doi: 10.17116/dokkardio2015129-35

Последствия низкого уровня артериального давления у больных с леченой артериальной гипертонией и нарушениями когнитивных функций: результаты перспективного обсервационного исследования

Источник: *Mossello E., Pieraccioli M., Nesti N., et al.* Effects of Low Blood Pressure in Cognitively Impaired Elderly Patients Treated With Antihypertensive Drugs. JAMA Intern Med. 2015;175(4):578—585.

Низкое систолическое артериальное давление в дневное время независимо связано с более выраженным снижением когнитивных функций у пожилых больных с деменцией и умеренными когнитивными расстройствами среди тех, кто получает антигипертензивную терапию. Чрезмерное снижение систолического артериального давления может нанести вред пожилым пациентам с когнитивными расстройствами. Для предупреждения чрезмерной антигипертензивной терапии в этой популяции может быть полезным амбулаторное мониторирование артериального давления.

АГ — артериальная гипертония
АГТ — антигипертензивная терапия
АД — артериальное давление
АМАД — амбулаторное мониторирование артериального давления
ДАД — диастолическое артериальное давление
КР — когнитивные расстройства
САД — систолическое артериальное давление
УКР — умеренные когнитивные расстройства

Предпосылки к проведению исследования

Как артериальная гипертония (АГ), так и различные формы когнитивных расстройств (КР) характеризуются высокой распространенностью и часто сочетаются у лиц пожилого возраста. По имеющимся данным, АГ имеется у 54% мужчин 57% женщин пожилого возраста [1]. Деменция отмечается у 6—8% лиц 60 лет и старше, и частота ее увеличивается до 25% у лиц 85 лет и старше [2]. Умеренные когнитивные расстройства (УКР) — менее тяжелая форма снижения когнитивных функций, которая может быть предвестником клинически явной деменции, отмечается у большого числа лиц 65 лет или старше, и предполагается, что ее распространенность достигает около 25% [3]. Ранее были получены данные о том, что деменция становится одной из главных причин инвалидности у лиц пожилого возраста [4], а болезнь Альцгеймера занимает шестое место по частоте среди причин смерти жителей США европеоидной расы [5].

Связь между повышенным уровнем артериального давления (АД) и развитием деменции не столь однозначна. Результаты одномоментных исследований, в ходе выполнения которых была установлена связь между уровнем АД и когнитивными функциями, достаточно противоречивы [6]. В ходе выполнения нескольких проспективных исследований [6—8] с длительным периодом наблюдения были получены данные о более высоком риске развития деменции, включая болезнь Альцгеймера, у больных с повышенным уровнем АД. В то же время результаты других проспективных исследований [9—11], особенно включавших участников в возрасте 75 лет или старше, свидетельствовали о том, что более высокий уровень АД сопровождается меньшей частотой развития деменции.

Данные о прогностическом значении повышенного АД у лиц с КР еще более ограничены и противоречивы, особенно для больных с клинически явной деменцией [12]. Результаты недавно выполненного исследования [13], включавшего лиц с УКР, свидетельствовали о связи между повышенным уровнем АД и более быстрыми темпами снижения когнитивных функций. С такими данными согласуются результаты обсервационных исследований [14, 15], в ходе которых отмечалось защитное влияние приема антигипертензивных средств на когнитивные функции пожилых лиц с деменцией или УКР.В то же время развитие деменции обычно сопровождается спонтанным снижением АД [7], что обусловливает возможность избыточной антигипертензивной терапии (АГТ), если такая терапия соответствующим образом не меняется. Более того, не проводились хорошо организованные экспериментальные исследования, включавшие только больных с КР, а результаты крупных РКИ АГТ у пожилых больных не смогли устранить противоречивость данных о связи между когнитивными функциями и уровнем АД [16]. Предполагалось, что вследствие гипоперфузии головного мозга АГ может отрицательно влиять на когнитивные функции у больных с деменцией [17], несмотря на отсутствие экспериментального подтверждения наличия нарушений ауторегуляции мозгового кровообращения при болезни Альцгеймера [18].

Отсутствуют надежные доказательные данные, которые могли бы стать основанием для рекомендаций по лечению АГ у лиц пожилого возраста с деменцией или УКР. В соответствии с последним вариантом рекомендаций Европейского общества специалистов по лечению АГ и Европейского общества кардиологов [19] решение о применении АГТ у ослабленных больных пожилого возраста принимается по усмотрению лечащего врача. Причем в этих рекомендациях не указаны целевые уровни АД при лечении больных с КР. В американских рекомендациях восьмого доклада Объединенного национального комитета США по профилактике, выявлению, оценке и лечению АГ (JNC8), которые были опубликованы в 2014 г., [20] рекомендации по ведению пациентов старше 85 лет, ослабленных и пожилых с КР также отсутствуют .

Результаты амбулаторного мониторирования артериального давления (АМАД) могут предоставить прогностическую информацию в дополнение к результатам обычного измерения АД в лечебном учреждении для уточнения риска смерти [21] и развития тяжелых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний [22]. Более того, у страдающих КР лиц, которые находятся в специальных лечебных учреждениях, результаты измерения АД медицинским персоналом неполностью соответствуют результатам мониторирования АД, что во многом обусловлено высокой распространенностью АГ «белого халата» [23]. По имеющимся у авторов исследования данным, никогда ранее у пожилых лиц с КР не проводились проспективные исследования, в ходе выполнения которых для прогнозирования изменения когнитивных функций применялось АМАД.

Цель исследования

Оценить значение уровня АД, измеренного в исследовательском центре, уровня АД по данным 24-часового АМАД, а также применения антигипертензивных средств для прогнозирования снижения когнитивных функций и прогрессирования инвалидности у пожилых больных с деменцией или УКР. Кроме того, предполагалось оценивать влияние уровня АД, измеренного в исследовательском центре, и уровня АД по данным АМАД на частоту развития таких исходов, как смерть, тяжелые осложнения сердечно-сосудистых заболеваний, госпитализации, обмороки, падения и переломы костей.

Структура исследования

Проспективное обсервационное исследования, выполненное в 2 исследовательских центрах; медиана продолжительности наблюдения 9 мес.

Материал и методы исследования

Каждый участник исследования до включения в него подписывал информированное согласие. Каждый больной был обследован сразу после включения в исследование и затем через 6—8 мес наблюдения. В период с 1 июня 2009 г. по 31 мая 2011 г. и с 1 сентября по 31 декабря 2012 г. в исследование включали больных, направленных в две клиники, расположенные в Италии и специализирующиеся на лечении больных с нарушениями памяти.

В исследование включали больных в возрасте 65 лет или старше, у которых была диагностирована деменция (в соответствии с критериями, указанными в 4-м издании руководства по диагностике и статистике психических заболеваний или УКР (в соответствии с критериями Международной рабочей группы по проблемам УКР [24]), у которых оценка по шкале MMSE (Mini-Mental State Examination) [25] находилась в диапазоне от 10 до 27 баллов (диапазон шкалы от 0 до 30 баллов; причем 0 баллов соответствует максимальной степени КР). Критерии исключения: постоянная форма фибрилляции предсердий (в связи с ограниченной точностью автоматического измерения АД), отказ больного от ношения устройства для АМАД или от предполагаемого обследования в ходе выполнения исследования. У больных со средней и тяжелой степенью КР особое внимание уделяли объяснению целей и процедур исследования с привлечением при необходимости ухаживающих за больными членов семьи. Подробно исходные характеристики больных, уровень АД которых относился к разным терцилям систолического артериального давления (САД) по данным АМАД в дневное время, представлено в **таблице**.

При начальном обследовании устанавливали клинически наиболее значимые сопутствующие сосудистые заболевания, включая АГ, сахарный диабет, хроническую сердечную недостаточность, ишемическую болезнь сердца, аритмии (кроме фибрилляции предсердий, которая была критерием исключения из исследования), сосудисто-мозговое заболевание и хроническую болезнь почек. Каждое из таких заболеваний диагностировали на основании данных анамнеза, записей в медицинской документации и физического обследования и выражали в баллах; причем наличие определенного сопутствующего сосудистого заболевания соответствовало 1 баллу, а отсутствие — 0. Индекс сопутствующих сосудистых заболеваний рассчитывали путем суммирования баллов; диапазон оценки по шкале составлял от 0 до 7 баллов. Кроме того, учитывали применение любого антигипертензивного препарата, включая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты кальция, β-блокаторы, диуретики, блокаторы рецепторов ангиотензина II и α-блокаторы, а также регистрировали САД и диастолическое АД (ДАД). Для измерения АД в соответствии с рекомендациями использовали ртутный сфигмоманометр [19]. Когнитивные функции оценивали с помощью шкалы MMSE. Помимо этого оценивали ограничения повседневной активности с помощью шкалы BADL (Basic activities of daily living) и шкалы IADL (Instrumental activities of daily living) [26, 27]. Диапазон оценок по шкале BADL соответствует от 0 до 6 баллов, а по шкале IADL — от 0 до 8 баллов; причем более высоким оценкам соответствует более выраженное ограничение повседневной активности. При включении в исследование у всех больных выполняли АМАД с помощью осциллометрического метода (модель аппарата 90207; Spacelabs Healthcare). Выполнение АМАД предлагали всем больным независимо от наличия или отсутствия диагностированной АГ. В ходе мониторирования АД манжету накладывали на недоминантную руку. Применяли манжеты соответствующего размера, причем предоставляли возможность выбора одной из трех манжет разного размера, при этом манжета должна была охватывать не менее 80% окружности руки. Устройство для мониторирования АД настраивали для автоматической регистрации АД каждые 15 мин (с использованием предупреждающего сигнала о начале измерения) в течение дневного периода (с 7 до 22 ч) и каждые 20 мин (в отсутствие предупреждающего сигнала) в ночной период (с 22 до 7 ч). В случае невозможности регистрации АД при первом измерении в течение 2 мин АД автоматически измерялось повторно. В зависимости от состояния когнитивных функций участникам устно давали разъяснения о работе устройства и рекомендовали во время измерения АД держать руку в неподвижном и расслабленном состоянии. В целях подтверждения работы устройства для измерения АМАД и согласия больного на его использование первое измерение АД выполнялось в исследовательском центре. В ходе анализа данных АМАД рассчитывали три показателя: 1) среднее САД и ДАД в дневное время (с 9 до 21 ч) и ночное время (с 1 до 6 ч), которые рассчитывали с помощью метода постоянных узких интервалов, исключая из анализа измерения, выполненные в период пробуждения и отхода ко сну (в соответствии с Европейскими рекомендациями по мониторированию АД [28]; 2) вариабельность АД, которую оценивали с помощью расчета стандартных отклонений

САД; 3) степень снижения АД в ночное время, которую оценивали по разнице между средним уровнем САД в дневное и ночное время и выражали в процентах от уровня САД в дневное время. При повторном обследовании в исследовательском центре (через 6—18 мес после первого обследования) измеряли АД, а также оценивали когнитивные функции по шкале MMSE и ограничения в повседневной жизни по шкалам BADL и IADL. На основании сообщений врачей и медицинского персонала, а также записей в медицинской документации учитывали случаи смерти, развития тяжелых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, госпитализации, развития обмороков, падений и переломов костей в целом в исследуемой популяции. Для уменьшения числа больных, которых наблюдали до конца исследования из-за развившихся нежелательных явлений, с участниками исследования связывались по телефону.

Результаты измерения АД в исследовательском центре и АМАД разделяли на терцили. В ходе выполнения анализа метод подстановки для пропущенных данных не применяли. Прогрессирование КР и инвалидности оценивали по различиям в оценках по шкалам MMSE, BADL и IADL в ходе выполнения исследования, и затем такие различия сравнивали в подгруппах больных, САД которых соответствовало определенным терцилям. Сходный анализ повторяли после стратификации с учетом применения антигипертензивных средств. Выполняли множественные сравнения с учетом возраста, исходной оценки по шкале MMSE, шкале сочетанных сосудистых заболеваний, применения АГТ и взаимодействия между показателями АД и применением АГТ. Такой же анализ выполняли как в целом у всех включенных в исследование больных, так и в подгруппах больных с деменцией и УКР.

Для сравнения непрерывных данных между группами применяли дисперсионный анализ (с поправками Бонферрони для вторичного анализа) или критерия Краскала—Уоллеса для данных, распределение которых отличалось от нормального. Качественные признаки сравнивали между группами с помощью критерия χ^2 Пирсона. Сравнение данных, полученных в начале и в конце исследования, выполняли с помощью парного критерия t для непрерывных данных и с помощью критерия Вилкоксона для данных, распределение которых отличалось от нормального.

Многофакторный анализ выполняли с помощью ковариационного анализа, вводя качественные признаки как постоянные факторы и непрерывные данные как ковариаты. Границы средних (и 95% ДИ) рассчитывали с использованием моделей. Все виды статистического анализа проводили с помощью пакета программ SPSS версия 20 (IBM). Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

Результаты

В период между 1 июня 2009 г. и 31 декабря 2012 г. в целом в исследование были включены 193 больных, из которых 172 (89,1%) в ходе выполнения исследования были обследованы повторно; данные о них были включены в анализ. Средний возраст таких больных достигал 79±5 лет (63,4% женщины). Данные о результатах АМАД в ночное время были доступны только у 159 больных, так как 13 участников снимали устройство до завершения регистрации АД. У 177 больных были получены данные о нежелательных явлениях. При включении в исследование деменция и УКР были диагностированы у 68 и 32% больных соответственно. Средняя оценка по шкале MMSE достигала 22,1±4,4 балла. В целом при включении в исследование АГ отмечалась у 73,5% больных, а антигипертензивные препараты принимали 69,8% больных. Точки разделения для терцилей уровня САД в дневное время составляли 128 мм рт.ст. или менее, от 129 до 144 мм рт.ст. и 145 мм рт.ст. или более. Для терцилей САД, измеренного в исследовательском центре, такие точки разделения составляли 125 мм рт.ст. и менее, от 126 до 149 мм рт.ст. и 150 мм рт.ст. и более.

В ходе наблюдения, медиана продолжительности которого достигала 9 мес, в целом отмечалось снижение оценки по шкале MMSE в среднем с 22,1±4,4 до 20,7±5,8 балла ($p<0,001$). Степень инвалидности увеличилась по шкале BADL с 1,0±1,3 до 1,6±1,8 балла, а по шкале IADL — в среднем с 3,0±2,4 до 3,8±2,6 балла ($p<0,001$ для обоих показателей). Уровень АД по данным измерения в исследовательском центре не изменился. При включении в исследование и в конце периода наблюдения САД составляло 138±21 и 138±18 мм рт.ст. ($p=0,90$), а среднее ДАД — 76±10 и 77±8 мм рт.ст. ($p=0,50$).

После распределения участников на группы в зависимости от терцилей САД в дневное время (по данным АМАД) в группе больных, у которых САД соответствовало нижнему терцилю, выявлено более выраженное снижение когнитивных функций по данным оценки по шкале MMSE (в среднем −2,8±3,8 балла) по сравнению с группой больных, у которых уровень САД соответствовал среднему терцилю (−0,7±2,5 балла; $p=0,002$) и верхнему терцилю (−0,7±3,7 балла; $p=0,003$). Напротив, не было отмечено статистически значимой связи между уровнем САД по данным измерения в исследовательском центре и прогрессированием когнитивных функций. Не отмечено также связи между изменением когнитивных функций и уровнем ДАД по данным измерения в исследовательском центре или другими показателями АМАД, включая уровень САД в ночное время, а также между вариабельностью АД, достаточностью снижения АД и применением АГТ. Более того, не было выявлено связи между вариабельностью АД и изменением оценки по шкалам BADL и IADL. После стратификации с учетом применения АГТ статистически значимая связь между низким уровнем САД в дневное время и более выраженным снижением когнитивных функций сохранялась только у больных, которые применяли АГТ. По данным такого анализа, в подгруппе больных, принимавших антигипертензивные препараты, среднее изменение оценки по шкале MMSE в группе больных, у которых САД соответствовало нижнему, среднему и верхнему терцилю, достигало −3,9±3,5, −0,6±2,2 и −0,4±3,7 балла соответственно ($p<0,001$ для сравнения каждой из групп среднего и верхнего терциля с группой нижнего терциля). Была также установлена сходная тенденция и для уровня САД. В группе больных, у которых САД соответствовало нижнему терцилю, выявлено более выраженное снижение когнитивных функций в случае применения антигипертензивных средств: среднее снижение оценки по шкале MMSE в такой группе достигало −2,7±3,7 балла; в группе больных, у которых уровень САД соответствовал верхнему терцилю, снижение оценки по шкале MMSE составляло лишь −0,9±3,6 балла ($p=0,06$). Причем результаты оценки когнитивных функций оказались лучше у больных, не принимавших антигипертензивные препараты: в группе больных, у которых САД со-

ответствовало нижнему и верхнему терцилю, изменение оценки по шкале MMSE составило 1,3±2,8 и −1,8±3,1 балла соответственно; p=0,01.

Сходные результаты были получены и для уровня САД в ночное время (по данным АМАД). В группе больных, у которых САД в ночное время относилось к нижнему терцилю (среднее в ночное время АД 119 мм рт.ст. и менее), отмечалась тенденция к более выраженному ухудшению когнитивных функций в случае применения антигипертензивных средств по сравнению с группой больных, применявших такие средства, но у которых уровень САД в ночное время относился к верхнему терцилю (более 135 мм рт.ст.): в группе нижнего и верхнего терциля снижение оценки по шкале MMSE в таких случаях составляло соответственно −2,2±3,7 и −1,0 ±4,0 балла (p=0,45). Следует, однако, отметить отсутствие статистически значимых различий между группами по этим показателям.

Результаты многофакторного анализа, включающего такие показатели, как возраст, исходная оценка по шкале MMSE и шкале сопутствующих сосудистых заболеваний, определенный терциль САД и применение АГТ, свидетельствовали о том, что взаимодействие между низким уровнем САД и применением АГТ было независимо связано с более выраженным снижением когнитивных функций для показателей САД в дневное время (критерий Фишера — F=6,139; p=0,003) и показателей САД по данным измерения в исследовательском центре (F=7,393; p=0,001). Среднее изменение стандартизованной оценки по шкале MMSE в зависимости от уровня САД в дневное время у больных, которые принимали антигипертензивные препараты, достигало −3,9 балла (при 95% ДИ от −4,9 до −2,8 балла) для нижнего терциля и составляло −0,7 (при 95% ДИ −1,7 до 0,4) для среднего терциля и −0,4 балла (−1,4 до 0,6 балла) для верхнего терциля. Такие показатели у больных, которые не принимали антигипертензивные препараты, составляли −0,4 балла (при 95% ДИ от −2,1 до 1,3 балла) для нижнего терциля, −0,8 балла (при 95% ДИ −2,3 до 0,7 балла) для среднего терциля и −1,4 балла (при 95% ДИ от −3,1 до 0,3 балла) для верхнего терциля. Среднее изменение стандартизованной оценки по шкале MMSE в зависимости от уровня САД, измеренного в исследовательском центре у больных, которые принимали антигипертензивные препараты, достигало −2,7 балла (при 95% ДИ от −3,8 до −1,7 балла) для нижнего терциля, −1,2 балла (при 95% ДИ −2,3 до −0,1 балла) для среднего терциля и −0,9 балла (при 95% ДИ от −2,0 до 0,2 балла) для верхнего терциля. Такие показатели у больных, которые не принимали антигипертензивные препараты, составляли 1,4 балла (при 95% ДИ от −0,4 до 3,3 балла) для нижнего терциля, −1,3 балла (при 95% ДИ от −3,1 до 0,6 балла) для среднего терциля и −1,8 балла (при 95% ДИ от −3,2 до −0,4) для верхнего терциля.

Сходный анализ был выполнен раздельно в подгруппах больных с деменцией и УКР. У больных с деменцией, уровень САД которых в дневное время относился к нижнему терцилю, отмечалось более выраженное снижение оценки по шкале MMSE (в среднем −3,5±4,1 балла) по сравнению с больными, у которых такой уровень САД соответствовал среднему терцилю (в среднем −0,6±2,8 балла; p=0,004), и больными, у которых он соответствовал верхнему терцилю (в среднем −1,2±4,1 балла; p=0,003). Сходные данные были получены и в подгруппе больных с УКР. У больных, САД которых в дневное время соответствовало нижнему терцилю, отмечалось более выраженное снижение когнитивных функций (в среднем на −1,4±2,7 балла) по сравнению с больными, у которых такой уровень САД соответствовал верхнему терцилю (в среднем 0,8±1,9 балла; p=0,02). Не было отмечено связи между изменениями по шкале MMSE и уровнем САД по данным измерения в исследовательском центре как в подгруппе больных с деменцией, так и подгруппе больных с УКР. И в данном случае связь между низким уровнем САД в дневное время и более выраженным снижением когнитивных функций отмечалась только у больных, которые принимали антигипертензивные препараты как в подгруппе больных с деменцией, так и подгруппе больных с УКР.

Результаты многофакторного анализа, выполненного в подгруппах больных с разными характеристиками, подтвердили независимую связь между более выраженным снижением когнитивных функций и взаимодействием между уровнем САД в дневное время и применением антигипертензивных препаратов у больных с деменцией (F=3,592; p=0,03) и больных с УКР (F=4,907; p=0,01). В подгруппе больных с деменцией среднее изменение стандартизованной оценки по шкале MMSE в зависимости от уровня САД в дневное время при приеме антигипертензивных препаратов достигало −4,4 балла (при 95% ДИ от −5,8 до −3,1 балла) для нижнего терциля, −1,0 балл (при 95% ДИ от −2,4 до 0,5 балла) для среднего терциля и −0,6 балла (при 95% ДИ от −2,0 до 0,7 балла) для верхнего терциля. Такие же показатели для нелеченых больных составляли −0,7 балла (при 95% ДИ от −3,3 до 1,8 балла) для нижнего терциля, −0,3 балла (при 95% ДИ от −2,4 до 1,8 балла) для среднего терциля и −2,0 балла (при 95% ДИ от −4,3 до 0,2 балла) для верхнего терциля. В подгруппе больных с УКР среднее изменение стандартизованной оценки по шкале MMSE в зависимости от уровня САД в дневное время при приеме антигипертензивных препаратов достигало −2,9 балла (при 95% ДИ от −4,1 до −1,7 балла) для нижнего терциля, 0,4 балла (при 95% ДИ от −1,7 до 0,8 балла) для среднего терциля и 0,4 балла (при 95% ДИ от −0,8 до 1,6 балла) для верхнего терциля. Такие же показатели для нелеченых больных составляли 0,4 балла (при 95% ДИ от −1,2 до 2,1 балла) для нижнего терциля, −1,3 балла (при 95% ДИ от −3,1 до 0,6 балла) для среднего терциля и 0,7 балла (при 95% ДИ от−1,5 до 2,8 балла) для верхнего терциля. Результаты сходного анализа, выполненного для уровня САД, измеренного в исследовательском центре, подтвердили независимую связь в подгруппе больных с деменцией в отсутствие такой связи в подгруппе больных с УКР.

Из 177 больных, включенных в исследование, умерли 1,7%, а тяжелые осложнения заболевания сердца, переломы костей, сообщение хотя бы об одном падении, об эпизоде обморока и госпитализации в ходе выполнения исследования отмечены у 9,6, 6,8, 26,6, 6,8 и 23,7% больных соответственно. Не было установлено статистически значимых различий между группами по частоте развития таких неблагоприятных исходов при уровнях САД в дневное время и уровня САД, измеренного в исследовательском центре, несмотря на тенденцию к увеличению частоты обмороков и госпитализаций при снижении САД в дневное время. У больных, уровень САД которых в дневное время соответствовал нижнему, среднему и верхнему терцилю, частота развития обмороков достигала 10,5, 6,8 и 3,4% соответственно (p=0,33), а частота госпитализаций — 33,3, 21,7 и 17,2% соответственно (p=0,11)

Выводы

Низкое САД в дневное время независимо связано с более выраженным снижением когнитивных функций у пожилых больных с деменцией и УКР среди тех, кто получает АГП. Чрезмерное снижение САД может нанести вред пожилым пациентам с КР. Для предупреждения чрезмерной АГТ в этой популяции может быть полезным АМАД.

Комментарий

Результаты исследования свидетельствуют о связи между низким уровнем САД в дневное время по данным АМАД и более выраженным ухудшением когнитивных функций у взрослых больных с КР при медиане продолжительности наблюдения за ними 9 мес. Однако наличие такой связи отмечено только у больных с леченой АГ; причем такая связь не зависела от возраста, оценки по шкале сочетанных сосудистых заболеваний или исходного уровня когнитивных функций. Такая связь оставалась статистически значимой при раздельном анализе данных о больных с деменцией и УКР. Сходная тенденция была отмечена и для связи между более низким САД, измеренным в исследовательском центре, и более выраженным ухудшением когнитивных функций. Однако результаты всех анализов указывали, что такая связь была слабее, чем связь с уровнем САД в дневное время по данным АМАД, и не достигала уровня статистической значимости. Более низкие уровни АД не сопровождались положительным влиянием на прогноз.

Влияние уровня АД на прогрессирование деменции остается недостаточно определенным [12]. В ходе выполнения одного исследования [29] были получены данные об отсутствии связи между уровнем АД и когнитивными функциями, а результаты другого [30] свидетельствовали об отрицательном прогностическом влиянии повышенного АД на когнитивные функции только в более молодых возрастных группах. Наконец, по данным третьего исследования [31], сходная связь между уровнем АД и когнитивными функциями была отмечена только у лиц в возрасте 85 лет и старше. Напротив, результаты исследования Leiden 85-plus Study [11], включавшего лиц в возрасте 85 лет или старше (КР отмечались у 65% участников), снижение когнитивных функций после 3 лет наблюдения было менее выраженным при более высоких уровнях САД, особенно в подгруппе больных с более тяжелыми нарушениями таких функций при включении в исследование.

Данные, полученные в ходе выполнения исследования Leiden 85-plus Study [11], совпадают с результатами представленного исследования, которые свидетельствуют о связи между более низким уровнем САД и снижением когнитивных функций у пожилых больных с деменцией и УКР при достаточно непродолжительном наблюдении. Поскольку у лиц пожилого возраста имеется связь между низким уровнем АД и атрофией головного мозга [32], низкий уровень САД может быть маркером более тяжелых дегенеративных процессов в центральной нервной системе. Следует отметить, что авторы представленного исследования не выявили корреляций между когнитивными функциями и уровнем АД по данным первого обследования, а при длительном наблюдении связь оставалась статистически значимой по данным анализа, выполненного с учетом исходной оценки по шкале MMSE. Несмотря на небольшой размер выборки, связь оставалась статистически значимой и в подгруппе больных с УКР, у которых можно предполагать слабовыраженные дегенеративные изменения в нервной системе или их отсутствие.

В ходе выполнения двух исследований специально оценивали прогностическую роль факторов риска развития сосудистых заболеваний, включая АГ, у лиц с УКР и отмечали наличие связи между повышенным уровнем АД и более высоким риском развития деменции [15] и снижения когнитивных функций [13]. Однако продолжительность периода наблюдения в таких исследованиях была больше (5 лет [15] и 3 года [13]), чем в представленном исследовании. Более того, в данном исследовании связь между низким уровнем САД и снижением когнитивных функций в соответствии с результатами ранее выполненного исследования [10] отмечалась только у больных, применявших антигипертензивные препараты, в то время как у нелеченных такими препаратами больных выявлялась противоположная тенденция, что подтверждает гипотезу об отрицательном влиянии на когнитивные функции более выраженного снижения АД. Несмотря на то что применение антигипертензивных средств может быть маркером наличия сопутствующих заболеваний сердца, например, сердечной недостаточности, которая также связана со снижением когнитивных функций [33], установленная в ходе выполнения исследования связь оставалась статистически значимой и по данным анализа, выполненного с учетом сопутствующих сосудистых заболеваний.

К особенностям данного исследования следует отнести выполнение АМАД. Это может быть основанием для предположения о том, что уровень САД в дневное время следует считать более точным методом оценки по сравнению со стандартным измерением АД в клинических условиях для установления связи между низким уровнем САД и более выраженным снижением когнитивных функций. Следует отметить, что уровень САД по данным АМАД (а не уровень САД, измеренного в исследовательском центре) был связан с изменениями когнитивных функций в целом у всех больных, включенных в исследование, как принимавших антигипертензивные препараты, так и не применявших их, а также в окончательной модели, включавшей больных с УКР. По мнению авторов исследования, измерение АД в лечебном учреждении должно быть первым этапом обследования, учитывая его простоту. Однако затем, при решении вопроса о начале АГТ или ее усилении у ослабленных больных с повышенным САД, можно рекомендовать в качестве стандартной тактики обследования выполнение АМАД. Напротив, отсутствовала статистически значимая связь между САД и ДАД в ночное время, а также степенью снижения АД в ночное время или вариабельностью АД с изменениями когнитивных функций. По данным, имеющимся у авторов исследования, ранее не изучалось прогностическое значение показателей суточной вариабельности АД у лиц с КР. Результаты одномоментных исследований с оценкой данных АМАД и когнитивных функций, которые выполнялись в общей популяции пожилых лиц, были неоднозначными. В част-

ности, результаты нескольких исследований свидетельствовали о связи между сниженными когнитивными функциями и такими факторами, как недостаточная степень снижения АД в ночное время [34—36], повышенный уровень ДАД по данным 24-часового мониторирования АД [34], а также сниженный уровень САД в дневное и ночное время [37], более высокая вариабельность АД [38] или отсутствие вариабельности АД по данным АМАД [39].

К основным недостаткам данного исследования, по мнению его авторов, следует отнести небольшой объем выборки и обсервационный характер исследования, что не позволяет сделать определенный вывод об отрицательном влиянии приема антигипертензивных препаратов на когнитивные функции. К другим ограничениям данного исследования можно отнести короткий период наблюдения, что не позволяет установить возможное защитное действие такой терапии, а также выполнение исследования на базе амбулаторных клиник, специализирующихся на проблемах памяти, что не позволяет непосредственно распространять полученные данные на реальную практику оказания помощи в условиях первичного звена здравоохранения или отделениях, в которых оказывается помощь больных с остро развившимися заболеваниями. Более того, в связи с ограниченной доступностью персонала и оборудования для выполнения АМАД не все больные с соответствующими характеристиками были включены в данное исследование, несмотря на то что отсутствие каких-либо определенных критериев исключения из исследования позволяет считать маловероятным наличие систематической ошибки, связанной с отбором больных.

Однако несмотря на указанные недостатки, авторы исследования считают, что полученная в ходе выполнения исследования дополнительная информация может быть полезна при определении тактики лечения АГ у пожилых больных с КР. Следует отметить, что в РКИ HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) [40], основные результаты которого свидетельствовали об эффективности применения АГТ для профилактики тяжелых осложнений заболевания сердца и снижения смертности у больных с АГ в возрасте 80 лет и старше, включали пожилых людей с САД 160 мм рт.ст. или более в отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний (включая деменцию). Таким образом, в настоящее время отсутствуют специальные рекомендации по лечению АГ у пожилых больных с КР или деменцией [19, 20]. Результаты ранее выполненного исследования [23], включавшего пожилых лиц, находящихся в домах престарелых (т.е. лиц, у которых часто имеется деменция), свидетельствовали об отсутствии прогностического влияния уровня АД, а также о слабой корреляции между результатами измерения АД медицинским персоналом и данными, полученными при АМАД. Такие факты позволяют авторам сомневаться в обоснованности результатов измерения АД в медицинском учреждении у пожилых больных с КР.

Таким образом, результаты данного исследования предоставляют дополнительную информацию об амбулаторных больных с УКР или деменцией, которая позволяет предполагать отрицательное влияние более выраженного снижения САД на когнитивные функции, а также о том, что наиболее приемлемый терапевтический диапазон САД в дневное время может составлять от 130 до 145 мм рт.ст. Для более точной оценки прогностической роли уровня АД у больных пожилого возраста с КР необходимо проведение длительных проспективных исследований с выполнением АМАД и включением большего числа больных. В то же время выполнения РКИ позволило бы оценить риски и преимущества АГТ при достижении разных целевых уровней АД у таких больных.

Таблица. **Исходные характеристики больных, уровень АД которых относился к разным терцилям САД по данным АМАД в дневное время**

Характеристика	Группа нижнего терциля (САД 128 мм рт.ст. и менее; *n*=56)	Группа среднего терциля (САД 129—144 мм рт.ст.; *n*=59)	Группа верхнего терциля (САД 145 мм рт.ст. и более; *n*=57)	*p*
Возраст, годы	79±5	80±5	79±6	0,23
Женский пол, число больных (в %)	60,7	59,3	70,2	0,42
Наличие АГ, число больных (в %)	69,6	69,5	80,7	0,30
Прием антигипертензивных препаратов, число больных (в %)	69,6	66,1	73,7	0,67
Оценка по шкале сопутствующих сосудистых заболеваний, баллы	1,3±1,0	1,5±1,2	1,6±1,3	0,38
Оценка по шкале MMSE, баллы	22,0±4,4	22,0±4,7	21,9±4,4	0,72
Оценка по шкале BADL, баллы	0,9±1,4	1,0±1,2	1,0±1,3	0,68
Оценка по шкале IADL, баллы	2,8±2,4	3,1±2,4	3,0±2,4	0,79
Наличие деменции, число больных (в %)	66,1	66,1	71,9	0,74

Примечание. Данные приставлены как среднее ± стандартное отклонение, если не указано другое. АД — артериальное давление; САД — систолическое АД; АМАД — амбулаторное мониторирование АД; АГ — артериальная гипертония; MMSE — Mini-Mental State Examination; BADL — Basic activities of daily living; IADL — Instrumental activities of daily living.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L., et al;* American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics: 2014 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2014;129:e28—e292.
2. *Prince M., Bryce R., Albanese E., et al*. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. Alzheimers Dement 2013;9(1):63—75.
3. *Ward A., Arrighi H.M., Michels S., Cedarbaum J.M.* Mild cognitive impairment: disparity of incidence and prevalence estimates. Alzheimers Dement 2012;8:14—21.
4. *Wolff J.L., Boult C., Boyd C., Anderson G.* Newly reported chronic conditions and onset of functional dependency. J AmGeriatr Soc 2005;53(5):851—855.
5. *Heron M.* Deaths: leading causes for 2010. Natl Vital Stat Rep 2013;62(6):1—96.
6. *Qiu C., Winblad B., Fratiglioni L.* The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. Lancet Neurol 2005;4:487—499.
7. *Joas E., Bäckman K., Gustafson D., et al.* Blood pressure trajectories from-midlife to late life in relation to dementia in women followed for 37 years. Hypertension 2012;59:796—801.
8. *Novak V., Hajjar I.* The relationship between blood pressure and cognitive function. Nat Rev Cardiol 2010;7:686—698.
9. *Nilsson S.E., Read S., Berg S. et al*. Low systolic blood pressure is associated with impaired cognitive function in the oldest old: longitudinal observations in a population-based sample 80 years and older. Aging Clin Exp Res 2007;19(1):41—47.
10. *Ruitenberg A., Skoog I., Ott A., et al.* Blood pressure and risk of dementia: results from the Rotterdam study and the Gothenburg H-70 Study. Dement Geriatr Cogn Disord 2001;12(1):33—39.
11. *Sabayan B., Oleksik A.M., Maier A.B., et al.* High blood pressure and resilience to physical and cognitive decline in the oldest old: the Leiden 85-plus Study. J AmGeriatr Soc 2012;60(11):2014—2019.
12. *Blom K., Emmelot-Vonk M.H., Koek H.L.* The influence of vascular risk factors on cognitive decline in patients with dementia: a systematic review. Maturitas 2013;76:113—117.
13. *Goldstein F.C., Levey A.I., Steenland N.K.* High blood pressure and cognitive decline in mild cognitive impairment. J AmGeriatr Soc 2013;61:67—73.
14. *Deschaintre Y., Richard F., Leys D., Pasquier F.* Treatment of vascular risk factors is associated with slower decline in Alzheimer disease. Neurology 2009;73:674—680.
15. *Li J., Wang Y.J., Zhang M., et al;* Chongqing Ageing Study Group. Vascular risk factors promote conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. Neurology 2011;76:1485—1491.
16. *Di Bari M., Pahor M., Franse L.V., et al.* Dementia and disability outcomes in large hypertension trials: lessons learned from the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) trial. Am J Epidemiol 2001;153(1):72—78.
17. *Feldstein C.A.* Association between chronic blood pressure changes and development of Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 2012;32:753—763.
18. *Claassen J.A., Zhang R.* Cerebral autoregulation in Alzheimer's disease. J Cereb Blood Flow Metab 2011;31:1572—1577.
19. *Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., et al;* Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013;31:1281—1357.
20. *James P.A., Oparil S., Carter B.L., et al.* 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA 2014;311:507—520.
21. *Ungar A., Pepe G., Lambertucci L., et al.* Low diastolic ambulatory blood pressure is associated with greater all-cause mortality in older patients with hypertension. J Am Geriatr Soc 2009;57:291—296.
22. *Fan H.Q., Li Y., Thijs L., et al;* International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Prognostic value of isolated nocturnal hypertension on ambulatory measurement in 8711 individuals from 10 populations. J Hypertens 2010;28:2036—2045.
23. *Mossello E., Pieraccioli M.C., Zanieri S., et al.* Ambulatory blood pressure monitoring in older nursing home residents: diagnostic and prognostic role. J Am Med Dir Assoc 2012;13:760.e1—760.e5.
24. *Winblad B., Palmer K., Kivipelto M., et al.* Mild cognitive impairment: beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. J Intern Med 2004;256:240—246.
25. *Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R.* «Mini-Mental State»: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 1975;12:189—198.
26. *Katz S., Ford A.B., Moskowitz R.W., et al.* Studies of illness in the aged: the index of ADL: a standardized measure of biological and psychological function. JAMA 1963;185:914—919.
27. *Lawton M.P., Brody E.M.* Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. Gerontologist 1969;9:179—186.
28. *O'Brien E., Parati G., Stergiou G., et al;* European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. J Hypertens 2013;31:1731—1768.
29. *Helzner E.P., Luchsinger J.A., Scarmeas N., et al.* Contribution of vascular risk factors to the progression in Alzheimer disease. Arch Neurol 2009;66(3):343—348.
30. *Bellew K.M., Pigeon J.G., Stang P.E., et al.* Hypertension and the rate of cognitive decline in patients with dementia of the Alzheimer type. Alzheimer Dis Assoc Disord 2004;18:208—213.
31. *Mielke M.M., Rosenberg P.B., Tschanz J., et al.* Vascular factors predict rate of progression in Alzheimer disease. Neurology 2007;69:1850—1858.
32. *Skoog I., Andreasson L.A., Landahl S., Lernfelt B.* A population-based study on blood pressure and brain atrophy in 85-year-olds. Hypertension 1998;32:404—409.
33. *Baldasseroni S., Mossello E., Romboli B., et al.* Relationship between cognitive function and 6-minute walking test in older outpatients with chronic heart failure. Aging Clin Exp Res 2010;22:308—313.
34. *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.
35. *Bellelli G., Frisoni G.B., Lucchi E., et al.* Blunted reduction in night-time blood pressure is associated with cognitive deterioration in subjects with long-standing hypertension. Blood Press Monit 2004;9:71—76.
36. *Nagai M., Hoshide S., Ishikawa J., et al.* Ambulatory blood pressure as an independent determinant of brain atrophy and cognitive function in elderly hypertension. J Hypertens 2008;26:1636—1641.
37. *Axelsson J., Reinprecht F., Siennicki-Lantz A., Elmståhl S.* Low ambulatory blood pressure is associated with lower cognitive function in healthy elderly men. Blood Press Monit 2008;13:269—275.
38. *Sakakura K., Ishikawa J., Okuno M., et al.* Exaggerated ambulatory blood pressure variability is associated with cognitive dysfunction in the very elderly and quality of life in the younger elderly. Am J Hypertens 2007;20:720—727.
39. *van Boxtel M.P., Henskens L.H., Kroon A.A., et al.* Ambulatory blood pressure, asymptomatic cerebrovascular damage and cognitive function in essential hypertension. J Hum Hypertens 2006;20:5—13.
40. *Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E., et al*; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med 2008;358:1887—1898.