



## Kontrowersje związane z kontrolą ciśnienia tętniczego oraz stosowaniem leków działających na mózgowy układ renina – angiotensyna – aldosteron w chorobie Alzheimer<sup>1</sup>

*Controversies on blood pressure control and the use of drugs acting via the cerebral renin-angiotensin-aldosterone system in Alzheimer's disease*

MACIEJ BANASIAK<sup>1,2</sup>, TADEUSZ PIETRAS<sup>1</sup>, ILONA KURNATOWSKA<sup>2</sup>, ŁUKASZ WIETESKA<sup>3</sup>, MICHAŁ NOWICKI<sup>2</sup>

1. Klinika Pneumonologii i Alergologii Instytutu Medycyny Wewnętrznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
2. Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Transplantologii Nerek Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
3. Uniwersytet Medyczny w Łodzi

### STRESZCZENIE

**Cel.** Celem pracy jest omówienie roli leków działających poprzez układ renina – angiotensyna – aldosteron (RAA) w profilaktyce i leczeniu choroby Alzheimer<sup>1</sup> (chA).

**Poglądy.** Choroba Alzheimer<sup>1</sup> (chA) i otępienie naczyniopochodne (ONP) to najczęstsze przyczyny otępienia. Ostatnie badania sugerują możliwość związku pomiędzy chorobami naczyniowymi i neurodegeneracyjnymi. Długotrwałe nadciśnienie tętnicze (NT) może przyczynić się nie tylko do powstania ONP, ale także chA. Badania epidemiologiczne wskazują, że NT w średnim wieku może zwiększać ryzyko rozwoju chA w podeszłym wieku. Powstaje pytanie, czy zastosowanie leków hipotensyjnych może zredukować częstotliwość występowania otępienia i poprawić funkcje poznawcze u chorych na chA. W ostatnich latach intensywnie badano rolę leków hipotensyjnych w profilaktyce chorób neurodegeneracyjnych. Wcześniej badania wykazały, że w mózgowiu występuje niezależny układ RAA odpowiedzialny za funkcje poznawcze takie jak pamięć czy uczenie się. Wiadomo również, że inhibitory konwertazy angiotensyny (IKA) oraz antagoniści receptora dla angiotensyny (ARA) zmniejszają śmiertelność i umieralność, niezależnie od samego obniżenia ciśnienia tętniczego.

**Podsumowanie.** Zatrzymanie postępu chA, lub zapobieganie jej rozwojowi poprzez stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny lub antagonistów receptora dla angiotensyny II, nie zostało ostatecznie udowodnione. Konieczne są dalsze prospektywne badania z dobrze zdefiniowanymi punktami końcowymi, aby wyjaśnić rolę układu RAA oraz leków modyfikujących funkcje tego układu w patogenezie chA.

### SUMMARY

**Objectives.** The aim of this study is to review a potential role of antihypertensive drugs acting via the renin-angiotensin-aldosterone system (RAA) in the prevention and treatment of Alzheimer's disease (AD).

**Views.** AD and vascular dementia (VD) are the most common causes of dementia. Recent research suggests a possible relationship between vascular and neurodegenerative diseases. Therefore, long-term arterial hypertension may contribute not only to vascular dementia, but also to the development of AD. Numerous epidemiological studies have reported that high mid-life blood pressure may increase the risk of developing AD in later life. A question arises whether the use of antihypertensive drugs could reduce the incidence of dementia and improve cognitive functions in AD patients. A potential role of antihypertensive drugs acting via the renin-angiotensin-aldosterone (RAA) system in the prevention of neurodegenerative disorders has been widely studied in recent years. Earlier research findings indicate that the brain has its own independent RAA system that mediates some cognitive functions, such as memory and learning. It is also well known that angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists (ARA) reduce cardiovascular morbidity and mortality rates, irrespective of their blood pressure-lowering effect.

**Conclusions.** Although hypertension and cerebrovascular damage are significant factors in cognitive impairment and AD progression, the RAA involvement the pathophysiology of AD and the potential role of drugs acting via the RAA system in the prevention and treatment of AD remain unclear. More controlled randomized prospective trials with well-defined endpoints are needed to determine the role of the RAA system and RAA-modifying antihypertensive treatment in the pathogenesis of AD.

**Słowa kluczowe:** choroba Alzheimer<sup>1</sup> / otępienie naczyniowe / nadciśnienie tętnicze / układ renina-angiotensyna-aldosteron / inhibitory konwertazy angiotensyny / antagoniści receptora dla angiotensyny II

**Key words:** Alzheimer's disease / vascular dementia / arterial hypertension / renin-angiotensin-aldosterone system / angiotensin-converting enzyme inhibitors / angiotensin II-receptor antagonists

Choroba Alzheimer<sup>1</sup> (chA) jest najczęstszą postacią otępienia [1]. Wraz z otępieniem naczyniopochodnym (ONP) stanowi ważny problem zdrowotny u osób w podeszłym wieku.

W przebiegu chA oraz ONP dochodzi, m.in. do hipofunkcji układu cholinergicznego w strukturach ośrodkowego układu nerwowego (oun) odpowiedzialnych m.in. za pamięć

i funkcje poznawcze [1]. W procesie tym postuluje się rolę zarówno nadciśnienia tętniczego (NT), jak i przewlekłego niedokrwienia oun [2–5].

Wciąż poszukiwane są interwencje zmniejszające zapadalność oraz poprawiające rokowanie w chA. Wiele prac wskazuje, że skuteczne mogą okazać się inhibitory

<sup>1</sup> Autorzy oświadczają, że nie mają jakichkolwiek powiązań finansowych z firmami produkującymi leki będące przedmiotem publikacji.

konwertazy angiotensyny (IKA) oraz antagoniści receptora dla angiotensyny (ARA), które działają nie tylko poprzez obniżanie ciśnienia tętniczego [3, 4, 6]. Dotychczasowe badania dowodzą, że ośrodkowy system nerwowy posiada własny, niezależny układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), który odpowiada za wiele zjawisk fizjologicznych i patologicznych zachodzących w obrębie mózgowia [2, 7]. Konwertaza angiotensyny jest kluczowym enzymem układu RAA. Metaloproteinaza ta przekształca angiotensynę I do angiotensyny II (ANG II). W efekcie dochodzi do oddziaływania na mózgowe receptory  $AT_1$ ,  $AT_2$  i  $AT_4$ . Receptory te są zaangażowane w fenomen plastyczności neuronalnej oraz wpływają na takie funkcje poznawcze jak pamięć czy uczenie się [8].

### Funkcja angiotensyny II w ośrodkowym układzie nerwowym

Wczesniejsze badania w warunkach *in vitro* wykazały zwiększony rozpad  $\beta$ -amyloidu pod wpływem ANG II. Tym samym efekt IKA, mógłby być niekorzystny, gdyż leki te miałyby przyczyniać się do kumulacji amyloidu, wskutek spadku stężenia ANG II [9]. Ostatnie badania nie potwierdziły jednak poprzednich przypuszczeń o wpływie ANG II na metabolizm  $\beta$ -amyloidu [10, 11]. Wiadomo natomiast na pewno, że zwiększona ośrodkowa aktywność IKA zwiększa syntezę angiotensyny II w mózgu. Liczne prace wykazały u chorych na chA zwiększone stężenie konwertazy angiotensyny (IKA) w hipokampie, zakrętkach przyhipokampowych, korze czołowej oraz w jądrze ogoniastym [12–14]. Stwierdzono, że ANG II hamuje uwalnianie acetylocholino, co może być bezpośrednio odpowiedzialne za pogorszenie funkcji poznawczych u chorych na chA [15]. Od kilku lat wiadomo również o udziale angiotensyny i jej receptorów w molekularnych mechanizmach plastyczności mózgu [16]. Badaniem obecnie modelem zmian komórkowych plastyczności synaptycznej jest mechanizm długotrwałego wzmocnienia synaptycznego (*long-term potentiation*, LTP) [17]. LTP zostało po raz pierwszy opisane w hipokampie, obszarze mózgu odpowiedzialnym za uczenie się u człowieka oraz przekształcanie pamięci krótkotrwałej w długotrwałą [18]. Wayner i wsp. a także Albrecht i wsp. w badaniach na szczurach wykazali, że podanie angiotensyny II do pola CA1 w hipokampie, poprzez agonizm w stosunku do receptora  $AT_1$  oraz silne hamowanie receptora NMDA (N-metylo-D-asparaginian), hamuje zjawisko LTP [19, 20]. Wykazali tym samym upośledzenie mechanizmu przetwarzania szlaków pamięciowych przez angiotensynę II.

### Funkcja angiotensyny IV w ośrodkowym układzie nerwowym

Przeciwny efekt, a więc wzmocnienie mechanizmu LTP, zachodzi w wyniku działania angiotensyny IV, specyficznego agonisty receptorów  $AT_4$  [21] oraz angiotensyny (1–7), która działa poprzez sprzężony z białkiem G receptor Mas [22]. Badania nad mechanizmem działania ANG IV być może zaowocują opracowaniem nowej grupy leków potencjalizujących zjawisko LTP [8]. Analogi ANG IV poprzez hamowanie aminopeptydazy regulowanej przez insulinę (IRAP), jednocześnie pobudzają receptory GLUT4, zwiększając tym samym wychwyt glukozy przez neurony i usprawniając zjawiska konsolidacji pamięci [23]. Lee i wsp. opisali u szczurów zależny od  $K^+$  mechanizm uwalniania

acetylocholino z ziarnistości struktur hipokampa, który zaobserwowali po podaniu do komórek mózgowych analogu ANG IV [24]. Teoria zablokowania receptorów  $AT_1$  oraz pobudzenia  $AT_4$  wydaje się więc uzasadniona. Nowy cel terapeutyczny, jakim jest potencjalne zastosowanie agonistów  $AT_4$  w leczeniu chA, sformułowało kilka grup badawczych [25, 26]. U chorych na chA, szczególnie o typie otępienia mieszanego, zastosowanie analogów ANG IV mogłoby zredukować obszary niedokrwienia w mózgu poprzez zwiększenie i redystrybucję przepływu krwi w mechanizmie zależnym od tlenu azotu [27].

### Choroba Alzheimera a nadciśnienie tętnicze

Pojawia się coraz więcej danych, że zaburzenia naczyniowe, w szczególności nadciśnienie tętnicze, odgrywają istotną rolę w patogenezie chA [28–30]. Stwierdzono również, że u chorych na chA występowanie nadciśnienia tętniczego w wywiadzie zwiększa ryzyko powstania urojeń, lęku oraz zachowań agresywnych, a więc pogarsza przebieg choroby [31].

Badania neuropatologiczne wykazały, że osoby, u których w średnim wieku występowało wysokie tętnicze ciśnienie skurczowe miały, w podobnym stopniu jak chorzy na chA, większą objętość komórek bocznych, mniejszą objętość jąder wzgórze oraz zmiany zanikowe w rejonach hipokampa. Masa centralnego układu nerwowego była analogicznie zmniejszona [32]. Możliwe więc, że wieloletnie, nieleczone NT, zwiększa ryzyko wystąpienia otępienia w przyszłości [30, 33, 34].

Złożone zależności pomiędzy NT, ONP i chA, nie są do końca poznane [30, 35, 36]. Wykazanie związku przyczynowego między NT a rozwojem chA komplikuje fakt, że zwyrodnienie alzheimerowskie i naczyniopochodne często współwystępują (tzw. otępienie mieszane), wpływając na siebie nawzajem [1, 30, 37]. Zgodnie z poglądem Kalarii, jest to jedno z najczęściej spotykanych w praktyce otępień, a czyste postaci chA i ONP występują rzadko [38]. Z badań neuropatologicznych wynika, że u jednej trzeciej chorych z chA występują zmiany naczyniowe w mózgu, a wielu zmarłych w przebiegu otępienia naczyniowego ma zmiany zwyrodnieniowe typowe dla chA [30, 39]. Podsumowując obecną wiedzę, można stwierdzić, że NT wpływa na rozwój lub progresję chA poprzez wywoływanie:

- *choroby małych naczyń* – uważa się, że wspólną cechą NT i chA, będącą przyczyną pogorszenia funkcji poznawczych, jest niszczący wpływ na drobne naczynia mózgowe, objawiający się angiopatią amyloidową, zwyrodnieniem śródbłonna, pogrubieniem błony podstawnej [40–42],
- *degeneracyjnych zmian istoty białej* – NT jest czynnikiem ryzyka podkorowej i okołokomorowej degeneracji istoty białej (tzw. „leukoarajozy”) oraz przechodzenia białek ze światła naczyń do otaczających struktur (zaburzenie przepuszczalności bariery krew-mózg) obserwowanych również w chA [43, 44]. Współistnienie „leukoarajozy” z chA wpływa na jej przebieg, zwiększając głębokość deficytu poznawczego [45].
- *Regionalnych zaburzeń ukrwienia mózgu* – badania przy użyciu perfuzyjnego rezonansu magnetycznego wykazały istnienie, u osób z NT, ale bez chA, obszarów hipoperfuzji w mózgu, mogących sprzyjać rozwojowi otępienia [46].

- *Stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego* – w piśmiennictwie opisywana jest zależność między prozapalnymi właściwościami ANG II a występowaniem wielu chorób, w tym chA [47].

### **Choroba Alzheimera a hipoperfuzja mózgu**

Nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego u chorego w starszym wieku z chA może pogorszyć funkcje poznawcze [48]. Istnieją badania wyraźnie wskazujące na korelację między hipotensją prowadzącą do zmniejszonego ukrwienia oun a pogorszeniem funkcji kognitywnych [5, 49, 50]. W badaniach tych zaobserwowano, że na kilka lat przed ujawnieniem się chA dochodzi do obniżenia ciśnienia tętniczego [51]. Przyczyną są najprawdopodobniej strukturalne zmiany w mózgu u chorych z otępieniem. Czy jednak sama hipoperfuzja nie może przyczynić się do zmian neurodegeneracyjnych? Niektórzy właśnie nadaktywnością układu RAA stwierdzoną w trakcie eksperymentalnej hipoperfuzji oun tłumaczą zmiany degeneracyjne w obszarach CA1 hipokampa i spadek aktywności cholinergiczej [52, 53]. De la Torre i wsp. opisali akumulację  $\beta$ -amyloidu w strukturach hipokampa szczurów, w wyniku przewlekłej hipoperfuzji oun i następczego wystąpienia stresu oksydacyjnego [54].

### **Korzyści wynikające z zastosowania inhibitorów IKA i ARA**

Oceniając wpływ powszechnie stosowanych leków u chorych z chA, Ellul i wsp. wykazali, że chorzy przyjmujący odpowiednio inhibitory acetylocholinoesterazy, mamentynę, statyny lub inhibitory konwertazy angiotensyny (iloraz szans: 0,31; 95% CI: 0,11–0,85) byli obciążeni mniejszym ryzykiem postępu choroby [55]. Ochronny efekt działania IKA i ARA wynikać może z następujących, wciąż badanych mechanizmów:

- *modulacji aktywności cholinergiczej* – zapobieganie obniżaniu aktywności cholinergiczej w wyniku stosowania IKA zostało opisane przez wielu autorów [2, 3, 6]. W najnowszych doniesieniach podkreśla się także znaczenie wybiórczej blokady mózgowych receptorów  $AT_1$  przez ARA, w zmniejszeniu hamowania uwalniania acetylocholino przez ANG II [6, 56].
- *Przeciwniedokrwiennego* – stosowanie inhibitorów IKA nie powoduje zaburzeń przepływu krwi w tętnicach szyjnych i mózgowych, prowadzi wręcz do poprawy ukrwienia oun [57].
- *Antyoksydacyjnego i przeciwzapalnego* – zaobserwowano ochronny efekt przed toksycznym wpływem wolnych rodników na istotę białą mózgu, w przypadku ramiprylu [58]. W zapobieganiu peroksydacji lipidów i redukcji stresu oksydacyjnego skuteczny okazał się również kandesartan [59]. Mechanizmy te wydają się istotne, gdyż udowodniono, że w chA dochodzi do nasilenia stresu oksydacyjnego [60].
- *Tiazolidynionopodobnego* – ostatnie badania pokazały, że agonści receptorów aktywowanych proliferatorami peroksydomów typu gamma (PPAR gamma) usprawniają pamięć i zaburzają funkcje poznawcze u chorych na chA [61]. Wśród grupy leków będących antagonistami receptora  $AT_1$  telmisartan cechuje dodatkowa właściwość, gdyż jest on częściowym agonistą receptorów PPAR gamma. Istnieją przypuszczenia, że telmisartan może wykazywać neuroochronny

efekt przeciwwapalny [62], podobny do opisanego dla rosiglitazonu [63].

- *Prowadzących do wzrostu aktywności enzymów degradujących  $\beta$ -amyloid* – przypuszcza się, że IKA mogą powodować wzrost stężenia mózgowej substancji P, co prowadzi z kolei do wzrostu poziomu neprylizyn w mózgu. Enzymy te są odpowiedzialne między innymi za degradację  $\beta$ -amyloidu [64].

### **Korzyści ze stosowania leków działających na układ RAA w chorobie Alzheimera**

Trudności z postawienia jednoznacznego nozologicznego rozpoznania chA przekładają się na niejednoznaczność oceny działania leków hipotensyjnych, w tym działających na układ RAA. Znane jest korzystne działanie IKA i ARA w zapobieganiu rozwojowi otępienia naczyniowego u osób starszych [65]. Trwa wciąż dyskusja, czy podobnie korzystny efekt przyniesie stosowanie tych leków w profilaktyce i leczeniu chA. Warto podkreślić też aspekt farmakoekonomiczny poprawy funkcji poznawczych. Wzrost o jeden punkt w skali MMSE (*Mini-Mental State Examination*) pozwala zaoszczędzić 2000 dolarów kosztów opieki jednego pacjenta [66].

Badania na zwierzęcych modelach chA wykazały korzyści z zastosowania IKA i ARA [67, 68]. Podobne wnioski uzyskano w wielu analizach epidemiologicznych. Na łamach czasopisma *Neurology* w 2004 roku opublikowano randomizowane badanie, do którego Ohru i wsp. zaklasyfikowali 162 chorych na chA i z NT [69]. Oceniono wpływ trzech klas leków hipotensyjnych na postęp chA. Po roku obserwacji okazało się, że w grupie przyjmującej perindopril 2 mg/die lub kaptopril 37,5 mg/die ( $n = 51$ , średnia wieku  $76 \pm 2$  lat,  $RR = 132 \pm 4$  mm Hg) zmniejszenie sprawności funkcji poznawczych wyrażonych w skali punktowej MMSE było mniejsze ( $0,6 \pm 0,1$ ) niż w grupach przyjmujących odpowiednio: enalapril lub imidapril 5 mg/die ( $n = 53$ , średnia wieku  $77 \pm 3$ ,  $RR = 133 \pm 2$ ) spadek wyniósł  $4,6 \pm 0,3$ ; nifedypinę 20 mg/die lub nilwadypinę 4 mg/die ( $n = 58$ , średnia wieku  $75 \pm 2$  lat,  $RR = 130 \pm 3$  mm Hg) spadek wyniósł  $4,9 \pm 0,3$ .

W badaniu tym IKA przekraczające barierę krew-mózg okazały się skuteczniejsze w hamowaniu progresji chA od leków niewykazujących tej cechy oraz od antagonistów wapnia. Podobne wyniki uzyskał zespół Rozzinięgo [70]. Analogiczne wyniki uzyskano wśród osób z amnestycznym MCI (*mild cognitive impairment*), w przebiegu którego występuje zwiększone ryzyko otępienia. Najważniejszym celem terapii tego zespołu wydaje się skuteczne i bezpieczne spowalnianie lub blokowanie konwersji do otępienia [71]. Autorzy wykazali korzystny wpływ IKA na zachowanie funkcji poznawczych. Zahamowanie progresji choroby przy użyciu IKA i ARA uzyskano również w grupach chorych na chA w innych badaniach [72–74].

W badaniu obserwacyjnym OSCAR (*Observational Study on Cognitive function And systolic blood pressure Reduction*) po półrocznej obserwacji ponad 10000 pacjentów z NT stosujących eprosartan, stwierdzono poprawę funkcji poznawczych w wyniku redukcji ciśnienia tętniczego [75].

Badania randomizowane, podwójnie zaślepię, dotyczące wpływu leczenia nadciśnienia na poprawę funkcji poznawczych i hamowanie progresji otępienia, nie są jednak zgodne. Prezentują różne wnioski, od braku wpływu po znaczną poprawę (tabl.)

Tablica 1. Wpływ leczenia hipotensyjnego na występowanie demencji w badaniach randomizowanych. Zmodyfikowane według [6].  
 Table 1. The effect of antihypertensive medication on dementia prevalence in randomized trials. Modified after [6].

Nazwa badania	Rok publikacji	Lata trwania badania	Liczba badanych	Średni wiek badanych	Zastosowane leczenie	Wyniki
SHEP [79]	1994	4,5	4736	72	diuretyk ± beta bloker ± ośrodkowy lek hipotensyjny lub placebo	brak wpływu
MRC [80]	1996	3,9	2584	69	diuretyk lub beta bloker lub placebo	brak wpływu
Syst-Eur [81]	1998	2	2902	68	Ca bloker ± IKA ± diuretyk lub placebo	redukcja częstotliwości ośpienia o 55%
PROGRESS [82]	2003	3,9	6105	64	IKA ± diuretyk lub placebo	zapadalność na ośpienie mniejsza w grupie badanej u osób po przebyłym udarze mózgu
SCOPE [83]	2006	4,5	4964	76	ARA lub placebo	zahamowanie pogarszania się funkcji poznawczych w grupie badanej
HYVET-COG [78]	2008	2,2	3336	?80	indapamid ± perindopril	brak wpływu

SHEP: Systolic Hypertension in the Elderly Program; MRC: Medical Research Council; Syst-Eur: Systolic Hypertension in Europe trial; PROGRESS: Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study; SCOPE: Study on Cognitive and Prognosis in the Elderly; HYVET-COG – Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment; ARB – antagonist receptoru dla angiotensyny; IKA – inhibitor konwertazy angiotensyny; Ca bloker – bloker kanału wapniowego.

Wyniki pojedynczych badań nie znajdują również potwierdzenia w przeprowadzonych meta-analizach [76]. W 2006 roku w bazie Cochrane opublikowano przegląd systematyczny trzech randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badań obejmujących łącznie 12 096 pacjentów [77]. Średnia wieku wynosiła 72,8 lat, średnie ciśnienie tętnicze 170/84 mmHg. Nie uzyskano przekonujących dowodów, że obniżenie ciśnienia tętniczego zapobiega wystąpieniu ośpienia lub poprawie czynności poznawczych u pacjentów z istniejącym nadciśnieniem bez incydentów sercowo-naczyniowych w wywiadzie. Obniżenie ciśnienia tętniczego spowodowała 11% spadek ryzyka względnego ośpienia, chociaż efekt ten nie był istotny statystycznie ( $p=0,38$ ). Nie wykazano również istotnego statystycznie wpływu indapamidu i perindoprilu na poprawę funkcji poznawczych i zapadalności na ośpienie u osób po 80 roku życia w jednym z ostatnio opublikowanych, randomizowanych badań o akronimie HYVET-COG (*Hypertension in the Very Elderly Trial COGNITIVE function assessment*), z podwójnie ślepą próbą oraz placebo [78]. Wynikało to być może z krótkiego okresu obserwacji chorych (jedynie 2,2 lata) oraz stosowania u części chorych samego diuretyku. Wykazano jednak, że włączenie wyników HYVET-COG w metaanalizę z poprzednimi dużymi badaniami randomizowanymi ujętymi w Cochrane (PROGRESS [82], Syst-Eur [81], SHEP [79]), prowadzi do istotnej statystycznie zależności ( $p = 0,045$ ) [78].

### Podsumowanie

Każdy rodzaj leczenia, który chociaż w niewielkim stopniu spowolni postęp nieuleczalnej jak dotąd choroby Alzheimer, będzie dużym postępem. Poznanie skutecznych metod farmakoterapii mogłoby istotnie opóźnić lub zapobiegać rozwijaniu się ośpienia. Poszukiwanie nowych metod jest istotne, z uwagi na fakt, że leczenie jest jak dotąd objawowe, przy użyciu niezbyt licznej grupy leków. Kolejne badania pokażą, czy ingerencja w układ RAA przyniesie przełom, podobnie jak miało to przed laty miejsce w leczeniu schorzeń sercowo-naczyniowych. Na obecną

chwilę brak jest jednoznacznych dowodów, które by potwierdziły skuteczność inhibitorów konwertazy angiotensyny lub antagonistów receptora dla angiotensyny II w hamowaniu postępu lub leczeniu chA. Nadzieje na potwierdzenie korzyści takiej interwencji dają wyniki badania HYVET-COG zestawione z innymi dużymi badaniami. Potrzebny jest jednak dłuższy czas obserwacji chorych. Z opublikowanych dotychczas danych wynika natomiast wniosek praktyczny: u chorych z ośpieniem czy to naczyniopochodnym, mieszanym czy wynikającym z chA, należy systematycznie kontrolować ciśnienie tętnicze i dobrać odpowiednie dawki leków. Zbyt wysokie jak i zbyt niskie wartości ciśnienia tętniczego mogą bowiem pogorszyć czynności poznawcze i przebieg choroby.

### Piśmiennictwo

1. Kłoszewska I. Choroba Alzheimer i ośpienie naczyniopochodne – jak rozległe jest pogranicze? W: Leszek J. Choroby ośpienne Teoria i praktyka. Wrocław: Wydawnictwo Continuo; 2003. s. 357–364.
2. Savaskan E. The role of the brain renin-angiotensin system in neurodegenerative disorders. *Curr Alzheimer Res.* 2005; 2: 29–35.
3. Kehoe PG, Wilcock GK. Is inhibition of the renin-angiotensin system a new treatment option for Alzheimer's disease? *Lancet Neurol.* 2007; 6: 373–378.
4. Skoog I. Highs and lows of blood pressure: a cause of Alzheimer's disease? *Lancet Neurol.* 2003; 2: 334.
5. Duschek S, Matthias E, Schandry R. Essential hypotension is accompanied by deficits in attention and working memory. *Behav Med* 2005; 30: 149–158.
6. Takeda S, Sato N, Ogihara T, Morishita R. The renin-angiotensin system, hypertension and cognitive dysfunction in Alzheimer's disease: new therapeutic potential. *Front Biosci.* 2008; 13: 2253–2265.
7. Phillips MI, de Oliveira EM. Brain renin angiotensin in disease. *J Mol Med.* 2008; 86: 715–722.
8. Wright JW, Yamamoto BJ, Harding JW. Angiotensin receptor subtype mediated physiologies and behaviors: New discoveries and clinical target. *Prog in Neur.* 2008; 84: 157–181.

9. Hemming ML, Selkoe DJ. Amyloid beta-protein is degraded by cellular angiotensin-converting enzyme (ACE) and elevated by an ACE inhibitor. *J Biol Chem.* 2005; 11 (280): 37644–37650.
10. Ekman EA, Adams SK, Troendle FJ, Stodola BA, Kahn MA, Fauq AH, Xiao HD, Bernstein KE, Eckman CB. Regulation of steady-state beta-amyloid levels in the brain by neprilysin and endothelin converting enzyme but not angiotensin-converting enzyme. *J Biol Chem.* 2006; 281: 30471–30478.
11. Hemming ML, Selkoe DJ, Farris W. Effects of prolonged angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment on amyloid  $\beta$ -protein metabolism in mouse models of Alzheimer disease. *Neurobiol Dis.* 2007; 26: 273–281.
12. Hirawa N, Uehara Y, Kawabata Y, Numabe A, Gomi T, Ikeda T, Suzuki T, Goto A, Toyo-oka T, Omata M. Long-term inhibition of renin-angiotensin system sustains memory function in aged Dahl rats. *Hypertension.* 1999; 34: 496–502.
13. Savaskan E, Hock C, Olivieri G, Bruttel S, Rosenberg C, Hulette C, Müller-Spahn F. Cortical alterations of angiotensin converting enzyme, angiotensin II and AT1 receptor in Alzheimer's dementia. *Neurobiol Aging.* 2001; 22: 541–546.
14. Miners JS, Ashby E, Van Helmond Z, Chalmers KA, Palmer LE, Love S, Kehoe PG. Angiotensin-converting enzyme (ACE) levels and activity in Alzheimer's disease, and relationship of perivascular ACE-1 to cerebral amyloid angiopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2008; 34 (2): 181–193.
15. Barnes NM, Cheng CHK, Costall B, Naylor RJ, Williams TJ, Wishik CM. Angiotensin converting enzyme density is increased in temporal cortex from patients with Alzheimer's disease. *Eur J Pharmacol.* 1991; 200: 289–292.
16. Gard PR. The role of angiotensin II in cognition and behaviour. *Eur J Pharmacol.* 2002; 438: 1–14.
17. Malenka RC, Nicoll RA. Long-term potentiation – a decade of progress? *Science.* 1999; 285: 1870–1874.
18. Johnston MV, Alemi L, Harum KH. Learning, memory and transcription factors. *Pediatr Res.* 2003; 53: 369–374.
19. Albrecht D, Broser M, Kruger H, Bader M. Effects of angiotensin II and IV on geniculate activity in nontransgenic and transgenic rats. *Eur J Pharmacol.* 1997; 332: 53–63.
20. Wayner MJ, Polan-Curtain JL, Armstrong DL. Dose and time dependency of angiotensin II inhibition of hippocampal long-term potentiation. *Peptides.* 1995; 16: 1079–1082.
21. Kramár EA, Armstrong DL, Ikeda S, Wayner MJ, Harding JW, Wright JW. The effects of angiotensin IV analogs on long-term potentiation within the CA1 region of the hippocampus in vitro. *Brain Res.* 2001; 897: 114–121.
22. Hellner K, Walther T, Schubert M, Albrecht D. Angiotensin-(1–7) enhances LTP in the hippocampus through the G-protein-coupled receptor Mas. *Mol Cell Neurosci.* 2005; 29: 427–435.
23. Stragier B, De Bundel D, Sarre S, Smolders I, Vauquelin G, Dupont A, Michotte Y, Vanderheyden P. Involvement of insulin-regulated aminopeptidase in the effects of the renin-angiotensin fragment angiotensin IV: a review. *Heart Fail Rev.* 2008; 13: 321–337.
24. Lee J, Chai SY, Mendelsohn FA, Morris MJ, Allen AM. Potentiation of cholinergic transmission in the rat hippocampus by angiotensin IV and LVV-hemorphin-7. *Neuropharmacol.* 2001; 40: 618–623.
25. Gard PR, Rusted JM. Angiotensin and Alzheimer's disease: therapeutic prospects. *Expert Rev Neurother.* 2004; 4: 87–96.
26. Poljak A, McLean CA, Sachdev P, Brodaty H, Smythe GA. Quantification of hemorphins in Alzheimer's disease brains. *J Neurosci Res.* 2004; 75: 704–714.
27. Kramár EA, Harding JW, Wright JW. Angiotensin II-, and IV induced changes in cerebral blood flow: roles of AT1, AT2, and AT4 receptor subtypes. *Regul Pept.* 1997; 68: 131–138.
28. Cechetto DF, Hachinski V, Whitehead SN. Vascular risk factors and Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother.* 2008; 8: 743–750.
29. Głuszek J, Jankowska K. Zmiany otepienne wywołane nadciśnieniem tętniczym. *Chor Serca Nacz.* 2005; 2,3: 125–130.
30. Manolio TA, Olson J, Longstreth WT. Nadciśnienie tętnicze a funkcje poznawcze: patofizjologiczny wpływ nadciśnienia tętniczego na mózg. *Med po Dypl.* 2004; 13: 88–98.
31. Treiber KA, Lyketsos CG, Corcoran C, Steinberg M, Norton M, Green RC, Rabins P, Stein DM, Welsh-Bohmer KA, Breitner JC, Tschanz JT. Vascular factors and risk for neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: the Cache County Study. *Int Psychogeriatr.* 2008; 20: 538–553.
32. Petrovitch H, White LR, Izmirilian G, Ross GW, Havlik RJ, Markesbery W, Nelson J, Davis DG, Hardman J, Foley DJ, Launer LJ. Midlife blood pressure and neuritic plaques, neurofibrillary tangles, and brain weight at death: the HAAS. Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging.* 2000; 21: 57–62.
33. Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, Masaki K, Foley D, White LR, Havlik RJ. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging.* 2000; 21: 49–55.
34. Kivipelto M, Ngandu T, Laatikainen T, Winblad B, Soininen H, Tuomilehto J. Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal population based study. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 735–41.
35. Bellew KM, Pigeon JG, Stang PE. Hypertension and the rate of cognitive decline in patients with dementia of the Alzheimer type. *Dis Assoc Disord* 2004; 18: 208–213.
36. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, Persson G, Odén A, Svanborg A. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet.* 1996; 347: 1141–1145.
37. Langa KM. Mixed dementia. *JAMA.* 2004; 292: 2901–2908.
38. Kalaria R. Similarities between Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neurol Sci.* 2002; 203–204: 29–34.
39. Kalaria RN. The role of cerebral ischemia in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2000; 21: 321–330.
40. Kalaria RN. Small vessel disease and Alzheimer's dementia: pathological considerations. *Cerebrovasc Dis.* 2002; 13: 48–52.
41. de la Torre JC, Stefano GB. Evidence that Alzheimer's disease is a microvascular disorder: the role of constitutive nitric oxide. *Brain Res Rev.* 2000; 34: 119–136.
42. Dede DS, Yavuz B, Yavuz BB, Cankurtaran M, Halil M, Ulger Z, Cankurtaran ES, Aytemir K, Kabakci G, Ariogul S. Assessment of endothelial function in Alzheimer's disease: is Alzheimer's disease a vascular disease? *J Am Geriatr Soc.* 2007; 55: 1613–1617.
43. Nag S. Cerebral changes in chronic hypertension: combined permeability and immunohistochemical studies. *Acta Neuropathol.* 1984; 62: 178–184.
44. Bowman GL, Kaye JA, Moore M, Waichunas D, Carlson NE, Quinn JF. Blood-brain barrier impairment in Alzheimer disease: stability and functional significance. *Neurology.* 2007; 68: 1809–1814.
45. Zagrajek M, Pokryszko-Dragan A. Charakterystyka i obraz kliniczny leukoarajozu. *Udar Mózgu.* 2005; 7: 56–60.
46. Dai W, Lopez OL, Carmichael OT, Becker JT, Kuller LH, Gach HM. Abnormal regional cerebral blood flow in cognitively normal elderly subjects with hypertension. *Stroke.* 2008; 39: 349–354.
47. Das UN. Is angiotensin-II an endogenous pro-inflammatory molecule? *Med Sci Monit.* 2005; 11: 155–162.
48. De la Torre JC. Critically attained threshold of cerebral hypoperfusion: the CATCH hypothesis of Alzheimer's pathogenesis. *Neurobiol of Aging.* 2000; 21: 331–342.
49. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Manganaro D, Vilotti C, Pizzolato G. Risk factors for vascular dementia: hypotension as a key point. *Vasc Health Risk Manag.* 2008; 4: 395–402.
50. Elias MF, Wolf PA, D'Agostino RB, Cobb J, White LR. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1993; 138: 353–364.
51. Guo Z, Viitanen M, Fratiglioni L, Winblad B. Low blood pressure and dementia in elderly people: the Kungsholmen project. *Br Med J.* 1996; 312: 805–808.

52. Kumaran D, Udayabanu M, Kumar M, Aneja R, Katyal A. Involvement of angiotensin converting enzyme in cerebral hypoperfusion induced anterograde memory impairment and cholinergic dysfunction in rats. *Neuroscience*. 2008; 155: 626–639.
53. Ouchi Y, Tsukada H, Kakiuchi T, Nishiyama S, Futatsubashi M. Changes in cerebral blood flow and postsynaptic muscarinic cholinergic activity in rats with bilateral carotid artery ligation. *J Nucl Med*. 1998; 39: 198–202.
54. De la Torre JC, Pappas BA, Prevot V. Hippocampal nitric oxide upregulation precedes memory loss and A beta 1–40 accumulation after chronic brain hypoperfusion in rats. *Neurol Res*. 2003; 25: 635–641.
55. Ellul J, Archer N, Foy CM, Poppe M, Boothby H, Nicholas H, Brown RG, Lovestone S. The effects of commonly prescribed drugs in patients with Alzheimer's disease on the rate of deterioration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78: 233–239.
56. Wang JM, Tan J, Leenen FH. Central nervous system blockade by peripheral administration of AT1 receptor blockers. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2003; 41: 593–599.
57. Hatazawa J, Shimosegawa E, Osaki Y, Ibaraki M, Oku N, Hasegawa S, Nagata K, Hirata Y, Miura Y. Long-term angiotensin-converting enzyme inhibitor perindopril therapy improves cerebral perfusion reserve in patients with previous minor stroke. *Stroke*. 2004; 35: 2117–2122.
58. Kim JS, Yun I, Choi YB, Lee KS, Kim YI. Ramipril protects from free radical induced white matter damage in chronic hypoperfusion in the rat. *J Clin Neurosci*. 2008; 15: 174–178.
59. Ozacmak VH, Sayan H, Cetin A, Akyildiz-Igdem A. AT1 receptor blocker candesartan-induced attenuation of brain injury of rats subjected to chronic cerebral hypoperfusion. *Neurochem Res*. 2007; 32: 1314–1321.
60. Butterfield DA, Castegna A, Lauderback CM, Drake J. Evidence that amyloid beta-peptide-induced lipid peroxidation and its sequelae in Alzheimer's disease brain contribute to neuronal death. *Neurobiol Aging*. 2002; 23: 655–664.
61. Jiang Q, Heneka M, Landreth GE. The role of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPARgamma) in Alzheimer's disease: therapeutic implications. *CNS Drugs*. 2008; 22: 1–14.
62. Morishita R. Aegis against stroke and dementia by angiotensin type 1 receptor blockers: new beneficial aspects. *Hypertens Res*. 2008; 31: 1–3.
63. Luo Y, Yin W, Signore AP, Zhang F, Hong Z, Wang S, Graham SH, Chen J. Neuroprotection against focal ischemic brain injury by the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone. *J Neurochem*. 2006; 97: 435–448.
64. El-Amouri SS, Zhu H, Yu J, Marr R, Verma IM, Kindy MS. Nephrylsin: an enzyme candidate to slow the progression of Alzheimer's disease. *Am J Pathol*. 2008; 172: 1342–1354.
65. Hanes D, Weir MR. Usefulness of ARBs and ACE Inhibitors in the Prevention of Vascular Dementia in the Elderly. *Am J Geriatr Cardiol*. 2007; 16: 175–182.
66. Jonsson L, Lindgren P, Wimo A, Jönsson B, Winblad B. Costs of Mini Mental State Examination-related cognitive impairment. *Pharmacoeconomics*. 1999; 16: 409–416.
67. Wang J, Ho L, Chen L, Zhao Z, Zhao W, Qian X, Humala N, Seror I, Bartholomew S, Rosendorff C, Pasinetti GM. Valsartan lowers brain beta-amyloid protein levels and improves spatial learning in a mouse model of Alzheimer disease. *J Clin Invest*. 2007; 117: 3393–3402.
68. Takeda S, Sato N, Rakugi H, Morishita R. Improvement of cognitive decline and cerebrovascular dysfunction in a mouse model of Alzheimer's disease by the angiotensin receptor blocker, olmesartan. *Alzheimers Dement*. 2008; 4 (supplement 1): 479–479.
69. Ohru T, Tomita N, Sato-Nakagawa T, Matsui T, Maruyama M, Niwa K, Arai K, Sasaki H. Effects of brain penetrating ACE inhibitors on Alzheimer disease progression. *Neurology*. 2004; 63: 1324–1325.
70. Rozzini L, Chilovi BV, Bertoletti E, Conti M, Del Rio I, Trabucchi M, Padovani A. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors modulate the rate of progression of amnesic mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006; 21: 550–555.
71. Reitz C, Tang MX, Manly J, Mayeux R, Luchsinger JA. Hypertension and the risk of mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2007; 64: 1734–1740.
72. Ohru T, Matsui T, Yamaya M, Arai H, Ebihara S, Maruyama M, Sasaki H. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and incidence of Alzheimer's disease in Japan. *J Am Geriatr Soc*. 2004; 52: 649–650.
73. Hajjar IM, Keown M, Lewis P, Almor A. Angiotensin converting enzyme inhibitors and cognitive and functional decline in patients with Alzheimer's disease: an observational study. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2008; 23: 77–83.
74. Wolozin B, Lee A, Lee A, Whitmer R, Kazis L. Use of angiotensin receptor blockers is associated with a lower incidence and progression of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2008; 4 (supplement 1): 118.
75. Shlyakhto E. Observational Study on Cognitive function And systolic blood pressure Reduction (OSCAR): preliminary analysis of 6-month data from > 10000 patients and review of the literature. *Current Medical Research and Opinion*. 2007; 23: 13–18.
76. Feigin V, Ratnasabapathy Y, Anderson C. Does blood pressure lowering treatment prevents dementia or cognitive decline in patients with cardiovascular and cerebrovascular disease? *J Neurol Sci*. 2005; 15: 229–230: 151–155.
77. 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.
78. Peters R, Beckett N, Forette F, Tuomilehto J, Clarke R, Ritchie C, Waldman A, Walton I, Poulter R, Ma S, Comsa M, Burch L, Fletcher A, Bulpitt C; 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.
79. Applegate WB, Pressel S, Wittes J, Luhr J, Shekelle RB, Camel GH, Greenlick MR, Hadley E, Moye L, Perry HM Jr. Impact of the treatment of isolated systolic hypertension on behavioral variables. Results from the systolic hypertension in the elderly program. *Arch Intern Med*. 1994; 154: 2154–2160.
80. Prince MJ, Bird AS, Blizard RA, Mann AH. Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment? Results from 54 months of the Medical Research Council's trial of hypertension in older adults. *BMJ*. 1996; 30: 312: 801–805.
81. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhäger WH, Babarskiene MR, Babeau S, Bossini A, Gil-Extremera B, Girerd X, Laks T, Lilov E, Moisseiev V, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Fagard R. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*. 1998; 24: 352: 1347–1351.
82. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, Woodward M, Neal B, MacMahon S, Chalmers J; 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; 12: 163: 1069–1075.
83. Zanchetti A, Elmfeldt D. Findings and implications of the Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) – a review. *Blood Press*. 2006; 15: 71–79.

Wpłynęło: 19.09.2008. Zrecenzowano: 16.10.2008. Przyjęto: 31.10.2008.

Adres: Dr Tadeusz Pietras, Klinika Pneumonologii i Alergologii Instytutu Medycyny Wewnętrznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, 91-123 Łódź, ul. Kopcińskiego 22, tel/fax (42)6782129, mail: cital200@wp.pl