

Artur Mamcarz¹, Agnieszka Mastalerz-Migas², Dagmara Mirowska-Guzel³, Agnieszka Piechal³, Agata Szulc⁴, Andrzej Tykarski⁵, Krystyna Widecka⁶

¹III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Międzyleski Szpital Specjalistyczny w Warszawie

²Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

³Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej i Doświadczalnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁴Klinika Psychiatryczna, Wydział Nauki o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁵Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

⁶Klinika Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Stanowisko interdyscyplinarnego zespołu ekspertów dotyczące leczenia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącymi zaburzeniami funkcji poznawczych **w codziennej praktyce lekarskiej**

Wprowadzenie

Starzenie się ludności, wyrażające się we wzroście odsetka ludzi w wieku podeszłym w społeczeństwie, koncentruje uwagę naukowców, m.in. specjalistów medycyny. Na przestrzeni ostatnich stuleci w krajach rozwiniętych spodziewana długość życia wzrosła kilkukrotnie. Prognozy demograficzne przewidują jej dalszy wzrost. W Polsce proces ten postępuje bardzo szybko i według prognoz liczba osób w wieku emerytalnym (powyżej 65. roku życia) do 2035 r. zwiększy się 1,5–2 razy. Jest to skutek wydłużania się ludzkiego życia w wyniku postępu cywilizacyjnego i poprawy jakości życia.

Wzrost średniej długości życia to niewątpliwy sukces medycyny, który jednak niesie ze sobą zwiększenie liczby chorób dawniej występujących o wiele rzadziej, m.in. zespołów otępiennych. Liczbę chorych cierpiących z tego powodu na świecie ocenia się na ok. 30 mln. Przewiduje się, że wzrośnie ona do 60 mln w 2030 r. i aż do 114 mln w 2050 r. [1]. Jednym z podstawowych, modyfikowalnych czynników ryzyka otępienia naczyniopochodnego jest nadciśnienie tętnicze, które wywołuje zmiany w mi-

krokrążeniu mózgowym i przyczynia się do rozwoju zaburzeń funkcji poznawczych i otępienia. Odpowiednia, skuteczna farmakoterapia, zgodna z wytycznymi PTNT z 2015 r., zapewnia pacjentom właściwą i długotrwałą kardio- i neuroprotekcję.

Wykazane w badaniach przedklinicznych właściwości neuroprotektoryjne i przeciwzapalne winpocetyny przyczyniły się do jej wykorzystania w niektórych chorobach o podłożu neurodegeneracyjnym. Znana od wielu lat winpocetyna jest stosowana zarówno przez lekarzy rodzinnych, jak i neurologów. Istnieją badania potwierdzające, że wpływa ona ochronnie na komórki nerwowe, zapobiegając ich uszkodzeniu. Niniejsze opracowanie to spojrzenie interdyscyplinarne lekarzy różnych specjalizacji – kardiologa, hipertensjologa, neurologa, psychiatry, farmakologa i lekarza rodzinnego – na możliwości jej stosowania. Oddajemy w Państwa ręce dokument, który – mamy nadzieję – przyczyni się do pogłębienia wiedzy, którą będzie można wykorzystać w codziennej praktyce lekarskiej.

Zespół autorów, praktyków z wieloletnim doświadczeniem, przygotował to stanowisko, aby przypo-

mnieć Czytelnikowi, w jakich grupach pacjentów można ją zastosować. Została ona opracowana prawie pół wieku temu i nadal bywa wykorzystywana w codziennej praktyce. Wynika to zarówno z jej działania, jak i doświadczenia zebranego przez kolejne pokolenia lekarzy praktyków.

Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym na podstawie wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego

W maju 2015 r. ukazały się zalecenia postępowania w nadciśnieniu tętniczym Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT), które zostały opracowane przez sześciuosobowy zespół redagujący wspierany przez 26 ekspertów wnoszących uwagi i głosujących nad kwestiami spornymi. W dokumencie zrezygnowano z dość skomplikowanej klasyfikacji zaleceń i poziomu dowodów naukowych, a w zamian w tabelach podsumowujących podstawowe zasady terapii nadciśnienia tętniczego w poszczególnych grupach pacjentów wprowadzono podział na 3 kolory, analogicznie do świateł drogowych. W sposób uproszczony odpowiadają one typowym klasom zaleceń z uwzględnieniem siły dowodów naukowych.

Jednym z istotnych zapisów w zaleceniach PTNT 2015 w zakresie diagnostyki nadciśnienia tętniczego jest wzmocnienie znaczenia 24-godzinnego monitorowania ciśnienia tętniczego (*ambulatory blood pressure monitoring* – ABPM) i w konsekwencji inne podejście do rozpoznania tego stanu. Przyjęto, że podstawowym wskazaniem do wykonania 24-godzinnego ABPM są wartości ciśnienia odpowiadające nadciśnieniu tętniczemu 1. stopnia w gabinecie lekarskim, konieczne nie tylko, by wykluczyć nadciśnienie białego fartucha, lecz także w celu potwierdzenia nadciśnienia tętniczego wymagającego terapii hipotensyjnej. Jednocześnie wskazanie to

ograniczono do pacjentów z niskim lub umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym, czyli bez uszkodzeń narządowych, uznając, że w przypadku takich uszkodzeń prawdopodobieństwo prawidłowego rozpoznania nadciśnienia tętniczego na podstawie wysokich wyników pomiarów gabinetowych jest bardzo duże. Konsekwentnie, w przypadku nadciśnienia tętniczego 1. stopnia rozpoznanego w gabinecie lekarskim i utrzymującego się mimo zalecenia zmian stylu życia należy wykonać 24-godzinny ABPM w celu rozpoznania rzeczywistego nadciśnienia tętniczego przed podjęciem farmakoterapii hipotensyjnej.

W zaleceniach dotyczących docelowych wartości ciśnienia w terapii hipotensyjnej zastosowano podstawową zasadę, że ciśnienie docelowe u większości pacjentów, w tym z powikłaniami sercowo-naczyniowymi, wynosi poniżej 140/90 mm Hg, z wyłączeniem osób po 80. roku życia, u których należy obniżyć ciśnienie skurczowe poniżej 150 mm Hg. Zgodnie z wytycznymi ESH 2013 przyjęto, że u pacjentów z cukrzycą docelowe wartości ciśnienia tętniczego powinny wynosić poniżej 140/85 mm Hg, co wynika z analizy badań (INVEST, ACCORD), które wykazały, że bardziej intensywne obniżanie ciśnienia skurczowego nie wiąże się z dodatkowymi korzyściami w zakresie redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego, tylko z większą liczbą działań niepożądanych. Dążenie do uzyskania ciśnienia rozkurczowego poniżej 85 mm Hg wynika z badania HOT, które wykazało, że obniżanie ciśnienia rozkurczowego poniżej tej wartości daje dodatkowe korzyści w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego w porównaniu z celem terapeutycznym poniżej 90 mm Hg. Zalecenia w tym względzie mogą ulec wkrótce zmianie ze względu na wyniki badania SPRINT, które wykazało, że intensywniejsza terapia hipotensyjna, do wartości ciśnienia skurczowego poniżej 120 mm Hg, w określonych grupach pacjentów przynosi większe korzyści w redukcji ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych niż obniżanie ciśnienia do uznanej obecnie wartości poniżej 140 mm Hg.

Jeżeli chodzi o leki hipotensyjne pierwszego rzutu, to istnieje 5 podstawowych grup leków (ryc. 1). Wśród diuretyków tiazydowych należy preferować tiazydopodobne, wśród beta-adrenolityków – wazodylatacyjne, a wśród antagonistów wapnia – pochodne dihydropirydynowe. W przypadku leków moczopędnych istotne jest, że w stosowanych obecnie małych dawkach, tzw. metabolicznych, badania kliniczne wykazujące korzyści terapii hipotensyjnej mają jedynie diuretyki tiazydopodobne.

Pięć głównych grup leków hipotensyjnych

- o udowodnionym wpływie na rokowanie
 - stosowane w monoterapii
 - zalecane w leczeniu skojarzonym
- diuretyki tiazydowe** (preferowane tiazydopodobne)
beta-adrenolityki (preferowane wazodylatacyjne)
antagoniści wapnia (preferowani dihydropirydynowi)
inhibitory konwertazy angiotensyny
leki blokujące receptor AT₁ (sartany)

Rycina 1. Podstawowe grupy leków stosowane w terapii nadciśnienia tętniczego (wg zaleceń PTNT 2015)

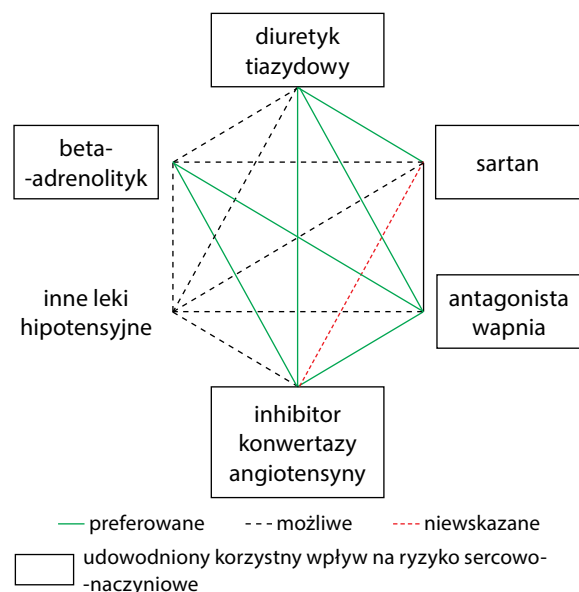
Przewaga beta-adrenolityków wazodylatacyjnych jest związana z ich korzystniejszym wpływem na ciśnienie centralne w aorcji, które ma większe znaczenie rokownicze niż ciśnienie obwodowe, mierzone na tętnicy ramieniowej w gabinecie lekarskim. Z kolei wskazanie na podgrupę dihydropirydynowych antagonistów wapnia wynika z faktu, że dla przedstawiciela tej grupy, jakim jest amlodypina, w badaniach klinicznych wykazano istotne korzyści w zakresie redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego. W obrębie leków blokujących układ renina-angiotensyna wzmocniona została pozycja inhibitorów konwertazy angiotensyny kosztem sartanów. Wynika to z ukazania się w latach 2012–2014 trzech ważnych metaanaliz dotyczących odmiennych populacji: pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i/lub chorobą niedokrwienną serca i pacjentów z cukrzycą. Wnioski z badań zgodnie wskazują na przewagę inhibitorów konwertazy angiotensyny nad sartanami. Biorąc pod uwagę spójne wyniki tych metaanaliz, wydaje się uprawnione przyjęcie zasady, że inhibitory konwertazy angiotensyny powinny być preferowane u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (tzn. współistniejącymi powikłaniami sercowo-naczyniowymi i metabolicznymi) w stosunku do sartanów, co ujęto w tabeli indywidualizacji terapii hipotensyjnej.

Te podstawowe grupy leków hipotensyjnych są równoważne w sensie wyboru leku pierwszego rzutu jedynie w nadciśnieniu tętniczym niepowikłanym, choć i tu zawarto sugestię, by u osób w wieku podeszłym preferować antagonistów wapnia i leki moczopędne. Zalecenia postępowania w nadciśnieniu tętniczym PTNT 2015 kładą duży nacisk na indywidualizację terapii hipotensyjnej w zależności od chorób towarzyszących oraz powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych. Już zalecenia z 2011 r. wyróżniły aż 20 szczególnych sytuacji wymagających indywidualizacji terapii hipotensyjnej lekami pierwszego rzutu, a często również drugiego rzutu. Dodatkowo w zaleceniach tych określono preparaty w obrębie grup leków rekomendowane w określonych sytuacjach klinicznych, zgodnie z zasadą braku efektu klasy. Przykładowo u pacjentów z cukrzycą lekami pierwszego rzutu są leki blokujące układ renina-angiotensyna, a u pacjentów z chorobami obturacyjnymi płuc – antagoniści wapnia. Wytyczne PTNT 2015 ujęły kolejne sytuacje kliniczne – pacjentów z tętniakiem rozwarstwiającym aorty, z miażdżycą tętnic kończyn dolnych.

Algorytm prowadzenia terapii hipotensyjnej jest następujący: rozpoczynamy od monoterapii wtedy, gdy do ciśnienia docelowego brakuje mniej niż 20/10 mm Hg, czyli w praktyce dotyczy to nadciśnienia tętniczego 1. stopnia, a od terapii skojarzonej wtedy, gdy do ciśnienia docelowego brakuje więcej niż 20/10 mm Hg, czyli w praktyce w nadciśnieniu tętniczym 2. i 3. stopnia. W wytycznych PTNT 2015 zdecydowanie wskazano, że w przypadku nieskutecznej monoterapii w dawce podstawowej należy preferencyjnie przejść do terapii skojarzonej.

Prowadzenie terapii skojarzonej wymaga umiejętnego łączenia leków hipotensyjnych. Nie wszystkie połączenia są idealne, ale wiele zostało uznanych za dobre. Obok podstawowych 4 typów połączeń leków blokujących układ renina-angiotensyna z antagonistą wapnia lub diuretykiem tiazydowym oraz inhibitora konwertazy angiotensyny i beta-adrenolityku w wytycznych PTNT 2015 znalazły się dwa nowe typy połączeń. Pierwsze z nich to połączenie antagonisty wapnia z diuretykiem tiazydowym, a drugie – antagonisty wapnia z beta-adrenolitykiem, co obrazuje rycina 2. Warto jednak pamiętać, że podstawowe skojarzenia leków to te zawierające inhibitory konwertazy angiotensyny z antagonistą wapnia albo diuretykiem tiazydowym.

W wielu sytuacjach klinicznych w nadciśnieniu tętniczym opornym w czwartym i piątym rzucie, a w niektórych wcześniej, np. w przypadku towarzyszącej niewydolności serca lub niewydolności nerek, musimy uciekać się do leków, które nie mają statusu podstawowych. W wytycznych PTNT 2015 wymieniono 6 klas leków, w każdej z nich wska-



Rycina 2. Zasady kojarzenia leków hipotensyjnych (wg zaleceń PTNT 2015)

zując preparaty preferowane z różnych względów. Przykładowo w odniesieniu do diuretyków pętlowych, które są stosowane w nadciśnieniu tętniczym z towarzyszącą niewydolnością serca lub nerek i w nadciśnieniu tętniczym opornym, uznano, że warto częściej wykorzystywać torasemid, który ma lepsze właściwości farmakokinetyczne niż furosemid. Pacjent z nadciśnieniem tętniczym wymaga często także dodatkowej terapii prewencyjnej, tzw. pozahipotensyjnej, czyli zastosowania ASA i/lub statyny. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i powikłaniami sercowo-naczyniowymi obligatoryjne zastosowanie statyny wynika z ogólnych wytycznych towarzystw kardiologicznych, które zalecają obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL poniżej 70 mg/dl. Rozpoczęcie leczenia statynami zaleca się również u wszystkich chorych z umiarkowanym i dużym ryzykiem incydentu sercowo-naczyniowego (ryzyko incydentu w ciągu 10 lat > 15%) bez powikłań sercowo-naczyniowych, dążąc zgodnie z wytycznymi PTNT 2015 do uzyskania stężenia cholesterolu frakcji LDL odpowiednio poniżej 115 mg/dl i poniżej 100 mg/dl. Korzyści ze stosowania statyn u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym zostały najlepiej udokumentowane w badaniu ASCOT, w którym zastosowanie atorwastatyny dało korzyści w zakresie redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego, szczególnie u tych pacjentów, u których lekiem hipotensyjnym pierwszego rzutu była amlodypina. Natomiast stosowanie ASA w prewencji pierwotnej zostało w aktualnych zaleceniach PTNT ograniczone do pacjentów z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, przy czym w prewencji pierwotnej zasada uprzedniej dobrej kontroli ciśnienia tętniczego powinna być ściśle przestrzegana. Fakt ten jest bardzo istotny w przypadku polipragmazji. Między innymi, uwzględniając nadrzędną rolę dobrze kontrolowanego ciśnienia tętniczego, w terapii pozahipotensyjnej w miarę możliwości należy wybierać leki, które nie zmieniają parametrów krążenia układowego (ciśnienie krwi, pojemność minutowa serca, tętno, całkowity opór obwodowy). W myśl powyższego takim wyborem może być winpocetyna, która selektywnie zwiększa przepływ krwi przez naczynia mózgowe: zwiększa frakcję mózgową pojemności minutowej serca, zmniejsza opór naczyń mózgowych, nie wpływając jednocześnie na krążenie obwodowe [2].

Nadciśnienie tętnicze a ryzyko zaburzeń poznawczych i otępienia

Nadciśnienie tętnicze to duży problem epidemiologiczny i ekonomiczny w Polsce. Aktualnie szacuje

się, że na nadciśnienie tętnicze choruje 10,5 mln Polaków (w tym 9,5 mln w wieku 18–79 lat i ok. 1 mln powyżej 80. roku życia), co stanowi poważny problem epidemiologiczny i ekonomiczny [3, 4]. Od kilku dekad w zaleceniach europejskich i polskich towarzystw naukowych określa się zasady optymalnej terapii nadciśnienia tętniczego, a ponadto stale zwiększa się dostępność preparatów hipotensyjnych [5, 6]. Mimo to skuteczność leczenia hipotensyjnego w Polsce jest nadal niezadowalająca [3]. Dla jej poprawy i osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego u większości chorych konieczne jest stosowanie leczenia skojarzonego z preferencją preparatów złożonych [5, 6].

Umieralność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce należy do najwyższych w Europie. W 2013 r. incydenty sercowo-naczyniowe stanowiły 46% przyczyn wszystkich zgonów i były wiodącą przyczyną zgonów przedwczesnych (26,9% zgonów wśród osób przed 65. rokiem życia) [7]. Trzecią pod względem częstości przyczyną zgonów, po chorobach serca i nowotworach, jest udar mózgu. To także najczęstsza przyczyna rozwoju zaburzeń czynności poznawczych i otępienia o etiologii naczyniowej (*vascular dementia* – VD) [8]. Od dawna wiadomo, że najważniejszym czynnikiem ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych oraz mózgowych jest nadciśnienie tętnicze. Uważa się, że długo trwające nadciśnienie tętnicze prowadzi do zmian w mikrokrażeniu mózgowym i przyczynia się do rozwoju zaburzeń czynności poznawczych i demencji [9]. Wobec powyższego skuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego, z uwzględnieniem leków hipotensyjnych zapewniających kardio- i neuroprotekcję jest bardzo istotne w planowaniu polityki zdrowotnej.

Otępienie jest definiowane jako zespół objawów wywołanych chorobą mózgu o charakterze przewlekłym. Jego dominujący objaw to upośledzenie funkcji poznawczych. Chorzy cierpią na zaburzenia pamięci, tracą umiejętność przyswajania nowych informacji i mają trudności z odtwarzaniem faktów oraz zdarzeń z przeszłości. Najczęstszą postacią otępienia są choroby zwyrodnieniowe mózgu, takie jak: choroba Alzheimer'a (*Alzheimer's disease* – AD), otępienie z ciałami Lewy'ego, otępienie czołowo-skroniowe, choroba Parkinsona i choroba Huntingtona. Ich etiologia ma podłoże genetyczne, naczyniowe lub mieszane [10].

Nadciśnienie tętnicze, prowadzące do patologicznych zmian w mikrokrażeniu mózgowym, jest jednym z podstawowych modyfikowalnych czynników ryzyka otępienia naczyniopochodnego. U osób

z wieloletnim nadciśnieniem tętniczym obserwuje się zmiany zwyrodnieniowe w naczyniach mózgowych prowadzące do ich zwężenia i zmniejszenia perfuzji. Hipoperfuzja powoduje niedokrwienie mózgu, nieme klinicznie udary lakunarne i uszkodzenie istoty białej, zwane leukoarajozą [9].

Udowodniono, że nieme udary mózgu częściej występują u chorych z nadciśnieniem tętniczym niż u osób z prawidłowym ciśnieniem. Częstość ich występowania wzrasta z wiekiem, a w przypadku nieprawidłowo leczonego nadciśnienia tętniczego sięga aż 50% [11–13].

Choroba niedokrwienna mózgu, znana jako przemijająca niewydolność krążenia mózgowego, przejawia się wieloma przemijającymi, nieswoistymi dolegliwościami, takimi jak: bóle, zawroty głowy, zaburzenia funkcji poznawczych, chwiejność emocjonalna, obniżenie nastroju, niepokój i zaburzenia snu. Dochodzi do nich zazwyczaj po wysiłku intelektualnym czy w odpowiedzi na stresującą sytuację. Wykazano, że nadciśnienie tętnicze u osób w średnim wieku, zwłaszcza jeżeli nie jest skutecznie leczone, wpływa niekorzystnie na funkcje poznawcze i przyczynia się do rozwoju otępienia, a nawet AD w późniejszym okresie życia [14]. W wieloletnim badaniu prospektywnym określanym jako *Goeteborg study* wykazano, że u chorych z nieskutecznie leczonym nadciśnieniem tętniczym w wieku 70 lat istotnie częściej rozwijają się zmiany otępienne, kiedy osiągną oni 80. rok życia [15]. Opublikowano także badania wskazujące na związek pomiędzy nadciśnieniem tętniczym u osób w młodszych grupach wiekowych (20–59 lat) a pogorszeniem się czynności poznawczych w przyszłości [16].

Na szczególną uwagę zasługuje publikacja, której autorami są Elias i wsp. [17]. Przeprowadzili oni badanie, w którym przez 20 lat obserwowali 529 osób, przypisawszy je do 2 grup wiekowych: 18–46 lat i 47–83 lata. Czynności poznawcze oceniano na podstawie analizy skali inteligencji. Wykazano, że zarówno w grupie młodszych, jak i starszych chorych zwiększone wartości ciśnienia skurczowego, rozkurczowego i średniego na początku badania wiązały się z pogorszeniem w skali inteligencji niesłownej.

Znaczenie mózgowego układu renina–angiotensyna w rozwoju otępienia

Zaangażowanie układu renina–angiotensyna (*renin-angiotensin system* – RAS) oraz jego głównego mediatora – angiotensyny II (Ang II) w regulację ciśnienia tętniczego oraz gospodarki wodno-elek-

trolitowej stało się podłożem badań nad rolą RAS w ośrodkowej funkcji układu sercowo-naczyniowego [18]. Na podstawie dotychczasowych badań przyjmuje się, że Ang II poprzez wiązanie swoistych receptorów typu 1 (AT₁R) zlokalizowanych w obszarach mózgu regulujących krążenie powoduje wzrost ciśnienia poprzez:

- modulację aktywności unerwienia współczulnego serca i nerek,
- zmiany czułości baroreceptorów,
- zwiększenie wydzielania wazopresyny,
- zwiększenie uczucia pragnienia [20].

Istnieje wiele dowodów na to, że Ang II, poza pełnieniem funkcji liganda dla specyficznych receptorów, podlega w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) dalszym przemianom prowadzącym do powstania neuropeptydów angiotensyny III i angiotensyny IV. Angiotensyna IV (krótki peptyd angiotensyny), poza zdolnością interakcji z AT₁R i AT₂R, wykazuje również powinowactwo wiązania do swoistego receptora angiotensyny typu IV, będącego aminopeptydazą IRAP (*insulin-regulated aminopeptidase*) [19]. Aktywność IRAP stwierdzono w regionach mózgu odpowiedzialnych za regulację układu sercowo-naczyniowego, a także w obszarach związanych z czynnościami poznawczymi, co świadczy o zaangażowaniu angiotensyny IV w procesy pamięci i uczenia. Należy podkreślić, że Ang IV wpływa pozytywnie na funkcje poznawcze. Zwiększenie jej stężenia, wywołane podaniem inhibitora ACE, zapobiega pogorszeniu funkcji poznawczych i demencji [21, 22].

Kolejnym intensywnie badanym aspektem mózgowego układu RAS jest jego rola w rozwoju demencji. Uważa się, że poprzez zaangażowanie w kontrolę mózgowego przepływu krwi, a także lokalnych procesów oksydacyjnych i przebiegu miejscowej reakcji zapalnej układ RAS może mieć bardzo istotne znaczenie w rozwoju i przebiegu różnego rodzaju zaburzeń poznawczych [23]. Wykazanie, że różne polimorfizmy genu *ACE* prowadzą do odmiennej aktywności katalitycznej tego enzymu, wywołało duże zainteresowanie potencjalnym zaangażowaniem zmienności genetycznej RAS w etiologii chorób naczyniowych i otępienia, zwłaszcza w przebiegu AD [24]. U pacjentów z AD w badaniach neuropatologicznych wykazano zwiększoną aktywność ACE w neuronach i ścianach naczyń krwionośnych, a poziom jego ekspresji korelował pozytywnie z nasileniem angiopatii amyloidowej [25]. W badaniach immunohistochemicznych kory mózgu pacjentów z AD wykazano wzmożoną

ekspresję AT₁R i AT₂R, co sugeruje udział klasycznej osi ACE – Ang II – AT₁R/AT₂R w patofizjologii tej choroby [26]. W badaniach eksperymentalnych zaobserwowano, że podawanie angiotensyny IV lub jej analogów zmniejsza zaburzenia poznawcze. Specyficzny dla angiotensyny IV receptor, będący aminopeptydazą, bierze także udział w metabolizmie wazopresyny i oksytocyny. Aktualnie uważa się, że zahamowanie aktywności katalitycznej tej aminopeptydazy w wyniku jej związania z angiotensyną IV może zwiększyć dostępność wazopresyny i oksytocyny i na tej drodze korzystnie wpływać na procesy poznawcze [27–29]. Postuluje się także wzajemne, specyficzne dla konkretnych regionów mózgu, interakcje angiotensyny IV z różnymi podtypami receptorów dopaminergicznymi, co w konsekwencji prowadzi do regulacji specyficznych funkcji poznawczych [30, 31]. Ze względu na potencjalne zastosowanie terapeutyczne trwają obecnie prace nad analogami angiotensyny IV o bardziej jednolitym i wybiórczym mechanizmie działania od cząsteczki macierzystej [32].

Definicja i diagnostyka zaburzeń funkcji poznawczych i procesów otępiennych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w gabinecie lekarza rodzinnego

Przez „funkcje poznawcze” rozumiemy procesy umysłowe służące przetwarzaniu informacji płynących ze środowiska zewnętrznego i wewnętrznego organizmu. Zalicza się do nich:

- percepcję,
- uwagę,
- pamięć,
- funkcje wykonawcze [33].

Nadciśnienie tętnicze może prowadzić do zaburzeń funkcji poznawczych i w konsekwencji, za pośrednictwem różnych mechanizmów, w niektórych przypadkach do rozwoju AD. Zaburza ono m.in. funkcje i strukturę naczyń mózgowych, w wyniku czego powoduje zmiany niedokrwienne istoty białej, dodatkowo zaś – przez procesy prozapalne – np. nasila stres oksydacyjny i procesy neurodegeneracyjne [34, 35].

Łagodne zaburzenia poznawcze

Łagodne zaburzenia poznawcze (*mild cognitive impairment* – MCI) to według ICD-10: „zaburzenia charakteryzujące się upośledzeniem pamięci, trudnościami w uczeniu się, zmniejszoną umiejętnością koncentrowania się na zadaniu dłużej niż przez krótką chwilę. Żaden z tych objawów nie jest jednak

tak nasilony, żeby rozpoznać otępienie”. Najczęstszą postacią MCI jest osłabienie pamięci. Objawy mogą jednak dotyczyć również innych sfer: językowej (trudności w znalezieniu słów, pogorszenie płynności mowy, nazywania czynności lub przedmiotów), uwagi, funkcji wykonawczych, a także koordynacji percepcyjno-motorycznej. Codzienne czynności, zarówno podstawowe (ubieranie się, jedzenie, higiena), jak i bardziej złożone (robienie zakupów, gotowanie, sprząatanie, załatwianie spraw urzędowych), nie ulegają jednak zaburzeniu. Wśród czynników etiologicznych MCI wymienia się:

- procesy neurodegeneracyjne,
- choroby naczyniowe mózgu,
- urazy OUN,
- choroby przewlekłe (np. cukrzyca, nadciśnienie, hiperlipidemia, przewlekła niewydolność nerek),
- zaburzenia psychiczne (np. depresja),
- niedobór witamin D i B₁₂,
- niepożądane działania leków (np. psychotropowych).

Dotychczas nie udało się określić czynników genetycznych, które mogłyby być powiązane z wystąpieniem MCI.

Łagodne zaburzenia poznawcze bywają mylone z fizjologicznym starzeniem się, ale często są również uznawane za wczesne stadium AD. Warto jednak pamiętać, że MCI nie muszą się rozwinąć w AD, choć osoby z rozpoznaniem MCI należą do grupy zwiększonego ryzyka zachorowania na otępienie. Szacuje się, że ryzyko przejścia MCI w chorobę otępienną wynosi 10–15% w ciągu roku, a 40% w ciągu 2 lat [33].

Kryteria rozpoznawania

Ogólne kryteria rozpoznawania łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych opracowane przez *International Working Group on Mild Cognitive Impairment* w 2003 r.

1. Badany nie funkcjonuje prawidłowo, ale nie stwierdza się u niego otępienia.
2. Istnieją oznaki osłabienia funkcjonowania poznawczego: obiektywne (oceniane w czasie za pomocą odpowiednich narzędzi) lub subiektywne (zgłaszane przez pacjenta lub osoby z jego otoczenia) połączone z obiektywnymi deficytami funkcjonowania poznawczego (pogorszeniem pamięci lub upośledzeniem innego obszaru poznawczego poniżej wartości odpowiednich dla wieku i wykształcenia).
3. Zachowana jest zdolność do wykonywania czynności życia codziennego, a wykonywanie złożonych czynności instrumentalnych jest albo nienaruszone, albo minimalnie osłabione.
4. Prawidłowe globalne funkcjonowanie poznawcze.

Kryteria diagnostyczne łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych według ICD-10 [33]

- A. Spełnione ogólne kryteria dla F06.
- B. Zaburzenie funkcji poznawczych opisywane przez chorego lub innego rzetelnego informatora występujące przez większość czasu w ciągu co najmniej 2 tygodni. Zaburzenie przejawia się trudnościami w jednym z następujących obszarów:
- pamięć (szczególnie odtwarzanie) lub uczenie się nowego materiału,
 - uwaga lub koncentracja,
 - myślenie (np. spowolnienie w rozwiązywaniu problemów lub abstrahowaniu),
 - język (np. rozumienie, dobór słów),
 - funkcjonowanie wzrokowo-przestrzenne.
- C. Nieprawidłowość lub spadek funkcjonowania w ilościowych pomiarach procesów poznawczych (np. testach neuropsychologicznych, badaniu stanu psychicznego).
- D. Żadna z cech wyliczonych w kryterium B 1–5 nie uzasadnia rozpoznania otępienia (F00–F03), organicznego zespołu amnestycznego (F04), majaczenia (F05), zespołu po zapaleniu mózgu (F07.1), zespołu po wstrząśnieniu mózgu (F07.2) ani utrzymującego się zaburzenia procesów poznawczych spowodowanego używaniem substancji psychoaktywnej (F1.x74).

Otępienie

Otępienie jest „zespołem spowodowanym chorobą mózgu, zwykle o charakterze przewlekłym lub postępującym, w którym zaburzone są wyższe funkcje korowe, jak: pamięć, myślenie, orientacja, rozumienie, liczenie, zdolność uczenia się, język i ocena. Uszkodzeniu tych funkcji towarzyszy zwykle obniżenie kontroli nad reakcjami emocjonalnymi, społecznymi, zachowaniem i motywacją”. Otępienie wpływa na wszystkie aspekty życia: od procesów myślowych i związanych z nimi aktywności złożonych (dbałość o finanse, robienie zakupów, załatwianie spraw w urzędach) po codzienne podstawowe czynności, takie jak higiena osobista, ubieranie się, odżywianie. Zaburzenia pamięci i myślenia są na tyle silne, że uniemożliwiają samodzielne funkcjonowanie. Wyniki badań wskazują, że 5–20% populacji po 65. roku życia cierpi na otępienie. Wśród seniorów po 80. roku życia odsetek ten sięga już 50%. Przyczyną połowy wszystkich otępień jest AD, a 10–20% stanowią otępienia naczyniowe. Jednym z czynników ryzyka upośledzenia funkcji poznawczych jest nadciśnienie, będące równocześnie czynnikiem ryzyka chorób naczyniowych mózgu: udaru lub przemijającego niedokrwienia mózgu [33].

Czy można wcześniej rozpoznać zaburzenia funkcji poznawczych prowadzące do otępienia?

W celu wczesnego rozpoznawania zaburzeń funkcji poznawczych wykorzystuje się metody neuroobrazowe, badania genetyczne, a także badanie płynu mózgowo-rdzeniowego. Są one jednak trudne do rutynowego stosowania w codziennej praktyce klinicznej, a ich wyniki bywają interpretacyjnie niejednoznaczne.

W codziennej praktyce mamy do dyspozycji kilka neuropsychologicznych testów diagnostycznych, które mogą być przydatne w diagnozowaniu zaburzeń poznawczych. Testy te umożliwiają obiektywną ocenę różnych sfer funkcjonowania poznawczego pacjenta. Obecnie w praktyce lekarza dostępnych jest kilkanaście tego typu testów. W niniejszej pracy skupiono się na 3 spośród nich: Krótkiej skali oceny stanu psychicznego (*Mini-Mental State Examination* – MMSE), teście rysowania zegara (TRZ) i Montrealskiej skali oceny funkcji poznawczych (*Montreal Assessment Cognitive Scale* – MoCA).

Test MMSE pozwala na ogólną ocenę 5 obszarów aktywności poznawczej: orientacji w miejscu i czasie, pamięci krótkotrwałej, koncentracji uwagi i liczenia, zdolności językowych (nazywanie, rozumienie poleceń, czytanie i pisanie) oraz odtwarzania ruchów z pamięci. Badanie trwa ok. 5–10 min. Zdaniem wielu autorów skala MMSE nie jest wystarczająco czuła w przypadku dyskretnych zaburzeń poznawczych oraz w diagnozowaniu chorób przebiegających z osłabieniem sprawności poznawczych innych niż otępienie w AD. Słabym jej punktem jest również brak różnicowania przyczyn osłabienia funkcji poznawczych.

Test rysowania zegara jest badaniem prostym i łatwym, a jego wykonanie nie zabiera dużo czasu (5–10 min). Co ważne, na jego wynik tylko w małym stopniu wpływają czynniki etniczne, kulturowe i wykształcenie. Służy nie tylko badaniu orientacji wzrokowo-przestrzennej i umiejętności konstrukcyjnych, lecz pozwala na wszechstronną ocenę sprawności umysłowej (pojmowanie czasu należy však do sfery myślenia abstrakcyjnego). Test ten to uznane narzędzie wykorzystywane w przesiewowym wykrywaniu przypadków AD na jej wczesnym etapie, zanim pojawią się jakiegokolwiek objawy. Może być wykorzystany w diagnostyce różnicowej między organicznym a spowodowanym innymi przyczynami (np. depresją) pogorszeniem sprawności poznawczej.

Skalę MoCA zaprojektowano jako narzędzie pozbawione ograniczeń MMSE. Podkreśla się zwłaszcza

znaczną czułość tego testu w diagnozowaniu deficytów poznawczych będących wynikiem zmian w strukturach podkorowych i czołowych (np. w przebiegu choroby Parkinsona). Przeprowadzenie testu zajmuje ok. 10 min i pozwala na ocenę różnorodnych obszarów funkcjonowania: procesów uwagi, pamięci, zdolności językowych, funkcji wzrokowo-przestrzennych, myślenia koncepcyjnego, zdolności kalkulacyjnych oraz orientacji co do miejsca i czasu [36–39].

Z perspektywy lekarza rodzinnego warto rozważyć skalę GPCOG, opracowaną do wykorzystania w gabinecie lekarza POZ. Składa się ona z testowej oceny funkcji poznawczych (ocenia się orientację w czasie, pamięć i funkcje wzrokowo-przestrzenne) oraz pytań do osoby bliskiej dotyczących funkcjonowania pacjenta. Skala ta jest szczególnie przydatna w praktyce lekarza rodzinnego ze względu na łatwość przeprowadzenia i interpretacji. Jej wykonanie zajmuje kilka minut.

Depresja jest drugą co do częstości po otępieniu przyczyną subiektywnych skarg na zaburzenia pamięci. Wyniki testów poznawczych u chorych na depresję są obniżone i zależą od nasilenia zaburzeń uwagi, braku motywacji do wykonywania zadań oraz objawów psychopatologicznych (np. poziomu lęku). Wiadomo też, że zaburzenia poznawcze są częścią depresji i ustępują w stanie remisji, co wskazuje na bezpośredni związek między mechanizmami depresji i zaburzeń czynności poznawczych. Z drugiej strony objawy depresji stanowią niekiedy wczesny objaw otępienia. W takich przypadkach ustąpienie objawów depresji nie przynosi poprawy funkcji poznawczych. Ponadto udokumentowano, że depresja, która występuje po raz pierwszy w podeszłym wieku i wiąże się z osłabieniem funkcji poznawczych, może być czynnikiem ryzyka rozwoju AD [40].

Postępowanie terapeutyczne u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami poznawczymi wymaga skojarzenia farmakoterapii z postępowaniem środowiskowym, rehabilitacją i psychoterapią. Najbardziej efektywnymi metodami spowalniania utraty funkcji poznawczych są:

- trening orientacji w rzeczywistości,
- muzykoterapia,
- terapia aktywnością fizyczną.

Aktywność fizyczna działa neuroprotekcynie, może nawet spowalniać utratę istoty szarej niektórych struktur mózgu, np. hipokampa [41].

Duże korzyści mogą przynieść też interwencje dietetyczne, o ile zostaną wdrożone odpowiednio

wcześniej. Wśród dobroczynnych mikro- i makroskładników pożywienia, działających protekcyjnie na funkcje ośrodkowego układu nerwowego, wymienia się:

- witaminy C, E, D, B₆ i B₁₂,
- beta-karoten,
- kwas foliowy,
- flawonoidy,
- nienasycone kwasy tłuszczowe omega-3,
- cynk,
- selen.

Do diet korzystnie działających na funkcjonowanie, a nawet strukturę mózgu zalicza się diety śródziemnomorską, japońską i DASH [42–45].

Jeśli chodzi o postępowanie farmakologiczne, to w zdiagnozowanych przypadkach otępienia należy wdrożyć leczenie zgodne ze standardami [30, 42], natomiast w etapach poprzedzających pełne otępienie wskazane jest przede wszystkim odpowiednie leczenie nadciśnienia tętniczego. Nie dysponujemy obecnie lekami wpływającymi bezpośrednio na funkcje poznawcze o udowodnionej skuteczności w profilaktyce chorób otępiennych. W MCI skuteczność leków zarejestrowanych do terapii AD nie została na razie potwierdzona.

W tym miejscu można rozważyć zastosowanie winpocetyny jako terapii wspomagającej w rozpoczynających się zaburzeniach poznawczych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Mechanizm działania winpocetyny. Przedkliniczne i kliniczne dane o skuteczności i bezpieczeństwie

Winpocetyna należy do syntetycznych pochodnych alkaloidu apowinkaminy, wyizolowanych z liści barwinka mniejszego (*Vinca minor*). W Polsce powszechnie stosowane są preparaty winpocetyny do podawania doustnego. Według charakterystyki produktu leczniczego są one wskazane m.in. w leczeniu przewlekłej niewydolności krążenia mózgowego, w tym w stanach po udarze niedokrwiennym mózgu, i otępieniu naczyniopochodnym oraz w łagodzeniu psychicznych i neurologicznych objawów niewydolności krążenia mózgowego.

Mechanizm działania winpocetyny jest wielokierunkowy. W licznych badaniach przedklinicznych wykazano, że winpocetyna wpływa w OUN na procesy metaboliczne wywołane niedokrwieniem i hipoksją, poprawiając metabolizm, mikrokrążenie oraz przepływ krwi w mózgu [47]. W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że podanie leku zwiększa transport i wychwyt glukozy oraz tlenu

w komórkach OUN, wydłuża czas do wystąpienia niedokrwienia mózgu, hamuje wzrost stężenia mleczanów, zwiększa stężenia AMP (*adenosine monofosforan*), ATP (*adenosine triphosphate*) oraz stosunek ATP/AMP w mózgu [48, 49].

Wykazano również, że podanie winpocetyny poprawia przepływ mózgowy, zmniejsza opór naczyniowy, zwiększa różnicę między stężeniem tlenu w naczyniach tętniczych i żylnych oraz zwiększa wykorzystanie tlenu przez komórki mózgowe [50]. Zaobserwowano także, że lek poprawia przepływ mózgowy, głównie w naczyniach zmienionych chorobowo, o zaburzonym przepływie. Działanie to było tym silniejsze, im większe było napięcie początkowe badanych naczyń [51].

Działanie winpocetyny jest również związane z hamowaniem fosfodiesterazy typu 1 zależnej od kompleksu Ca^{2+} /kalmoduliny i hamowaniem kanałów sodowych (Na^+), wpływem na właściwości reologiczne krwi (hamowanie agregacji i przylegania płytek krwi, zwiększenie odkształcalności erytrocytów), zwiększeniem stężenia neuroprzekazników w mózgu (m.in. stężenia noradrenaliny, dopaminy i acetylocholino zaangażowanych m.in. w procesy poznawcze) oraz hamowaniem apoptozy astrocytów w warunkach doświadczalnej hipoksji [52–56]. Winpocetyna wykazuje także wpływ na receptory benzodiazepinowe zlokalizowane w zewnętrznej błonie mitochondrialnej i odgrywające rolę w translokacji białek przez pory mitochondrialne [57].

Jeon i wsp. [58] wykazali, że winpocetyna hamuje czynnik martwicy nowotworów (TNF- α), indukujący czynnik transkrypcyjny NF kappa B, aktywujący powstawanie czynników zapalnych w różnych komórkach, m.in. komórkach mięśniówki naczyniowej, śródbłonna, makrofagach i komórkach nabłonka [58]. W ostatnio przeprowadzonych badaniach zaobserwowano, że podanie winpocetyny myszom poddanym zabiegowi okluzji tętnicy środkowej mózgu znacząco zmniejszyło objętość ognisk zawałów mózgu i poprawiało zaburzenia neurologiczne. Postulowane neuroprotektoryjne działanie winpocetyny mogło wynikać z hamowania odpowiedzi zapalnych za pośrednictwem receptorów TLR4 (*Toll-like receptor 4*) i zmniejszania prozapalnego uwalniania cytokin [59].

W badaniach u ludzi wykazano, że winpocetyna przechodzi przez barierę krew–mózg, rozmieszcza się w różnych strukturach mózgu (m.in. mózdzku, prążkowiu, płatach potylicznych i wzgórzu). U chorych z udarem mózgu winpocetyna zwiększa transport glukozy przez barierę krew–mózg oraz po-

prawia przepływ i metabolizm mózgowy, głównie w regionach mózgu otaczających strefę zmienioną chorobowo [60, 61]. U osób po udarze niedokrwionym mózgu podanie winpocetyny zmniejszało patologicznie zwiększoną lepkość krwi [54].

Pierwsze badania oceniające podawanie winpocetyny u chorych z zaburzeniami krążenia mózgowego przeprowadzono w latach 70. Szobor i Klein [62] podawali winpocetynę 100 osobom z różnorodnymi schorzeniami naczyniowymi mózgu, 46 pacjentom podawano lek domięśniowo i doustnie w dawkach 10–30 mg, a 54 chorych otrzymywało lek tylko doustnie w dawce 30–45 mg. Średni czas terapii wynosił 4–5 tygodni. U większości badanych obserwowano znaczną i umiarkowaną poprawę w ocenianych testach psychologicznych, szczególnie poprawę procesów pamięci oraz funkcji wzrokowych [62].

Werner i wsp. [63] u 40 chorych po udarze mózgu badali wpływ podawania winpocetyny na procesy poznawcze. Lek podawano dożylnie 48 godzin po wystąpieniu udaru. Grupa leczona ($n = 20$) otrzymywała winpocetynę dożylnie (40 mg) łącznie z dekstranem 10%, a grupa kontrolna placebo. Badanie trwało przez 3 tygodnie. Przed rozpoczęciem doświadczenia oraz po jego zakończeniu u chorych przeprowadzono test MMSE. Po zakończeniu leczenia w grupie badanej obserwowano statystycznie znaczącą poprawę w teście MMSE w porównaniu z grupą kontrolną [63].

W zaślepionym badaniu klinicznym badano wpływ podawania winpocetyny u chorych z przewlekłą chorobą naczyń mózgowych. Do badania zostało włączonych 84 pacjentów: 42 osoby otrzymywały lek (3×5 mg przez 30 dni i 1×5 mg przez 60 dni), 42 chorych – placebo. Przed rozpoczęciem leczenia oraz po 30 i 90 dniach terapii przeprowadzono badania internistyczne, neurologiczne, psychiatryczne, badania laboratoryjne i EEG. Stan chorych oceniano również za pomocą skali MMSE i CGI (*Clinical Global Impression*) określającej subiektywnie odczuwany przez chorego stopień nasilenia objawów. Po 30 dniach leczenia stwierdzono statystycznie znaczącą poprawę w skali CGI (poprawa w zakresie siły mięśniowej, funkcji motorycznych i zmniejszenie dyzartii). Zarówno po 30, jak i po 90 dniach leczenia w grupie chorych otrzymujących winpocetynę zanotowano poprawę w wynikach MMSE w porównaniu z grupą kontrolną [64].

W kolejnym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą Manconi i wsp. [65] podawali winpocetynę 22 pacjentom z chorobami zwyrodnieniowymi

OUN (3 × 10 mg przez 30 dni i 3 × 5 mg przez 60 dni). W grupie kontrolnej 18 osób otrzymywało placebo. Przed rozpoczęciem leczenia, w 30. i 90. dniu terapii pacjentów oceniano za pomocą skali CGI. Po 30 dniach leczenia poprawę obserwowano u 77% chorych leczonych winpocetyną i 6% pacjentów otrzymujących placebo. Po 90 dniach poprawa wystąpiła aż u 87% osób leczonych i 11% z grupy kontrolnej [65].

Najdłużej trwające badanie oceniające wpływ podawania winpocetyny na procesy poznawcze przeprowadzili Valikovics i wsp. [66]. Przez 18 miesięcy winpocetynę podawano doustnie (3 × 10 mg) 53 chorym z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych. Po 18 miesiącach terapii obserwowano poprawę funkcji poznawczych ocenianych w skali MMSE (poprawa o 1,6 pkt) i w skali ADAS-Cog (poprawa o 3,5 pkt) [66].

Szatmari i Whitehouse [67] podsumowali badania kliniczne oceniające wpływ podawania winpocetyny u chorych z zaburzeniami funkcji poznawczych oraz otępieniem. Do przeglądu zostało włączonych 583 chorych. Pacjenci uczestniczący w poszczególnych badaniach charakteryzowali się różnym czasem trwania choroby, różnili się również pod względem kryteriów oceniających nasilenie funkcji poznawczych. Wykazano, że w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo podawanie leku poprawiało funkcje poznawcze w badaniu populacyjnym. Autorzy podkreślają jednak, że pomimo korzystnych wyników liczba chorych uczestniczących w badaniach klinicznych trwających co najmniej 6 miesięcy była zbyt mała i należy przeprowadzić kolejne badania oceniające skuteczność kliniczną winpocetyny w zaburzeniach funkcji poznawczych [67].

Winpocetyna jest lekiem bezpiecznym, działania niepożądane są niezbyt częste i dotyczą głównie zaburzeń ze strony układu nerwowego. Wykazano, że nawet podanie jednorazowej dawki 360 mg, czyli 6-krotnie większej od dawki zalecanej w praktyce klinicznej, nie powoduje działań niepożądanych. Dawka zalecana to 10 mg 3 razy na dobę po posiłku [68].

Rola lekarza rodzinnego w diagnostyce i terapii zaburzeń funkcji poznawczych w przebiegu nadciśnienia tętniczego

Lekarz rodzinny opiekuje się przeciętnie 2500 pacjentami w różnym wieku. W tej grupie na ogół kilkanaście procent stanowią osoby po 65. roku

życia. Osoby te są jednocześnie, obok dzieci do 6. roku życia, najczęściej zgłaszającą się po poradę do lekarza POZ grupą pacjentów, prezentującą szerokie spektrum objawów i problemów zdrowotnych. Pacjenci starsi, po 65. roku życia, są obarczeni podwyższonym ryzykiem wystąpienia zaburzeń funkcji poznawczych. Zaburzenia te mogą być następstwem przewlekłych schorzeń somatycznych, takich jak nadciśnienie tętnicze czy miażdżyca, zaburzeń psychicznych (np. depresja), a także stanowić działanie niepożądane farmakoterapii.

Częstość występowania MCI w populacji osób powyżej 65. roku życia szacuje się na 15–20%, przy czym obserwuje się podobną jak w przypadku otępień zależność od wieku [69]. W młodszych grupach wiekowych (ok. 60. roku życia) częstość MCI szacuje się na 3%, przy znacznym wzroście w miarę starzenia [70].

Lekarz rodzinny odgrywa bardzo ważną rolę w wykrywaniu i diagnozowaniu zaburzeń funkcji poznawczych. Znając pacjenta i opiekując się nim, często przez wiele lat, ma możliwość zaobserwowania postępujących zmian, nawet kiedy jeszcze pacjent ich nie zgłasza. Ma też na ogół wgląd w pełną dokumentację medyczną pacjenta, która zawiera informacje o stosowanym leczeniu, schorzeniach, przebytych zabiegach [71].

Istotnym problemem w opiece nad pacjentem w ramach POZ jest czas przeznaczony na wizytę pacjenta. Z uwagi na coraz większą zgłaszalność pacjentów dużym wyzwaniem jest przeprowadzenie prawidłowego badania przedmiotowego i przedmiotowego, ustalenie rozpoznania i zaordynowanie leczenia w dość krótkim czasie, nieprzekraczającym na ogół 10–15 min. Z tego względu należy poszukiwać narzędzi do szybkiej oceny funkcji poznawczych – łatwych do zastosowania i interpretacji, dzięki którym można dokonać przesiewowej oceny funkcji poznawczych. W przypadku konieczności pogłębienia diagnostyki pacjent powinien zostać skierowany do poradni neurologicznej lub psychiatrycznej (do tej drugiej pacjent udaje się bez skierowania, jednak powinien otrzymać takie zalecenia od swojego lekarza rodzinnego).

Ważne jest, aby lekarz rodzinny dokonywał przesiewowej oceny funkcji poznawczych u pacjentów, nie czekając na pojawienie się objawów. Należy wyodrębnić grupy ryzyka wystąpienia zaburzeń funkcji poznawczych i u osób tych np. raz w roku wykonywać badanie (pacjenci po 65. roku życia, pacjenci z nadciśnieniem tętniczym). Niestety nie ma

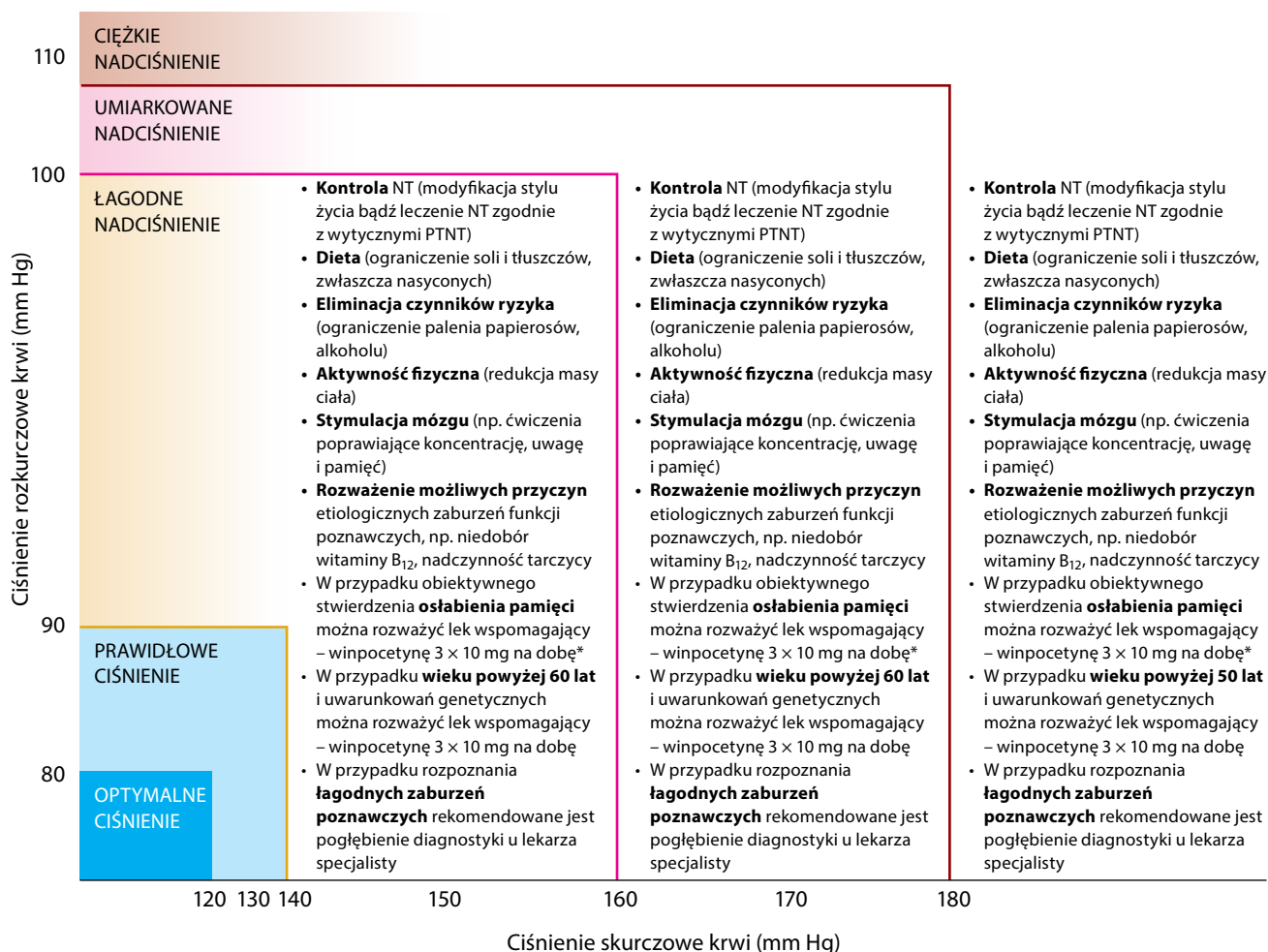
„testu idealnego” do przeprowadzenia diagnostyki zaburzeń poznawczych w POZ. Warto rozważyć skalę GPCOG, opracowaną specjalnie do zastosowania w POZ [72].

Problemem w opiece nad pacjentami z zaburzeniami funkcji poznawczych jest praktyczny brak możliwości farmakoterapii. Leki, które są wykorzystywane w otępieniach, nie mają rejestracji do stosowania w MCI. Jednym z leków obecnych na rynku farmaceutycznym jest piracetam, którego mechanizm działania nie został do końca poznany. W rezultacie spotkania grupy ekspertów CMDh (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralized Procedures-Human*) pod koniec 2013 r. podjęto decyzję o wykreśleniu wskazania do jego stosowania w leczeniu MCI. Drugim produktem dostępnym na rynku jest pochodna ergotaminy – nicergolina. Biorąc pod uwagę komunikat CHMP (*The Committee for Medicinal Products for Human Use*), nie powinno się jednak stosować tego leku w leczeniu zaburzeń poznawczych, zaburzeń czucia

lub krążenia, jak również w zapobieganiu migrenowym bólom głowy, ponieważ w tych sytuacjach klinicznych ryzyko wystąpienia działań niepożądanych przeważa nad korzyściami.

Preparatem, który według ChPL charakteryzuje się m.in. „łagodzeniem objawów psychicznych i neurologicznych związanych z niewydolnością krążenia mózgowego”, jest winpocetyna. Może on być opcją terapeutyczną dla osób ze stwierdzonymi zaburzeniami funkcji poznawczych, które nie kwalifikują pacjenta do rozpoznania otępienia.

Na rycinie 3 zaproponowano możliwe opcje postępowania u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami funkcji poznawczych. Do najważniejszych elementów zaproponowanego algorytmu opieki nad pacjentem z nadciśnieniem i zaburzeniami funkcji poznawczych należą: odpowiednia kontrola ciśnienia tętniczego, ograniczenie czynników ryzyka (palenie, alkohol), aktywność fizyczna i odpowiednia dieta. Wskazana jest również stymulacja poprzez ćwiczenia poprawiające pamięć



*biorąc pod uwagę zapis w ChPL

Rycina 3. Algorytm postępowania u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i możliwą progresją zaburzeń funkcji poznawczych

i koncentrację. W zależności od wartości ciśnienia tętniczego, wieku oraz w przypadku stwierdzenia MCI, w tym pogorszenia funkcji pamięci, można rozważyć wdrożenie leczenia wspomagającego winpocetyną. W przypadku zdiagnozowania MCI w gabinecie POZ niezbędna jest ścisła współpraca z neurologiem lub psychiatrą w celu przeprowadzenia dalszej diagnostyki.

Podsumowanie

Należy stwierdzić, że MCI i zaburzenia otępienne mają podłoże wieloczynnikowe. Składają się na nie czynniki, na które nie mamy wpływu (takie jak wiek czy geny), oraz czynniki modyfikowalne (takie jak dieta, aktywność fizyczna, palenie tytoniu). Jednym z podstawowych modyfikowalnych czynników ryzyka otępienia naczyniopochodnego jest nadciśnienie tętnicze, które wywołuje patologiczne zmiany w mikrokrążeniu mózgowym i przyczynia się do rozwoju zaburzeń funkcji poznawczych i otępienia. Wiele badań dowodzi, że ryzyko otępienia można znacząco zmniejszyć przez działania profilaktyczne, m.in. w zakresie modyfikowania diety [46]. Leczenie nefarmakologiczne jest leczeniem wspierającym i może pozytywnie wpływać na usprawnienie funkcji poznawczych, jednak należy pamiętać, że nie może być substytutem farmakoterapii. W przypadku pacjentów z nadciśnieniem tętniczym konieczna jest farmakologiczna kontrola ciśnienia tętniczego i postępowanie mające na celu zapobieganie ryzyku sercowo-naczyniowemu. W przypadku stwierdzenia łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych, a szczególnie pogorszenia pamięci, można rozważyć również zastosowanie winpocetyny.

Piśmiennictwo

- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H i wsp. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 263-269.
- Tykarski A, Narkiewicz K, Gaciong Z i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2015 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce* 2015; 1: 1-70.
- Zdrojewski T, Rutkowski M, Bandosz P i wsp. Prevalence and control of cardiovascular risk factors in Poland. Assumption and objectives of the NATPOL 2011 Survey. *Kardiologia Pol* 2013; 71: 381-391.
- Zdrojewski T, Szpakowski P, Bandosz P i wsp. Arterial hypertension in Poland in 2002. *J Hum Hypertens* 2004; 18: 557-562.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K i wsp. 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). *Eur Heart J* 2013; 34: 2159-2219.
- Tykarski A, Narkiewicz K, Gaciong Z i wsp. 2015 Guidelines for the management of hypertension. *Arterial Hypertens* 2015; 19: 53-83.
- Drygas W, Niklas A, Piwońska A. Multi-centre National Population Health Examination Survey (WOBASZ II study): assumptions, methods, and implementation. *Kardiologia Pol* 2016; 74: 681-690.
- Ivan CS, Seshadri S, Beiser A i wsp. Dementia after stroke: the Framingham Study. *Stroke* 2004; 35: 1264-1268.
- Wong TY, Klein R, Sharrett AR i wsp. Retinal microvascular abnormalities and cognitive impairment in middle-aged persons. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke* 2002; 33: 1487-1492.
- Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol* 2007; 6: 611-619.
- Fang M, Feng C, Xu Y i wsp. Microbleeds and silent brain infarctions are differently associated with cognitive dysfunction in patients with advanced periventricular leukoariosis. *Int J Med Sci* 2013; 10: 1307-1313.
- Prabhakaran S, Wright CB, Yoshita M i wsp. The prevalence and determinants of subclinical brain infarction: the Northern Manhattan Study. *Neurology* 2008; 70: 425-430.
- Sacco RL, Adams R, Albers G i wsp. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke. *Stroke* 2006; 37: 577-617.
- Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC i wsp. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia. A population-based perspective. *Alzheimers Dement* 2015; 11: 718-726.
- Skoog J, Lernfelt B, Landahi S i wsp. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347: 1141-1145.
- Birns J, Morris R, Donaldson N i wsp. The effects of blood pressure reduction on cognitive function: a review of effects based on pooled data from clinical trials. *J Hypertens* 2006; 24: 1907-1914.
- Elias PK, Elias MF, Robbins MA i wsp. Blood pressure-related cognitive decline does age make a difference? *Hypertension* 2004; 44: 631-638.
- Cuadra AE, Shan Z, Sumners C i wsp. A current view of brain renin-angiotensin system: Is the (pro)renin receptor the missing link? *Pharmacol Ther* 2010; 125: 27-38.
- Xia H, Lazartigues E. Angiotensin-converting enzyme 2: central regulator for cardiovascular function. *Curr Hypertens Rep* 2010; 12: 170-175.
- Wright JW, Harding JW. Important role for angiotensin III and IV in the brain renin-angiotensin system. *Brain Res Rev* 1997; 25: 96-124.
- Stragier B, DeBundel D, Sarre S i wsp. Involvement of insulin-regulated aminopeptidase in the effects of the renin-angiotensin fragment angiotensin IV: a review. *Heart Fail Rev* 2008; 13: 321-337.
- Cesari M, Rossi GP, Pessina AC. Biological properties of the angiotensin peptides other than angiotensin II: implications for hypertension and cardiovascular diseases. *J Hypertens* 2002; 20: 793-799.

23. Inaba S, Iwai M, Furuno M i wsp. Continuous activation of renin-angiotensin system impairs cognitive function in renin/angiotensinogen transgenic mice. *Hypertension* 2009; 53: 356-362.
24. Kolsch H, Jessen F, Freymann N i wsp. ACE I/D polymorphism is a risk factor of Alzheimer's disease but not of vascular dementia. *Neurosci Lett* 2005; 377: 37-39.
25. Miners JS, Ashby E, Van Helmond Z i wsp. Angiotensin-converting enzyme (ACE) levels and activity in Alzheimer's disease, and relationship of perivascular ACE-I to cerebral amyloid angiopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2008; 34: 181-193.
26. Savaskan E, Hock C, Olivieri G i wsp. Cortical alterations of angiotensin converting enzyme, angiotensin II and AT1 receptor in Alzheimer's dementia. *Neurobiol Aging* 2001; 22: 541-546.
27. Albiston AL, McDowall SG, Matsacos D i wsp. Evidence that the angiotensin IV (AT4) receptor is the enzyme insulin-regulated aminopeptidase. *J Biol Chem* 2001; 276: 48623-48626.
28. Yamada K, Horita T, Takayama M i wsp. Effect of a centrally active angiotensin converting enzyme inhibitor, perindopril, on cognitive performance in chronic cerebral hypo-perfusion rats. *Brain Res* 2011; 1421: 110-120.
29. Yamada K, Uchida S, Takahashi S i wsp. Effect of a centrally active angiotensin-converting enzyme inhibitor, perindopril, on cognitive performance in a mouse model of Alzheimer's disease. *Brain Res* 2010; 1352: 176-186.
30. Braszko JJ. Participation of D 1-4 dopamine receptors in the pro-cognitive effects of angiotensin IV and des-Phe 6 angiotensin IV. *Neurosci Biobehav Rev* 2010; 34: 343-350.
31. Braszko JJ. (+)-UH 232, a partial agonist of the D3 dopamine receptors, attenuates cognitive effects of angiotensin IV and des-Phe(6)-angiotensin IV in rats. *Eur Neuropsychopharmacol* 2010; 20: 218-225.
32. Gard PR, Olivier G, Golding B i wsp. Assessment of biological activity of novel peptide analogues of angiotensin IV. *J Pharm Pharmacol* 2011; 63: 565-571.
33. Gałeczki P, Szulc A. *Psychiatria. Podręcznik do LEK. Edra* 2018.
34. Iadecola C, Yaffe K, Biller J i wsp. Impact of hypertension on cognitive function. *Hypertension* 2016; 68: e67-e94.
35. Perotta M, Lembo G, Carnevale D. Hypertension and dementia: epidemiological and experimental evidence revealing a detrimental relationship. *Int J Mol Sci* 2016; 17: 347.
36. Gugąła M, Łojek E, Lipczyńska-Łojkowska W i wsp. Przegląd metod neuropsychologicznych służących do diagnozy łagodnych zaburzeń poznawczych. *Post Psych Neurol* 2007; 16: 81-85.
37. Mosiołek A. Metody badań funkcji poznawczych. *Psychiatria* 2014; 11: 215-221.
38. Raji CA, Merrill DA, Eyre H i wsp. Longitudinal Relationships between caloric expenditure and gray matter in the cardiovascular health study. *J Alzheimers Dis* 2016; 52: 719-729.
39. Rajtar A, Przewoźnik D, Bober-Płonka B i wsp. Montrealski Test do Oceny Funkcji Poznawczych (MoCA) versus Krótka Skala Oceny Stanu Umysłowego (MMSE) – porównanie skuteczności testów w wykrywaniu zaburzeń poznawczych u chorych po udarze mózgu. *Geriatrics* 2014; 8: 5-12.
40. Bilikiewicz A, Matkowska-Białko D. Zaburzenia funkcji poznawczych a depresja. *Udar Mózgu* 2004; 6: 27-37.
41. Hess NCL, Smart NA. Isometric exercise training for managing vascular risk factors in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci* 2017; 9: 48.
42. Długosz-Mazur E, Bojar I, Gustaw K. Niefarmakologiczne metody postępowania u chorych z otępieniem. *Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu* 2013; 19: 458-462.
43. Jacka FN, Cherubin N, Anstey KJ i wsp. Western diet is associated with a smaller hippocampus: a longitudinal investigation. *BMC Medicine* 2015; 13: 215.
44. Magierski R, Antczak-Domagala K, Sobów T. Dieta jako czynnik protekcyjny otępienia. *Aktualn Neurol* 2014; 14: 167-174.
45. Kiejna A, Pacen P, Trypka E i wsp. Standardy leczenia otępień. *Psychogeriatrics Polska* 2008; 5: 59-94.
46. Michel JP. Is it possible to delay or prevent age-related cognitive decline? *Korean J Fam Med* 2016; 37: 263-266.
47. Kiss B, Karpati E. Mechanism of action of vinpocetine. *Acta Pharm Hung* 1996; 66: 213-224.
48. Shibota M, Kakihana M, Nagaoka A. The effect of vinpocetine on the brain glucose uptake in mice. *Nihon Yakurigaku Zasshi* 1982; 80: 221-224.
49. Kakihana M, Suno M, Hamajo K i wsp. Protective effect of vinpocetine on experimental brain ischemia. *Nihon Yakurigaku Zasshi* 1982; 80: 225-229.
50. Kárpáti E, Szporny L. General and cerebral haemodynamic activity of ethyl apovincamate. *Arzneimittelforschung* 1976; 26: 1908-1912.
51. Mchedlishvili GI, Ormotsadze LG. The effect of ethyl apovincamate on vasospasm of the circulatory isolated internal carotid artery in dogs. *Arzneimittelforschung* 1981; 31: 414-418.
52. van Staveren WC, Markerink-Vanittersum M, Steinbusch HW, De Vente J. The effects of phosphodiesterase inhibition on cyclic GMP and cyclic AMP accumulation in the hippocampus of the rat. *Brain Res* 2001; 888: 275-286.
53. Sitges M, Galvan E, Nekrassov V. Vinpocetine blockade of sodium channels inhibits the rise in sodium and calcium induced by 4-aminopyridine in synaptosomes. *Neurochem Int* 2005; 46: 533-540.
54. Osawa M, Maruyama S. Effects of TCV-3B (vinpocetine) on blood viscosity in ischemic cerebrovascular diseases. *Ther Hung* 1985; 33: 7-12.
55. Gabryel B, Adamek M, Pudełko A i wsp. Piracetam and vinpocetine exert cytoprotective activity and prevent apoptosis of astrocytes in vitro in hypoxia and reoxygenation. *Neurotoxicology* 2002; 23: 19-31.
56. Horvath B, Marton Z, Halmosi R i wsp. In vitro antioxidant properties of pentoxifylline, piracetam, and vinpocetine. *Clin Neuropharmacol* 2002; 25: 37-42.
57. Tárnok K, Kiss E, Luiten PG i wsp. Effects of vinpocetine on mitochondrial function and neuroprotection in primary cortical neurons. *Neurochem Int* 2008; 53: 289-295.
58. Jeon KI, Xu X, Aizawa T i wsp. Vinpocetine inhibits NF-kappaB-dependent inflammation via an IKK-dependent but PDE-independent mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 9795-9800.
59. Wu LR, Liu L, Xiong XY i wsp. Vinpocetine alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury by down-regulating TLR4/MyD88/NF-kB signaling. *Oncotarget* 2017; 8: 80315-80324.
60. Gulyás B, Halldin C, Sóvágó J i wsp. Drug distribution in man: a positron emission tomography study after oral administration of the labelled neuroprotective

- drug vinpocetine. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2002; 29: 1031-1038.
61. Gulyás B, Halldin C, Sandell J i wsp. PET studies on the brain uptake and regional distribution of [11C]vinpocetine in human subjects. Acta Neurol Scand 2002; 106: 325-332.
 62. Szobor A, Klein M. Ethyl apovincamate therapy in neurovascular diseases. Arzneimittelforschung 1976; 26: 1984-1989.
 63. Werner J, Apecechea M, Schaltenbrand R, Fenz E. Efficacy and tolerance of vinpocetine administered intravenously, in addition to standard therapy, to patients suffering from an apoplectic insult. W: Pharmacology of cerebral ischemia: proceedings of the International Symposium on Pharmacology of Cerebral Ischemia, held in Marburg (FRG) on 16-17 July 1986. Kriegstein J (red.). Elsevier Science Publishers, Amsterdam–New York 1986.
 64. Balestreri R, Fontana L, Astengo F i wsp. A double-blind placebo controlled evaluation of the safety and efficacy of vinpocetine in the treatment of patients with chronic vascular senile cerebral dysfunction. J Am Geriatr Soc 1987; 35: 425-430.
 65. Manconi E, Binaghi E, Pitzus F. A double-blind clinical trial of vinpocetine in the treatment of cerebral insufficiency of vascular and degenerative origin. Curr Ther Res 1986; 40: 702-709.
 66. Valikovics A, Csányi A, Németh L. Study of the effects of vinpocetin on cognitive functions. Ideggyogy Sz 2012; 65: 115-120.
 67. Szatmari SZ, Whitehouse PJ i wsp. Vinpocetine for cognitive impairment and dementia. Cochrane Database Syst Rev 2003; (1): CD003119.
 68. Charakterystyka produktu leczniczego: CAVINTON Forte, 10 mg, 2017-11-17.
 69. Ravaglia G, Forti P, Montesi F i wsp. Mild cognitive impairment: epidemiology and dementia risk in an elderly Italian population. J Am Geriatr Soc 2008; 56: 51-58.
 70. Kumar R, Dear KB, Christensen H i wsp. Prevalence of mild cognitive impairment in 60- to 64-year-old community-dwelling individuals: Personality and Total Health through Life 60+ Study. Dement Geriatr Cogn Disord 2005; 19: 67-74.
 71. Sitek EJ, Senderecka M, Nowicka-Sauer K. Metody przesiewowej oceny funkcji poznawczych w praktyce lekarza rodzinnego. Gabinet Prywatny 2016; 23: 49-59.
 72. Brodaty H, Pond D, Kemp NM i wsp. The GPCOG: A new screening test for dementia designed for general practice. J Am Geriatr Soc 2002; 50: 530-534.

KARDIOKNOWHOW

SZKOLENIA Z KARDIOLOGII KLINICZNEJ

Kształcenie podyplomowe lekarzy w ważnych epidemiologicznie i demograficznie dziedzinach medycyny w Centralnym Szpitalu Klinicznym Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

PRAKTYCZNE SPOSOBY POSTĘPOWANIA W NAJCZĘSTSZYCH CHOROBYCH UKŁADU KRĄŻENIA

TEMATY:

Kardiologia kliniczna
Elektrokardiologia
Ostre zespoły wieńcowe
Nadciśnienie tętnicze

SKIEROWANE DO:
Lekarzy POZ
Lekarzy wszystkich specjalności

METODY SZKOLENIA:

Wykłady, prezentacje przypadków klinicznych, testy interaktywne

MATERIAŁY SZKOLENIOWE:
Przekazywane uczestnikom po szkoleniu

WYKŁADOWCY:
Specjaliści z zakresu chorób układu krążenia

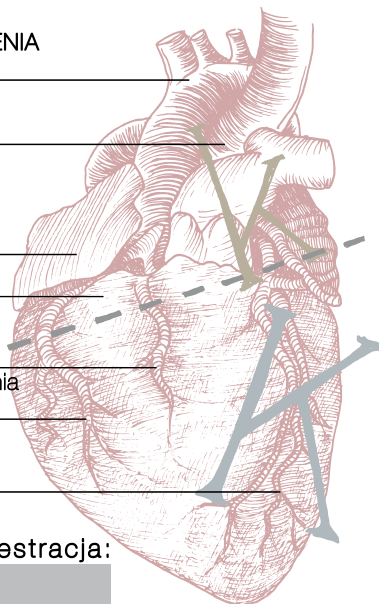
MIEJSCE:

Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi,
92-213 Łódź, ul. Pomorska 251
budynek A1 – CKD

KOSZT:
Bezpłatne

Szczegółowy program, terminy szkoleń i rejestracja:

WWW.KARDIO-KNOW-HOW.UMED.PL



CENTRALNY SZPITAL KLINICZNY
UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO W ŁODZI

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



Szkolenie realizowane w ramach projektu pn. Kształcenie podyplomowe lekarzy w ważnych epidemiologicznie i demograficznie dziedzinach medycyny w Centralnym Szpitalu Klinicznym Uniwersytetu Medycznego w Łodzi współfinansowanego przez Unię Europejską ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego w ramach Programu Operacyjnego Wiedza Edukacja Rozwój 2014-2020. Oś priorytetowa V. Wsparcie dla obszaru zdrowia. Działanie: 5.4 Kompetencje zawodowe i kwalifikacje kadr medycznych, zgodnie z umową nr POWR.05.04.00-00-0080/16.