрытным развитием этого состояния в течение многих лет.

Обсуждение и перспективы

Доказательства дополнительной пользы нитрендипина в виде профилактики новых случаев деменции при наблюдении адекватной длительности фактически представлены только двойным слепым исследованием SYST-EUR и его открытой продленной фазой.

Исследования на животных указывают на наличие положительных прокогнитивных эффектов у некоторых представителей класса БКК, однако клинических доказательств пока не достаточно, чтобы сделать определенные выводы. Из всех изучавшихся в экспериментах БКК только для нитрендипина на сегодняшний день имеются данные о снижении частоты развития деменции у человека. Клинические доказательства имеются для нимодипина, однако согласно данным систематического обзора в рамках Кокрановского сотрудничества этот БКК изучался только в качестве терапии уже диагностированной деменции (J. Birks et al., 2002). Широко используемые в кардиологии амлодипин и нифедипин не проявили полезных прокогнитивных эффектов в экспериментальных исследованиях (C. Bachmeier et al., 2011; D. Paris et al., 2011). В канадском исследовании прием нифедипина ассоциировался с повышенным риском снижения когнитивных функций (Canadian Study of Health and Ageing, C. Maxwell et al., 1999).

Принимая во внимание экспериментальные и клинические данные в отношении положительного влияния нитрендипина на когнитивные функции, мы считаем необходимым проведение дальнейших исследований по изучению закономерностей влияния БКК на когнитивную сферу пациентов, которым они назначаются. Поскольку в стареющей популяции прогнозируется рост случаев когнитивного дефицита и заболеваемости деменцией, важно изучить возможности использования этих полезных свойств БКК и, возможно, пересмотреть рекомендации по выбору антигипертензивных препаратов с учетом их влияния на когнитивные функции.

Therapeutic Advances in Chronic Disease, 2015; 6 (4): 160-169.

Сокращенный перевод с англ.
Дмитрия Молчанова

Справка «ЗУ»

В Украине нитрендипин представлен европейским производителем «ПРО.МЕД.ЦС Прага а.с.» под названием Нитресан в таблетках по 10 и 20 мг. Нитрендипин является селективным БКК дигидропиридинового типа с преимущественным действием на периферические сосуды. Основной эффект – гипотензивный, в связи с чем препарат показан для лечения пациентов с эссенциальной гипертензией. Также нитрендипин проявляет антиангинальные и нефропротекторные свойства. Может применяться как самостоятельно, так и в комбинациях с другими антигипертензивными средствами, преимущественно ингибиторами АПФ и диуретиками.