

AZ ANGIOTENZINRECEPTOR-BLOKKOLÓK HATÁSA AGYI ÉRBETEGSÉGEKBESEN ÉS DEMENTIÁBAN: BÓNUSZ A VÉRNYOMÁSCSÖKKENTÉSEN TÚL

KOVÁCS Tibor

Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika, Budapest

THE EFFECT OF ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKERS IN CEREBROVASCULAR DISORDERS AND DEMENTIA: BONUS IN ADDITION TO THE ANTIHYPERTENSIVE EFFECT

Kovács T, PhD

Ideggyogy Sz 2014;67(5–6):149–168.

Kapcsolódó



klikk online

A hypertonia és a demencia egyaránt gyakori betegség (illetve szindróma), emellett mindkettő incidenciája nő az életkorral, illetve a hypertonia fokozza a kognitív károsodás kockázatát is, míg a hypertonia kezelése (az antihypertenzív szerek használata) csökkenti azt. A hypertonia az agyi érbetegségek legfontosabb kockázati tényezője is. A renin-angiotenzin rendszer (RAS) a hypertonia kialakulásában különleges szerepet játszik, emellett a leggyakoribb demenciaforma, az Alzheimer-kór patogenezisében is érintett. A RAS gátlásán alapszik az angiotenzin-konvertáz (ACE) -gátló és az angiotenzinreceptor-blokkoló (ARB) antihypertenzívumok hatása is. Az ARB-k azonban nem csökkentik az angiotenzin képződését, csak az AT₁-receptoron kifejtett káros hatásait blokkolják, míg engedik a pleiotrop hatású AT₂-receptorok aktivációját. Preklinikai, epidemiológiai és klinikai terápiás vizsgálatok utalnak erre a járulékos kedvező hatásra. Ezeket tárgyalja ez az összefoglaló közlemény.

Kulcsszavak: hypertonia, demencia, Alzheimer-kór, angiotenzinreceptor-blokkolók, angiotenzin-konvertáz-inhibitorok

Hypertension and dementia are frequent disorders or rather syndromes. Their incidence is growing with advancing age and hypertension is increasing the risk of cognitive impairment too, while treating hypertension (i.e. the use of antihypertensive medications) is decreasing it. In addition, hypertension is the most important risk factor for stroke. The renin-angiotensin system (RAS) has a special role in the development of hypertension and also involved in the pathogenesis of the most frequent dementia form, namely Alzheimer's disease. The effect of angiotensin convertase inhibitors and angiotensin receptor blockers (ARB) is based on the inhibition of the RAS, but the ARBs do not inhibit angiotensin formation, just blocking its harmful effects on the AT₁ receptor, while allowing the activation of AT₂ receptors with pleiotropic effects. Preclinical, epidemiological and clinical therapeutic studies suggest this additional effect of ARBs and these are summarized in this review.

Keywords: hypertension, dementia, Alzheimer's disease, angiotensin receptor blockers, angiotensin convertase inhibitors

Levelezési cím (correspondence): Dr. KOVÁCS Tibor, Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika; 1083 Budapest, Balassa u. 6. Telefon: (06-1) 210-0330, fax: (06-1) 210-1368. E-mail: kovacs.tibor@med.semmelweis-univ.hu

Érkezett: 2013. december 1. Elfogadva: 2014. január 30.

www.elitmed.hu

A hypertonia és a demencia egyaránt gyakori betegségek, az életkorral együtt nő az előfordulási arányuk. Gyakoriságuk miatt mindkettő igen fontos több orvosi szakterület számára is. A neurológusok gyakran kezelnek demens hypertoniás beteget, illetve a belgyógyászok és a családorvosok gyakorlatában is jelentős a hypertoniás beteg társuló demenciája.

A demencia kifejlődése egy folyamat végállomá-

sa, annak tüneteit évekkorábban megelőzik az enyhébb kognitív jelek; a tünetcsoport leírását az enyhe kognitív károsodás (mild cognitive impairment, MCI) fogalmának megalkotásával próbálták meghatározni.

A rövid távú memória károsodása a demencia mint szindróma alaptünete. A demencia kritériumait el nem érő, elsődlegesen memóriazavarral járó MCI-t amnesztikus típusú MCI-ként (aMCI) emlí-

RÖVIDÍTÉSEK

ACCESS: Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors Study
ALLHAT: Antihypertensive and Lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack
ARIC: Atherosclerosis Risk in Communities
COGNIPRES: Cognitive Function and Blood Pressure Control Study
E-COST: Efficacy of Candesartan on Outcome in Saitama Trial
EPESE: East Boston Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly
EVA: Epidemiology of Vascular Aging
GEMS: Ginkgo Evaluation of Memory Study
HAAS: Honolulu-Asia Aging Study
HOPE : Heart Outcomes Prevention Evaluation
HYVET: Hypertension in the Very Elderly Trial
IST: International Stroke Trial
LIFE: Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension
MOSES: Morbidity and Mortality after Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention
MPP: Malmö Prevention Project
NHANES III: National Health and Nutrition Examination Survey III
ONTARGET: Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial
OPTIMA: Oxford Project to Investigate Memory and Aging
OSCAR: Observational Study on Cognitive Function and Systolic Blood Pressure Reduction
PATH: Personality and Total Health Through Life Study
PRoFESS: Prevention Regimen of Effectively Avoiding Secondary Strokes
PROGRESS: Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study
REGARDS: Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study
SCAST: Scandinavian Candesartan Acute Stroke Trial
SCOPE: Study on Cognition and Prognosis in the Elderly
SHEP: Systolic Hypertension in the Elderly Program
SMART-MR: Second Manifestations of Arterial disease-Magnetic Resonance
SPRINT-MIND: Systolic Blood Pressure Intervention Trial – Memory and Cognition in Decreased Hypertension
Syst-EUR: Systolic Hypertension in Europe
TRANSCEND: Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease
TROPHY: Trial of Preventing Hypertension
VALUE: Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation
WHICAP: Washington Heights-Inwood Columbia Aging Project

tik. A dementia alaptünetei között szerepelnek még a lebentünetek: az afázia, az apraxia, az agnózia és a prefrontális lebeny károsodását jelző végrehajtási funkciók zavara¹.

A dementia tehát szindróma, számos betegség okozhatja; messze leggyakoribb oka az Alzheimer-kór (AK), ami az esetek 60%-át teszi ki. Gyakoriságban a vascularis dementia (VaD) követi, körülbelül 20%-os arányával², azonban a VaD definíciója az elmúlt években jelentősen megváltozott. Felismerésre került, hogy sok esetben a dementia diagnosztikai feltételének nem felelnek meg a nyilvánvalóan kiterjedt kognitív tüneteket mutató betegek, emiatt születtek meg a vascularis kognitív károsodás vagy a vascularis kognitív betegség fogalmai³. Az AK-val ellentétben a VaD esetében a neuropatológiai leírás sem egységes, nem létezik standardizált értékelési módszer az agyi vascularis károsodások leírására⁴. Jelenleg a vascularis kognitív károsodás spektrumát szélesen értelmezik: abba

beletartozik a klinikai stroke vagy szubklinikus agyi vascularis károsodással együtt előforduló, legalább egy kognitív doménben jelentkező tünettől járó minden szindróma, a vascularis eredetű MCI-től a VaD-ig⁵. Meg kell említeni azonban a definícióban szereplő szubklinikus vascularis agyi károsodás fogalmában jelentkező bizonytalanságot.

Érdekes módon a két leggyakoribb dementiaforma, az AK és a VaD esetében a kockázati tényezők nagyon hasonlóak. Ezek közül kiemelendők a cardiovascularis betegségek, azok közül is a hipertónia mint a legjelentősebb önálló kockázati tényező. Kiterjedt adatok támasztják alá, hogy a hipertónia kezelése csökkenti a dementia kockázatát, mely mind a VaD, mind az AK esetében megvalósul⁵. A VaD és az agyi érbetegségek kapcsolata nyilvánvaló, azonban AK-ban is számos agyi vascularis eltérés igazolható. Patológiai vizsgálatok igazolják, hogy AK-val gyakran társul vascularis patológia, illetve az AK-ra jellemző amyloid patológia is

gyakran jelentkezik amyloid angiopathiáként, vascularis szövődményeket okozva⁶.

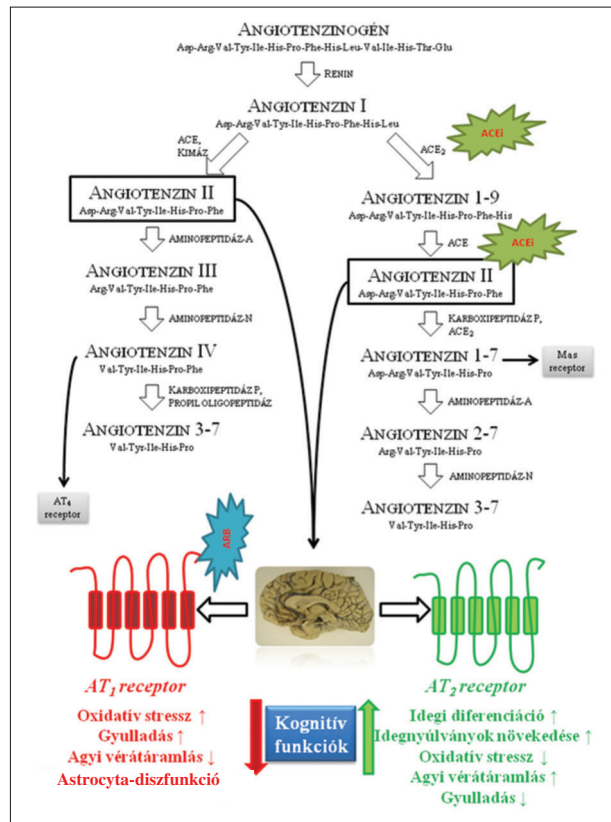
A hypertonia patomechanizmusában jelentős szerepe van a renin-angiotenzin szisztémának (RAS), mely azonban emellett kiterjedt agyi funkciókat is betölt, a központi idegrendszerben számos, a vérnyomás-szabályozáson túli funkciója ismert. Nyilvánvaló, hogy a RAS hatását gátló gyógyszerek ezeket a funkciókat is módosítják, így a vérnyomás kontrollján kívül más agyi működéseket is befolyásolhatnak. A RAS hatását gátló gyógyszer-csoportok közé az angiotenzinkonvertáz-enzim inhibitorai (ACEi), a reninantagonisták, illetve az angiotenzin-II AT₁-receptor-blokkolók (ARB-k) tartoznak.

Az összefoglaló célja a hypertonia és a kognitív funkciók, illetve az AK és a vascularis tényezők társulásának bemutatása, valamint az ARB-k ezekre kifejett hatásának tárgyalása.

A renin-angiotenzin rendszer és az angiotenzinreceptor-blokkolók

A RAS⁷ a vérnyomás-szabályozás egyik legjelentősebb mechanizmusa (**1. ábra**). A renin kizárólag a vesében termelődik, így más szövetekben csak a keringésből oda került formája működik. A renin egyetlen szubsztrátja az angiotenzinogén tetradekapeptid, ebből hasítja ki az angiotenzin-I (AI) deka-peptidet, melyet az angiotenzinkonvertáló-enzim (ACE) hasít angiotenzin-II (AII) oktapeptiddé. Az angiotenzinogén több szövetben, így az agyban is szintetizálódik, hasonlóan az ACE-hez, mely az agyi kapillárisok endothelsejtjeiben is kimutatható. Az AI-AII átalakulás körülbelül 80%-a azonban a tüdőben történő rövid áthaladás alatt zajlik, így a más szövetekben termelődött AII leginkább lokális, autokrin-parakrin hatású. Az agyi RAS hatása elsősorban idegrendszeri és független a keringésben található RAS-tól⁸. Az AII ACE-független metabolizmus útján is keletkezik (kimáz, tonin, katepszin, CAGE enzimek hatására), melyet így az ACEi-k nem gátolnak⁹.

Az AII gyorsan lebomlik, ennek során az angiotenzin-III és az angiotenzin-IV mellett számos egyéb oligopeptid is képződik. Az AII és AIII hatásának mediálásáért a különböző angiotenzin-receptorok felelősek (**1. táblázat**), melyeknek két fő altípusa ismert: AT₁- és AT₂-receptorok. Az AT₁ hatásához köthető a vasoconstrictio, a nátrium- és vízháztartást befolyásoló, a sejtproliferációs és az atherogen hatás is, emellett az idegrendszerben fokozza az oxidatív stresszt, a gyulladást és a vér-agy gát permeabilitását, csökkenti az agyi vérátáramlást és



1. ábra. A renin-angiotenzin rendszer

astrocyta-diszfunkciót okoz. Ezzel szemben az AT₂-receptorok hatása ezekkel ellentétes jellegű: fokozza a neuronális differenciációt, az ideggyűlványok növekedését és az agyi vérátáramlást, csökkenti a gyulladást és az oxidatív stresszt. Az AT₂-receptorok a neuronok mellett az agyi endothelsejtjeiben is expresszálódnak, ezeken keresztül módosítva a véráramlást. A klasszikus AT₁- és AT₂-receptorok mellett újabban leírták az angiotenzin₁₋₇ Mas, valamint az angiotenzin-IV AT₄-receptorait is¹⁰.

A RAS-rendszer receptorainak eltérő aktiválása alapján feltételezhető, hogy – az AII-nek a vesében érvényesülő negatív feed-back hatásának a csökkenése miatt – az ARB-k fokozzák az AII termelődését (de kiküszöbölik annak káros hatásait az AT₁-receptorok blokkolásával), az AT₂- és AT₄-receptorok fokozódó stimulációján keresztül nagyobb antiischaemiás hatásuk lehet az agyban, mint az ACEi-knek, amelyek csökkentik az AII szintjét^{11–13}.

A RAS fokozott aktivitását degeneratív idegrendszeri betegségek (AK, Parkinson-kór, ALS) és stroke mellett sclerosis multiplexben is igazolták, ahol a vér-agy gát astrocytaiban az AII-termelődés fokozódott. Felmerült, hogy a RAS gátlása az idegrendszeri gyulladások csökkentésére is alkalmas lehet^{14, 15}.

1. táblázat. Az angiotenzinreceptorok tulajdonságai³²

	AT ₁	AT ₂	AT ₄
Hatásai	sejtproliferáció szimpatikus facilitáció vasoconstrictio endothelium-diszfunkció oxidatív stressz apoptózis gyulladásokeltő nátrium- és vízretenció	sejtregeneráció sejtdifferenciáció vasodilatatio proliferációellenes gyulladáscsökkentő apoptózis nátrium- és vízürítést fokoz	kognitív funkciók javítása nitrogén-oxid (NO) -termelés vasodilatatio citokinprodukción glükózfelvétel javítása
Mechanizmus	G-proteinek; foszfolipáz C, D, A2		IRAP (insulin-regulated aminopeptidase)
Előfordulásuk	minden szövetben kiterjedten	endothelium, myocardium, idegrendszer; szövetsérülés után upreguláció	agy, vese, szív, endothel

Az angiotenzinreceptor-blokkolók hatásai agyi érbetegségekben

A hypertonia és a kognitív károsodás közötti kapcsolat egyik lehetséges magyarázata a krónikus hypertonia következtében kialakuló agyi hipoperfúzió: a krónikus hemodinamikai stressz indukálja az erek falának megvastagodását, lumenének csökkenését és rugalmasságának elvesztését, csökkenti agyi perfúzióhoz vezetve¹⁶. A hipoperfúzió diffúz vagy fokális, mikroszkópikus vagy képkalkító vizsgálatokkal ábrázolható méretű ischaemiát, neurodegeneratív folyamatokat okoz, melyek idegsejtpusztuláshoz, ezáltal a kognitív teljesítmény romlásához, végül dementiához vezethetnek¹⁷. A hipoperfúzió enyhülése a kognitív folyamatokat is javíthatja¹⁸.

A hypertonia következtében csökkenő agyi vérátáramlást kétdimenziós fáziskontraszt-MR-angiográfiás technikával is igazolták¹⁹, valamint közel négyéves követéses vizsgálatban (SMART-MR vizsgálat) kimutatták, hogy hypertóniásokban az agyi vérátáramlás csökkenése progresszív folyamat²⁰. Az antihypertenzív szerek különböző csoportjainak [β -blokkolók, diuretikumok, kalciumcsatorna-blokkolók (CCB-k), ACEi-k, ARB-k] összehasonlítását is elvégezték a 469 beteg négyéves követése során: a felsorolt gyógyszer-csoportok közül csak az ARB-k esetében volt változatlan az agyi vérátáramlás, minden egyéb csoportban csökkent. A hypertóniások csökkent agyi vérátáramlásának ARB-kezelés melletti javulását intervenció, nem véletlen besorolásos vizsgálatokban is igazolták^{21, 22}.

Állatkísérletes adatok szerint agyi ischaemiában megnő az AII mennyisége, neurotoxikus hatású és ez a hatás a vérnyomás-emelkedés mértékétől füg-

getlen²³. A káros hatás mediátora az AT₁-receptor, miközben az AT₂-receptor stimulációja az ischaemia kiterjedését csökkenti²⁴. Az ARB-k antiischaemiás hatása nemcsak a kezelés során, hanem a kezelés befejeztét követően is fennmarad, melyet a valsartan esetében állatkísérletben igazoltak, azt részben a megnövekedett kapillárisűrűséggel magyarázták²⁵. A TROPHY vizsgálat szerint²⁶ praehypertóniában adott candesartan a kezelés befejeztét követően is csökkentette a hypertonia kifejlődését, mely emberben is utalhat „előkezelés” jellegű hatásra.

A hypertonia az agyi érbetegségek (stroke) legjelentősebb önálló kockázati tényezője^{27, 28}. A hypertonia okozta kiterjedt hemodinamikai zavarok mellett ischaemiás stroke-ban a hypertonia miatti endothelkárosodás okozhat thrombosit, elindíthatja az atheroscleroticus plakk képződését, a lipohyalinosis lacunaris infarktust okoz; vérzéses stroke-ban a végartériás ellátású területek (bazális ganglionok, thalamus, pons, cerebellaris mély magvak) arterioláinak lipohyalinosisa vezet az erek rupturájához, míg szubarachnoidális vérzésben a hypertonia fokozza az aneurysmazsák rupturájának az esélyét. A szisztolés vérnyomás emelkedésének minden 20 Hgmm-ével vagy a diasztolés 10 Hgmm-ével a cardiovascularis kockázat megduplázódik. A primer stroke-prevencióban a vérnyomás 10-12/5-6 Hgmm-rel történő csökkentése 38%-kal csökkenti a stroke kockázatát²⁹. Az első szekunder stroke-prevenációs vizsgálat, a PROGRESS eredményei szerint a perindopril és indapamid kombinációja 9/4 Hgmm vérnyomáscsökkenés mellett a stroke kockázatát 28%-kal csökkentette a négyéves követés során³⁰. A HOPE vizsgálat adatai azonban már arra is utaltak, hogy a vérnyomáscsökkentő hatás mértékétől függetlenül is csökkenhet a stroke-kockázat,

2. táblázat. Az ARB-k stroke-protéktív hatása

Vizsgálat	Betegek	Betegszám	Követési idő (év)	Kezelés	Hatás
LIFE ^{33,34}	hypertoniás betegek balkamra-hypertrophiával	9193	4,5	losartan vs. atenolol	25% ↓
Jikei Heart Study ¹³⁷	hypertoniás betegek coronariabetegséggel vagy szívelégtelenséggel	3081	3 korai termináció	valsartan vs. non-ARB	40% ↓
Kyoto Heart Study ¹³⁸	hypertoniások nagy kockázattal	3031	3,27 korai termináció	valsartan vs. non-ARB	45% ↓
LIFE-ISH ¹³⁹	idősek izolált szisztolés hipertóniával	1326	4,7	losartan vs. atenolol	40% ↓
SCOPE ³⁵	hypertoniások	4964	3,7	candesartan vs. egyéb	28% ↓
SCOPE-ISH ³⁶	idősek izolált szisztolés hipertóniával	1518	5	candesartan vs. egyéb	42% ↓
E-COST ¹⁴⁰	hypertoniások	2048	2	candesartan vs. egyéb	61% ↓ (hospitalizáció)
MOSES ⁷	poststroke-hypertoniások	1405	2,5	eprosartan vs. nitrendipin	25% ↓
VALUE ³⁸	hypertoniások nagy kockázattal	15248	4,8	valsartan vs. amlodipin	25% ↓
ONTARGET ⁴²	hypertoniások nagy kockázattal	25620	4,7	ramipril vs. telmisartan vs. mindkettő	nincs
TRANSCEND ⁴¹	hypertoniások nagy kockázattal és ACEi-intoleranciával	5926	4,7	telmisartan vs. egyéb	nincs
PRoFESS ⁸⁸	poststroke-hypertoniások	20332	2,5	telmisartan vs. egyéb	nincs

mivel az ACEi ramiprillel 32%-os relatív stroke-kockázat-csökkentést értek el placebóval szemben, miközben a vérnyomáscsökkenés átlagosan csak 3/2 Hgmm volt³¹.

A RAS gátlószerei közül az ARB-k esetében a stroke vonatkozásában érdekes hatásmechanizmus lehetősége merül fel. Az ACEi-ekkel ellentétben az ARB-k nem csökkentik az AII termelődését; stroke-protéktív hatásai magyarázata lehet, hogy miközben az AT₁-receptorokon blokkolják az AII vasoconstrictiót és cardiovascularis „remodelling” hatását, addig lehetővé teszik az AII kötődését az AT₂- és AT₄-receptorokhoz, vasodilatációt és az agyi vérátáramlás fokozódását okozva. Ezt a mechanizmust kiterjedt állatkísérletes adatok bizonyítják³².

AZ ARB-k stroke-kockázatra kifejtett előnyös hatását több klinikai vizsgálat eredménye is igazolta (2. táblázat).

A LIFE vizsgálatban³³ hypertoniás és balkamra-hypertrophiás betegeket kezeltek véletlen besorolás alapján napi 50 vagy 100 mg losartannal, illetve β-blokkolóval [emellett szükség esetén – az esetek mintegy 70%-ában – a betegek kaphattak hydrochlorothiazidot (HCT-t) is]; az adagot a 140/90 Hgmm alatti vérnyomásérték elérésig titrálták. A két betegcsoport vérnyomásértékei között nem volt szignifikáns különbség, de a losartannal kezelt betegek között a stroke kockázata 25%-kal kisebb volt, mint az atenollal kezelt betegek között. A LIFE izolált szisztolés hipertóniában szenvedő idős betegek körében végzett részvizsgálatában³⁴ ennél jelentősen nagyobb, 40%-os stroke-incidencia-csökkenést találtak. A SCOPE vizsgálat³⁵ hasonló eredményeket hozott (8 vagy 16 mg/nap candesartan- vs. egyéb kezelés): a candesartan 28%-kal csökkentette az egyéb antihipertenzív kezeléshez képest a stroke előfordulását és a hatás idős, izolált szisztolés hipertoniás betegek esetében még kifejezettebb (42%) volt³⁶. A CCB nitrendipinnel szemben az eprosartan a MOSES vizsgálatban szintén hasonló eredményeket mutatott³⁷.

A VALUE vizsgálat³⁸ eredményeinek értelmezésekor fontos kiemelni, hogy a vizsgálat korai szakaszában az amlodipinnel (napi 5–10 mg) kezelt betegek vérnyomása szignifikánsan jobban csökkent, mint a valsartannal (80–160 mg/nap) kezelt csoporté, ennek következtében az amlodipincsoport stroke-kockázata is nagyobb mértékben csökkent. A közel öt éves követés későbbi szakaszában a két csoport közötti vérnyomáskülönbség csökkent, így a valsartancsoport stroke-incidenciája 25%-kal kisebb lett, de a korábbi jelentősebb vérnyomáskülönbség miatt végül az amlodipincsoport stroke-incidenciája a teljes követés során a valsartancsoportnál 15%-kal jobb volt. A valsartannal kezelt

csoportban a vizsgálat kezdeti szakaszában tapasztalt kisebb mértékű vérnyomáscsökkenésnek az oka a valsartan maximális dózisának (160 mg) elégtelensége lehetett, mivel a 10 mg amlodipinnek 320 mg valsartan felelhetett volna meg. Azt is meg kell jegyezni, hogy a betegeknek azokban a csoportjaiban, ahol a célvérnyomást valsartan- vagy amlodipin-monoterápiával sikerült elérni, nem volt különbség a két csoportban keletkezett cerebrovasculáris és myocardialis infarktus események gyakorisága között.

Az is ismert, hogy nem minden vizsgálatban igazolódott a RAS-gátláshoz köthető kedvező hatás más gyógyszerekhez hasonlítva. Így például az ALLHAT vizsgálatban³⁹ ötéves követés során az ACEi lisinoprillal kezelték körében a stroke kockázata 15%-kal nagyobb volt, mint a diuretikummal (chlorthalidonnal) kezelt csoportban. Ez a különbség minden bizonnyal azzal magyarázható, hogy a lisinoprillal kezelték szisztolés vérnyomása 2 Hgmm-rel magasabb volt, mint a chlorthalidonnal kezeltéké. A PROfESS vizsgálat⁴⁰ egyik karján szekunder stroke-prevencióban a clopidogrelt és az acetilszalicilsav + dipiridamolt, másik karján a telmisartant placebóval hasonlították össze. Az elsődleges végpont az ismétlődő stroke, míg a másodlagos a stroke, myocardialis infarktus és vascularis eredetű halál összesítve, az újonnan kifejlődő vagy romló pangásos szívelégtelenség és az újonnan megjelenő 2-es típusú diabetes mellitus volt. A 20 332 beteg közel 40%-át a stroke után 10 napon, 70%-át 30 napon belül sorolták be véletlenszerűen. A betegeknek csak 74%-a volt hypertoniás. A legnagyobb problémát a PROfESS eredményeinek értékelésében a kezeléshez szabadon hozzáadható egyéb antihipertenzív szerek jelentették, azoknak a használata a placebokon gyakoribb volt, mint a telmisartankaron, különösen a 36 hónapos követési idő végére (telmisartan vs. placebo: diuretikumok 22,6 vs. 28,2%; ACEi-k 28,4 vs. 33,9%; CCB-k 26,5 vs. 30,9%; β -blokkolók 22,3 vs. 25,4%). Ugyanakkor a telmisartancsoportban a kezelés mellett a vérnyomáscsökkenés nagyobb mértékű volt. Az elsődleges végpont vonatkozásában a vizsgálatban nem találtak különbséget a telmisartan- és a placebo csoport között (8,7 vs. 9,2%, 95% CI 0,86–1,04). Másfél évvel a véletlen besorolás után azonban a kockázati görbék kezdtek elválni egymástól a telmisartan javára, a hatodik hónap után a telmisartankezelés szignifikánsan csökkentette a stroke kockázatát [HR 0,88 (0,78–0,99), $p=0,042$].

A TRANSCEND vizsgálatban a telmisartankezelést hasonlították össze placebóval ACEi-intoleráns, nagy kockázatú cardiovascularis betegségben vagy 2-es típusú diabetesben a vascularis halál,

myocardialis infarktus, stroke vagy kórházi kezelést igénylő szívelégtelenség megelőzésében⁴¹. A vizsgálat nem hozott szignifikáns különbséget a stroke (telmisartan vs. placebo = 3,8 vs. 4,6% HR 0,83, 95% CI 0,64–1,06) tekintetében. A vizsgálatban a placebo szintén aktív cardiovascularis gyógyszereket, antihipertenzívumokat jelentett.

Az ONTARGET vizsgálatban⁴² telmisartant, ramiprilt vagy mindkettőt együtt kapták a nagy kockázatú cardiovascularis betegségben, illetve 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek a TRANSCEND vizsgálatához hasonló végpontokat elemezve. A 4,7 éves követés után a csoportok között nem volt különbség a stroke tekintetében, a kombinációs kezelés sem jelentett előnyt, sőt, a vesevégepontokat (akut dialízisek gyakorisága), a hyperkalaemiát és a hipotenzió gyakoriságát tekintve egyértelműen hátrányos volt.

A PROfESS, ONTARGET és TRANSCEND vizsgálatokban a nem szignifikáns stroke-incidencia-különbségeket a kiindulási alig emelkedett vérnyomással (a hypertonia nem volt beválasztási szempont), a placebokon kiterjedten használt egyéb cardiovascularis (beleértve az antihipertenzív) gyógyszerek hatásával magyarázzák⁴³. Emellett a PROfESS esetében a követési idő rövid volt, a stroke után a beválasztásig rövid idő telt el, és a betegek terápiahűsége is gyenge volt⁴³.

A 11 véletlen besorolásos ARB-vizsgálat metaanalízise szerint az ARB-k placebóhoz képest szignifikánsan csökkentik a stroke kockázatát. Más antihipertenzívumokkal összehasonlítva hatásuk nem különbözött az ACEi-ktől (hat vizsgálat alapján) vagy a CCB-ktől (négy vizsgálat adataiból). A metaanalízis eredménye igazolta, hogy az alacsonyabb elért vérnyomásérték alacsonyabb stroke-kockázattal jár, egyben ez lehet a nehézsége a vizsgálatok összehasonlításának is⁴⁴.

A stroke-prevenció krónikus kezelést jelent. Akut ischaemiás stroke-ban azonban nem ismert, milyen módszerrel és milyen célértéken tartott vérnyomás lenne hasznos. Az International Stroke Trial adatai szerint mind a magas, mind az alacsony vérnyomás rontotta a kimenetelt⁴⁵. Akut stroke után az ARB-k használatával kapcsolatban kedvező eredményeket igazolt az ACCESS vizsgálat⁴⁶, ahol az első 24 órában 200/100 Hgmm-nél magasabb, vagy a 24–48 órával a stroke után 180/105 Hgmm-nél magasabb vérnyomású betegek candesartankezelése javíthatta a túlélést és csökkentette a visszatérő stroke kockázatát. A lényegesen nagyobb betegszámú SCAST vizsgálatban⁴⁷ a (stroke-ot követő 30 órán belül mért) 140 Hgmm vagy annál magasabb szisztolés értékű betegeket kezelték véletlen besorolás alapján hét napig candesartannal

3. táblázat. Az ARB-k indikációs területei

	Adag (mg)/nap	Hypertonia			Nagy kockázatú cardiovascularis állapot*	Szívelégtelenség vagy balkamra-diszfunkció
		esszenciális hypertonia	+ diabeteses nephropathia	+ stroke-prevenció balkamra-hypertrophiában		
Losartan	25–100	•	•	•		•
Valsartan	80–320	•				•
Irbesartan	150–300	•	•			
Candesartan	8–32	•				•
Eprosartan	400–800	•				
Telmisartan	40–80	•			•	
Olmesartan	20–40	•				
Azilsartan	40–80	•				

*Diabetes célszervkárosodással, atherothromboticus cardiovascularis betegség (coronariabetegség, stroke, perifériás érbetegség)

vs. placebóval. A hetedik napon a candesartannal kezelt csoport vérnyomása 5/2 Hgmm-rel volt alacsonyabb a placebo csoporténál, a candesartankezelés ekkor káros hatású volt. A hatodik hónap végén azonban a túlélés-, visszatérő stroke- vagy szívinfarktus-végpontokban nem volt különbség. A 140 Hgmm alatti szisztolés vérnyomás tehát ronthatja a stroke prognózisát, illetve a hat hónapos candesartankezelés nem javította a betegek kognitív funkcióját és életminőségét sem⁴⁸. A stroke és a vérnyomás között J alakú görbe mutathatja az összefüggést, így a 140 Hgmm alatti kedvezőtlen hatás torzíthatja a magasabb értékeknél előforduló kedvező effektust³².

Az ARB-k a hypertonia mellett számos egyéb indikációban használhatók, melyek a stroke kockázatát közvetve, a stroke egyéb kockázati tényezőin, például az atherosclerosis gátlásán keresztül csökkenthetik. A mindennapi gyakorlatban ARB-kezelés javasolt hypertoniában, mono- és kombinációs terápiában is⁴⁹, különösen az alábbi társuló betegségekben/állapotokban: balkamra-hypertrophia, balkamra-diszfunkció, myocardialis infarktus után, szívelégtelenség, stroke-prevenció, stroke utáni állapot, krónikus veseelégtelenség, diabetes mellitus, metabolikus szindróma, elhízás, hyperuricaemia, alkoholizmus, depresszió, idős kor, atrioventricularis vezetési zavar, izolált szisztolés hypertonia, dyslipidaemia, ACE-gátló kontraindikáció esetén vesepótló kezelésben, perifériás verőérbetegségben és szorongásban (lásd <http://www.hypertension.hu/protokollok.aspx>). Az egyes ARB-k ezeken belüli indikációs területeit a **3. táblázat** foglalja össze^{50, 51}.

A széles körű alkalmazhatóság mellett az ARB-k emellett kedvező mellékhatásprofiljukról is ismertek; miközben hatékonyságuk az ACEi-khoz

hasonló, mellékhatások tekintetében azoknál jobbak⁵².

A placebóhoz hasonló mellékhatásprofil lehet részben az oka annak, hogy populációs vizsgálatban a betegek antihipertenzív kezelésekor az ARB-khez való perzisztencia volt a legmagasabb, majd sorrendben az ACEi-k, CCB-k, BB-k és a diuretikumok következtek⁵³.

Az ARB-k kedvezőtlen hatásaként felvetett fokozott tumorkockázatot és mortalitást számos nemzetközi tanulmány mellett magyar szerzők összefoglalói is cáfolták^{54, 55}.

A hypertonia és a kognitív folyamatok kapcsolata

Az életkorral együtt exponenciálisan nő a dementia, illetve az azt megelőző MCI előfordulása. Hasonlóan ehhez, a hypertonia gyakorisága is az életkorral nő, a 65 évesnél idősebbek 65–75%-ában fordul elő. Mindkét folyamat hosszú ideig tart, lassan kifejlődő morfológiai elváltozásokkal jár. Egymással fennálló kapcsolatuk pontos mechanizmusa nem ismert, abban a hipoperfúzió és a neurodegeneratív folyamatok is szerepet játszhatnak. A kognitív folyamatok számára „ideális” vérnyomásértékről még nincs biztos adat.

Jól ismert, hogy hypertoniában az agyi autoreguláció görbéje jobbra tolódik, a vérnyomás, illetve az agyi vérátáramlás kapcsolata egyre inkább lineárisává válik, így a perfúzió vérnyomásfüggő lesz⁵⁶. A krónikus hypertonia csökkenti az agyi perfúziót⁵⁷. A hypertonia miatt a mély perforáló erek falában hyalinosis degeneráció alakulhat ki, emiatt az erek merevsége fokozódik, lumenük szűkül; ezek vezethetnek a krónikus hipoperfúzióhoz, végeredmény-

ben a végartériák ellátási területében a fehérállomány degenerációjához. Emellett a lumenszűkület az ér elzáródásához, illetve valószínűleg ritkán intraluminalis thrombosishoz vezethet, az ellátási területben lacunaris infarktust okozva. Emellett a hypertonia a vér-agy gát károsodását is okozza (gyulladásos mechanizmussal, vazóaktív molekulák agyba jutásával, az oxidatív stressz fokozásával), aminek következtében az idegsejtek citotoxikus molekulák kiváltotta pusztulása következik be, kognitív károsodáshoz vezetve⁵⁸.

Máig nem tisztázott kérdés, hogy a képalkotó vizsgálatokkal látott leukoaraiosisnak mi a szerepe, illetve a mechanizmusa. Tény, hogy az öregedéssel együtt elsősorban MR-vizsgálattal igen gyakran, akár minden emberben lehet igazolni fehérállományi jelzavart (WMH: white matter hyperintensity), illetve számos betegségben, így Binswanger-betegségben, Alzheimer-kórban, normal pressure hydrocephalusban is megjelenhet az⁵⁹. Az úgymond egészségesekben kimutatható WMH esetében érzékeny neuropszichológiai tesztekkel gyakran kimutatható a végrehajtási funkciók zavara; a WMH-k leggyakrabban egyébként is a frontális subcorticalis körök működészavarát okozzák⁶⁰. A WMH-k a diasztolés és szisztolés vérnyomással, a pulzusnyomással és az artériás középnyomással is összefüggést mutatnak, de emellett kapcsolatban állhatnak a vér-agy gát zavaraiival, illetve az amyloid angiopathiával is⁶⁰⁻⁶². A hypertonia kezelése a WMH mennyiségét is csökkenti, melyet a SCOPE és PROGRESS MR-alvizsgálatai is igazoltak^{63, 64}. A SCOPE vizsgálatban a candesartankezeléssel az agyi atrófia mértéke is lassult, a kezelt betegeké a normotóniás és placebóval kezelt betegeké közé esett⁶³.

Epidemiológiai megfigyeléses vizsgálatok igazolják, hogy elsősorban a középkorúakban mért magas szisztolés vérnyomás fokozza az időskori dementia kockázatát (**4. táblázat**), de már a 18–46 éves életkor között mért hypertonia is rontja a 20 évvel későbbi kognitív funkciókat⁶⁵. A Framingham vizsgálat adatai szerint a hypertonia és az elhízás társulása okozott végrehajtási és vizuomotoros funkciózavart, de memóriakárosodást nem igazoltak⁶⁶. Szintén a Framingham vizsgálat adatai agyi érbetegségben nem szenvedő 55–88 év közötti betegek 20 éves követése során igazolták a figyelmi és memóriefunkciók fordított arányát a kiinduláskor mért vérnyomással⁶⁷. Az ARIC vizsgálat szerint a hypertonia mellett a diabetes is a végrehajtási funkciók zavarát okozta⁶⁸. A REGARDS adatai szerint a szisztolés vérnyomás 10 Hgmm-es növekedése a kognitív károsodás kockázatának 7%-os fokozódását okozta⁶⁹. A HYVET vizsgálatban az idős (>80 év) korban az alacsonyabb MMSE-értékekhez

magasabb szisztolés és alacsonyabb diasztolés vérnyomásérték társult. Ugyanakkor a vérnyomáscsökkentő kezelés nem csökkentette a dementia incidenciáját, ami a vizsgálat rövid követési idejének terhére felróható eredmény⁷⁰. A COGNIPRES vizsgálat eredményei arra is felhívták a figyelmet, hogy az idős betegek körében rossz az adherencia a vérnyomáscsökkentő kezeléshez; ezt a betegek harmadában tapasztalták⁷¹. A Baltimore Longitudinal Study of Aging prospektív adatai emellett igazolták, hogy a pulzusnyomás és a pulzushullám sebességének növekedése összefüggésben áll a kognitív teljesítmény, elsősorban a prefrontális funkciók romlásával⁷². A középkorban mért hypertonia az évtizedekkel később kifejlődő, AK-ra jellemző neuropatológiai elváltozások mennyiségét, illetve az agyi atrophia mértékét is fokozza⁷³.

Az időskori és az élet delén megfigyelt hypotonia fokozza a dementia kockázatát⁷⁴⁻⁷⁶. Az ortosztatiszikus hypotonia – az MPP vizsgálat eredményének kivételével⁷⁷ – fokozza a kognitív károsodás kockázatát (**4. táblázat**). Ezek az adatok arra utalnak, hogy mind az alacsony, mind a magas vérnyomás káros a kognitív folyamatokra, tehát a dementia és a vérnyomás közötti összefüggés nem lineáris, hanem J vagy U alakú görbével írható le; a legkisebb kockázattal a 130–139 Hgmm közötti tartomány jár, míg alatta és felette is nő⁷⁸.

Power és munkatársainak vizsgálata⁷⁹ alapján úgy tűnik, hogy a hypertonia bármely életkorban kezdődve rontja a kognitív funkciókat, hatása egyértelműen fennállásának idejétől függ; a rövid betegségtartammal magyarázzák, hogy néhány időskori hypertóniásokkal foglalkozó vizsgálatban nem igazolták a hypertonia káros kognitív hatását.

Tovább bonyolítja a képet, hogy a hypertonia mellett más faktorokat is figyelembe kell venni a dementia kifejlődésénél, így például *Schneider* és munkatársainak⁸⁰ vizsgálata szerint hatéves követés során az antihipertenzív kezelés csak azokban az MCI-betegekben csökkentette az AK kifejlődését, akiknek a kiindulási pitvari natriureticus peptid markerének (midregional proatrial natriuretic peptide) szintje emelkedett volt.

Longitudinális, megfigyeléses vizsgálatok adatai szerint az antihipertenzív szerek használata csökkenti a dementia és a kognitív károsodás kockázatát. Az egyes vérnyomáscsökkentő gyógyszerek közül a diuretikumok, a CCB-k és az ARB-k esetében valószínűsíthető előnyösebb hatás, míg a vér-agy gáton átjutó β -blokkolók (BB) hatása egyértelműen káros, az ACEi-k hatása pedig kétes, illetve hosszú távon valószínűleg elnyitelen⁸¹. Meg kell azonban jegyezni, hogy idős férfiak csoportjában a

4. táblázat. A vérnyomás és a kognitív funkciók, illetve dementia összefüggése

Epidemiológiai vizsgálatok	Vizsgált személyek életkora (év)	Követési idő (év)	Kapcsolat/Eredmény
<i>Középkorúakban mért hypertonia és a kognitív funkciók</i>			
Framingham Heart Study ⁶⁶	40–69	8–12	végrehajtási funkciók romlásával igen, memórizavarral nem
PATH ¹⁴¹	60–64	4	MCI progressziójával kapcsolatban áll
REGARDS ^{69,142}	45 felett	keresztmetszeti vizsgálat	igen (a diasztolés érték is)
ARIC ¹⁴³	60	14	végrehajtási funkciók romlásával
NHANES III ¹⁴⁴	30–59	keresztmetszeti vizsgálat	igen
Whitehall II ¹⁴⁵	46–68	12	igen
EVA ¹⁴⁶	59–71	4	igen
<i>Időskori hypertonia és a kognitív funkciók</i>			
HYVET és HYVET-COG ^{70, 147}	80-nál idősebb	32	igen
Northern Manhattan Study ¹⁴⁸	75-nél idősebb	~5	aMCI nem, összes MCI igen
COGNIPRES ⁷¹	60-nál idősebb	keresztmetszeti vizsgálat	igen
WHICAP ¹⁴⁹	átlagosan 75	5	igen
Helsinki Ageing Study ¹⁵⁰	75–85	10	nem
Gothenburg Study ¹⁵²	70	15	igen
<i>Hypotonia és a kognitív funkciók</i>			
ARIC ⁶⁸	50–60	12	igen
Helsinki Ageing Study ¹⁵⁰	75–85	10	igen
MPP ⁷⁷	50–55	20	nem
<i>Vérnyomás és dementia</i>			
Baltimore Longitudinal Aging Study ⁷⁸	53–84	keresztmetszeti vizsgálat	AK kockázata nő 130 Hgmm szisztolés érték felett és 70 Hgmm diasztolés érték alatt
OPTIMA ¹⁵¹	60 felett	5	AK progressziója és a diasztolés vérnyomás között U alakú görbe; szisztolés vérnyomással nem függ össze
Honolulu-Asia Aging Study, Honolulu Heart Program ¹⁵³	45–65	32	Szisztolés vérnyomással középkorúakban és időskorúakban, szisztolés vérnyomáscsökkenéssel időskorban. Az asszociáció erősebb VaD-dal, mint AK-val. Az antihipertenzívumok használata megszünteti a kockázatnövekedést
US Veteran Affairs ¹¹⁹	65 felett	4	igen

HAAS friss adatai szerint csak a β -blokkolók csökkentették a kognitív károsodás kockázatát (a betegek átlagéletkora azonban igen magas, 77 év volt a vizsgálat kezdetén)⁸². Az antihipertenzív szerek hatásának mértéke egyenes arányban áll az alkalmazás idejével, amire a Rotterdam vizsgálat adatai egyértelműen utalnak, illetve idősebb korban kezdetű kezelés esetében a hatás kevésbé kifejezett. A HAAS eredményei alapján az antihipertenzív kezelés csökkenti a későbbi hippocampalis atrófia mértékét is [OR 1,7 (95% CI 1,12–2,65)]⁸³.

Az antihipertenzív kezelés már egy év után is mérhető javulást okoz a hypertoniás betegek kognitív funkcióiban, amellett, hogy carotisokban mért

intima-media vastagságot és a carotisstiffness-értéket is kedvezően befolyásolja⁸⁴.

Az antihipertenzív kezelés hatását a dementiaira a PROGRESS, SCOPE, HOPE, SHEP, Syst-Eur, HYVET és ProFESS véletlen besorolásos vizsgálatok ellentmondó adatai mutatják. A SHEP (β -blokkoló \pm diuretikum vs. placebo)⁸⁵ és a SCOPE (ARB vs. placebo)³⁵ vizsgálatokban nem igazolódott különbség az aktív és a placebokezelés között. A Syst-Eur vizsgálatban a CCB nitrendipin 50%-kal csökkentette a dementia (elsősorban az AK) megjelenését a rövid, kétéves követési idő során⁸⁶. A nyílt követéses szakaszban (Syst-Eur 2)⁸⁷ is igazolták ezt a hatást. A PROGRESS vizsgálatban³⁰

(ACEi ± diuretikum vs. placebo) az összes demencia vonatkozásában nem igazolódott szignifikáns hatás, a korábban stroke-ot szenvedett betegek között azonban szignifikáns mértékben csökkent a kifejlődött demencia aránya a korábban stroke-ban nem szenvedett betegekkel összehasonlítva. A HYVET vizsgálatban⁷⁰ (diuretikum ± ACEi vs. placebo) nem volt szignifikáns (14%, $p=0,2$) különbség a két csoport között, bár a vizsgálatot a stroke és mortalitás tekintetében megfigyelt kedvező hatás miatt korábban befejezték. A PROfESS vizsgálat⁸⁸ sem igazolt különbséget a kifejlődő demencia, illetve az MMSE-skálán mért romlás tekintetében. A SCAST vizsgálatban a kognitív funkciók változatlanok maradtak hat hónapos candesartankezelés után, hasonlóan az életminőséghez⁴⁸.

A demencia és az antihipertenzív kezelés összefüggése véletlen besorolások vizsgálatának közös hátulütői voltak. A demencia megjelenésének szempontjából mindegyik követési ideje rövid volt. A demencia diagnosztikai kritériumait eltérő módon használták, a PROfESS vizsgálatban például a klinikai impresszió alapján minősítették, illetve diagnosztizálták a demenciát⁸⁸. A vizsgálatok egy részében (SHEP, SCOPE és PROfESS) a demencia típusát (AK vagy VaD) sem határozták meg. A részt vevő betegek átlagéletkora (a HYVET és részben a SCOPE kivételével) alacsony volt a demencia életkori megjelenéséhez viszonyítva, így a vizsgálatok során a demencia incidenciája is kicsi maradt, emiatt a vizsgálatok statisztikai ereje lett elégtelen. A vizsgálatokból kieső betegek aránya eltérő lehetett a csoportok között (különösen a SHEP esetében), illetve a betegek gyógyszereszedésének megbízhatósága is gyenge volt (elsősorban a PROfESS esetében). Mindezeket a hibákat a vizsgálatok metaanalízisei sem küszöbölték ki, illetve egyik sem foglalta magában a felsorolt vizsgálatok mindegyikét⁸⁹.

A folyamatban lévő SPRINT vizsgálat alcsoportjában (SPRINT-MIND) tervezik vizsgálni, hogy a jelenlegi ajánlás (140 Hgmm) vagy az annál alacsonyabb (120 Hgmm) érték alá csökkentett szisztolés vérnyomás hatása kedvezőbb-e a kognitív folyamatokra (www.sprintrial.org). (A vizsgálat elnevezése nem szerencsés, összekeverhető a Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial elnevezéssel.) A 2013-ban elkezdett ESH-SHOT vizsgálatban is célul tűzték ki a stroke után elérendő optimális vérnyomás, illetve koleszterinszint meghatározását⁹⁰.

A már kifejlődött demenciában (AK-ban) az antihipertenzív kezelés szignifikáns mértékben lassította a betegség progresszióját⁹¹. Átlagosan 34,1±6 hónapos követés után az antihipertenzív kezelést kapó csoport MMSE-értéke szignifikánsan

nagyobb volt a vérnyomáscsökkentő kezelést nem kapó csoporténál (természetesen azonos kiindulási MMSE-értékek mellett). A különbség az eltelt idővel arányosan nőtt. Ez a vizsgálat megerősítette *Rozzini* és munkatársainak⁹² eredményeit, akik kolinészteráz-gátló kezelés mellett igazolták, hogy a vérnyomáscsökkentőt is szedő betegek MMSE-értéke kismértékben javult a 40 hetes követés során, míg antihipertenzív kezelés nélkül a betegek állapota stagnált. Fordított összefüggésre is találunk adatot, eszerint a kolinészteráz-gátló rivastigmin hatása kifejezettebb volt azokban az AK-s betegekben, akik még hypertóniások is voltak (a nem hypertóniás AK-s betegekkel összehasonlítva)⁹³. Az antihipertenzív kezelés az AK-ra jellemző neuropatológiai elváltozások mértékét is csökkentette⁹⁴.

A vérnyomáscsökkentő gyógyszerek hatásmechanizmusának magyarázata lehet az AK-val gyakran társuló vascularis laesiók kockázatának csökkentése, a WMH progressziójának mérséklése, a vér-agy gát funkciójának a javítása és a hipoperfúzió csökkentése is⁹⁵.

Az antihipertenzív gyógyszeres csoportoknak az AK neuropatológiai markereire kifejtett hatását hasonlították össze *Hajjar* és munkatársai⁹⁶. Az ARB-t szedett AK-s és nem AK-s betegek körében is igazolták, hogy az amyloid és a neurofibrillaris kötegek lerakódásának mértéke más antihipertenzívum-csoportokhoz képest szignifikánsan kisebb volt, illetve a neuropatológiai elváltozások mennyisége a kezeletlen hypertóniásokkal összehasonlítva is kisebb volt. Az ARB-használók között nagyobb volt a nagyérinfarktuszok és vérzések aránya, ugyanakkor a beválasztott betegek között az ARB-csoportban nagyobb volt a stroke-betegek aránya.

Mindezeket is figyelembe véve, az AHA/ASA (American Heart Association/American Stroke Association) jelenlegi állásfoglalása szerint⁵ stroke-betegek esetében a vérnyomás csökkentése hatékony a poststroke demencia kockázatának csökkentésében, illetve középkorúak és kevésbé idősek esetében az antihipertenzív kezelés valószínűleg csökkenti az időskori demencia kockázatát. Fontos azonban kiemelni, hogy az ESH (European Society of Hypertension) 2013-as ajánlása alapján időskorban (80 év felett) csak a 160 Hgmm-nél magasabb vérnyomást kell kezelni, a célérték pedig 140–150 Hgmm közötti⁴⁸.

A vascularis tényező, a RAS és az ARB-k összefüggései Alzheimer-kórban

Az AK oka ismeretlen. Patomechanizmusának magyarázatoként az elmúlt évtizedekben az amylo-

id és a kolinerg hipotézis terjedt el leginkább. Az amyloid hipotézis alapja az amyloid prekursor protein (APP) kóros hasításakor keletkező β -amyloid peptid kialakulása, mely oligomerizálódva fejtheti ki neurotoxikus hatását és a szenilis plakkokban rakódik le az agyban. A kolinerg elmélet szerint a bazális előagyi kolinerg magvak idegsejtjeinek pusztulása, a kérgi kolinerg beidegzés csökkenése lehet az elsődleges mechanizmus; ez az alapja a kolinészteráz-gátlók klinikai használatának. A két hipotézis között kiterjedt összefüggés lehetséges⁹⁷.

A neuropatológiailag tiszta AK tulajdonképpen nem is olyan gyakori; igen gyakran, akár az esetek közel 60%-ában is társulhatnak vascularis elváltozások az AK-patológiához⁹⁸. Valószínű, hogy a két betegség nem csak az életkor, stroke és dementia hármias véletlen társulásának következtében keveredik egymással, hanem számos azonos kockázati tényezőjük miatt is⁹⁹.

Az AK és a vascularis kockázati tényezők összefüggésének jellegzetes példája, talán legismertebb vizsgálata a Nun Study¹⁰⁰, amelyben az Amerikai Egyesült Államokban élő katolikus apácákat (School Sisters of Notre Dame) követtek éveken keresztül kognitív tesztvizsgálatokkal, majd halálukat követően neuropatológiai vizsgálatot is végeztek. A neuropatológiailag AK-ként diagnosztizált betegek kognitív teljesítménye rosszabb volt akkor, ha agyi infarktus is előfordult, mint azoknál, akiknél nem. A dementia szintjét elérő kognitív zavarban szenvedők aránya is nagyobb volt azoknál, akiknél agyi infarktust is kimutattak (az AK neuropatológiai diagnózisának megfelelően olyan betegek is, akiknél klinikai dementia nem volt jelen; az ilyen betegeknek a társuló agyi infarktusok növelték a dementia megjelenését). Különösen jelentős hatást tapasztaltak a bazális ganglionokban, a thalamusban és a mély fehéralományban előforduló lacunaris infarktusok esetében (OR 20,7; 95% CI 1,5–288,0). A klinikai dementia megjelenéséhez a subcorticalis infarktusok mellett kevesebb AK-ra jellemző neuropatológiai eltérésnek kellett jelen lennie. Valószínűsíthető, hogy nem a fél cm átmérőjű subcorticalis lacuna az önmagában, ami ezt a hatást okozza, sokkal inkább a lacuna kifejlődéséhez vezető mechanizmusok károsíthatják az agyat. Ennek elegáns bizonyítéka *Suter* és munkatársainak vizsgálata¹⁰¹, akik kimutatták, hogy AK-ban az esetek harmadában a dorsalis határzónában corticalis mikroinfarktusok voltak kimutathatók, míg a kontrollcsoportban csak 2,5%-ban fordultak elő. A határzónákban megjelenő infarktusokat hipoperfúzió okozza, így ez a megfigyelés is alátámasztja a krónikus hipoperfúzió kockázati szerepét. Van olyan nézet is, hogy az AK tulajdonképpen vas-

cularis eredetű betegség, oka a krónikus agyi hipoperfúzió (critically attained threshold of cerebral hypoperfusion, CATCH)^{17, 102, 103}. A vascularis elmélet szerint a vér-agy gát szerepe különösen fontos vagy akár elsődleges is lehet¹⁰⁴. Érdekes összefüggés igazolható abban, hogy a neurofibrillaris kötegek megjelenése és sűrűsége fordítottan arányos a nagy hemisphaerialis artériák eredésétől mért távolsággal, mely azt jelzi, hogy az agyalapi ciszternákban a pulzáló nagyerek és a liquorból agyba jutó ágensek kapcsolatban állnak a neurofibrillaris kötegek kifejlődésével^{105, 106}.

Égészséges középkorú emberek esetében a hypertonia fokozott β -amyloid-lerakódással jár az agyban, amit PET-vizsgálattal [a β -amyloidhoz kötődő izotóppal jelölt Pittsburgh compound B (PiB) használatával] sikerült igazolni¹⁰⁷. Szöveti vizsgálatokban is igazolták, hogy az antihipertenzív kezelés csökkenti az AK-ra jellemző neuropatológiai elváltozások (szenilis plakkok és neurofibrillaris kötegek) mennyiségét⁹⁴, illetve az antihipertenzívumok közül az ARB-k hatása kiemelkedik e tekintetben⁹⁶.

A RAS idegrendszeri hatásainak és az AK-nak érdekes összefüggése ismert. Az ACE-t kódoló gén, az *ACE1* esetében a 16. intron inzerció (I) / delécio (D) alléljeinek polimorfizmusa okozza részben a plazma ACE-szintjének variabilitását: a DD homozigótákban a legmagasabb, az II homozigótákban a legalacsonyabb az ACE-szint, az ID heterozigótáké a kettő közé esik¹⁰⁸. Úgy tűnik, hogy az I allél hordozása fokozza az AK kockázatát. Az intronális I allél fenotípus-eltérésekkel is társul, így leírták összefüggését a β -amyloid₄₂ szintjével, a β -amyloid_{42/40} aránnyal, az AK fiatalabb életkori megjelenésével, a liquor ACE-szintjével (hasonlóan a szérumban megfigyelthez) és nők esetében kisebb hippocampus- és amygdala-térfogattal; ugyanakkor nem minden vizsgálat eredménye igazolta az I allél kockázatt növelő hatását¹⁰⁹.

AK-ban az agyi ACE-aktivitás is fokozott, az a β -amyloid-tartalommal arányos¹⁰⁹. Érdekes, hogy a fokozott ACE-aktivitással járó emelkedett AII-szint vasoconstrictió hatásának eredménye krónikus hipoperfúzió lehet: a mechanizmust emberben is igazolták (a liquor emelkedett ACE-szintje arányos volt a parietalis kéreg hipoperfúziójával)¹¹⁰.

A RAS gátlása csökkenti a kognitív károsodás mértékét. A vér-agy gáton átjutó ACEi-ekkel (perindopril, captopril) történt egyéves kezelés során az enyhe és középsúlyos AK-s betegek dementiájának progressziója lassult, míg a vér-agy gáton át nem jutó enalaprilal, illetve CCB-ekkel történő kezelés nem befolyásolta azt; eközben a vérnyomáscsökkentő hatás a csoportok között azonos volt¹¹¹. Az

ACEi-k szerepe azonban biokémiai vizsgálatok alapján kettős lehet. A β -amyloid lebontásában az ACE is részt vesz, az ACEi-k pedig így emelik a β -amyloid szintjét¹¹². Emellett az ACE a β -amyloid₄₂- β -amyloid₄₀ hasítást is végzi, így az ACE gátlása a toxikusabb β -amyloid₄₂ felszaporodását okozhatja¹¹³. Ugyanakkor ezzel ellentétes irányú biokémiai hatások is ismertek, így például az ACE inaktíválja a neprilizint, ami a β -amyloid lebontásában is részt vesz; az ACEi-k így a neprilizin aktivitásának növelésével fokozhatják a β -amyloid lebontását¹¹⁴. A folyamatok összessége azonban arra utal, hogy a tartós ACEi-kezelés az AK szempontjából előnytelen⁸¹, bár egyéves kezelés során a vér-agy gáton átjutó ACEi-t szedő betegcsoportban a dementia progressziója lassabb volt a vér-agy gáton át nem jutó betegcsoporthoz képest¹¹⁵.

Az ARB-knek az AK patomechanizmusában bizonyított szerepe van¹¹⁶. Állatkísérletes adatok szerint az ARB-k csökkentik a β -amyloid peptid oligomerizációját, illetve az AII fokozza az amyloid termelődését^{117, 118}. Mivel a vérnyomáscsökkentő kezeléssel általában igazolódott, hogy csökkenti az neuropatológiai elváltozások mennyiségét, az elméleti adatok alapján várható, hogy az ARB-knek legalább ilyen vagy még jelentősebb hatásuk lehet. *Hajjar* és munkatársai⁹⁶ kimutatták, hogy az ARB-vel kezelt hipertóniás AK-s betegek esetében az AK-ra jellemző szenilis plakkok és neurofibrillaris kötegek száma csökkent a más antihipertenzívummal (ACEi, α - és β -blokkoló, CCB-k vagy diuretikumok) kezelt AK-s betegekhez, illetve a nem kezelt hipertóniás AK-s betegekhez képest. A hatás független volt a vérnyomástól, az APOE-genotípustól vagy a korábbi agyi érbetegségtől, ugyanakkor a társuló agyi vascularis laesiók gyakoribbak voltak az ARB-vel kezelt csoportban, ami a beteganyag szelekciójából származó hiba lehetett. Ha az antikoagulánsok használatát is figyelembe vették, a különbség már nem volt szignifikáns.

Az ARB-k kiemelt klinikai hatását igazolták *Li* és munkatársai¹¹⁹, akik az Amerikai Egyesült Államok veteránellátásában részt vevő, emiatt elsősorban férfi (98%-ban) betegek adatainak prospektív vizsgálatát végezték. Közel 820 000, 65 évesnél idősebb, cardiovascularis betegségben szenvedő beteget követtek négy éven át. A betegeket három csoportba sorolták (ARB-t, lisinopril, illetve más cardiovascularis gyógyszereket használók). Elsődleges végpontként az AK vagy más dementia megjelenését, illetve a vizsgálat kezdetén már AK-ban vagy más dementiában szenvedők esetében az ápolási otthonba kerülés vagy a halálozás idejét vizsgálták. Az ARB-csoportban a kifejlődő dementia relatív kockázata 0,76 (95% CI 0,69–0,84) volt

az egyéb cardiovascularis gyógyszereket használó csoporthoz és 0,81 (95% CI 0,73–0,90) a lisinopril-csoporthoz képest. Az ARB-t használó, a vizsgálat kezdetén már AK-ban vagy dementiában szenvedő betegek esetében az ápolási otthonba kerülésig vagy a halálig terjedő idő szignifikánsan hosszabb volt az egyéb cardiovascularis gyógyszereket szedők csoportjában találnál. Az ARB-k esetében a hatás a dózistól függött (különösen a vér-agy gáton átjutó candesartan esetében volt jelentős), illetve ARB és ACEi együttes szedésekor additív hatást tapasztaltak.

Davies és munkatársai¹²⁰ az Egyesült Királyságban az alapellátásban felírt antihipertenzívumok csoportjaival (ARB, ACEi, egyéb) történő kezelést és a dementia okainak (AK, VaD, egyéb) összefüggéseit vizsgálták. Eredményeik szerint az ARB-kezelés során 54%-kal, ACEi-kezelés során pedig 24%-kal kevesebb AK fejlődött ki, mint egyéb antihipertenzívumokkal történt kezelés során. A VaD előfordulása is kisebb volt az ARB- és ACEi-csoportban, azonban az ARB-csoport esetében az AK kockázatának a csökkentése jelentősebb volt, mint a VaD-é; az ACEi-k esetében a hatás hasonló volt az AK és a VaD tekintetében.

A Ginkgo Evaluation of Memory Studyban¹²¹ a *Ginkgo biloba* extraktumának hatástalanságát igazolták MCI-ben, azonban a jól kivizsgált populációban lehetővé vált az antihipertenzívumok hatásának vizsgálata az újonnan kifejlődő AK kockázatának tekintetében. Összesen 1928, kognitív károsodásban nem szenvedő és 320, MCI-vel diagnosztizált, 75 évesnél idősebb beteg közül, átlagosan 6,1 éves követés során 180, illetve 110 beteg esetében alakult ki AK. A kognitív károsodás nélküli beteg körében az AK kifejlődésének kockázata (az antihipertenzívumot nem szedő csoporttal összehasonlítva) a diuretikumokat szedőknél 0,51 (95% CI 0,31–0,82), az ARB-t szedőknél 0,31 (95% CI 0,14–0,68), az ACEi-t szedőknél 0,50 (95% CI 0,29–0,83), a CCB-t szedőknél 0,62 (95% CI 0,35–1,09), míg a β -blokkolókat szedőknél 0,58 (95% CI 0,36–0,93) volt. A hatás minden antihipertenzív csoportban független volt attól, hogy a betegek szisztolés vérnyomása 140 Hgmm-nél magasabb vagy alacsonyabb volt. MCI-ben kifejlődő AK vonatkozásában csak a diuretikumok csökkentették szignifikáns mértékben a kockázatot (0,38, 95% CI 0,20–0,73), de az ARB-k és az ACEi-k esetében is erre utaló trend látszott, csak az esetszám elégtelen volt a szignifikancia eléréséhez¹²¹. *Li* és munkatársainak vizsgálatával¹¹⁹ szemben a GEMS vizsgálatban az ARB-k hatása nem múlta felül az ACEi-k hatását, aminek részben az ARB-t szedő betegek csekély aránya lehetett az oka, másrészt azonban az

is, hogy Li és munkatársainak vizsgálatában az ACEi-készítmény döntően lisinopril volt, míg az Italian Longitudinal Study on Aging eredményei szerint az enalapril csökkentette az MCI kifejlődését, míg a lisinopril nem¹¹⁹.

A kognitív funkciókat is mérő stroke-vizsgálatok mellett kevés prospektív, véletlen besorolásos, kettős vak vizsgálat ismert, melyben az antihipertenzív kezelés hatását vizsgálják a kognitív folyamatokra **(5. táblázat)**. Hajjar és munkatársainak vizsgálatában¹²³ egyéves kezelés során hasonlították össze az ARB candesartan, az ACEi lisinopril és a diuretikum HCT hatását a transcranialis Doppler-vizsgálattal mért agyi véráramlási sebességre és a végrehajtási funkciókra (Trail Making B teszt). Eredményeik szerint a candesartannal kezelt csoportban az agyi véráramlás sebessége nőtt a másik két csoporthoz képest, mely az eleve kis véráramlási sebességű betegek esetében szignifikáns mértékű különbséget jelentett. A prefrontális funkciókat mérő Trail Making B tesztben az ARB-vel kezelt csoport javulása (a teszthez szükséges idő csökkenése) 17,1 másodperc volt (az egy év során progresszíven javult), míg a HCT-vel kezelt csoportban a csökkenés 4,2 másodpercet ért el. A lisinoprillel kezelt csoportban a teszt ideje 14,4 másodperccel romlott. A candesartannal kezelt betegek cerebrovasculáris rezervkapacitása a vizsgálat egy éve során stabil volt, a másik két csoporté romlott. A vérnyomáscsökkentő hatás mértéke nem különbözött a csoportok között, így a hatás nem annak mértékétől függött. A SCOPE vizsgálat eredményei is hasonlóak: a candesartannal kezelt hipertóniások a figyelmi funkciója és epizodikus memóriája kevésbé romlott¹²⁴.

Kis betegszámú (69) véletlen besorolásos vizsgálatban¹²⁵ a losartan hatását HCT-vel hasonlították össze 26 hónapos követés során. A betegeket 60 év alatti és feletti (itt a 24 pont alatti kiindulási MMSE-értékű betegek aránya 65% volt) csoportokba sorolták. A losartannal kezelt betegek MMSE-értéke szignifikáns mértékben javult mindkét csoportban, míg a HCT-csoporté nem változott.

A losartan hasonlóan hatékonyak bizonyultak atenolollal szemben idős hipertóniás betegek kognitív funkcióinak javításában¹²⁶, miközben a vérnyomáscsökkentő hatásban nem volt különbség. A losartannal kezelt betegek eredménye a szóterjedelemtesztben (word recall) nagyobb mértékben javult, mint az atenolollal kezelt betegeké¹²⁶.

A valsartan az enalaprilhoz képest 16 hetes kezelés során a memóriatesztben szignifikáns javulást okozott idős hipertóniás betegek esetében. A hatás értékelésekor meg kell jegyezni, hogy a valsartan-csoport vérnyomáscsökkenése nagyobb volt, mint

az enalaprilcsoporté ($18,6 \pm 4,6/13,7 \pm 4,0$ vs. $15,6 \pm 5,1/10,9 \pm 3,9$ Hgmm; $p < 0,01$)¹²⁷, ami hozzájárulhatott a különbséghez.

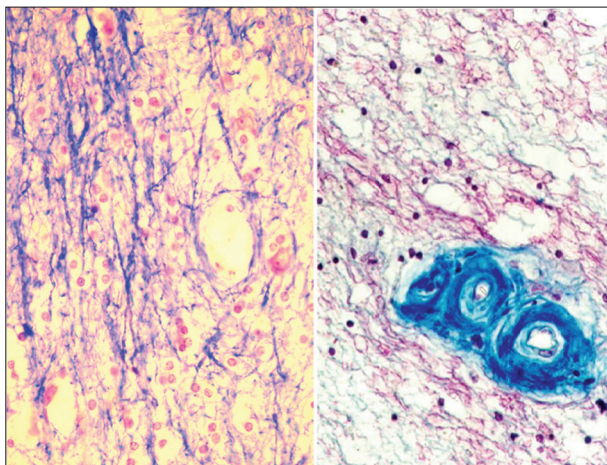
Az eprosartan megfigyeléses vizsgálatában (OSCAR)¹²⁸ MMSE-teszt használatával igazolódott az ARB-kezelés kedvező hatása, a kezelt betegek MMSE-értéke a hat hónapos követési időszakban 0,8 ponttal javult.

A telmisartan olyan ARB, mely a peroxiszóma-proliferátoraktivált-receptor- γ (PPAR- γ) agonistája is¹²⁹. A PPAR- γ -agonisták inzulinszenzitizáló hatásúak, AK-ban kedvező kognitív hatások lehet¹³⁰. Az inzulin és az inzulinszerű növekedési faktor (IGF) hatásának sejtszintű gátlása több, az AK patomechanizmusában szerepet játszó folyamatban játszhat szerepet: fokozza a τ -fehérje hiperfoszforilációjában részt vevő kinázok aktivitását, az amyloid prekursor protein expresszióját, az oxidatív stresszmechanizmusokat, a mitochondriumok funkciózavarát, valamint a gyulladáshoz és sejthalálhoz vezető folyamatokat¹³¹. AK-ban a betegség súlyosságával is arányban álló kiterjedt inzulindeficit és inzulinrezisztencia igazolható, mely mechanizmusában a diabeteshez hasonlít, emiatt az AK-t 3-as típusú diabetes mellitusként is említik¹³¹.

A telmisartan, mint az inzulin hatását fokozó PPAR- γ -agonista, az ARB-k kedvező hatása mellett ezen a mechanizmuson keresztül is kedvező lehet. Rövid követéses vizsgálatban igazolták, hogy hipertóniájuk miatt napi 40–80 mg telmisartannal kezelt AK-s beteg esetében a telmisartankezelés előtt PET-vizsgálattal a szaglórendszerben, a trigonum olfactorium környékén leírt csökkent glükózfelvétel 12 hetes kezelés után megszűnt¹³². A telmisartan/HCT kombináció 24 hetes kezelés során javulást okozott a memória- és prefrontális tesztekben, míg a lisinopril/HCT kombináció esetében nem észleltek változást. Az ABPM-mérések során a telmisartannal kezelt csoport vérnyomáscsökkenése azonban nagyobb volt, mint a lisinoprilcsoporté¹³³. Az ONTARGET vizsgálat eredményei szerint nem szignifikáns mértékben ($p = 0,006$, OR 0,90; 95% CI 0,80–1,01), de úgy tűnt, hogy a telmisartan hatására a kognitív károsodás kockázata csökken ramiprillel összehasonlítva, amit a TRANSCEND vizsgálatban nem sikerült igazolni (itt telmisartan- vs. placebokezelés során)¹³⁴. Mindkét vizsgálat vonatkozásában azonban jelentős kritikák fogalmazhatók meg¹³⁵. Elsősorban azt kell megjegyezni, hogy egyikben sem különítették el a dementia altípusait, tehát nem vizsgálták az AK-ra és a VaD-ra kifejtett eltérő jellegű és mértékű hatásokat. Különösen fontos ez amiatt, hogy a vizsgálatokban nagy cardiovascularis kockázatú betegek vettek részt, akiknek átlagos életkora alacsony volt (65 év körüli) az AK

5. táblázat. Az antihipertenzív kezelés és a demencia/kognitív károsodás kapcsolata

Vizsgálat	Életkor (év)	Követési idő (év)	Antihipertenzív kezelés hatása (95% CI)	Antihipertenzív szer típusa
<i>Hosszmetszeti vizsgálatok</i>				
Baltimore Longitudinal Study of Aging ¹⁵⁴	60≤	19	AK: RR 0,3–0,82	dihidropiridin-típusú kalciumcsatorna-blokkoló AK RR 0,30 (0,07–1,25) nem dihidropiridin-típusú kalciumcsatorna-blokkoló AK RR 0,82 (0,37–1,83)
Canadian Study of Health and Aging ¹⁵⁵	65≤	5	AK: RR 0,91 (0,64–1,30)	nincs különbség a csoportok között
Cache County Study ¹⁵⁶	65≤	3	AK: RR 0,64 (0,41–0,98)	elsősorban káliumspóroló diuretikumok
EPESE ¹⁵⁷	65≤	4	AK: RR 0,66 (0,68–2,61)	nincs különbség a csoportok között
EVA ¹⁴⁶	59–71	4	4,3 (95% CI 2,1–8,8) vs. 1,9 (95% CI 0,8–4,4)	nincs definiálva
Honolulu Asia Aging Study ¹⁵⁸	72≤	5	dementia: HR/kezelési év 0,94 (0,89–0,99)AK: HR/kezelési év 0,96 (0,93–0,99)	nincs definiálva
Kungsholmen-projekt ^{159, 160}	75≤	3 5	dementia: RR 0,7 (0,6–1,0) dementia összesen: RR 0,8 (0,6–1,0) AK: RR 0,7 (0,5–0,9)	elsősorban diuretikumok nincs definiálva
Murray et al, 2002 ¹⁶¹	65≤	5	38% (OR 0,62; 95% CI 0,45–0,84)	nincs különbség a csoportok között
Rotterdam Study ^{162, 163}	55≤	2,2 13	dementia együttesen: RR 0,76 (0,52–1,12) VaD: RR 0,33 (0,1–0,99); AK: RR 0,87 (0,56–1,37)	nincs különbség a csoportok között
US Veteran Affairs ¹¹⁹	65≤	4	dementia: HR/kezelési év 0,95 (0,91–0,99) AK: HR/kezelési év 0,94 (0,90–0,99) HR demencia: ARB vs. egyéb 0,76 (0,69–0,84); ARB vs. lisinopril 0,81 (0,73–0,90); lisinopril vs. egyéb 0,94 (0,91–0,97)	ARB
<i>Randomizált vizsgálatok</i>				
SHEP ⁸⁵	71,6	4,5	nem szignifikáns csökkenés	chlorthalidon és/vagy atenolol vagy rezerpin
Syst-EUR ⁸⁶	69,9	2	50% (0–76), szignifikáns	nitrendipin ± enalapril ± HCT
PROGRESS ¹⁶⁴	64	4	nem szignifikáns csökkenés; demencia + rekurrens stroke: 34% (3–55), szignifikáns	perindopril ± indapamid
HOPE ¹⁶⁵		4,5	41% (95% CI 6–63%)	ramipril
SCOPE ³⁵	76,4	3,7	nem szignifikáns növekedés	candesartan és/vagy diuretikum
HYVET ⁷⁰	83,5	2,2	nem szignifikáns csökkenés	indapamid ± perindopril
PROFESS ⁸⁸	66,1	2,4	nincs változás	telmisartan vs. bármi nem ARB



2. ábra. Egészséges (balra) és hypertóniás microangiopathiás fehérállomány képe. Jól láthatók a vastag hyalinos degenerált falú erek, illetve a fehérállomány felritkulása

kialakulásának szempontjából. A vizsgálatok rövid követési ideje is növelte a negatív asszociáció esélyét. Mindezek miatt az AK kockázata eleve alacsony lehetett ezekben a vizsgálatokban. Ezeket a szempontokat a metaanalízisek¹³⁶ sem küszöbölték ki.

Összefoglalás

A hypertonia és a dementia összefüggését epidemiológiai és patológiai-kórélettani adatok igazolják. Az agyi vérátáramlás szerepe a vascularis dementia mellett AK-ban is egyértelmű. Bizonyítottnak tűnik a fordított összefüggés, amely sze-

rint az antihipertenzív kezelés csökkenti a dementia kifejlődését, illetve annak tüneteit is. Az antihipertenzív gyógyszercsoportok között az ARB-k szerepe megkülönböztetett, mivel a RAS gátlását úgy végzik, hogy az agyi AT₂-receptorokon keresztül lehetővé teszik az AII kedvező hatásait. A bizonyítékon alapuló orvoslás feltételeinek megfelelő vizsgálatokat azonban nehéz lesz tervezni, az antihipertenzív kezelés demenciára kifejtett hatásának vizsgálataiban a nyilvánvaló metodikai problémákat szükséges lesz megoldani. A vizsgálatokat elég hosszú követési idővel kell tervezni ahhoz, hogy a lassan kifejlődő dementia esetén is megfelelő statisztikai erővel rendelkezzenek. A hosszú követési idő miatt az idős betegek között jelentős a vizsgálatból való kiesések száma, emiatt nagy betegszám szükséges. Az eddigi vizsgálatok eredményei alapján a hosszú követési idejű vizsgálatokban a placebo használata etikátlan, így aktív hatóanyaggal kell összehasonlítani az eredményeket; emiatt szintén a követési idő és a betegszám növelése szükséges. Szintén előnyös lenne a dementia kifejlődésének szempontjából nagy kockázatú betegeket vizsgálni, hogy a vizsgálat során a dementia incidenciája nagyobb legyen. Emellett az eddigi vizsgálatokban a kognitív funkciók nem elsődleges végpontként szerepeltek, így az alkalmazott tesztek érzékenysége nem mindig volt megfelelő. Különösen fontos a dementia típusának meghatározása is, legalábbis az AK bizonyítása, emiatt MR-vizsgálatra, esetleg biomarker-meghatározásra is szükség lehet a későbbi vizsgálatokban.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönet illeti prof. dr. Farsang Csabát (Szent Imre Egyetemi Oktatókórház) a kézirat kritikai áttekintésért.

IRODALOM

1. Kovács T. Development of the diagnostic criteria of Alzheimer's disease. *Lege Artis Medicinae* 2013;23:263-70 [Hungarian].
2. van der Flier WM, Scheltens P. Epidemiology and risk factors of dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:2-7.
3. de Haan EH, Nys GM, Van Zandvoort MJ. Cognitive function following stroke and vascular cognitive impairment. *Curr Op Neurol* 2006;19:559-64.
4. Pantoni L, Sarti C, Alafuzoff I, Jellinger K, Munoz DG, Ogata J, Palumbo V. Postmortem examination of vascular lesions in cognitive impairment: A survey among neuropathological services. *Stroke* 2006;37:1005-9.
5. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:2672-713.
6. Iadecola C, Gorelick PB. Converging pathogenic mechanisms in vascular and neurodegenerative dementia. *Stroke* 2003;34:335-7.
7. Rosivall L. A renin-angiotenzin rendszer és a hypertonia. In: Farsang C (ed.) A hypertónia kézikönyve. Budapest: Medintel; 2002. p. 81-106.
8. Fyhrquist F, Saijonmaa O. Renin-angiotensin system revisited. *J Intern Med* 2008;264: 224-36.
9. Mergenthaler P, Dimagl U, Meisel A. Pathophysiology of stroke: lessons from animal models. *Metab Brain Dis* 2004;19:151-67.
10. Horiuchi M., Iwanami J, Mogi M. Regulation of angiotensin II receptors beyond the classical pathway. *Clin Sci* 2012;123:193-203.

11. Fournier A, Oprisiu-Fournier R, Serot JM, Godefroy O, Achard JM, Faure S, et al. Prevention of dementia by antihypertensive drugs: how AT₁-receptor-blockers and dihydropyridines better prevent dementia in hypertensive patients than thiazides and ACE-inhibitors. *Expert Rev Neurother* 2009;9:1413-31.
12. Boutitie F, Oprisiu R, Achard JM, Mazouz H, Wang J, Messerli FH, et al. Does a change in angiotensin II formation caused by antihypertensive drugs affect the risk of stroke? A meta-analysis of trials according to treatment with potentially different effects on angiotensin II. *J Hypertens* 2007;25:1543-53.
13. Sink KM, Leng X, Williamson J, Kritchevsky SB, Yaffe K, Kuller L, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cognitive decline in older adults with hypertension: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2009;169:1195-202.
14. Wosik K, Cayrol R, Dodelet-Devillers A, Berthelet F, Bernard M, Mounjdjian R, et al. Angiotensin II controls occludin function and is required for blood brain barrier maintenance: relevance to multiple sclerosis. *J Neurosci* 2007;27:9032-42.
15. Saavedra JM. Angiotensin II AT₁ receptor blockers as treatments for inflammatory brain disorders. *Clin Sci* 2012;123:567-90.
16. Novak V, Chowdhary A, Farrar B, Nagaraja H, Braun J, Kanard R, et al. Altered cerebral vasoregulation in hypertension and stroke. *Neurology* 2003;60:1657-63.
17. de la Torre JC. Critically attained threshold of cerebral hypoperfusion: the CATCH hypothesis of Alzheimer's pathogenesis. *Neurobiol Aging* 2000;21:331-42.
18. Valikovics A. Investigation of the effect of vinpocetine on cerebral blood flow and cognitive functions. *Ideggyogy Sz* 2007;60:301-10 [Hungarian].
19. Vernooij MW, van der Lugt A, Ikram MA, Wielopolski PA, Vrooman HA, Hofman A, et al. Total cerebral blood flow and total brain perfusion in the general population: the Rotterdam Scan Study. *J Cereb Blood Flow Metab* 2008;28:412-9.
20. Muller M, van der Graaf Y, Visseren FL, Mali WPT, Geerlings MI. Hypertension and longitudinal changes in cerebral blood flow: The SMART-MR Study. *Ann Neurol* 2012;71:825-33.
21. Zhang R, Witkowski S, Fu Q, Claassen JA, Levine BD. Cerebral hemodynamics after short- and long-term reduction in blood pressure in mild and moderate hypertension. *Hypertension* 2007;49:1149-55.
22. Nagata R, Kawabe K, Ikeda K. Olmesartan, an angiotensin II receptor blocker, restores cerebral hypoperfusion in elderly patients with hypertension. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2010;19:236-40.
23. Mogi M, Horiuchi M. Effect of angiotensin II type 2 receptor on stroke, cognitive impairment and neurodegenerative diseases. *Geriatr Gerontol Int* 2013;13:13-8.
24. Mogi M, Horiuchi M. Remote control of brain angiotensin II levels by angiotensin receptor blockers. *Hypertens Res* 2010;33:116-7.
25. Li JM, Mogi M, Iwanami J, Min LJ, Tsukuda K, Sakata A, et al. Temporary pretreatment with the angiotensin II type 1 receptor blocker, valsartan, prevents ischemic brain damage through an increase in capillary density. *Stroke* 2008;39:2029-36.
26. Julius S, Nesbitt SD, Egan B, Weber MA, Michelson EL, Kaciroti N, et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 2006;354:1685-97.
27. Dubow J, Fink ME. Impact of hypertension on stroke. *Curr Atheroscler Rep* 2011;13:298-305.
28. Bereczki D. Hypertonia és az agy. In: Farsang C (ed.) *Hypertonia és cardiovascularis prevenció kézikönyve*. Budapest: Medintel; 2013. p. 253-71.
29. MacMahon S. Blood pressure and the prevention of stroke. *J Hypertens* 1996;14:S39-S46.
30. PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41.
31. The Heart Outcome Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
32. Chrysant SG. The role of angiotensin II receptors in stroke protection. *Curr Hypertens Rep* 2012;14:202-8.
33. Dahlöf B, Devereux RB, for the LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
34. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004-10.
35. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003;21:875-86.
36. Papademetriou V, Farsang C, Elmfeldt D, Hofman A, Lithell H, Olofsson B, et al. Stroke prevention with the angiotensin II type 1 receptor blocker candesartan in elderly patients with isolated systolic hypertension: the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1175-80.
37. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005;36:1218-26.
38. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022-31.
39. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. *JAMA* 2002;288:2981-97.
40. Yusuf S, Diener H-C, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008;359:1225-37.
41. *Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators*, Yusuf S, Teo K, Anderson C, Pogue J, Dyal L, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized controlled trial. *Lancet* 2008;372:1174-83.
42. *ONTARGET Investigators*, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. The ONTARGET Investigators. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
43. Diener H-C. Preventing stroke: the PROFESS, ONTARGET, and TRANSCEND trial programs. *J Hypertens* 2009;27:S31-S36.

44. Lu G-C, Cheng J-W, Zhu K-M, Ma X-J, Shen F-M, Su D-F. A systematic review of angiotensin receptor blockers in preventing stroke. *Stroke* 2009;40:3876-8.
45. Leonardi-Bee J, Bath PM, Phillips SJ, Sandercock PA, IST Collaborative Group. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke* 2002;33:1315-20.
46. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, Berger J, Zidek W, Treib J, et al. The ACCESS study: evaluation of acute candesartan cilexetil therapy in stroke survivors. *Stroke* 2003;34:1699-703.
47. Sandset EC, Bath PW, Boysen G, Jatuzis D, Kórv J, Lüders S, et al. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet* 2011;371:741-50.
48. Hornslien AG, Sandset EC, Bath PM, Wyller TB, Berge E, Scandinavian Candesartan Acute Stroke Trial Study Group. Effects of candesartan in acute stroke on cognitive function and quality of life: results from the Scandinavian Candesartan Acute Stroke Trial. *Stroke* 2013;44:2022-4.
49. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281-357.
50. Siragy HM. Comparing angiotensin II receptor blockers on benefits beyond blood pressure. *Adv Ther* 2010;27:257-84.
51. Farsang C. Indications for and utilization of angiotensin receptor II blockers in patients at high cardiovascular risk. *Vasc Health Risk Manag* 2011;7:605-22.
52. Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, Patel MR, Patel UD, Patwardhan MB, et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Intern Med* 2008;148:16-29.
53. Bourgault C, Sénécal M, Brisson M, Marentette MA, Grégoire J-P. Persistence and discontinuation patterns of antihypertensive therapy among newly treated patients: a population-based study. *J Hum Hypertens* 2005;19:607-13.
54. Farsang C. On the safety of angiotensinreceptor blockers - a new attack on this drug class. *Lege Artis Medicinæ* 2010;20:473-7 [Hungarian].
55. Nagy V, Wichmann B. A bölcsek köve és az arany: egy ACE-gátló-ARB metaanalízis margójára. *Orvostovábbképző Szemle* 2013;20:78-83.
56. Novak V, Hajjar J. The relationship between blood pressure and cognitive function. *Nat Rev Cardiol* 2010;7:686-98.
57. Beason-Held LL, Moghekar A, Zonderman AB, Kraut MA, Resnick SM. Longitudinal changes in cerebral blood flow in the older hypertensive brain. *Stroke* 2007;38:1766-73.
58. Pires PW, Dams Ramos CM, Matin N, Dorrance AM. The effects of hypertension on the cerebral circulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013;304:H1598-H1614.
59. Kovács T, Szirmai I, Papp M. Clinico-pathology and differential diagnosis of Binswanger's disease. *Ideggyogy Sz* 2005;58:78-87 [Hungarian].
60. Inzitari M, Pozzi C, Rinaldi LA, Masotti G, Marchionni N, Di Bari M. Cognitive and functional impairment in hypertensive brain microangiopathy. *J Neurol Sci* 2007;257:166-73.
61. Pantoni L. Pathophysiology of age-related cerebral white matter changes. *Cerebrovasc Dis* 2002;13:7-10.
62. van Dijk EJ, Breteler MMB, Schmidt R, Berger K, Nilsson LG, Oudkerk M, et al. The association between blood pressure, hypertension and cerebral white matter lesions: the CASCADE study. *Hypertension* 2004;44:625-30.
63. Firbank M, Wiseman RM, Burton EJ, Saxby BK, O'Brien JT, Ford GA. Brain atrophy and white matter hyperintensity change in older adults and relationship to blood pressure. *Brain atrophy, WMH change and blood pressure. J Neurol* 2007;254:713-21.
64. Dufouil C, Chalmers J, Coskun O, Besancon V, Bousser M-G, Guillon P, et al. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke. The PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy. *Circulation* 2005;112:1644-50.
65. Elias PK, Elias MF, Robbins MA, Budge MM. Blood pressure-related cognitive decline. Does age make a difference? *Hypertension* 2004;44:631-6.
66. Wolf PA, Beiser A, Elias MF, Au R, Vasan RS, Seshadri S. Relation of obesity to cognitive function: importance of central obesity and synergistic influence of concomitant hypertension. The Framingham Heart Study. *Curr Alzheimer Res* 2007;4:111-6.
67. Elias ME, Wolf PA, D'Agostino RB, Cobb J, White LR. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1993;138:353-64.
68. Rose KM, Eigenbrodt ML, Biga RL, Couper DJ, Light KC, Sharrett AR, et al. Orthostatic hypotension predicts mortality in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2006;114:630-6.
69. Wadley VG, McClure LA, Howard VJ, Unverzagt FW, Go RC, Moy CS, et al. Cognitive status, stroke symptom reports, and modifiable risk factors among individuals with no diagnosis of stroke or transient ischemic attack in the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Stroke* 2007;38:1143-7.
70. Peters R, Beckett N, Forette F, Tuomilehto J, Clarke R, Ritchie C, et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:683-9.
71. Vinyoles E, De la Figuera M, Gonzalez-Segura D. Cognitive function and blood pressure control in hypertensive patients over 60 years of age: COGNIPRES study. *Curr Med Res Opin* 2008;24:3331-9.
72. Waldstein SR, Rice C, Thayer JF, Najjar SS, Scuteri A, Zonderman AB. Pulse pressure and pulse wave velocity are related to cognitive decline in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension* 2008;51:99-104.
73. Petrovitch H, White LR, Izmirlian G, Ross GW, Havlik RJ, Markesbery W. Midlife blood pressure and neuritic plaques, tangles, and brain weight at death: the HAAS. Honolulu-Asia aging Study. *Neurobiol Aging* 2000;21:57-62.
74. Skoog I. Antihypertensive treatment and dementia prevention. *Lancet Neurol* 2008;7:664-5.
75. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol* 2005;4:487-99.
76. Kennelly SP, Lawlor BA, Kenny RA. Blood pressure and the risk for dementia: a double edged sword. *Ageing Res Rev* 2009;8:61-70.
77. Fedorowski A, Stavenow L, Hedblad B, Berglund G, Nilsson PM, Melander O. Consequences of orthostatic blood pressure variability in middle-aged men (The Malmö Preventive Project). *J Hypertens* 2010;28:551-9.
78. Waldstein SR, Giggey PP, Thayer JF, Zonderman AB. Nonlinear relations of blood pressure to cognitive function: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension* 2005;45:374-9.
79. Power MC, Tchetgen Tchetgen EJ, Sparrow D, Schwartz J,

- Weisskopf MG. Blood pressure and cognition. Factors that may account for their inconsistent association. *Epidemiology* 2013;24:886-93.
80. Schneider P, Buerger K, Teipel S, Uspenskaya O, Hartmann O, Hansson O, et al. Antihypertensive therapy is associated with reduced rate of conversion to Alzheimer's disease in midregional proatrial natriuretic peptide stratified subjects with mild cognitive impairment. *Biol Psychiatry* 2011;70:145-51.
 81. Gorelick PB, Nyenhuis D, On behalf of the American Society of Hypertension Writing Group. Blood pressure and treatment of persons with hypertension as it relates to cognitive outcomes including executive function. *J Am Soc Hypertens* 2012;6:309-15.
 82. Gelber RP, Webster Ross G, Petrovitch H, Masaki KH, Launer LJ, White LR. Antihypertensive medication use and risk of cognitive impairment. The Honolulu-Asia Aging Study. *Neurology* 2013;81:888-95.
 83. Korf ES, White LR, Scheltens P, Launer LJ. Midlife blood pressure and the risk of hippocampal atrophy: the Honolulu Asia Aging Study. *Hypertension* 2004;44:29-34.
 84. Csiba L, Kovács KR. The effect of hypertension and its therapy on cognitive performance of asymptomatic hypertensive patients. *Ideggyogy Sz* 2013;66:205-6 [Hungarian].
 85. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991;265:3255-64.
 86. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskiene MR, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebocontrolled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998;352:1347-51.
 87. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeanu S, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002;162:2046-52.
 88. Diener HC, Sacco RL, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) trial: a double-blind, active and placebocontrolled study. *Lancet Neurol* 2008;7:875-84.
 89. McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R. Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;7:CD004034.
 90. Banach M, Aronow WS. Blood pressure j-curve: current concepts. *Curr Hypertens Rep* 2012;14:556-66.
 91. Duron E, Rigaud AS, Dubail D, Mehrabian S, Latour F, Seux ML, et al. Effects of antihypertensive therapy on cognitive decline in Alzheimer's disease. *Am J Hypertens* 2009;22:1020-4.
 92. Rozzini L, Vicini Chilovi B, Bellelli G, Bertoletti E, Trabucchi M, Padovani A. Effects of cholinesterase inhibitors appear greater in patients on established antihypertensive therapy. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005;20:547-51.
 93. Erkinjuntti T, Skoog I, Lane R, Andrews C. Potential long-term effects of rivastigmine on disease progression may be linked to drug effects on vascular changes in Alzheimer brains. *Int J Clin Pract* 2003;57:756-60.
 94. Hoffman LB, Schmeidler J, Lesser GT, Beeri MS, Purohit DP, Grossman HT, et al. Less Alzheimer disease neuropathology in medicated hypertensive than nonhypertensive persons. *Neurology* 2009;72:1720-6.
 95. Duron E, Hannon O. Antihypertensive treatments, cognitive decline and dementia. *J Alzheimers Dis* 2010;20:903-14.
 96. Hajjar I, Brown L, Mack WJ, Chui H. Impact of angiotensin receptor blockers on Alzheimer disease neuropathology in a large brain autopsy series. *Arch Neurol* 2012;69:1632-8.
 97. Páskási M, Kálmán J. Interactions between the amyloid and cholinergic mechanisms in Alzheimer's disease. *Neurochem Int* 2008;53:103-11.
 98. Sahathevan R, Brodtmann A, Donnan GA. Dementia, stroke, and vascular risk factors; a review. *Intl J Stroke* 2012;7:61-73.
 99. Reitz C, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2011;7:137-52.
 100. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA* 1997;277:813-7.
 101. Suter OC, Sunthorn T, Kraftsik R, Straubel J, Darekar P, Khalili K, et al. Cerebral hypoperfusion generates cortical watershed microinfarcts in Alzheimer disease. *Stroke* 2002;33:1986-92.
 102. de la Torre JC. Vascular basis of Alzheimer's pathogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 2002;977:196-215.
 103. Zádori D, Datki Z, Penke B. The role of chronic brain hypoperfusion in the pathogenesis of Alzheimer's disease – facts and hypotheses. *Ideggyogy Sz* 2007;60:428-37.
 104. Bell RD, Zlokovic BV. Neurovascular mechanisms and blood-brain barrier disorder in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2009;118:103-13.
 105. Papp MI, Komoly S, Szirmai IG, Kovács T. Similarities between CSF-brain extracellular transfer and neurofibrillary tangle invasion in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2006;27:402-12.
 106. Papp MI, Kovács T. Progression of Alzheimer-type neurofibrillary tangles is related to the proximodistal segments of the hemispheric arteries. *Curr Alzheimer Res* 2013;10:818-28.
 107. Langbaum JB, Chen K, Launer LJ, Fleisher AS, Lee W, Liu X, et al. Blood pressure is associated with higher brain amyloid burden and lower glucose metabolism in healthy late middle-age persons. *Neurobiol Aging* 2011;33:827-e11-e19.
 108. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F, et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990;86:1343-6.
 109. Kehoe PG, Miners S, Love S. Angiotensins in Alzheimer's disease – friend or foe? *Trends Neurosci* 2009;32:619-28.
 110. Janciauskiene SM, Erikson C, Warkentin S. A link between sICAM-1, ACE and parietal blood flow in the aging brain. *Neurobiol Aging* 2009;30:1504-11.
 111. Ohrui T, Tomita N, Sato-Nakagawa T, Matsui T, Maruyama M, Niwa K, et al. Effects of brain-penetrating ACE inhibitors on Alzheimer disease progression. *Neurology* 2004;63:1324-5.
 112. Hemming ML, Selkoe DJ. Amyloid beta-protein is degraded by cellular angiotensin-converting enzyme (ACE) and elevated by an ACE inhibitor. *J Biol Chem* 2005;280:37644-50.
 113. Zou K, Maeda T, Watanabe A, Liu J, Liu S, Oba R, et al. Abeta42-to-Abeta40- and angiotensin-converting activities in different domains of angiotensin-converting enzyme. *J Biol Chem* 2009;284:31914-20.
 114. Carson JA, Turner AJ. Beta-amyloid catabolism: roles for neprilysin (NEP) and other metalloproteases? *J Neurochem* 2002;81:1-8.

115. Guo Y, O'Caomh R, Healy L, Kerins DM, Eustace J, Guyatt G, et al. Effects of centrally acting ACE inhibitors on the rate of cognitive decline in dementia. *BMJ Open* 2013;3:e002881. doi:10.1136/bmjopen-2013-002881
116. Kurinami H, Shimamura M, Sato N, Nakagami H, Morishita R. Do Angiotensin Receptor Blockers Protect Against Alzheimer's Disease? *Drugs Aging* 2013;30:367-72.
117. Zhu D, Shi J, Zhang Y, Wang B, Liu W, Chen Z, et al. Central angiotensin II stimulation promotes beta amyloid production in Sprague Dawley rats. *PLoS One* 2011;6(1):e16037.
118. Wang J, Ho L, Chen L, Zhao Z, Zhao W, Qian X, et al. Valsartan lowers brain beta-amyloid protein levels and improves spatial learning in a mouse model of Alzheimer disease. *J Clin Invest* 2007;117:3393-402.
119. Li N-C, Lee A, Whitmer RA, Kivipelto M, Lawler E, Kazis LE, et al. Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia in a predominantly male population: prospective cohort analysis. *BMJ* 2010;340:b54-65.
120. Davies NM, Kehoe PG, Ben-Shlomo Y, Martin RM. Associations of anti-hypertensive treatments with Alzheimer's disease, vascular dementia and other dementias. *Journal of Alzheimer's Disease* 2011;26:699-708.
121. Yasar S, Xia J, Yao W, Furberg CD, Xue QL, Mercado CI, et al. Antihypertensive drugs decrease risk of Alzheimer disease. *Ginkgo Evaluation of Memory Study. Neurology* 2013;81:896-903.
122. Solfrizzi V, Scafato E, Frisardi V, Seripa D, Logroscino G, Kehoe PG, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and incidence of mild cognitive impairment. The Italian Longitudinal Study on Aging. *Age (Dordr)* 2013;35:441-53.
123. Hajjar I, Hart M, Chen Y-KL, Mack W, Novak V, Chui HC, Lipsitz L. Antihypertensive therapy and cerebral hemodynamics in executive mild cognitive impairment: Results of a pilot randomized clinical trial. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:194-201.
124. Saxby BK, Harrington F, Wesnes KA, McKeith IG, Ford GA. Candesartan and cognitive decline in older patients with hypertension: a substudy of the SCOPE trial. *Neurology* 2008;70:1858-66.
125. Tedesco MA, Ratti G, Mennella S, Manzo G, Grieco M, Rainone AC, et al. Comparison of losartan and hydrochlorothiazide on cognitive function and quality of life in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1999;12:1130-4.
126. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, Derosa G, Pasotti C, Fogari E, et al. Influence of losartan and atenolol on memory function in very elderly hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2003;17:781-5.
127. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, Marasi G, Pasotti C, Poletti L, et al. Effects of valsartan compared with enalapril on blood pressure and cognitive function in elderly patients with essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;59:863-8.
128. Hanon O, Berrou JP, Negre-Pages L, Goch JH, Nádházi Z, Petrella R, et al. Effects of hypertension therapy based on eprosartan on systolic arterial blood pressure and cognitive function: primary results of the Observational Study on Cognitive function And Systolic Blood Pressure Reduction open-label study. *J Hypertens* 2008;26:1642-50.
129. Benson SC, Pershad Singh HA, Ho CI, Chittiboyina A, Desai P, Pravenec M, et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR γ -modulating activity. *Hypertension* 2004;43:993-1002.
130. Landreth G. Therapeutic use of agonists of the nuclear receptor PPAR γ in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2007;4:159-64.
131. de la Monte S. Brain insulin resistance and deficiency as therapeutic targets in Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res* 2012;9:35-66.
132. Imabayashi E, Matsuda H, Yoshimaru K, Kuji I, Seto A, Shimano Y, et al. Pilot data on telmisartan short-term effects on glucose metabolism in the olfactory tract in Alzheimer's disease. *Brain Behav* 2011;1:63-9.
133. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, Lazari P, Destro M, Rinaldi A, et al. Effect of telmisartan/hydrochlorothiazide vs lisinopril/hydrochlorothiazide combination on ambulatory blood pressure and cognitive function in elderly hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2006;20:177-85.
134. Anderson C, Teo K, Gao P, Arima H, Dans A, Unger T, et al. Renin-angiotensin system blockade and cognitive function in patients at high risk of cardiovascular disease: analysis of data from the ONTARGET and TRANSCEND studies. *Lancet Neurol* 2011;10:43-53.
135. Odili AN, Richart T, Staessen JA. Methodological issues in the assessment of cognitive decline in ONTARGET and TRANSCEND. *Lancet Neurol* 2011;10:22-24.
136. Staessen JA, Thijs L, Richart T, Odili AN, Birkenhager WH. Placebo-controlled trials of blood pressure-lowering therapies for primary prevention of dementia. *Hypertension* 2011;57:e6-e7.
137. Mochizuki S, Dahlöf B, Shimizu M, Ikewaki K, Yoshikawa M, Taniguchi I, et al. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2007;369:1431-9.
138. Sawada T, Yamada H, Dahlöf B, Matsubara H, for the Kyoto Heart Study. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study. *Eur Heart J* 2009;30:2461-9.
139. Kjeldsen SE, Dahlöf B, Devereux RB, Julius S, Aurup P, Edelman J, et al. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: A Losartan Intervention For Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA* 2002;288:1491-8.
140. Suzuki H, Kanno Y; Efficacy of Candesartan on Outcome in Saitama Trial (E-COST) Group. Effects of candesartan on cardiovascular outcomes in Japanese hypertensive patients. *Hypertens Res* 2005;28:307-14.
141. Cherbuin N, Rejlade-Meslin C, Kumar R, Jacomb P, Eastaek S, Christensen H, et al. Risk factors of transition from normal cognition to mild cognitive disorder: the PATH through Life Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;28:47-55.
142. Tsvigoulis G, Alexandrov AV, Wadley VG, Unverzagt FW, Go RC, Moy CS, et al. Association of higher diastolic blood pressure levels with cognitive impairment. *Neurology* 2009;73:589-95.
143. Selim M, Jones R, Novak P, Zhao P, Novak V. The effects of body mass index on cerebral blood flow velocity. *Clin Auton Res* 2008;18:331-8.
144. Pavlik VN, Hyman DJ, Doody R. Cardiovascular risk factors and cognitive function in adults 30-59 years of age (NHANES III). *Neuroepidemiology* 2005;24:42-50.
145. Singh-Manoux A, Marmot M. High blood pressure was associated with cognitive function in middle-age in the Whitehall II study. *J Clin Epidemiol* 2005;58:1308-15.
146. Tzourio C, Dufouil C, Ducimetiere P, Alperovitch A. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. *Epidemiology of Vascular Aging. Neurology* 1999;53:1948-52.
147. Peters R, Beckett N, Geneva M, Tzekova M, Lu FH, Poulter R, et al. Sociodemographic and lifestyle risk fac-

- tors for incident dementia and cognitive decline in the HYVET. *Age Ageing* 2009;38:521-7.
148. Reitz C, Tang MX, Manly J, Mayeux R, Luchsinger JA. Hypertension and the risk of mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2007;64:1734-40.
 149. Luchsinger JA, Reitz C, Honig LS, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology* 2005;65:545-51.
 150. Kähönen-Väre M, Brunni-Hakala S, Lindroos M, Pitkälä K, Strandberg T, Tilvis R. Left ventricular hypertrophy and blood pressure as predictors of cognitive decline in old age. *Aging Clin Exp Res* 2004;16:147-52.
 151. Razay G, Williams J, King E, Smith AD, Wilcock G. Blood pressure, dementia and Alzheimer's disease: the OPTIMA longitudinal study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;28:70-4.
 152. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996;347:1141-5.
 153. Stewart R, Xue QL, Masaki K, Petrovitch H, Ross GW, White LR, et al. Change in blood pressure and incident dementia: a 32-year prospective study. *Hypertension* 2009;54:233-40.
 154. Yasar S, Corrada M, Brookmeyer R, Kawas C. Calcium channel blockers and risk of AD: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurobiol Aging* 2005;26:157-63.
 155. Lindsay J, Laurin D, Verreault R, Hebert R, Helliwell B, Hill GB, et al. Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am J Epidemiol* 2002;156:445-53.
 156. Khachaturian AS, Zandi PP, Lyketsos CG, Hayden KM, Skoog I, Norton MC, et al. Antihypertensive medication use and incident Alzheimer disease: the Cache County Study. *Arch Neurol* 2006;63:686-92.
 157. Morris MC, Scherr PA, Hebert LE, Glynn RJ, Bennett DA, Evans DA. Association of incident Alzheimer disease and blood pressure measured from 13 years before to 2 years after diagnosis in a large community study. *Arch Neurol* 2001;58:1640-6.
 158. Peila R, White LR, Masaki K, Petrovitch H, Launer LJ. Reducing the risk of dementia: efficacy of long-term treatment of hypertension. *Stroke* 2006;37:1165-70.
 159. Guo Z, Fratiglioni L, Zhu L, Fastbom J, Winblad B, Viitanen M. Occurrence and progression of dementia in a community population aged 75 years and older: relationship of antihypertensive medication use. *Arch Neurol* 1999;56:991-6.
 160. Qiu C, von Strauss E, Fastbom J, Winblad B, Fratiglioni L. Low blood pressure and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study. *Arch Neurol* 2003;60:223-8.
 161. Murray MD, Lane KA, Gao S, Evans RM, Unverzagt FW, Hall KS, Hendrie H. Preservation of cognitive function with antihypertensive medications: a longitudinal analysis of a community-based sample of African Americans. *Arch Intern Med* 2002;162:2090-6.
 162. in't Veld BA, Ruitenberg A, Hofman A, Stricker BH, Breteler MM. Antihypertensive drugs and incidence of dementia: the Rotterdam Study. *Neurobiol Aging* 2001;22:407-12.
 163. Haag MD, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM, Stricker BH. Duration of antihypertensive drug use and risk of dementia: a prospective cohort study. *Neurology* 2009;72:1727-34.
 164. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, Woodward M, Neal B, MacMahon S, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003;163:1069-75.
 165. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, Sleight P, Lonn E, Rangoonwala B, et al. Heart outcomes prevention evaluation. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ* 2002;324:699-702.