

# Антигипертензивные препараты, стимулирующие ангиотензин II, и нейропатология, связанная с деменцией

Шелли Л. Грей, PharmD, MS; Ончи Ю, MS; Николь М. Гамто, MPH, PhD; Захару А. Маркум, PharmD, PhD; Кейтлин С. Латимер, PhD; Надя Поступна, PhD; Ю-Пу Су, PhD; Дуэлас Бартольд, PhD; Ян Виллем ван Дален, PhD; Эдо Ришар, MD, PhD; К. Дирк Кин, MD, PhD; Памела А. Шоу, PhD; Лунда К. МакЭвой, PhD; Эрик Б. Ларсон, MD, MPH; Пол К. Крейн, MD, MPH

## Аннотация

**АКТУАЛЬНОСТЬ** Антигипертензивные препараты, стимулирующие рецепторы ангиотензина II типов 2 и 4 (препараты, стимулирующие ангиотензин II), могут быть связаны со снижением риска деменции.

**ЦЕЛЬ** Изучить связь между кумулятивным воздействием антигипертензивных препаратов, стимулирующих и ингибирующих ангиотензин II, и нейропатологией с учётом артериального давления.

**ДИЗАЙН, УСЛОВИЯ И УЧАСТНИКИ** Когортное аутопсийное исследование в общей популяции, проведённое в рамках когорты Adult Changes in Thought (ACT) в Kaiser Permanente Washington в период с 24 февраля 1994 года по 25 ноября 2022 года. В исследование включены 756 участников с измерениями артериального давления и не менее 1 пациенто-года (ПЛ) воздействия антигипертензивных препаратов, стимулирующих или ингибирующих ангиотензин II, до смерти. Статистический анализ проводился с сентября 2024 по август 2025 года.

**ВОЗДЕЙСТВИЕ** Антигипертензивные препараты, стимулирующие ангиотензин II (блокаторы рецепторов ангиотензина [БРА], дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов [БКК], тиазидные диуретики), и антигипертензивные препараты, ингибирующие ангиотензин II (ингибиторы АПФ,  $\beta$ -блокаторы, недигидропиридиновые БКК), были выявлены из бумажных медицинских карт (до 1977 года) и электронных данных о выписке рецептов (после 1977 года). Первичным показателем воздействия служили кумулятивные ПЛ приёма ангиотензина II, вторичным — долгосрочное применение ( $\geq 15$  лет).

**ОСНОВНЫЕ ИСХОДЫ И ИЗМЕРЕНИЯ** Нейропатологические исходы были классифицированы как связанные с болезнью Альцгеймера, сосудистым поражением головного мозга или прочие. Исследовательские исходы включали количественные показатели A $\beta$ 42 и фосфорилированного тау-белка. Данные анализировались с помощью многофакторных модифицированных регрессий Пуассона, пропорциональных шансов и линейных регрессионных моделей с учётом потенциального систематического отбора.

**РЕЗУЛЬТАТЫ** Выборка включала 756 участников (средний возраст на момент смерти [СО]: 89,2 [6,4] года; 440 женщин [58,2%]; средний срок наблюдения [СО]: 22,2 [13,5] года). По сравнению с воздействием дополнительных 5 ПЛ антигипертензивных препаратов, ингибирующих ангиотензин II, воздействие дополнительных 5 ПЛ стимулирующих ангиотензин II препаратов было связано с 6%-ным снижением риска артериолосклероза (ОР 0,94; 95% ДИ 0,89-0,99), а долгосрочное применение — с 24%-ным снижением риска (ОР 0,76; 95% ДИ 0,63-0,91). В отношении исследовательских исходов кумулятивные ПЛ приёма стимулирующих ангиотензин II препаратов были связаны с меньшей нагрузкой количественного фосфорилированного тау в нескольких областях мозга — височной доле (скорректированное отношение геометрических средних 0,79; 95% ДИ 0,62-1,00), гиппокампе (0,83; 95% ДИ 0,71-0,97), поле СА1 (0,86; 95% ДИ 0,74-0,99) и транкториальной коре (0,83; 95% ДИ 0,70-0,98), но не с количественными показателями A $\beta$ 42.

**ВЫВОДЫ И ЗНАЧИМОСТЬ** В данном когортном аутопсийном исследовании в общей популяции антигипертензивные препараты, стимулирующие ангиотензин II, были связаны со снижением нейрпатологической нагрузки, что согласуется с данными эпидемиологических исследований деменции. Необходимы дополнительные механистические исследования, изучающие влияние отдельных классов антигипертензивных препаратов на биомаркеры, связанные с болезнью Альцгеймера.

JAMA Network Open. 2026;9(2):e2559113. doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.59113

#### **Ключевые положения**

**Вопрос.** Связаны ли антигипертензивные препараты, стимулирующие рецепторы ангиотензина II типов 2 и 4, со снижением риска нейрпатологической нагрузки — помимо контроля артериального давления?

**Результаты.** В данном когортном исследовании с участием 756 умерших кумулятивное воздействие стимуляторов ангиотензина II было связано со снижением риска ряда видов нейрпатологии. Долгосрочное воздействие стимуляторов ангиотензина II ( $\geq 15$  лет) ассоциировалось с 24%-ным снижением риска артериосклероза.

**Значение.** Данное исследование свидетельствует о том, что по сравнению с антигипертензивными препаратами, ингибирующими ангиотензин II, стимулирующие препараты связаны со снижением риска определённых нейрпатологий, ассоциированных с деменцией.

## **Введение**

Артериальная гипертензия является ведущим модифицируемым фактором риска деменции и затрагивает почти половину взрослых жителей США старше 18 лет. Хотя снижение артериального давления (АД), особенно в среднем возрасте, ассоциируется с меньшим риском деменции, остаётся неясным, являются ли отдельные классы антигипертензивных препаратов более эффективными в плане снижения этого риска — независимо от их гипотензивного действия. Профилактика имеет ключевое значение для снижения бремени деменции как проблемы общественного здравоохранения, в том числе путём оптимального лечения модифицируемых факторов риска, таких как гипертензия.

Одним из подходов к изучению эффектов антигипертензивных препаратов является их классификация в зависимости от активности в отношении рецепторов ангиотензина II типов 2 и 4. Препараты, повышающие активность этих рецепторов (далее — стимулирующие ангиотензин II), включают блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (БКК) и тиазидные диуретики. Препараты, снижающие активность этих рецепторов (далее — ингибирующие ангиотензин II), включают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ),  $\beta$ -блокаторы и недигидропиридиновые БКК. Данные экспериментов на животных и исследований *in vitro* подтверждают ангиотензиновую гипотезу о том, что стимулирующие ангиотензин II антигипертензивные препараты оказывают благоприятное действие на головной мозг, возможно, посредством нескольких механизмов. Несмотря на неоднозначные результаты отдельных эпидемиологических исследований ангиотензиновой гипотезы применительно к деменции, систематический обзор и метаанализ 2025 года с охватом почти 1,9 млн пациентов с гипертензией показал, что по сравнению с ингибирующими препаратами стимулирующие ангиотензин II антигипертензивные препараты ассоциировались с 13%-ным снижением риска деменции всех причин и 12%-ным снижением

риска деменции при болезни Альцгеймера.

Механизмы, лежащие в основе этих наблюдений, остаются неясными. Предшествующие аутопсийные исследования не изучали ангиотензиновую гипотезу и имели ряд ограничений: вариабельность классификации антигипертензивных препаратов, грубые определения воздействия (т.е. «когда-либо применял» vs «никогда не применял»), а также отсутствие поправки на АД. С учётом этого мы изучили связь между кумулятивным воздействием стимулирующих и ингибирующих ангиотензин II антигипертензивных препаратов и нейропатологией в когортном аутопсийном исследовании пожилых людей в общей популяции с поправкой на продольные показатели АД.

## **Методы**

Исследование одобрено Комиссией по правам человека Вашингтонского университета и межрегиональными институциональными наблюдательными советами Kaiser Permanente. Участники предоставили письменное информированное согласие. Настоящий отчёт подготовлен в соответствии с руководящими принципами STROBE по отчётности об обсервационных эпидемиологических исследованиях.

## **Обзор и источники данных**

Adult Changes in Thought (ACT) — продолжающееся проспективное когортное исследование пожилых людей, проживающих в обществе, начатое 24 февраля 1994 года с общей целью изучения факторов риска деменции. ACT включает членов Kaiser Permanente Washington (KPWA) — интегрированной системы оказания медицинской помощи — в возрасте 65 лет и старше, состоящих в KPWA не менее 2 лет на момент включения и получающих первичную медицинскую помощь в клинике района Сиэтла. Участники, у которых деменция не выявлена при включении, оцениваются при поступлении в исследование и каждые два года для оценки когнитивных функций и наблюдаются до развития деменции, смерти или прекращения участия в исследовании. В рамках ACT собирается информация о демографических характеристиках, истории болезней, поведении, связанном со здоровьем, и функциональных показателях; берётся образец крови для генотипирования APOE; имеется доступ к медицинским записям KPWA — данным аптечного учёта, бумажным медицинским картам и электронным медицинским записям (последние — с начала 2000-х годов).

## **Популяция исследования**

Подходящие участники были включены в ACT по состоянию на 25 ноября 2022 года, имели  $\geq 1$  пациенто-года воздействия антигипертензивных препаратов на ангиотензин II,  $\geq 1$  повторного визита наблюдения и располагали данными нейропатологии и АД. Участники наблюдались от даты первого зарегистрированного получения антигипертензивного препарата на ангиотензин II (индексная дата) до смерти; включались только те, кто непрерывно состоял в плане медицинского страхования KPWA не менее 80% этого периода.

## **Воздействие антигипертензивных препаратов**

Воздействие антигипертензивных препаратов было установлено путём ручного просмотра и выборки бумажных медицинских карт (для данных до 1977 года) и данных автоматизированной аптечной службы KPWA (с 1977 года), которые включают наименование препарата, дозировку, путь введения, дату и количество отпущенных препаратов. Антигипертензивные препараты классифицировались как: (1) стимулирующие ангиотензин II (БРА, дигидропиридиновые БКК, тиазидные диуретики); (2) ингибирующие ангиотензин II (ингибиторы АПФ,  $\beta$ -блокаторы, недигидропиридиновые БКК); (3) прочие.

Показатели воздействия представляли собой кумулятивные годы приёма стимулирующих и ингибирующих ангиотензин II антигипертензивных препаратов, определяемые как количество лет воздействия препаратов каждой категории (по отдельности), накапливаясь за все годы до смерти. Календарный год воздействия определялся как наличие записи о стимулирующем или ингибирующем ангиотензин II антигипертензивном препарате в бумажной медицинской карте

или не менее 2 отпусков препарата по данным аптечного учёта. При наличии только 1 отпуска препарата в год предполагалось 0,25 года воздействия, что эквивалентно 90-дневному запасу препарата. Участники могли переходить между стимулирующими и ингибирующими ангиотензин II антигипертензивными препаратами и, таким образом, вносили время воздействия в обе группы.

## **Нейропатология**

Нейропатологические исходы оценивались сертифицированными нейропатологами (К.С.Л. и К.Д.К.) в соответствии с опубликованными руководящими принципами. Большинство вскрытий проводилось менее чем через 48 часов после смерти, 40% — в течение 8 часов. Мозг фиксировался в 10%-ном нейтральном забуференном формалине не менее 14 дней.

Оценивались нейропатология болезни Альцгеймера (БА), сосудистые поражения головного мозга и прочая нейропатология. Высокий уровень патологии для каждого исхода определялся на основе установленных пороговых значений. Нейропатология БА включала плотность кортикальных нейритных бляшек (уровень по критериям CERAD), распределение нейрофибрилярных клубков (стадия по Браку), распределение амилоидных бляшек А $\beta$  (фаза по Талю) и наличие церебральной амилоидной ангиопатии. Оценка нейропатологических изменений при болезни Альцгеймера (ADNC) — комплексный показатель, основанный на фазе Талю, стадии Брака и уровне CERAD.

Параметры сосудистого поражения мозга включали наличие церебральных микроинфарктов и макроскопических инфарктов, а также тяжесть атеросклероза и артериолосклероза. Прочие исходы включали распределение телец Леви по областям мозга и наличие лимбико-преобладающей возрастной энцефалопатии с TDP-43 (LATE). Для болезни тел Леви основное внимание уделялось поражению неокортекса, более тесно ассоциированному с когнитивными нарушениями.

Исследовательские исходы включали количественные показатели А $\beta$ 42 и фосфорилированного тау-белка, доступные для подвыборки участников. А $\beta$ 42 в лобной, затылочной, височной и теменной областях измерялся методом Lumineх-анализа в экстрактах из фиксированных формалином парафиновых срезов. Нагрузка фосфорилированным тау оценивалась в 5-мкм парафиновых срезах с антифосфотау-антителом (клон AT8) с использованием программы HALO для цифрового анализа изображений в лобной, затылочной, височной и теменной коре, а также гиппокампальных отделах.

## **Ковариаты**

Данные о потенциальных конфаундерах, выбранных на основе предшествующей литературы, были получены из визитов в рамках АСТ, электронных медицинских карт и ручной выборки бумажных медицинских карт. Демографические характеристики включали возраст на момент смерти, возраст на момент первого известного применения антигипертензивного препарата на ангиотензин II, пол и самоотчётные данные о расе и этнической принадлежности. Дополнительные конфаундеры — систолическое и диастолическое АД, а также анамнез фибрилляции предсердий, сахарного диабета, инфаркта миокарда, инсульта и сердечной недостаточности в период наблюдения.

## **Статистический анализ**

Статистический анализ проводился с сентября 2024 по август 2025 года. Воздействие кумулятивных лет приёма стимулирующих и ингибирующих ангиотензин II антигипертензивных препаратов моделировалось двумя способами: суммарные ПЛ применения (первичное, непрерывное воздействие) и долгосрочное применение (вторичное, бинарное воздействие), определяемое как  $\geq 15$  лет кумулятивного воздействия, что соответствовало верхнему квартилю воздействия стимулирующих ангиотензин II антигипертензивных препаратов в нашей выборке. Для изучения связей использовались многофакторная модифицированная регрессия Пуассона для бинарных нейропатологических исходов с целью непосредственной оценки относительных рисков (ОР); порядковая логистическая регрессия с допущением пропорциональных шансов для

анализа наличия телец Леви в неокортикальной области; линейные модели для количественных исследовательских исходов.

Модели корректировались по когорте АСТ; возрасту на момент смерти; возрасту на момент первого известного применения антигипертензивного препарата на ангиотензин II; полу; анамнезу фибрилляции предсердий, сахарного диабета, инфаркта миокарда, инсульта и сердечной недостаточности в любой момент до смерти; среднему значению среднегодового диастолического и систолического АД за годы применения антигипертензивных препаратов на ангиотензин II; воздействию других антигипертензивных препаратов. Возраст и АД моделировались как натуральные кубические сплайны с 2 узлами. Применялся двусторонний уровень значимости  $\alpha = 0,05$  без поправки на множественные сравнения, поскольку многие нейрпатологические исходы недостаточно изучены. Для учёта систематической ошибки отбора в аутопсийную выборку применялось обобщённое взвешивание выборки.

## Результаты

**Таблица. Характеристики потребителей антигипертензивных препаратов в аутопсийной выборке исследования АСТ**

Характеристика	N (%) (N = 756)
Когорта АСТ	
Исходная	428 (56,6)
Расширенная	171 (22,6)
Ротационная	157 (20,8)
Возраст на момент включения, среднее (СО), лет	67,0 (14,1)
Возраст на момент смерти, среднее (СО), лет	89,2 (6,4)
Время от первого приёма препарата до смерти, среднее (СО), лет	22,2 (13,5)
Пол	
Женский	440 (58,2)
Мужской	316 (41,8)
Раса и этническая принадлежность	
Азиаты	16 (2,1)
Афроамериканцы	6 (0,8)
Другие	24 (3,0)
Белые	710 (93,9)
Неполное высшее и выше	551 (72,9)
Удовлетворительное/плохое самооценённое здоровье	200 (26,5)
Регулярная физическая активность	283 (37,4)
АРОЕ $\leq 4$	203 (26,9)
АД	
Среднегодовое систолическое АД, среднее (СО), мм рт.ст.	135,8 (12,6)
Среднегодовое диастолическое АД, среднее (СО), мм рт.ст.	73,8 (7,1)
Число лет с неконтролируемым АД, среднее (СО)	6,7 (6,9)
Антигипертензивные препараты	
Стимулирующие ангиотензин II — когда-либо применяли	584 (77,2)
Пациенто-лет применения, среднее (СО)	9,3 (10,0)
Ингибирующие ангиотензин II — когда-либо применяли	706 (93,4)
Пациенто-лет применения, среднее (СО)	12,2 (9,2)
Только стимулирующие	50 (6,6)
Только ингибирующие	172 (22,8)
Оба типа	534 (70,6)

Любые другие антигипертензивные препараты	551 (72,9)
<b>Сопутствующие заболевания</b>	
Сахарный диабет	245 (32,4)
Инсульт	429 (56,7)
Инфаркт миокарда	417 (55,2)
Фибрилляция предсердий	429 (56,7)
Сердечная недостаточность	507 (67,1)
ИБС	456 (60,3)
Выраженные симптомы депрессии	463 (61,2)
Деменция	354 (46,8)
Болезнь Альцгеймера	292 (38,6)

Общая выборка включала 756 участников (средний возраст на момент смерти [СО]: 89,2 [6,4] года; средний возраст на индексную дату [СО]: 67,0 [14,1] года; 440 женщин [58,2%] и 316 мужчин [41,8%]). Выборка включала 16 азиатов (2,1%), 6 афроамериканцев (0,8%), 710 белых (93,9%) и 24 человека, отнёсших себя к другой расово-этнической группе. К моменту смерти около трети участников имели в анамнезе сахарный диабет, более половины — инсульт, инфаркт миокарда, фибрилляцию предсердий, ИБС или сердечную недостаточность.

Среднее время от первого зарегистрированного применения антигипертензивных препаратов до смерти составило 22,2 (13,5) года. Большинство участников (584 [77,2%]) применяли стимулирующие ангиотензин II антигипертензивные препараты со средним числом ПЛ 9,3 (10,0). Ещё большая доля (706 [93,4%]) применяла ингибирующие ангиотензин II препараты со средним числом ПЛ 12,2 (9,2). Большинство участников (534 [70,6%]) использовали оба типа, 172 (22,8%) — исключительно ингибирующие, 50 (6,6%) — исключительно стимулирующие. Тиазиды составили наибольшую долю ПЛ для стимулирующих препаратов (68,4%),  $\beta$ -блокаторы — для ингибирующих (53,9%).

### **Нейропатология БА, сосудистые поражения мозга и прочие исходы**

По сравнению с воздействием дополнительных 5 ПЛ антигипертензивных препаратов, ингибирующих ангиотензин II, воздействие дополнительных 5 ПЛ стимулирующих ангиотензин II препаратов было связано с 6%-ным снижением риска артериолосклероза (ОР 0,94; 95% ДИ 0,89–0,99). Долгосрочное применение стимулирующих по сравнению с ингибирующими препаратами ассоциировалось с 24%-ным снижением риска артериолосклероза (ОР 0,76; 95% ДИ 0,63–0,91).

Воздействие дополнительных 5 ПЛ стимулирующих ангиотензин II антигипертензивных препаратов было связано со статистически незначимым снижением риска нейропатологии БА (стадия Брака, уровень CERAD, оценка ADNC) на 5–6%, риска LATE на 11% и риска телец Леви в неокортексе на 16% по сравнению с воздействием 5 ПЛ ингибирующих препаратов. В анализах чувствительности оценки были схожими в моделях с поправкой на АД и без неё.

### **Исследовательские исходы**

Различий между типами препаратов по показателям A $\beta$ 42 выявлено не было. Воздействие дополнительных 5 ПЛ стимулирующих ангиотензин II препаратов по сравнению с ингибирующими было связано с 21%-ным снижением нагрузки гиперфосфорилированным тау в височной доле (скорректированное отношение геометрических средних 0,79; 95% ДИ 0,62–1,00), 17%-ным — в гиппокампе (0,83; 95% ДИ 0,71–0,97), 14%-ным — в поле CA1 (0,86; 95% ДИ 0,74–0,99) и 17%-ным — в транторинальной коре (0,83; 95% ДИ 0,70–0,98). Долгосрочное применение не было ассоциировано с нагрузкой фосфорилированным тау в этих областях.

### **Обсуждение**

По нашим сведениям, настоящее исследование является первым изучением стимулирующих ангиотензин II антигипертензивных препаратов по сравнению с ингибирующими в когортном

аутопсийном исследовании в общей популяции с широким спектром нейропатологических исходов, включая количественные показатели Аβ42 и общего фосфорилированного тау, с учётом продольного контроля АД. Воздействие стимулирующих ангиотензин II антигипертензивных препаратов было связано с более низкими уровнями артериолосклероза, что было более выражено среди лиц с ≥15 годами воздействия (снижение ОР на 24%). Это наблюдение было воспроизводимым в нескольких анализах чувствительности. Стимулирующие ангиотензин II препараты были связаны с более низкими уровнями фосфорилированного тау в нескольких областях мозга (от 14% до 21%), но не с количественными показателями Аβ42. Несмотря на статистическую незначимость, воздействие стимулирующих ангиотензин II антигипертензивных препаратов ассоциировалось с более низкими уровнями нескольких стандартных нейропатологических показателей (стадия Брака, уровень CERAD, оценка ADNC, наличие LATE, тельца Леви в неокортексе) — от 5% до 16% при первичном воздействии.

Наши результаты не поддаются прямому сравнению с данными предшествующих аутопсийных исследований, в которых антигипертензивные препараты не классифицировались по активности в отношении ангиотензина II, а либо агрегировались все препараты вместе, либо объединялись препараты, действующие через ренин-ангиотензиновую систему (т.е. БРА и ингибиторы АПФ), либо БРА сравнивались с другими антигипертензивными препаратами. Кроме того, мы сосредоточились на количественной оценке ПЛ воздействия в отличие от бинарного показателя «когда-либо/никогда», используемого в других исследованиях.

Мы не выявили значимых различий между типами препаратов по исходам Аβ. Исследования обнаружили более низкую амилоидную нагрузку при лечении БРА по сравнению с ингибиторами АПФ. Исследование позитронно-эмиссионной томографии с участием 311 пациентов выявило более медленное накопление кортикального Аβ за 48 месяцев у взрослых с нормальным когнитивным статусом, получающих БРА, по сравнению с ингибиторами АПФ, но без различий у пациентов с БА или лёгкими когнитивными нарушениями. Хотя наше исследование не является непосредственно сопоставимым с этими работами, наши результаты указывают на иные патологические механизмы, помимо Аβ, в потенциальных защитных эффектах воздействия стимулирующих ангиотензин II препаратов.

β-блокаторы составили 53,9% воздействия ингибирующих ангиотензин II препаратов, и 19% являлось монотерапией β-блокаторами. С начала 2000-х годов рекомендации по лечению гипертонии всё больше отказываются от β-блокаторов в качестве терапии первой линии, отчасти из-за их более низкой эффективности в профилактике инсульта по сравнению с другими классами. Если воздействие β-блокаторов ассоциировалось с худшей профилактикой инсульта и усиленной сосудистой патологией в нашей выборке, это могло бы сместить результаты в пользу стимулирующих ангиотензин II препаратов. Однако большинство сосудистых исходов не различались по типу режима лечения, что свидетельствует об ограниченном влиянии данной систематической ошибки.

## **Сильные стороны и ограничения**

Одним из главных достоинств настоящего исследования является обширный массив продольных данных об АД (среднее время наблюдения 22 года), позволяющих проводить корректировку на протяжении всего периода воздействия, тогда как предшествующие нейропатологические исследования либо не корректировались на АД, либо корректировались на АД за короткий период наблюдения (медиана 2 года или только на исходном уровне). Тем не менее учёт АД представляет определённую сложность ввиду сложной связи между АД и риском деменции, которая варьирует в зависимости от возраста. Гипертония в среднем возрасте стабильно ассоциируется с более высоким риском деменции всех причин и БА, однако в позднем возрасте эта связь воспроизводится нерегулярно.

Дополнительные сильные стороны — когортное аутопсийное исследование в общей популяции и надёжные данные о многолетнем воздействии препаратов. Использовались строгие статистические методы для учёта систематической ошибки отбора.

Исследование имеет и ряд ограничений. Несмотря на большой для аутопсийного стандарта размер выборки, он привёл к широким 95% ДИ, и значимые связи не могут быть исключены. Кроме того, ангиотензиновая гипотеза представляет лишь одну механистическую концепцию, и в основе наблюдаемых ассоциаций могут лежать иные клеточные пути. Оценка ассоциаций среди участников, принимавших исключительно один вид антигипертензивного препарата («чистые пользователи»), или по подклассам препаратов дала бы дополнительные сведения, однако мощность нашей выборки оказалась недостаточной для анализа этих подгрупп. Наш аналитический подход отражает клиническую практику, при которой люди нередко параллельно или последовательно применяют несколько антигипертензивных препаратов. Меняющиеся схемы назначения антигипертензивных препаратов в течение периода наблюдения могут ограничивать обобщаемость результатов на современную клиническую практику. Хотя мы скорректировали на многочисленные потенциальные конфаундеры, как и в любом наблюдательном исследовании, неизмеренное или остаточное смещение может влиять на оценки. Мы не вносили поправки на множественные сравнения, поэтому результаты следует интерпретировать с осторожностью. Популяция исследования преимущественно состояла из белых высокообразованных людей, что может ограничивать обобщаемость результатов.

## **Заключение**

В данном аутопсийном когортном исследовании стимулирующие ангиотензин II антигипертензивные препараты по сравнению с ингибирующими были связаны с меньшей нагрузкой ключевых нейропатологий. Эти наблюдения согласуются с данными предшествующих наблюдательных исследований, изучавших ангиотензиновую гипотезу применительно к деменции, и расширяют их. Полученные данные нуждаются в подтверждении в ходе дополнительных исследований. С учётом достижений в области прижизненной визуализации, биомаркеров спинномозговой жидкости и крови необходимы дополнительные механистические исследования, изучающие влияние отдельных классов антигипертензивных препаратов на биомаркеры, связанные с БА.

---

## **Сведения о статье**

Принята к публикации: 18 декабря 2025 г.

Опубликована: 11 февраля 2026 г. doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.59113

Открытый доступ: данная статья распространяется в соответствии с условиями лицензии CC-BY. © 2026 Gray SL et al. JAMA Network Open.

Ответственный автор: Шелли Л. Грей, PharmD, MS, кафедра фармации, Школа фармации, Вашингтонский университет, 1959 NE Pacific St, Box 357630, Сиэтл, штат Вашингтон, 98102 (slgray@uw.edu).

Финансирование: исследование АСТ финансируется грантом U19AG066567 Национального института старения. Доктор Маркум поддержан грантом K76AG059929, доктор Бартольд — грантом K01AG071843 Национального института старения.

JAMA Network Open. 2026;9(2):e2559113. doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.59113

Загружено с jamanetwork.com гостем 23.02.2026