

УДК 615.21724-06:616-053.9

DOI: <https://doi.org/10.17816/RFD108434>

# Бета-адреноблокаторы у пожилых пациентов: нейропротективное действие или риск когнитивного снижения?

Т.А. Богданова, А.В. Турушева

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

**Обоснование.** Количество пожилых людей с когнитивными расстройствами неуклонно растет во всем мире, поэтому возрастает интерес к изучению действия лекарственных средств разных фармакологических групп на когнитивные функции.

На протяжении многих лет бета-адреноблокаторы отнесены к одной из основных групп препаратов в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Влияние приема бета-адреноблокаторов на когнитивные функции исследователи изучают уже давно, при этом есть разные, иногда противоречивые данные по этому вопросу.

**Цель исследования** — оценить частоту когнитивных нарушений у лиц в возрасте 60 лет и старше и определить ассоциацию когнитивных расстройств с приемом бета-адреноблокаторов.

**Материалы и методы.** Выполнено одномоментное поперечное исследование на сплошной выборке пациентов в возрасте 60 лет и старше, обратившихся за амбулаторной помощью с 24.10.2019 по 15.12.2019 в Городскую поликлинику № 78 Санкт-Петербурга. Методы обследования включали применение Монреальской шкалы оценки когнитивного статуса (MoCA) и гериатрической шкалы депрессии (GDS-15), изучение амбулаторных карт, оценку медикаментозного лечения, анкетирование.

**Результаты.** Распространенность когнитивных нарушений у пациентов составила 71,1 % ( $n = 138$ ). Снижение когнитивных функций было ассоциировано с артериальной гипертензией и острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе ( $p < 0,05$ ). Прием бета-адреноблокаторов был ассоциирован со снижением общего уровня когнитивного статуса, функций беглости речи ( $p = 0,0115$ ), мышления ( $p = 0,0012$ ) и памяти ( $p = 0,0040$ ). Выявленная ассоциация оставалась статистически значимой после поправки на пол, возраст, наличие артериальной гипертензии и острого нарушения мозгового кровообращения, уровень образования и снижение эмоционального фона с отношением шансов 2,245 (95 % доверительный интервал 1,156–4,358) для теста на оценку беглости речи и коэффициентом линейной регрессии  $-0,781$  (95 % доверительный интервал  $[-1,233]$ – $[-0,328]$ ) для отсроченного воспроизведения.

**Выводы.** Нарушение памяти (коэффициент линейной регрессии  $-0,781$ ; доверительный интервал  $[-1,233]$ – $[-0,328]$ ) и снижение беглости речи (отношение шансов 2,245; 95 % доверительный интервал 1,156–4,358) отмечены в исследовании в популяции амбулаторных пожилых пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы. Применение бета-адреноблокаторов может приводить к нарушениям памяти. При выборе гипотензивной терапии необходимо учитывать все возможные эффекты, оказываемые приемом бета-адреноблокаторов, в том числе влияние на когнитивный статус.

**Ключевые слова:** пожилой и старческий возраст; когнитивные расстройства; деменция; антигипертензивные препараты; бета-адреноблокаторы.

## Как цитировать:

Богданова Т.А., Турушева А.В. Бета-адреноблокаторы у пожилых пациентов: нейропротективное действие или риск когнитивного снижения? // Российский семейный врач. 2022. Т. 26. № 2. С. 23–30. DOI: <https://doi.org/10.17816/RFD108434>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RFD108434>

## Beta-blockers in elderly patients: neuroprotective effect or risk of cognitive decline?

Tatyana A. Bogdanova, Anna V. Turusheva

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

**BACKGROUND:** Due to the fact that the number of elderly people with cognitive disorders is steadily increasing worldwide, there is an increased interest in studying the effects of drugs of different pharmacological groups on cognitive function.

For many years, beta-blockers have been one of the main groups in the therapy of cardiovascular diseases. The effect of beta-blockers on cognitive function has been studied for a long time, and there is different, sometimes contradictory data on this issue.

**AIM:** To evaluate the incidence of cognitive impairment in elderly and to determine the associations between cognitive impairment and the beta-blockers use.

**MATERIALS AND METHODS:** Cross-sectional study included all patients aged 60 years and older who attended the ambulance care from 24.10.2019 to 15.12.2019 at the polyclinic No. 78 in Saint Petersburg.

Measurements: the Montreal cognitive assessment (MoCA) test, the 15-item Geriatric Depression Scale. Data collection included a full medical history, a medication review and questionnaire.

**RESULTS:** The prevalence of cognitive impairment among the study participants was 71.1% ( $n = 138$ ). Cognitive impairment was associated with high blood pressure and a history of stroke ( $p < 0.05$ ). Beta-blockers use was associated with decreased in total MoCA score, fluency ( $p = 0.0115$ ), thinking ( $p = 0.0012$ ), and memory ( $p = 0.0040$ ). The identified association remained statistically significant after adjusting for gender, age, high blood pressure, a history of stroke, level of education, and decreased emotional background with odds ratio 2.245 (95% confidence interval 1.156–4.358) for the fluency test and coefficient of regression  $-0.781$  (95% confidence interval  $[-1,233]$ – $[-0,328]$ ) for delayed memory.

**CONCLUSIONS:** Memory impairment (coefficient of regression  $-0.781$ , 95% confidence interval  $-1.233$  to  $-0.328$ ) and decreased fluency (odds ratio 2.245; 95% confidence interval 1.156–4.358) were observed in the study in the outpatient elderly patient population taking beta-blockers. The beta-blockers may lead to memory impairment. When choosing hypotensive therapy, all possible effects of beta-blockers should be considered, including the effect on cognitive status.

**Keywords:** elderly; cognitive disorders; dementia; antihypertensive medication; beta-blockers.

**To cite this article:**

Bogdanova T.A., Turusheva A.V. Beta-blockers in elderly patients: neuroprotective effect or risk of cognitive decline? *Russian Family Doctor*. 2022;26(2):23–30. DOI: <https://doi.org/10.17816/RFD108434>

## ОБОСНОВАНИЕ

Особенностью фармакотерапии в пожилом и старческом возрастах является поддержание или улучшение физического функционирования и когнитивного статуса пациента с сохранением максимально возможной независимости от посторонней помощи. Специфической целью терапии также является профилактика прогрессирования существующих и появления новых гериатрических синдромов [1]. Из-за того, что количество пожилых людей с когнитивными расстройствами неуклонно растет во всем мире, повышается интерес к изучению действия лекарственных средств разных фармакологических групп на когнитивные функции. На протяжении многих лет бета-адреноблокаторы отнесены к одной из основных групп препаратов в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Влияние приема бета-адреноблокаторов на когнитивные функции исследователи изучают уже давно, при этом есть разные, иногда противоречивые, данные по этому вопросу.

**Цель исследования** — оценить частоту когнитивных нарушений у лиц в возрасте 60 лет и старше и определить ассоциацию когнитивных расстройств с приемом бета-адреноблокаторов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Дизайн исследования.** Исследование организовано на базе гериатрического отделения Городской поликлиники № 78 Санкт-Петербурга. С помощью сплошной выборки в исследование включено 194 пациента, обратившихся за амбулаторной помощью с 24.10.2019 по 15.12.2019. От участия в исследовании отказались 5 человек. Критериями включения были возраст 60 лет и старше и наличие информированного добровольного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения не применяли. Исследование одобрено локальным этическим комитетом СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

**Основные параметры исследования.** Всем пациентам провели нейропсихологический скрининг при помощи Монреальской шкалы оценки когнитивного статуса (MoCA) [2]. При использовании MoCA с диапазоном значений от 0 до 30 баллов нормальным уровнем когнитивных функций считали 26–30 баллов. Симптомы депрессии оценивали при помощи гериатрической шкалы депрессии (GDS-15) [3]. При сумме баллов 5 и более определяли подозрение на депрессию.

**Дополнительные параметры исследования.** Данные о состоянии здоровья пациентов получены из амбулаторных карт. Всем пациентам выполнен учет гипотензивной терапии. Для выявления факторов риска развития когнитивных расстройств проведено анкетирование, включающее оценку семейного статуса (пациент живет в семье или один), образования, профессиональной деятельности и трудовой занятости.

**Статистическая обработка данных.** Средние значения и стандартное отклонение рассчитаны для переменных с нормальным распределением. Для оценки межгрупповых различий применен тест Манна – Уитни для независимых выборок и критерий  $\chi^2$ . Многофакторный анализ (простая и множественная логистическая и линейная регрессии) использован для оценки статистической значимости результатов после поправки на пол, возраст и другие возможные конфаундеры. Статистический анализ данных проведен при помощи программ SPSS 20.0 (SPSS Inc., США) и MedCalc11/5/00 (MedCalc Software, Бельгия). Критической границей значимости результатов принята величина  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациентов был  $75,2 \pm 6,9$  лет. Доля женщин составила 84,5 % ( $n = 164$ ). Высшее образование получили 43 % ( $n = 84$ ) пациентов, среднее профессиональное или среднее — 52 % ( $n = 101$ ) и начальное — 5 % ( $n = 9$ ) (таблица).

По данным амбулаторных карт и анамнеза, артериальная гипертензия выявлена у 69,1 % ( $n = 134$ ) участников исследования, доля пациентов с ишемической болезнью сердца составила 45,9 % ( $n = 89$ ), у 7,7 % ( $n = 15$ ) выявлена фибрилляция предсердий, доля пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе составила 7,7 % ( $n = 15$ ), у 19,1 % ( $n = 37$ ) в анамнезе был диабет, у 20,1 % ( $n = 39$ ) — заболевания щитовидной железы, ожирение — у 11,9 % ( $n = 23$ ), анемия — у 6,7 % ( $n = 13$ ).

Доля пациентов со снижением когнитивных функций составила 71,1 % ( $n = 138$ ). У 39,7 % ( $n = 77$ ) пациентов были симптомы депрессии. Пациенты с депрессией чаще встречались в группе с когнитивными нарушениями 41,3 % ( $n = 7$ ), чем в группе без когнитивных нарушений 35,7 % ( $n = 20$ ). Симптомы депрессии были положительно ассоциированы с наличием когнитивных нарушений ( $p = 0,039$ ), но не имели связи с их выраженностью ( $p = 0,093$ ). Пациенты с подозрением на депрессию показали более низкий средний балл при оценке функции внимания (обратный счет), чем пациенты без эмоциональных нарушений ( $0,75 \pm 0,43$  против  $0,90 \pm 2,9$ ).

Снижение когнитивных функций было ассоциировано с более высокой частотой артериальной гипертензии и острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе ( $p < 0,05$ ). Артериальная гипертензия была положительно ассоциирована с наличием когнитивных нарушений ( $p < 0,05$ ), но не имела связи со степенью их тяжести ( $p = 0,156$ ).

Пациенты с артериальной гипертензией хуже выполняли тесты на отсроченное воспроизведение по сравнению с остальными пациентами ( $p < 0,05$ ). Средний балл по отсроченному воспроизведению по MoCA составил  $1,7 \pm 1,5$  и  $2,4 \pm 1,5$  соответственно. Пациенты с артериальной гипертензией на 14,1 % (95 % ДИ 0,95–24,81) реже могли

**Таблица.** Клинико-демографические характеристики пациентов**Table.** Clinical and demographic characteristics of participants

Характеристика	Количество
Пол женский, <i>n</i> (%)	164 (84,5)
Возраст, медиана, лет	74,5 (60–90)
Возраст (M ± CO), лет	75,2 ± 6,9
Возраст 60–74 года, <i>n</i> (%)	97 (50)
Возраст 75–90 лет, <i>n</i> (%)	97 (50)
Артериальная гипертензия, <i>n</i> (%)	134 (69,1)
Ишемическая болезнь сердца, <i>n</i> (%)	89 (45,9)
Фибрилляция предсердий, <i>n</i> (%)	15 (7,7)
Острое нарушение мозгового кровообращения, <i>n</i> (%)	15 (7,7)
Сахарный диабет, <i>n</i> (%)	37 (19,1)
Заболевания щитовидной железы, <i>n</i> (%)	39 (20,1)
Ожирение, <i>n</i> (%)	23 (11,9)
Анемия, <i>n</i> (%)	13 (6,7)
По гериатрической шкале депрессии (GDS-15) 5 баллов и более, <i>n</i> (%)	77 (39,7)
По Монреальской шкале оценки когнитивного статуса (MoCA) менее 26 баллов, <i>n</i> (%)	138 (71,1)
Получал образования в течение 12 лет и более, <i>n</i> (%)	101 (52,1)
Проживает один, <i>n</i> (%)	67 (34,5)
Работает, <i>n</i> (%)	11 (5,7)
Бета-адреноблокаторы, <i>n</i> (%)	64 (33)
Блокаторы кальциевых каналов, <i>n</i> (%)	33 (17)
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, <i>n</i> (%)	66 (34)
Блокаторы рецепторов ангиотензина II, <i>n</i> (%)	23 (11,9)
Петлевые диуретики, <i>n</i> (%)	13 (6,7)
Тиазидные диуретики, <i>n</i> (%)	14 (7,2)

*Примечание.* M — среднее значение, CO — стандартное отклонение.

повторить все слова без подсказок, но могли эффективно использовать подсказки ( $p < 0,05$ ). Выявленные ассоциации для теста MoCA оставались статистически значимыми после поправки на пол и возраст пациентов.

Пациенты с артериальной гипертензией также на 16 % (95 % ДИ 3,0–27,0) чаще испытывали трудности при выполнении заданий на конструктивный праксис (рисование куба) при выполнении MoCA-теста ( $p < 0,05$ ). Однако после поправки на пол и возраст выявленная ассоциация признана статистически незначимой.

У пациентов с артериальной гипертензией гипотензивная терапия может оказывать влияние на уровень когнитивных функций, поэтому проанализирована антигипертензивная терапия, получаемая пациентами. Гипотензивную терапию получали 85 % пациентов с артериальной гипертензией. Доля пациентов, получающих бета-адреноблокаторы, составила 33 % ( $n = 64$ ), блокаторы кальциевых каналов — 13 % ( $n = 33$ ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — 34 % ( $n = 66$ ), блокаторы рецепторов ангиотензина II — 11,9 % ( $n = 23$ ), петлевые диуретики — 6,7 % ( $n = 13$ ) (таблица).

Снижение когнитивных функций чаще наблюдали в группе пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы. Эти пациенты показали более низкий общий балл по шкале MoCA, чем остальные участники исследования ( $22,1 \pm 4,4$  против  $24,0 \pm 3,4$ ), а также хуже выполняли задания на оценку беглости речи, абстрактного мышления и отсроченного воспроизведения ( $p < 0,05$ ). Выявленная ассоциация оставалась статистически значимой после поправки на пол, возраст, наличие артериальной гипертензии и острых нарушений мозгового кровообращения, уровень образования и снижение эмоционального фона с отношением шансов 2,245 (95 % доверительный интервал [ДИ] 1,156–4,358) для теста на оценку беглости речи и коэффициентом линейной регрессии  $-0,781$  (95 % ДИ  $[-1,233]$ – $[-0,328]$ ) для отсроченного воспроизведения.

Среди пациентов с симптомами депрессии доля лиц, не принимающих бета-адреноблокаторы, была достоверно больше, чем доля пациентов, получающих терапию этими препаратами — 58,4 % ( $n = 45$ ) и 41,6 % ( $n = 32$ ) соответственно ( $p < 0,05$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем поперечном исследовании изучено влияние класса лекарственных средств бета-адреноблокаторов на когнитивные функции пациентов. При нейропсихологическом тестировании с помощью теста МоСА пациенты, принимавшие бета-адреноблокаторы, хуже справлялись с заданиями на беглость речи, мышление и отсроченное воспроизведение.

Существует несколько способов объяснить влияние бета-адреноблокаторов на функции познания. Причем одни авторы объясняют протективное действие препаратов этого класса на когнитивные функции, а другие — демонстрируют возможные пути, приводящие к когнитивному снижению.

Противоречивость данных хорошо продемонстрировали исследования связи между изменениями артериального давления и риском развития деменции [4]. Наиболее частой причиной возникновения подобных нарушений является поражение подкоркового белого и серого веществ, обусловленное повреждением церебральных сосудов, особенно малого диаметра, на фоне артериальной гипертензии. Бета-адреноблокаторы, связываясь с рецепторами, подавляют активность симпатической нервной системы, что снижает сократительную способность миокарда, расширяет артериальную сосудистую сеть и снижает артериальное давление. Таким образом, бета-адреноблокаторы, снижая артериальное давление, могут играть роль нейропротекторных факторов за счет улучшения перфузии мозга и сохранения целостности сосудов малого диаметра. Это, возможно, приводит к уменьшению риска развития церебральной ангиопатии, а также препятствует отложению амилоида, расширению периваскулярных пространств, развитию микроинфарктов и атрофических изменений головного мозга [5].

С другой стороны, низкое систолическое и диастолическое артериальное давление на фоне терапии бета-адреноблокаторами может стать фактором риска гемодинамической нестабильности и гипоперфузии головного мозга у пожилых людей. Продemonстрировано, что низкий уровень систолического и диастолического артериального давления у пожилых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями связан с прогрессированием атрофии головного мозга и развитием сосудистой деменции [6]. Таким образом, исследователи предполагают, что прием бета-адреноблокаторов может не только быть нейропротекторным фактором, но и увеличивать риск развития сосудистой деменции в результате церебральной ишемии.

Помимо прямого гипотензивного действия S.J. Sara и соавт. исследовали механизм непосредственного влияния бета-адреноблокаторов на функцию формирования памяти и показали участие норадренергической иннервации в процессах запоминания новой информации [7, 8]. Норадренергические ядра расположены в стволе

мозга, переднем мозге и мозжечке. Основную долю норадренергических клеток содержит голубое пятно (*Locus Coeruleus*). Система *Locus Coeruleus* – норадреналин известна как главный регулятор бодрствования, возбуждения и формирования памяти [7].

В исследовании D.A. Paredes и соавт. [8] обучение животных сопровождалось выбросом норадреналина в мозжечке в течение всех 5 дней эксперимента. При разрушении голубого пятна, являющегося главным источником норадреналина в центральной нервной системе, у экспериментальных животных снижалась способность к обучению.

Продemonстрировано также, что блокада бета-адренергических рецепторов при введении пропранолола снижала (но не прекращала полностью) формирование условных рефлексов. Исследователи сделали вывод о прямом участии норадренергической иннервации в стимулировании нейропластических процессов, лежащих в основе консолидации информации в памяти [8].

По мнению других авторов, основной механизм действия бета-адреноблокаторов, отмеченный в препятствии связывания норадреналина с адренергическими рецепторами, может оказывать и протективный эффект. I. Arrieta-Cruz продемонстрировал защитное действие карведилола на когнитивные функции в моделях болезни Альцгеймера на мышах. Карведилол, по-видимому, восстанавливал базальную синаптическую передачу, увеличивал пластичность и подавлял гипервозбудимость нейронов [9], а также снижал содержание бета-амилоида в головном мозге и уменьшал риск когнитивного снижения [10].

Последние данные демонстрируют еще один важный механизм бета-адреноблокаторов, влияющий на снижение риска развития болезни Альцгеймера, и свидетельствуют о том, что один из ключевых нейромедиаторов норадреналин, связываясь с  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренергическими рецепторами, экспрессированными во всех отделах центральной нервной системы, регулирует клиренс метаболитов в центральной нервной системе. E.E. Veaman и соавт. полагают, что бета-адреноблокаторы, проникая через гематоэнцефалический барьер и блокируя адренергические рецепторы, влияют на снижение сосудистого сопротивления и увеличение интерстициального пространства, что способствует усилению потока спинномозговой жидкости и выведению бета-амилоида из ткани мозга по периваскулярным путям [11].

Влияние на когнитивные функции препаратов класса бета-адреноблокаторов в целом и их отдельных представителей изучено в ряде исследований. Несколько авторов продемонстрировали развитие нарушений скорости реакции и памяти на фоне приема бета-адреноблокаторов. Британские ученые A.J. Nevado-Holgado и соавт. проанализировали 362 группы лекарственных средств, в том числе бета-адреноблокаторы, в крупномасштабном популяционном исследовании с 2006 по 2010 г. В нем приняли участие 502 647 пациентов в возрасте от 37 до 73 лет.

Когнитивные тесты включали оценку памяти, скорости реакции и вербально-числовых рассуждений (способности ответить на большое количество вопросов за 2 минуты). Пациенты, принимавшие атенолол и пропранолол, показали достоверно более низкую скорость реакции ( $p < 0,005$ ), однако тесты на память и вербально-числовые рассуждения были выполнены в пределах возрастной нормы. Бисопролол, метопролол и небиволол не оказали влияния на когнитивные функции [12].

В исследовании, проведенном в Литве, установлено влияние селективных бета-адреноблокаторов на развитие нарушений памяти, в том числе показана ассоциация их приема с низкими баллами при выполнении тестов на воспроизведение по памяти цифровых пар (Digit Test). В поперечное обсервационное исследование включены 722 пациента в возрасте  $58 \pm 9$  лет, проходившие кардиореабилитацию после перенесенного острого коронарного синдрома. Целью работы было изучение влияния приема селективных бета-1-адреноблокаторов (метопролола в дозе 50–100 мг/сут) на когнитивные функции пациентов с ишемической болезнью сердца. Анализ результатов продемонстрировал, что прием селективных бета-1-адреноблокаторов ассоциирован с более низкими баллами при выполнении тестов на воспроизведение по памяти цифровых пар (Digit Span Test и Digit Symbol Test), чем отсутствие терапии данными препаратами (отношение шансов 4,43; 95 % ДИ 1,02–19,20;  $p = 0,047$ ), независимо от пола, образования, курения, а также наличия депрессии, деменции, артериальной гипертензии или хронической сердечной недостаточности у пациентов [13].

Как артериальная гипертензия, так и чрезмерное снижение артериального давления на фоне антигипертензивной терапии могут стать факторами риска развития сосудистой деменции. Ассоциация приема бета-адреноблокаторов с повышенным риском развития сосудистой деменции продемонстрирована в работе шведских авторов Н. Holm, F. Ricci и G. Di Martino. В большое проспективное исследование было включено 18 063 человека со средним возрастом 68,2 года. После 4 лет наблюдения анализ данных показал, что использование препаратов класса бета-адреноблокаторов связано с повышенным риском развития сосудистой деменции (относительный риск [ОР] 1,72; 95 % ДИ 1,01–3,78;  $p = 0,048$ ) независимо от факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, фибрилляции предсердий, инсульта и сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе. В то же время лечение бета-адреноблокаторами не было связано с повышенным риском развития всех видов деменции, болезни Альцгеймера и смешанной деменции (ОР 1,15; 95 % ДИ 0,80–1,66;  $p = 0,44$ , ОР 0,85; 95 % ДИ 0,48–1,54;  $p = 0,59$  и ОР 1,35; 95 % ДИ 0,56–3,27;  $p = 0,50$  соответственно) [14].

В настоящей работе показана ассоциация между приемом бета-адреноблокаторов и снижением когнитивного функционирования, но не продемонстрировано защитное действие бета-адреноблокаторов из-за поперечного ди-

зайна исследования. В других исследованиях показано снижение риска развития болезни Альцгеймера у пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы. Ретроспективное изучение влияния приема бета-адреноблокаторов на риск развития болезни Альцгеймера проведено на когорте из 69 000 пациентов в возрасте от 50 до 99 лет, получавших бета-адреноблокаторы в качестве антигипертензивной терапии. Все бета-адреноблокаторы были разделены на три группы по способности проникать через гематоэнцефалический барьер. К препаратам с низкой проницаемостью через гематоэнцефалический барьер относятся атенолол, бисопролол и соталол. Метопролол является бета-адреноблокатором с умеренной проницаемостью, а карведилол и пропранолол — с высокой. Прием препаратов с высокой проницаемостью через гематоэнцефалический барьер ассоциирован со снижением риска развития болезни Альцгеймера на 45 % в отличие от приема бета-адреноблокаторов с низкой проницаемостью ( $p < 0,036$ ) [11].

Протективный эффект бета-адреноблокаторов как класса в отношении развития когнитивных нарушений также продемонстрирован в большом проспективном исследовании в Голулу. В него были включены 2197 мужчин со средним возрастом 77 лет. Длительность наблюдения составила 20 лет. Использование бета-адреноблокатора в качестве единственного гипотензивного препарата было связано с более низким риском когнитивных нарушений. Частота случаев когнитивных расстройств была ниже у пациентов, принимавших бета-адреноблокаторы, независимо от влияния факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, чем у пациентов, не принимавших гипотензивные препараты (инцидентность 0,69; 95 % ДИ 0,50–0,94) [5].

Артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания и цереброваскулярные заболевания являются факторами риска развития не только когнитивных нарушений, но и депрессии. Помимо этого, более 80 % людей с нарушениями эмоционального статуса имеют когнитивные расстройства разной степени тяжести [15]. В настоящее время остается неясным, может ли антигипертензивная терапия повлиять на риск развития депрессии.

Настоящее исследование не показало связи между приемом бета-адреноблокаторов и наличием симптомов депрессии. Возможно, это было связано с небольшим размером выборки и поперечным дизайном исследования. Однако исследователи, изучавшие связь принимаемой антигипертензивной монотерапии с риском развития депрессии, получили интересные результаты. Пациенты (3 750 000 человек в возрасте от 51 до 82 лет), принимали различные гипотензивные препараты (всего в перечень вошли более 40 препаратов). Анализ данных после 10 лет наблюдения, показал, что прием бета-адреноблокаторов (пропранолола, атенолола, бисопролола и карведилола) связан со значительным снижением частоты депрессии. Связь оставалась значимой и после поправки на пол,

возраст, соматические заболевания (ОР 0,96; 95 % ДИ 0,95–0,97;  $p < 0,001$ ). В то же время при приеме диуретических препаратов данной ассоциации выявлено не было [16].

Механизм, влияющий на снижение риска развития депрессии, до конца не ясен. Одним из факторов, способствующих развитию депрессии, является системное воспаление, связанное с повреждением сосудов головного мозга и вовлечением микроглии, что может приводить к деградации триптофана [17]. Показано, что некоторые бета-адреноблокаторы (небиволол и карведилол) снижают эндотелиальную дисфункцию посредством антиоксидантного действия, вызывая NO-зависимую вазодилатацию и снижая уровень провоспалительных цитокинов [18].

## ВЫВОДЫ

1. Нарушение памяти (коэффициент линейной регрессии  $-0,781$ ; 95 % ДИ  $[-1,233]$ – $[-0,328]$ ) и снижение беглости речи (отношение шансов 2,245; 95 % ДИ 1,156–4,358) отмечены в популяции амбулаторных пожилых пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы.
2. Применение бета-адреноблокаторов может приводить к нарушениям памяти.
3. При выборе гипотензивной терапии необходимо учитывать все возможные эффекты, оказываемые приемом бета-адреноблокаторов, в том числе влияние на когнитивный статус.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Фармакотерапия у лиц пожилого и старческого возраста: методические руководства. Режим доступа: [https://rgnkc.ru/images/metod\\_materials/Farmakoterapiya\\_2018.pdf](https://rgnkc.ru/images/metod_materials/Farmakoterapiya_2018.pdf). Дата обращения: 15.06.2022.
2. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005. Vol. 53, No. 4. P. 695–699. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
3. Yesavage J.A., Brink T.L., Rose T.L. et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report // *J. Psychiatr. Res.* 1982. Vol. 17, No. 1. P. 37–49. DOI: 10.1016/0022-3956(82)90033-4
4. Sierra C. Hypertension and the risk of dementia // *Front. Cardiovasc. Med.* 2020. Vol. 7. P. 5. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00005
5. Gelber R.P., Ross G.W., Petrovitch H. et al. Antihypertensive medication use and risk of cognitive impairment: the Honolulu-Asia Aging Study // *Neurology.* 2013. Vol. 81, No. 10. P. 888–895. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a351d4
6. Moretti R., Torre P., Antonello R.M. et al. Risk factors for vascular dementia: hypotension as a key point // *Vasc. Health Risk Manag.* 2008. Vol. 4, No. 2. P. 395–402. DOI: 10.2147/vhrm.s2434
7. Sara S.J. The locus coeruleus and noradrenergic modulation of cognition // *Nat. Rev. Neurosci.* 2009. Vol. 10, No. 3. P. 211–223. DOI: 10.1038/nrn2573
8. Paredes D.A., Cartford M.C., Catlow B.J. et al. Neurotransmitter release during delay eyeblink classical conditioning: role of norepinephrine in consolidation and effect of age // *Neurobiol. Learn. Mem.* 2009. Vol. 92, No. 3. P. 267–282. DOI: 10.1016/j.nlm.2008.08.008

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Источник финансирования.** Исследование не имело финансового обеспечения или спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). *Т.А. Богданова, А.В. Турушева* — дизайн исследования, анализ данных, обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding.** The study had no external funding.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Author contributions.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. *T.A. Bogdanova, A.V. Turusheva* — designed the study, analysed data, literature review, collection and analysis of literary sources, wrote the manuscript and article editing.

9. Arrieta-Cruz I., Wang J., Pavlides C., Pasinetti GM. Carvedilol re-establishes long-term potentiation in a mouse model of Alzheimer's disease // *J. Alzheimers Dis.* 2010. Vol. 21, No. 2. P. 649–654. DOI: 10.3233/JAD-2010-100225
10. Wang J., Ono K., Dickstein D.L. et al. Carvedilol as a potential novel agent for the treatment of Alzheimer's disease // *Neurobiol. Aging.* 2011. Vol. 32, No. 12. P. 2321.e1–12. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.05.004
11. Beaman E.E., Bonde A.N., Ulv Larsen S.M. et al. Blood-brain barrier permeable  $\beta$ -blockers linked to lower risk of Alzheimer's disease in hypertension // *Brain.* 2022. P. awac076. DOI: 10.1093/brain/awac076
12. Nevado-Holgado A.J., Kim C.H., Winchester L. et al. Commonly prescribed drugs associate with cognitive function: a cross-sectional study in UK Biobank // *BMJ Open.* 2016. Vol. 6, No. 11. P. e012177. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-012177
13. Burkauskas J., Noreikaite A., Bunevicius A. et al. Beta-1-selective Beta-blockers and cognitive functions in patients with coronary artery disease: a cross-sectional study // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2016. Vol. 28, No. 2. P. 143–146. DOI: 10.1176/appi.neuropsych.15040088
14. Holm H., Ricci F., Di Martino G. et al. Beta-blocker therapy and risk of vascular dementia: A population-based prospective study // *Vascul. Pharmacol.* 2020. Vol. 125–126. P. 106649. DOI: 10.1016/j.vph.2020.106649
15. Лобзин В.Ю., Емелин А.Ю. Депрессия и деменция: дифференциация и коморбидность // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020. Т. 12, № 4. С. 100–106. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-100-106

16. Kessing L.V., Rytgaard H.C., Ekstrøm C.T. et al. Antihypertensive drugs and risk of depression: a nationwide population-based study // *Hypertension*. 2020. Vol. 76, No. 4. P. 1263–1279. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15605
17. Воробьева О.В., Пилипович А.А., Фатеева В.В. Влияние эндотелиального воспаления на депрессию у пациентов с церебральной микроангиопатией: проспективное исследование // *Невро-*

- логия, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022. Т. 14, № 1. С. 32–37. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-32-37
18. Silva I.V.G., de Figueiredo R.C., Rios D.R.A. Effect of different classes of antihypertensive drugs on endothelial function and inflammation // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20, No. 14. P. 3458. DOI: 10.3390/ijms20143458

## REFERENCES

1. Pharmacotherapy in the elderly and senile: methodological guidelines. Available from: [https://rgnkc.ru/images/metod\\_materials/Farmakoterapiya\\_2018.pdf](https://rgnkc.ru/images/metod_materials/Farmakoterapiya_2018.pdf). Accessed: June 15, 2022. (In Russ.)
2. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695–699. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
3. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res.* 1982;17(1):37–49. DOI: 10.1016/0022-3956(82)90033-4
4. Sierra C. Hypertension and the risk of dementia. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:5. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00005
5. Gelber RP, Ross GW, Petrovitch H, et al. Antihypertensive medication use and risk of cognitive impairment: the Honolulu-Asia Aging Study. *Neurology.* 2013;81(10):888–895. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a351d4
6. Moretti R, Torre P, Antonello RM, et al. Risk factors for vascular dementia: hypotension as a key point. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4(2):395–402. DOI: 10.2147/vhrm.s2434
7. Sara SJ. The locus coeruleus and noradrenergic modulation of cognition. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10(3):211–223. DOI: 10.1038/nrn2573
8. Paredes DA, Cartford MC, Catlow BJ, et al. Neurotransmitter release during delay eyeblink classical conditioning: role of norepinephrine in consolidation and effect of age. *Neurobiol Learn Mem.* 2009;92(3):267–282. DOI: 10.1016/j.nlm.2008.08.008
9. Arrieta-Cruz I, Wang J, Pavlides C, Pasinetti GM. Carvedilol reestablishes long-term potentiation in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2010;21(2):649–654. DOI: 10.3233/JAD-2010-100225
10. Wang J, Ono K, Dickstein DL, et al. Carvedilol as a potential novel agent for the treatment of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2011;32(12):2321.e1–12. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.05.004
11. Beaman EE, Bonde AN, Ulv Larsen SM, et al. Blood-brain barrier permeable  $\beta$ -blockers linked to lower risk of Alzheimer's disease in hypertension. *Brain.* 2022;awac076. DOI: 10.1093/brain/awac076
12. Nevado-Holgado AJ, Kim CH, Winchester L, et al. Commonly prescribed drugs associate with cognitive function: a cross-sectional study in UK Biobank. *BMJ Open.* 2016;6(11):e012177. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-012177
13. Burkauskas J, Noreikaite A, Bunevicius A, et al. Beta-1-selective Beta-blockers and cognitive functions in patients with coronary artery disease: a cross-sectional study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2016;28(2):143–146. DOI: 10.1176/appi.neuropsych.15040088
14. Holm H, Ricci F, Di Martino G, et al. Beta-blocker therapy and risk of vascular dementia: a population-based prospective study. *Vascul Pharmacol.* 2020;125–126:106649. DOI: 10.1016/j.vph.2020.106649
15. Lobzin VYu, Emelin AYu. Depression and dementia: differentiation and comorbidity. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(4):100–106. (In Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-100-106
16. Kessing LV, Rytgaard HC, Ekstrøm CT, et al. Antihypertensive drugs and risk of depression: a nationwide population-based study. *Hypertension.* 2020;76(4):1263–1279. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15605
17. Vorobyeva OV, Pilipovich AA, Fateeva VV. Impact of endothelial inflammation on depression in patients with cerebral microangiopathy: a prospective study. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(1):32–37. (In Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-32-37
18. Silva IVG, de Figueiredo RC, Rios DRA. Effect of different classes of antihypertensive drugs on endothelial function and inflammation. *Int J Mol Sci.* 2019;20(14):3458. DOI: 10.3390/ijms20143458

## ОБ АВТОРАХ

### \* Татьяна Андреевна Богданова;

адрес: Россия, 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8636-8003>;  
eLibrary SPIN: 4126-6041;  
e-mail: bogdanova.t@szgmu.ru

### Анна Владимировна Турушева, канд. мед. наук, доцент;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3347-0984>;  
Scopus Author ID: 57189466350;  
ResearcherID: U-3654-2017;  
eLibrary SPIN: 9658-8074;  
e-mail: anna.turusheva@gmail.com

## AUTHORS INFO

### \* Tatyana A. Bogdanova;

address: 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg, 191015, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8636-8003>;  
eLibrary SPIN: 4126-6041;  
e-mail: bogdanova.t@szgmu.ru

### Anna V. Turusheva, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3347-0984>;  
Scopus Author ID: 57189466350;  
ResearcherID: U-3654-2017;  
eLibrary SPIN: 9658-8074;  
e-mail: anna.turusheva@gmail.com

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author