

Arterial hypertension and cognitive functions in seniors

Artériová hypertenzia a kognitívne funkcie u seniorov

Dúbrava M, Jánošiová J

I. klinika geriatric LFUK a UN Bratislava, Slovenská republika

Dubrava M, Janosiova J. **Arterial hypertension and cognitive functions in seniors.** *Cardiology Lett.* 2021;30(1):19–22

Abstract. Dementia and arterial hypertension (AH) belong to the key non-infectious epidemics in the 21st century, both with a high potential to significantly deteriorate the quality of life as well as shorten the life expectation. Nowadays, we can consider it proven, that middle-aged AH predicts cognitive impairment and dementia (Alzheimer's and vascular type) in advanced age. AH is considered an equally strong risk factor for cognitive impairment as for chronic kidney disease or atrial fibrillation. So far, the treatment options for dementia are still relatively limited. Therefore, we need to pay more attention to any intervention, that can reduce or at least slow down the development of dementia. AH is a modifiable risk factor for cardio- and cerebrovascular diseases. It is highly rational to assume that its adverse effect on cognition is amplified in the case of usual geriatric polymorbidity (commonly: atrial fibrillation, diabetes, dyslipidaemia). Antihypertensives with a higher potential to reduce the development of cognitive disorders probably include some calcium channel blockers and substances affecting the renin-angiotensin-aldosterone system. Having in mind the benefits of appropriate AH control in relation to cognition we must not forget the risks of undue blood pressure reduction. Other well-designed studies are needed for an evidence-based confirmation of the positive effect of AH control on the development of dementia and to refine the effectiveness of individual antihypertensive medicines. Ref. 30, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: arterial hypertension – cognitive functions – dementia – geriatrics – senior

Dúbrava M, Jánošiová J. **Artériová hypertenzia a kognitívne funkcie u seniorov.** *Cardiology Lett.* 2021;30(1):19–22

Abstrakt. Demencia a artériová hypertenzia (AH) sa zaraďujú medzi kľúčové neinfekčné epidémie 21. storočia, pričom obidve majú vysoký potenciál podstatne zhoršovať kvalitu života a redukovať jeho dĺžku. Dnes môžeme považovať za preukázané, že AH v strednom veku predikuje kognitívne zhoršenie a demenciu (alzheimerovského i vaskulárneho typu) vo vyššom veku. AH sa považuje za rovnako silný rizikový faktor pre kognitívne zhoršenie ako napríklad pre chronickú obličkovú chorobu či fibriláciu predsieni. Liečebné možnosti pri demencii sú zatiaľ stále pomerne obmedzené. Tým väčšiu pozornosť musíme venovať akejkoľvek intervencii, ktorá dokáže redukovať vznik či aspoň spomaliť rozvoj demencie. AH je modifikovateľný faktor kardio- a cerebrovaskulárnych ochorení. Je vysoko racionálne predpokladať, že jej nepriaznivý vplyv na kogníciu sa amplifikuje v prípade zvyčajnej polymorbidity seniorov (typicky fibrilácia predsieni, cukrovka, dyslipoproteínémia). Medzi antihypertenzíva s vyšším potenciálom redukovať rozvoj porúch kognície zrejme patria niektoré blokátory kalciového kanála a liečivá ovplyvňujúce systém renín-angiotenzín-aldosterón. So zreteľom na benefity dobrej kontroly AH vo vzťahu ku kognícii nesmieme zabudnúť na negatíva prílišnej redukcie tlaku krvi. Na potvrdenie priaznivého efektu dobrej kontroly AH vzhľadom na vývoj demencie a spresnenie účinnosti jednotlivých antihypertenzív v zmysle exaktnej medicíny dôkazov budú potrebné ďalšie kvalitne realizované štúdie. Lit. 30, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: artériová hypertenzia – kognitívne funkcie – demencia – geriatra – senior

Východiská

Demencia a artériová hypertenzia (AH) sa radia medzi kľúčové neinfekčné epidémie 21. storočia. Demencia vedie k strate sebestačnosti a zásadným spôsobom znižuje kvalitu života nielen pacientov, ale aj ich rodinných príslušníkov a odčerpáva dramaticky veľký podiel z prostriedkov určených na zdravotnú a sociálnu starostlivosť (napríklad v roku 2015 celosvetovo dosiahli výdavky spojené s demenciou 1,1 % hrubého domáceho produktu, pričom vo vysokoprijmových krajinách to bolo až 1,4 %) (1). Manažment AH v našom priestore upravujú európske odporúčania (2). Tie uvádzajú, že frekvencia AH vekom rastie a u ľudí starších ako 60 rokov je diagnostikovaná vo viac ako 60 %. Navyše kvalita detekcie a kontroly AH je u seniorov stále neuspokojivá (3). Riziká AH dané poškodením srdca, mozgu, obličiek, aorty či očí sú medzi lekármi už zrejme dobre známe. Je dostatok dôvodov domnievať sa, že v prípade mozgu sa pritom myslí najmä na akútne situácie [prechodné mozgové nedokrvenie (TIA) a náhla cievna mozgová príhoda (NCMP)], menej už na dlhodobý nepriaznivý efekt AH, reprezentovaný aj zhoršením kognitívnych funkcií, ktoré môžu vyústiť do demencie (napríklad na 79 vlastných stranách zmienených odporúčaní je tejto problematike venovaných 30 slov a dva krátke odseky). AH sa pritom považuje za rovnako veľký rizikový faktor pre kognitívne zhoršenie ako napríklad pre chronickú obličkovú chorobu či fibriláciu predsiení (AF). Preto v tomto článku ponúkame pohľad na vzťah AH a kognície u seniorov.

Medicína dôkazov, kognícia a artériová hypertenzia

Pre geriatrickú populáciu existuje vo všeobecnosti menej „top medicíny dôkazov“ (EBM) ako pre populáciu pacientov v produktívnom veku. Pri posudzovaní vzťahu AH a kognície u seniorov sa pridávajú aj významné metodologické problémy (4, 5), z ktorých najviac zreteľa hodné sú nasledovné:

- dlhý interval medzi vznikom / záchytnom AH a demencie,
- možný pokles tlaku krvi (TK) na začiatku demencie (pre zmeny regulácie TK vďaka postihnútiu mozgového kmeňa a hypotalamických jadier pri rozvíjajúcej sa demencii),
- v štúdií dosiahnutý pokles TK (< 6 mmHg nemal vplyv na rozvoj porúch kognície),
- rôzne spôsoby diagnostikovania porúch kognície (zvyčajne používaný „Mini-Mental State Examination“ (MMSE) test nemusí postačovať na záchyt skorých zmien kognície),
- rôzne stupne porúch kognície: mierne kognitívne zhoršenie (MCI = z angl. mild cognitive impairment) nebolo v starších štúdiách štandardne hodnotené ako demencia, hoci každý siedmy takýto pacient v priebehu roka progreduje do demencie (6),
- druhy demencií [alzheimerovská (AD), vaskulárna, s Léwyho telieskami, frontotemporálna, pri Parkinsonovej chorobe, ...],

- adherencia k antihypertenznej liečbe (7). Na silnú potrebu nových relevantných štúdií skúmajúcich vzťah AH a kognície poukazujú aj najnovšie európske odporúčania (2). Napriek tomuto deficitu však existuje dostatok prác, ktoré problematiku osvetľujú.

Artériová hypertenzia a patogenéza demencie

Aktuálne európske odporúčania (2) i ostatné americké korporátne vyjadrenia (8) sa zhodujú v záveroch, že AH v strednom veku (menej zreteľne v staršom veku) predikuje kognitívne zhoršenie a demenciu (vaskulárnu aj alzheimerovskú) u seniorov (v detailoch je situácia komplikovanejšia) (9).

Presný mechanizmus, ktorým AH zhoršuje kogníciu, nie je známy. Ako najzrozumiteľnejší sa ponúka akcelerácia rozvoja aterosklerotického (AS) poškodenia mozgu, respektíve prívodných mozgových ciev s následnou redukciou krvného prietoku, a tým dodávky kyslíka, glukózy a iných látok pre mozog. Tieto faktory sa, pochopiteľne, uplatňujú najmä pri **vaskulárnej demencii**. Participujú však aj subtilnejšie mechanizmy: hypertrofia a remodelácia cerebrálnych artérií, endotelová dysfunkcia a zmena reaktivity artérií (spôsobujú zhoršenie autoregulačných mechanizmov cerebrálneho prietoku), zvýšená priepustnosť vazocerebrálnej bariéry (rezultujúca do mikrokrvácení) (5, 10, 11). Cerebrovaskulárna ischemická choroba zahŕňa jednak mozgové infarkty pri poškodení väčších ciev, jednak chorobu malých mozgových ciev. Tá je mikroskopicky reprezentovaná aterosklerózou a lipohyalinózou malých artérií (najmä hlbokých penetrujúcich arteriol vychádzajúcich z oblasti bazálnych ganglií a zásobujúcich subkortikálnu a periventriculárnu bielu hmotu) a vyúsťuje napríklad do leukoaraiózy (diagnostikovateľnej ako bodkovité až splyývajúce zníženia [na CT], resp. zvýšenia [na T2 MR] denzity bielej hmoty CNS) a subkortikálnych infarktov (detekovateľných ako „lakúny“ < 15 mm), ale aj do cerebrálnych mikrokrvácení.

Pribúdajú však aj poznatky o význame cievnych zmien v patogenéze druhej z najčastejších demencií – primárne neurodegeneratívnej **alzheimerovskej** (12). Pri nej sa popisuje aj zníženie cerebrálnej mikrovaskulárnej denzity a cerebrálna amyloidová angiopatia (začína sa ukladaním β amyloidu do adventície a média artérií a do bazálnej membrány kapilár). Novšie sa zavádza integrujúci pojem **kapilárna neurovaskulárna jednotka**, ktorú tvoria endotelové bunky, bazálna membrána s extraxelulárnym matrixom, pericytmi a astrocytmi. Pri AD sa vo všetkých týchto zložkách vyskytujú abnormality – napríklad synaptická dysfunkcia, porucha klírens β amyloidu o. i. kvôli zníženiu expresie aquaporínu 4, zhoršený transport glukózy, degenerácia pericytov, depolarizácia astrocytov, zhrubnutie a fragmentácia bazálnej membrány. AH podporuje (rôznymi mechanizmami) akumuláciu β amyloidu v mozgu [experimentálne štúdie (13), humánna štúdia detekujúca amyloid fluórbetapirovou pozitronovou emisnou tomografiou (14)].

V reálnom živote je navyše najčastejšou demencia zmiešaná – vaskulárna a Alzheimerovská (15). Zdá sa, že sa dokonca môžu prekrývať niektoré ich patogenetické mechanizmy.

Polymorbidita a kognícia pri artériovej hypertenzii u seniorov

V geriatrickej je ešte viac ako v produktívnom veku dôležitý celostný pohľad na pacienta, ktorý má zvyčajne viacero ochorení, pretože ich súbeh môže významne ovplyvňovať diagnostiku, liečbu aj prognózu. Platí to aj pre demencie (12).

V tomto článku, ktorý sa primárne venuje vzťahu AH a kognitívnych porúch, musíme ako prvú komorbiditu AH zvažovať **fibriláciu predsiení**, pretože je nielen frekvencovaná a jej výskyt vekom rastie, ale je o nej aj dobre známe, že môže mať negatívny vplyv na kogníciu. U seniorov je súčasný výskyt AH a AF mimoriadne častý – napríklad z reálnej slovenskej klinickej praxe podľa údajov štúdie „Slovenský Audit Fibrilácie predsiení u Seniorov“ (16) (4 252 pacientov s AF starších ako 64 rokov, s priemerným vekom 80,9 roka, hospitalizovaných počas 2,5 roka na štyroch akútnych geriatrických pracoviskách) vieme, že súbežne s AF sa AH vyskytla v 87,6 %.

Potenciálne multiplikačný efekt na zhoršovanie kognície u starších hypertonikov má aj **cukrovka** (DM). Tá sa takisto vyskytuje u seniorov veľmi často: napríklad u 1 443 65-ročných a starších pacientov s priemerným vekom 79 rokov akútne hospitalizovaných na našej klinike v roku 2017 (naši pacienti 2017) sa DM vyskytol v 36,2 % a DM spolu s demenciou v 12,8 %, pričom u hypertonikov bol súbeh demencie a DM v 14,2 %, ale u nehypertonikov len v 3,3 % ($p < 0,001$). Potenciál DM zhoršovať kogníciu spočíva nielen v akcentácii rozvoja ateroskleroticky navodenej vaskulárnej demencie, ale aj (najmä u medikamentózne liečených diabetikov) v hypoglykémiiach.

Nevítaným spoločníkom AH vzhľadom na vývoj MCI a demenciu je aj ďalšia frekvencovaná choroba seniorov – **dyslipoproteinémia** (HLP), ktorej úloha v patogenéze aterosklerózy (a následne poruchy kognície) je viac než zrejma. Dáta reálneho života (naši pacienti 2017) ukazujú, že HLP sa vyskytla v 53 % a HLP spolu s demenciou v 17,3 %, pričom u hypertonikov bol súbeh demencie a HLP v 17,9 %, ale u nehypertonikov len v 12,8 % ($p = 0,1$).

Na dokreslenie intenzity komorbidného rizika sprevádzajúceho AH uvedme, že naši pacienti 2017 mali prevalenciu HLP 53,0 % (17), DM 36,2 % a AF 35,3 %. Pritom u hypertonikov mali z **klastra** AF, DM, HLP jednu z týchto chorôb 41,1 %, dve choroby boli záverované v 30,8 % a všetky tri v 9,1 %. Žiadnou z týchto komorbidít teda netrpelo len 19 % hypertonikov. Okrem tu zmienených diagnóz existujú, samozrejme, mnohé ďalšie, ktoré zvyšujú riziko zhoršenia kognitívnych funkcií. To len zdôrazňuje význam komplexnejšieho vnímania polymorbidity aj pri zvažovaní vplyvu AH na rozvoj demencie.

Kontrola tlaku krvi a kognícia pri artériovej hypertenzii u seniorov

Liečebné možnosti pri demencii sú napriek veľkému množstvu celosvetovému úsiliu stále pomerne obmedzené. Tým viac by sme sa mali venovať akejkoľvek intervencii, ktorá môže redukovať vznik či aspoň spomaliť rozvoj demencie. AH je modifikovateľný faktor kardio- a cerebrovaskulárnych ochorení.

Základná úvaha, že lepšia kontrola AH spomalí rozvoj cievného poškodenia a tým aj demencie, dokonca aj Alzheimerovskej (12), je iste plne opodstatnená. Podporujú ju aj také zistenia, že kontrola TK pri AH signifikantne redukuje objem poškodenej bielej hmoty CNS (18). Problémom ostáva, že dôkazy o priaznivom efekte znižovania TK na tieto dôsledky AH sú skromné: metaanalýza 12 štúdií posudzujúcich rôzne antihypertenzíva síce zdokumentovala zníženie vzniku demencií o 9 %, ale len ak sa zahrnuli aj observačné štúdie, v štyroch randomizovaných sa štatisticky významná redukcia nepreukázala (19). Vysvetlením môže byť do istej miery „prestrelená“ liečba AH rezultujúca do hypotenzie a následnej hypoperfúzie mozgu, ktorá tiež prispieva k rozvoju porúch kognície (J / U krivka vzťahu TK a výskytu porúch kognície (20, 21, 22)). Dôležité je, že hypotenzia spolupodmieňujúca rozvoj kognitívnych porúch sa takto uplatňuje nielen v strednom, ale dokonca ešte aj v seniorskom veku (23, 24).

Kalcium má so všetkou pravdepodobnosťou významnú úlohu pri rozvoji kognitívnych porúch (pri AD zrejme najmä zvýšeným intraneuronálnym influxom iónov kalcia, ktoré sú jedným z hlavných intracelulárnych posolov pre mnohé signálne dráhy, respektíve zintenzívnením tvorby β amyloidu, pri vaskulárnej demencii napríklad zvýšením tonusu tepien, ktoré zásobujú mozog). Preto by malo byť zrejme, že blokátory vápnikového kanála (BKK) by mohli mať pri prevencii rozvoja demencie u hypertonikov okrem redukcie TK aj ďalšiu pridanú hodnotu. To sa týka nitrendipínu (podľa štúdie SYST-EUR 2 by mal pri päťročnej liečbe 1 000 pacientov zabrániť vzniku 20 demencií) (25), pri iných BKK takýto efekt nebol potvrdený (26).

Popisuje sa aj priaznivý vplyv liečiv blokujúcich renín-angiotenzín-aldosterónový systém na rozvoj porúch kognície, minimálne v experimentoch s transgénnyimi zvieratami (27), ale do istej miery aj v humánnej medicíne (subanalýza štúdie SCOPE) (28) a iné (29).

V dnešnej ére „polypill“ preparátov sa priam, pochopiteľne, natíska otázka, či by súbežné ovplyvňovanie rizikových kardiovaskulárnych faktorov „jednou tabletkou“ (napríklad AH a dyslipoproteinémie) (30) neprinieslo aj vo vzťahu ku kognícii väčší efekt ako izolované postupy. Štúdie, ktoré by mohli potvrdiť tento predpoklad, však zatiaľ neboli zrealizované.

Záver

Striktná medicína dôkazov zatiaľ nepriniesla rozhodujúci prelom v potvrdení odôvodneného predpokladu, že liečba AH

znižuje incidenciu porúch kognície s pokračujúcim vekom. To nás však nezabavuje povinnosti snažiť sa o čo najlepšiu kontrolu AH. Naopak, v snahe o neľahké dosahovanie tejto méty by nás malo povzbudiť, že toto úsilie bude s praktickou istotou odmenené aj redukciou úpadku kognitívnych funkcií, čo prinesie zásadné zlepšenie kvality života pacientov a ich rodinných príslušníkov. Pretože ide o typický „beh na dlhé trate“, mali by sme s ním začať ešte skôr, než budú k dispozícii výsledky ďalších randomizovaných klinických štúdií.

Literatúra

1. WHO. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021–3104.
3. Clement DL, Dúbrava M. Kontrola tlaku krvi u seniorov – prečo nie sme spokojní. *Geriatrics* 2018;24:51–55.
4. Elias MF, Torres RV, Davey A. Clinical Trials of Blood Pressure Lowering and Antihypertensive Medication: Is Cognitive Measurement State-of-the-Art? *Am J Hypertens* 2018;31:631–642.
5. Zamora Z, Williamson JD. The Effects of Lower BP Goals on Cognitive Function in the Elderly. *Curr Cardiol Rep* 2020;22:63.
6. Tifratene K, Robert P, Metelkina A, et al. Progression of mild cognitive impairment to dementia due to AD in clinical settings. *Neurology* 2015;85:331–338.
7. Marcum ZA, Walker RL, Jones BL, et al. Patterns of antihypertensive and statin adherence prior to dementia: findings from the adult changes in thought study. *BMC Geriatr* 2019;19:41.
8. Iadecola C, Yaffe K, Biller J, et al. Impact of Hypertension on Cognitive Function: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* 2016;68:e67–e94.
9. Gabin JM, Tams K, Saltvedt I, et al. Association between blood pressure and Alzheimer disease measured up to 27 years prior to diagnosis: the HUNT Study. *Alzheimers Res Ther* 2017;9:37.
10. Faraco G, Iadecola C. Hypertension: a harbinger of stroke and dementia. *Hypertension* 2013;62:810–817.
11. Turana Y, Tenglawan J, Chia YC, et al. Hypertension and Dementia: A comprehensive review from the HOPE Asia Network. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2019;21:1091–1098.
12. Cortes-Canteli M, Iadecola C. Alzheimer's Disease and Vascular Aging: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:942–951.
13. Faraco G, Park L, Zhou P, et al. Hypertension enhances A β -induced neurovascular dysfunction, promotes β -secretase activity, and leads to amyloidogenic processing of APP. *J Cereb Blood Flow Metab* 2016;36:241–252.
14. Gottesman RF, Schneider AL, Zhou Y, et al. Association Between Midlife Vascular Risk Factors and Estimated Brain Amyloid Deposition. *JAMA* 2017;317:1443–1450.
15. Serrano-Pozo A, Growdon JH. Is Alzheimer's Disease Risk Modifiable? *J Alzheimers Dis* 2019;67:795–819.
16. Dúbrava M, Németh F, Drobná T, et al. Fibrilácia predsiení u seniorov: základné dáta zo štúdie SAFIS (metodika, prevalencia a typy fibrilácie predsiení). *Geriatrics* 2016;21: 8–19.
17. Dúbrava M, Jánošíová J, Šuba J ml. Vekovo špecifická prevalencia hyperlipoproteinémie hospitalizovaných seniorov. *Geriatrics* 2019;25:53–57.
18. Godin O, Tzourio C, Maillard P, et al. Antihypertensive treatment and change in blood pressure are associated with the progression of white matter lesion volumes: the Three-City (3C)-Dijon Magnetic Resonance Imaging Study. *Circulation* 2011;123:266–273.
19. Levi Marpillat N, Macquin-Mavier I, Tropeano AI, et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens* 2013;31:1073–1082.
20. Rajan KB, Barnes LL, Wilson RS, et al. Blood pressure and risk of incident Alzheimer's disease dementia by antihypertensive medications and APOE ϵ 4 allele. *Ann Neurol* 2018;83:935–944.
21. Turana Y, Tenglawan J, Chia YC et al. High blood pressure in dementia: How low can we go? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2020;22:415–422.
22. Sierra C. Hypertension and the Risk of Dementia. *Front Cardiovasc Med* 2020;7:5.
23. 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;12:33–39.
24. McGrath ER, Beiser AS, DeCarli C et al. Blood pressure from mid- to late life and risk of incident dementia. *Neurology* 2017;89:2447–2454.
25. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002;162:2046–2052.
26. Novotny M, Klimova B, Valis M. Nitrendipine and Dementia: Forgotten Positive Facts? *Front Aging Neurosci*. 2018;10:418.
27. Mogi M. Could Management of Blood Pressure Prevent Dementia in the elderly? *Clin Hypertens* 2019;25:27.
28. Papademetriou V, Farsang C, Elmfeldt D, et al. Study on Cognition and Prognosis in the Elderly study group. Stroke prevention with the angiotensin II type 1-receptor blocker candesartan in elderly patients with isolated systolic hypertension: the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1175–1180.
29. Van Middelaar T, van Vught LA, Moll van Charante EP, et al. Lower dementia risk with different classes of antihypertensive medication in older patients. *J Hypertens* 2017;35:2095–2101.
30. Kuang ZM. Effect of Combined Antihypertensive and Lipid-Lowering Therapies on Cognitive Function: A New Treatment Strategy? *Cardiol Res Pract* 2020;2020: 1484357:10.