

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

Magas vérnyomás, kognitív funkció és demencia. A magas vérnyomást csökkentő kezelés jelentősége

GAJDÁN Nikolett, ÁBRAHÁM György

Szegedi Tudományegyetem, SZAKK, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS – A hypertensio jelentősége a szív- és érrendszeri történések egyik fő kockázati tényezőjeként megkérdőjelezhetetlen. Az életkor és társbetegségek szerint differenciált célvérnyomásértékek elérésével a cardiovascularis történések rizikója szignifikánsan csökkenthető. Korántsem közömbös azonban, hogy az így megszerzett többletleteveket a beteg milyen életminőségben tölti el. Ez számos társdiszciplína területét érintő komplex kérdéskör, de ezek egyik legfontosabbika a szellemi egészség, a kognitív funkciók megőrzése, a demencia elkerülése. A magas vérnyomás az artériák simaizomzatának károsításával, az érlemezésedés gyorsításával rontja a célszervek, így az agy vérellátását is, amely a tenzió mértékével arányosan növeli a mentális hanyatlás kockázatát, gyakoriságát, súlyosságát. Ennek mind az egyén, mind a család, mind a társadalom egésze szempontjából komoly jelentősége van. Sajátos ellentmondás, hogy a vérnyomás céltartományba kezelése nem jelenti automatikusan a kognitív funkciók megőrzését, a demencia kockázatának elkerülését. Nagy vizsgálatok metaanalízisei kimutatták, hogy az egyes antihypertensivum hatástani csoportok között e tekintetben is különbségek igazolódtak. Úgy tűnik, hogy a renin-angiotenzin rendszer gátlóinak és a dihidropiridin-kalcium antagonistáknak e vonatkozásban prioritása van. A szerzők áttekintést adnak a hypertensio és a mentális képességek kapcsolatáról, az irodalom áttekintésével a vérnyomáscsökkentő kezelés hatásairól, különös tekintettel a kognitív funkciókra és a demenciára kifejtett hatásokra.

Kulcsszavak: magasvérnyomás-betegség, vérnyomáscsökkentés, kognitív funkció, demencia, RAS-gátlás, kalciumantagonista

Hypertension, cognitive function and dementia – Significance of antihypertensive therapy

Gajdán N, Ábrahám Gy

Summary – The significance of hypertension as one of the major cardiovascular risk factor is unquestionable. By achieving target blood pressure values differentiated by age and comorbidities, the risk of cardiovascular events can be significantly reduced. However, it is essential to the quality of life the patient spends the extra years of life thus gained. This is a really complex issue affecting many co-disciplines, but one of the most important of these is the mental health, maintaining cognitive functions, and avoiding dementia. High blood pressure impairs the blood supply to the target organs, including the brain, by damaging the smooth muscle of the arteries and accelerating atherosclerosis, which increases the risk, the frequency and the severity of mental decline in proportion to the degree of tension. This means serious implications not only for the individual, but for the family and the society, as well. A particular contradiction is that treating blood pressure to the target range does not automatically means preserving cognitive functions and avoiding the risk of dementia. Meta-analyses of large studies have shown differences between the individual antihypertensive groups have been confirmed in this respect as well. Inhibitors of the renin-angiotensin system and calcium antagonists – mainly dihydropyridines – appear to be a priority in this regard. The authors provide an overview of the relationship between hypertension and mental abilities, with a review of the literature on the effects of antihypertensive therapy, with particular reference to the effects on cognitive function and dementia.

Keywords: hypertension, antihypertensive treatment, cognitive function, dementia, RAS-inhibition, calcium channel blocker

Levelező szerző:

Dr. Gajdán Nikolett,
SZTE SZAKK Belgyógyászati Klinika
Nephrologia-Hypertonia Centrum;
6725 Szeged, Kálvária sgt. 57.
E-mail: gajdan.nikolett@med.u-szeged.hu

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.25.023>

Hypertonia és Nephrologia
2021;25(5):215-20.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACEI = angiotenzin-konvertálóenzim-gátló

ARB = angiotenzin-II-receptor-blokkoló

CCB = kalciumcsatorna-blokkoló

HT = magas vérnyomás

MRI = mágneses rezonanciás képalkotás

RAS = renin-angiotenzin rendszer

RRR = kockázatcsökkenési hányados

TIA = tranzitorikus ischaemiás attack

WHO = World Health Organization

WML = fehérállományi laesio

A WHO adatai szerint világszerte 1,13 milliárd főre becsülhető a HT-ban szenvedő betegek száma, kétharmaduk az alacsony és a közepes jövedelemszintű országokban él (1). Hazánkban a szív- és érrendszeri halálozás az Európai Unió országaiban mért értékek átlagának mintegy kétszerese. Ennek egyik befolyásolható – gyógyszeres terápiával jól kezelhető – fő rizikófaktor a HT. Hazai statisztikai adatok szerint a diagnosztizált HT-s betegek száma az 1999-es 2,5 millióról 2015-re 3,5 millió főre növekedett. A HT-t joggal tekinthetjük az egyik legfontosabb befolyásolható cardiovascularis rizikófaktor, amelynek kor- és társbetegségfüggő céltartományba kezelése szignifikánsan csökkenti a szív- és érrendszeri vascularis történések gyakoriságát és súlyosságát. A terápia kedvező hatása alapvetően két fő tényezőtől tevődik össze: az egyik magának a vérnyomáscsökkenésnek a ténye, amely az artériás rendszert érő mechanikai nyomásterhelés mérséklésével redukálja az érfalet érő nyíróstresszt, a másik az egyes hatóanyagok speciális kedvező hatásai, amelyek túlmutatnak a tenzió számszerű csökkentésén. Azokat a hatástani csoportokat kell előnyben részesíteni, amelyek amellett, hogy anyagcsere-semlegesek, képesek a célszervi érintettségben kulcsszerepet játszó simaizom-hypertrophia és -hyperplasia mérséklésére is vagy regulálni képesek az apoptosist. Az adekvát komplex kezeléssel pluszéleteket kaphatnak betegeink. Fontos további követelmény, hogy ezek az évek a lehető legjobb életminőségben teljenek. Ennek meghatározó eleme a szellemi frissesség megőrzése is, a kognitív funkciók szinten tartása, a demencia lehetséges lassítása vagy éppen visszafordítása. Ez nemcsak a beteg érdeke, legalább olyan fontos a családja, ismerősei, munkahelye és szélesebb értelemben véve a társadalom egésze számára is.

A HT és a kognitív funkció kapcsolata

Ismert, hogy a HT fokozza a stroke bekövetkeztének kockázatát is, amely szignifikánsan növeli a szellemi hanyatlás kockázatát. Három hónappal a stroke-ot követően végzett kognitív felmérések alapján az esetek 20-30%-ában alakult ki demencia (2). *Iacono* és munkatársai a Nun vizsgálatban a stroke és a neurodegeneratív laesiók kapcsolatát írták le. 1991 és 1993 között 678, 1917 előtt született apácát vontak be. Az elhunytak alcsoportjában 38 esetben végeztek boncolást, amelynek során megállapították, hogy már legalább egy lacunaris infarktus is

megsokszorozza a demencia kockázatát (3). Az utóbbi időben mind több vizsgálat és összefoglaló elemzés irányult a HT és a kognitív funkció, illetve a demencia összefüggésének elemzésére, valamint arra is, hogy az antihypertensív terápia eredményes lehet-e a prevencióban, illetve a már kialakult károsodás esetén remélhető-e tőle javulás. A növekvő átlagéletkor együtt jár a demencia prevalenciájának emelkedésével is, miként az életkorral arányosan növekszik a HT gyakorisága is. A WHO adatai alapján a demencia prevalenciája megháromszorozódott az utóbbi években. Előfordulása 65 éves korban 5-10%, míg 90 év felett már 30%-ra emelkedik (4). 2001-ben világszerte 24,3 millió demens páciens tartottak nyilván, becsült számuk 2040-re várhatóan 81,1 millióra emelkedik. Ez a betegség a legfőbb oka az önellátás elvesztésének és következményesen az idősek ápolási és intézeti elhelyezési igénye megnövekedésének is (5). Annak ellenére, hogy már az 1960-as években leírták a HT és a pszichomotorikus funkciók romlásának összefüggését, a HT és a kognitív diszfunkció, illetve a demencia kapcsolata máig nem tekinthető megnyugtatóan tisztázottnak. A lehetséges összefüggésekre több elméletet is kidolgoztak, kutatások eredményeivel alátámasztva nemcsak a tenzió céltartományra csökkentésének fontosságát, hanem az alkalmazott hatóanyag osztályának e téren kifejtett hatását is. A demencia megelőzésére leírtak több életmódi tényezőt is – amelyek egyúttal a HT nem gyógyszeres kezelésének eszközei is –, amelyek növelik az agy kognitív kapacitását, csökkentik az agyi vascularis károsodást és mérséklik az agyállományi krónikus gyulladós folyamatokat is (6). A HT mellett a cukorbetegség és az elhízás – főként a középkorúakban – a demencia kialakulásában szintén közreműködnek, mert a vascularis károsodást potenciálva neuralis diszfunkciót okoznak (7). *Ninomiya* és munkatársai prospektív tanulmányban igazolták a HT és a vascularis demencia kapcsolatát, de az Alzheimer-kórral nem találtak összefüggést (8). *Hughes* és munkatársai 2020-ban publikálták metaanalízisüket, amelybe tizennégy klinikai vizsgálat adatait áttekintve, összesen 96 158 beteget vontak be. Elsődleges végpontjuk a demencia és a kognitív gyengülés, míg a másodlagos a kognitív hanyatlás és az ezt mérő tesztekkel detektálható változások voltak. A betegek átlagéletkora 69 (±5,4) év volt, 42,2% pedig nő volt. 49,24 hónap utánkövetés mellett az átlagos szisztolés vérnyomás 154 (±14,9), míg a diasztolés érték 83,3 (±9,9) Hgmm volt. Megállapították, hogy antihypertensív gyógyszerek alkalmazása mel-

lett a kontrollhoz képest alacsonyabb volt a demencia és a kognitív gyengülés előfordulása. Nyolc vizsgálat közölt változást a kognitív végpontokban, de a két csoportban a mini mentál tesztek nem írtak le szignifikáns különbséget (9). Köhler és munkatársai újonnan diagnosztizált HT-s betegeket egy évig követve megfigyelték, hogy már ennyi idő alatt is detektálható volt a kognitív hanyatlás; ez is jelzi az antihypertensív terápia korai megkezdésének fontosságát (10). Megállapították, hogy a stroke-ot elszenvedett betegpopulációban gyakrabban fordul elő demencia (5). Felmerült, hogy a poststroke-demencia mértéke összefügghet a már korábban meglévő neurodegeneratív laesiókkal (11). A PROGRESS (Perindopril pROtection aGainst REcurrent Stroke Study) vizsgálatba összesen 6105 olyan cerebrovasculáris betegséggel élő pácienszt vontak be, akiknek anamnézisében az utóbbi öt évben stroke vagy TIA szerepelt. Az utánkövetés során mini mentál tesztet alkalmaztak a demencia meghatározására. Átlag 3,9 éves követés során 6,3%-ban dokumentáltak demenciát az aktívan kezelt ágon, míg 7,1%-ban a placeboágon; ez 12%-os rizikócsökkenést jelentett. A perindopril, illetve a perindopril+indapamid kezelés együttesen Δ 9/4 Hgmm-rel csökkentette a vérnyomást, amely 28%-kal csökkentette a rekuráló stroke-ot. A kombinált terápia önmagában Δ 12/5 Hgmm-rel csökkentette a tenziót, ezzel 43%-kal mérsékelte a stroke-rizikót (12). Felmerült a kérdés, hogy amennyiben nincs a kórelőzményben stroke, mi a HT és a kognitív funkciók közötti összefüggés? A WML-hipotézis kísérletet tesz ennek magyarázatára. A WML T2-súlyozott MRI-n magas jelintenzitású areák, amelyek közül T1-súlyozott felvételeken észlelhetők az úgynevezett néma stroke-kal érintett területek. A krónikus HT emeli a WML kialakulásának kockázatát, illetve kimutatták összefüggést a HT mértéke és a laesio kiterjedtsége között is. Ugyan kialakulásának mechanizmusa eddig még nem tisztázott, de a WML a krónikus agyi ischaemia jele HT-ban. Ennek szerepe lehet az agyi arteriosclerosis progressziójában és a következményes perfúzióromlásban is. Mindezek pedig a kognitív hanyatlás, valamint a demencia romlását okozzák (13, 14). A háttérben vascularis diszfunkció valószínűsíthető, amelynek során a jól koordinált és egymásra ható neurovascularis egységet alkotó neuronok, astrocyták és mikroerek koordinált működése az életkor előrehaladtával károsodást szenved. A krónikus HT miatt kialakuló cerebrovasculáris degeneráció (vascularis remodelling, vascularis hypertrophia, atherosclerosis és a vér-agy gát növekvő permeabilitása) is ebben az egységben okoz károsodást (15). A PROGRESS-MRI alvizsgálatba 192 pácienszt vontak be, átlagéletkoruk 60 év volt. Az induló MRI-n 42%-ban nem, 26%-ban enyhe, 13%-ban középsúlyos, míg 19%-ban definitív WML-t észleltek. 89 beteg aktívan kezelték, míg 103-an placebót kaptak. A kontroll-MRI készítésének idején az aktív ágon a szisztolés vérnyomás 11,2 Hgmm-rel, a diasztolés 4,3 Hgmm-rel csökkent. A kezelt csoportban 43%-kal kevesebb új WML kialakulását észlelték a placeboághoz képest. További érdekesség volt, hogy az új WML térfogata csupán egyötöde volt a placebo csoporténak (16). Figyelemre méltó, hogy a SPRINT MIND vizsgálat eredménye szerint idősekben az intenzívebb vérnyomáscsökkentés lassítja a WML kialakulását (17). A vizsgálati eredmények arra hívják fel a figyelmet, hogy az időskori demencia megelőzésében kulcsfontosságú, hogy időben, azaz már fiatalabb korban is hatékonyan kezeljék a vérnyomást. A nemek között nem volt

különbség e vonatkozásban és a folyamatot függetlennek találták más cardiovascularis rizikófaktoroktól (18). Mindezt megerősítette az Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) kohorszvizsgálat is, amelyben a középkorúakban (48–67 évesek) észlelt HT 20 évvel később okozta a kognitív funkciók csökkenését vagy akár a demenciát is (19). Kérdés, hogy milyen mértékű vérnyomás-emelkedés esetén detektálható a szellemi képességek csökkenése? A választ a Honolulu-Asia Aging Study adta meg, amelyben 3735 beteg utánkövetése alapján középkorúakban már 10 Hgmm-es vérnyomás-emelkedés mellett is kimutatható volt a szellemi képesség csökkenése (20). Ugyanakkor kimutatták, hogy a kezelt betegekben – még, ha 140 Hgmm felett is volt a szisztolés érték – nem emelkedett a demencia rizikója (21). A Framingham Heart Study egyik alvizsgálatában 1702 beteg bevonásával, 12-14 éves utánkövetéssel a kognitív funkció, a memória és a kiindulási vérnyomás kapcsolatát elemezték. Megállapították, hogy a kezdeti szisztolés és diasztolés vérnyomás fordított összefüggést mutatott a kognitív funkciók mértékével (22). A vizsgálatok között azonban voltak olyanok is, amelyek nem igazolták egyértelműen a vérnyomáscsökkentés kedvező hatását a szellemi funkció megőrzésére. Az EVA vizsgálatban 1373 idősebb (59–71 év közötti) pácienszt követtek négy évig. A céltartományba kezelt HT-betegeket és a normotenziós egészséges kontrollokat összevetve, a szellemi funkciók alakulásában nem észleltek különbséget (23). A HYVET-COG vizsgálat (Hypertension is Very Elderly Trial COGNitive function assessment) eredményei alapján, idősebb korban a vérnyomás csökkentése nem csökkentette a demencia kialakulását. Ennek oka az lehetett, hogy idősebbekben már elégtelen az agyi keringés autoregulációja, így a szisztémás vérnyomás csökkenése effektív kompenzációmechanizmus híján közvetlenül agyi hipoperfúziót okoz. Ehhez társulhat a baroreceptor-szenzitivitás csökkenése is, amely az orthostaticus hypotensio révén tovább fokozza a kognitív funkciók romlásának esélyét (24). A terület kutatásának hazai vonatkozásában alpmunkának tekinthetjük Kékes Ede és Kiss István professzorok összefoglalóját, amelyben a szerzők az irodalmi adatok és saját tapasztalataik alapján elemezték a HT és kognitív funkció kapcsolatát (25). Fontosnak tartották a szellemi képességek mérhető és összevethető felmérését, és számos módszer közül kiemelték a napi gyakorlatban is egyszerűen alkalmazható mini mentál teszt (MMSE) jelentőségét, amely mintegy 15 percet vesz igénybe. A maximális elérhető pontszám 30 pont, 24–30 pont között normális kognitív funkcióról beszélünk, 19–23 pont között enyhe, 10–18 pont között mérsékelt diszfunkció tételezhető fel és 9 pont vagy az alatti érték már súlyos kognitív diszfunkcióra utal (26). További módszerként rendelkezésre állhat a hétfokozatú globális deteriorizációs skála (GDS), amelynek kitöltéséhez hozzátartozó segítségére is szükség lehet. Egyszerűbb lehetőség az órateszt alkalmazása, amelynél a rajzkészség is jellemző változásokat mutathat a memóriafunkció felmérése mellett. Rendelkezésre áll a cognitive efficacy profile (CPE) teszt is, amely 100 pontos skálán értékeli a mindennapos beszélgetést, gyakorlati tevékenységet, felismerést, ítézőképességet. Külön számokra kifejlesztett teszt segítheti a házi orvosok munkáját, a General Practitioner Assessment of Cognition (GPCOG) Screening Test. Nagyon könnyen és rövid idő alatt elvégezhető és egyszerű az értékelése is. A szerzők felhívták a figyelmet a

vérnyomás-variabilitás jelentőségére is, amelynek növekedése esetén a HT-betegekben fokozódik a cardiovascularis események kockázata (27). Ilyen esetekben más vizsgálok MRI-vel kisebb hippocampusvolument és corticalis mikroinfarktuszokat is találtak (28).

Az antihypertensív kezelés hatása a kognitív funkciókra

A vizsgálati eredményeket komplexen értékelve elmondható, hogy a HT eredményes kezelése általában kedvező hatással a kognitív funkciókra is. Az antihypertensív terápia szükséges, de nem elégséges feltétele a kognitív képességek megőrzésének/javításának, illetve a demencia kockázat/prevalencia csökkenésének. Láthatjuk azonban, hogy ez a hatás nem automatikus, számos elemében individuális, több objektív tényező együttes hatása határozza meg a klinikai megjelenést. Nem nélkülözhetők a párhuzamosan alkalmazott, a demencia progressziójának lassítására szolgáló készítmények sem, így például az acetilkolin-észteráz-inhibitorok vagy az N-metil-D-aszpartát-receptor-antagonisták. Annak ellenére, hogy számos experimentális munka és klinikai kutatás témája, az utóbbi időben nem jelentek meg újabb kezelési lehetőségek Alzheimer-kórban sem. Még 2019-ben is négy készítményt – az acetilkolin-észteráz-gátló donepezilt, rivasztigmint és galanamint, illetve az N-metil-D-aszpartát-receptor-antagonista memantint – alkalmazták (29). *Marpillat* és munkatársai metaanalízisükben 19, olyan randomizált vizsgálat 18 515 betegének és 11 átfogó felmérés 831 674 betegének adatait elemezték, akiknek nem szerepelt stroke a kórtörténetében. Ők is azt találták, hogy a vérnyomáscsökkenés ténye önmagában szignifikánsan kedvező hatású volt az általános kognitív funkciókra, de érdekes módon ez nem vonatkozott az úgynevezett nyelvi feladatok megoldására. A bármely okú demencia kockázata 9%-kal csökkent, ha a vizsgálati populációt egészében elemezték, ugyanakkor, ha csak a randomizált vizsgálatokat tekintették, akkor az eredmény nem volt szignifikáns. Azonos vérnyomáscsökkenés mellett a kognitív funkciókra a legkedvezőbb hatással az ARB-k voltak, és ez meghaladta a béta-blokkolókat, a diuretikumokat és a ACEI-k hatékonyságát, amely egyúttal a sorrendet is jelentette. Alcsoport-analízisük szerint a 60 éves korosztályban az amlodipin a demencia kockázatát 40%-kal csökkentette a CCB-t nem kapókhoz képest (30). Nem véletlen tehát, hogy több vizsgálat is irányult kifejezetten e hatóanyagcsoport mentális hatásainak megítélésére. *Feldman* és munkatársai a CCB-k hatását vizsgálták retrospektív elemzésükben 11 éves követéssel 15 664 olyan betegben (életkor 40–75 év), akiknek a bevonáskor nem volt demenciájuk. Közülük 3884-en amlodipin-, 2062-en nifedipin-, 609-en lerkanidipinkezelést kaptak, míg 9109-en nem részesültek CCB-terápiában. Azonos mértékű vérnyomáscsökkenés mellett összesen 765 (4,9%) esetben alakult ki demencia. Az alcsoport-elemzések alapján egyedül az amlodipin csökkentette a demencia kialakulásának rizikóját a 60 év feletti populációban (RRR 0,4, p <0,001). Sem a nifedipin- (RRR 0,11, ns), sem a lerkanidipin- (RRR 0,1, ns) csoportban nem észleltek összefüggést (31). A demencia kalciumhipotézise alapján Alzheimer-kórban az amyloidmetabolizmus a kalcium-jelátviteli rendszer remodellációjával befolyásolja a szinaptikus plaszticitást és a neuronális apoptosist, a béta-

amyloid facilitálja az extracelluláris kalcium beáramlását a sejtekbe (32, 33). A feszültségfüggő N és P/Q típusú kalciumcsatornák a glutamát felszabadulását szabályozzák, amely a poszt-szinaptikus L-típusú kalciumcsatornákon keresztül serkentik a kalciumbeáramlást. A glutamát nagymértékű felszabadulása viszont poszt-szinaptikus kalciumtúltelítettséget eredményez, így okozva sejthalált (34). A kettős vak, placebo-kontrollált felépítésű Syst-Eur vizsgálatba stroke-on át nem esett betegeket vontak be. 4000 beteget követtek és legalább 20 Hgmm tenziócsökkenés elérése volt a cél nitredipin (10-40 mg/nap), enalapril (5-20 mg/nap) és hidroklorotiazid (12,5-25 mg/nap) alkalmazásával. A célvérnyomás a <150 Hgmm szisztolés érték volt, legalább 20 Hgmm vérnyomáscsökkenés által. A kognitív funkciót mini mentál teszttel határozták meg, és a demencia mértékét is tesztelték a DSM-III-R kritériumai szerint. Kétéves követés után a placeboágon 1180, az aktív ágon 1238 beteg adatait összevetve a demencia incidenciája 50%-kal csökkent 1000 betegévre vonatkoztatva. Az aktív ágon a vérnyomás 8,3/3,8 Hgmm-rel csökkent. A mini mentál teszt eredményei változatlanok maradtak a kiindulási értékhez képest és a kezelési csoportok között sem volt különbség, ugyanakkor a placebo csoportban a mini mental teszt eredményei szignifikánsan romlottak; további statisztikai elemzéssel mindezt a diasztolés vérnyomás változásával hozták összefüggésbe. Megállapították, hogy az izolált szisztolés HT alacsonyabb demenciaincinciával társult, míg 1000 beteg legalább öt éves kezelésével 19 esetben lehet a demencia kialakulását megelőzni, tulajdonképpen az alkalmazott antihypertenzívumtól függetlenül (35, 36). *Williams* és munkatársai tizenegy nagy vizsgálat metaanalízisében több mint 800 000 olyan beteg adatait elemezték, akiket 2,9–3,6 évig követtek. Megállapították, hogy az antihypertensív kezelés a demencia incidenciáját 9%-kal csökkentette. A hatástani csoportok szerint vizsgálva azt találták, hogy a kognitív funkciók megőrzésében az ARB-k kedvezőbb hatást mutattak, mint a béta-blokkolókat, ACEI-k vagy a diuretikumokat (37). A renin-angiotenzin rendszer a szisztémás artériás vérnyomás, az atherosclerosis, a glomerulosclerosis és a cardiovascularis rendszer remodellációjának befolyásolása mellett a kognitív folyamatokban is szerepet játszik (38–40). Az agyi angiotenzin-II és további metabolizációs komponensei (angiotenzin-III és angiotenzin-IV) neurotranszmitterek aktivitásán keresztül befolyásolják a tanulási és memóriafolyamatokat (41–44). Kísérletes adatok szerint az angiotenzin-IV-nek a központi idegrendszerben széles hatásspektruma van, így kedvezően befolyásolja a tanulást és az emlékezőképességet is (45). Ezenfelül az acetilkolin és más neurotranszmitterek a vasomotilitás és endothelfüggő relaxáció szabályozásával az agyi keringés szabályozásában is részt vesznek (46). A SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) studyban a kandezartán hatását vizsgálták placeboval szemben 4964, 70–89 év közötti páciens bevonásával. Nem észleltek a két csoport között különbséget a végső mini mental teszt eredményének vonatkozásában (47). *Fogari* és munkatársai prospektív randomizált vizsgálatban 61–80 év közötti enyhe-moderált HT-val kezelt betegeket vontak be. 16 hétig naponta egyszer alkalmazott 160 mg valzartán és 20 mg enalapril hatását vetették össze. A valzartán csoportban 60,2%-ban, míg az enalapril csoportban 52,1%-ban került céltartományba a vérnyomás. A kognitív teszteken a valzartán szig-

nifikánsan növelte a szavak megjegyzésének és előhívásának képességét; míg az enalaprilnál semmilyen változást nem tapasztaltak. Megállapították, hogy a kognitív képességek javulása nem függött össze a tenzióértékek változásával (48). Állatkísérletes modellben vizsgálva Yang és munkatársai igazolták, hogy a valzartán fejleszti a tanulási képességet és a memóriát, emellett emeli az acetilkolin-észteráz-aktivitást és csökkenti az oxidatív stresszt. Az Alzheimer-kór kolinerghipotézise szerint a basalis előagy kolinerg neuronjai (a nucleus basalis és az area diagonalis biztosítja az agykéreg és a hipocampus kolinerg beidegzését) kulcsfontosságúak a memória és a figyelem megőrzésében. E sejtek a betegség progressziója alatt kémiai fenotípusváltozáson mennek keresztül (49).

Összefoglalás

Az életminőség meghatározó tényezője bármely életkorban is a szellemi frissesség, a kognitív funkciók megőrzése, a demencia elkerülése. Ez mind az individuum, mind a beteget körülvevő család és a társadalom szempontjából is komoly jelentőségű, összetett vonzatú és nem utolsósorban az érzelmi tényezőknél túl egészségügyi, gazdasági kérdés is. Az idiopathiás, többnyire genetikailag kódolt állapotok mellett ismert, hogy számos, az anyagcserét és a keringést érintő kórfolyamat képes additív módon károsítani a magasabb szintű szellemi tevékenységet. Egyike ezeknek a magasvérnyomás-betegség, amely nemcsak az érrendszer károsítása és direkt idegrendszeri szövődményei – stroke, TIA stb. – által károsítja a kognitív funkciókat és potenciálja a demencia kialakulását, hanem minden bizonnyal direkt idegrendszeri hatásokat feltételezhetünk, elsődlegesen a RAS révén. Az experimentális és a klinikai tapasztalatok nem feltétlenül egybehangzóak, de abban konszenzus állapítható meg, hogy a nem kontrollált HT gyorsítja a szellemi hanyatlást. Az is ténykérdés, hogy ennek mértékével arányosan mind kifejezettebb a károsodás mértéke, főként a magasabb életkori tartományokban, és e vonatkozásban nincs nemi eltérés. Az sem vitatható, hogy a károsodás már fiatalabb életkorban is elkezdődik és főként azok veszélyeztetettek, akiknél időben nem alkalmazzák a hatékony antihypertensív kezelést. A HT ez irányú károsító mechanizmusára több elméletet is kidolgoztak, jelezve, hogy az igazi magyarázat még várat magára; persze szinte bizonyos, hogy multifaktoriális folyamatok zajlanak. Indirekt bizonyítékot jelent a HT szerepére, ha a vérnyomás kontrollja, a céltartomány elérése lassítja vagy visszafordítja a mentális károsodást, a demencia kialakulását. E tekintetben azok a vizsgálati eredmények vannak többségben, amelyek azt igazolják, hogy főként a 60 év feletti életkorban a vérnyomás rendezése kedvező hatású. Itt is igaz, hogy akkor eredményesebb a távlati hatás, ha az antihypertensív kezelést időben elkezdik és érik el a célvérnyomást – az időfaktor tehát meghatározó fontosságú. Ugyanakkor kedvező, hogy a metaanalízisek szerint már a tenziócsökkentés ténye is jótékony hatású, még a céltartomány elérése előtt is. További kérdés, hogy az egyes antihypertensív gyógyszer-csoportok között van-e hatékonyságbéli különbség a szellemi funkciók megőrzésében? Nem könnyű a válasz. Kevés célzott vizsgálat áll rendelkezésre és inkább metaanalízisek eredményeire hagyatkozhatunk. Ezekből megállapítható, hogy az ARB-k és a dihidropiridin CCB-szerek

a kognitív funkció megőrzésében és a demencia kockázatának csökkentésében felülmúlják az ACEI-kat, a béta-blokkolókat és a diuretikumokat. További elemzések szerint az ARB-k közül a valzartán, míg a CCB-szerek közül az amlodipin rendelkezik a legmeggyőzőbb kedvező hatással életkorra és nemre való tekintet nélkül. A kérdéskör komplexitása mellett is tényként fogadhatjuk el, hogy a HT szignifikáns additív tényezője a szellemi hanyatlásnak, idejekorán megkezdett hatékony kezeléstől – amelyben lehetőség szerint helyet kell kapnia ARB-nek és CCB-nek – kedvező hatást remélhetünk a célszervi érintettség mérséklésén túl a kognitív képességek megőrzésében és a demencia kialakulásának megakadályozásában vagy lassításában is, hozzájárulva ezzel a mentális egészség megőrzéséhez.

Irodalom

1. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
2. Pohjasvaara T, Erkinjuntti T, Vataja R, Kaste M. Dementia three months after stroke: baseline frequency and effect of different definitions of dementia in the Helsinki stroke aging memory study (SAM) cohort. *Stroke* 1997;28:785-92. <https://doi.org/10.1161/01.STR.28.4.785>
3. Iacono D, et al. The Nun Study. Clinically silent AD, neuronal hypertrophy, and linguistic skills in early life. *Neurology* 2009;73(9):665-73. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181b01077>
4. https://www.who.int/health-topics/dementia#tab=tab_1 – The Global Dementia Observatory Reference Guide World Health Organization 2018. Version 1.1
5. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005;366:2112-7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67889-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67889-0)
6. <https://bit.ly/3DFCbVD>
7. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet* 2017;390:2673-734. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31363-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31363-6)
8. Ninomiya T, et al. Midlife and Late-Life Blood Pressure and Dementia in Japanese Elderly. The Hisayama Study. *Hypertension* 2011;58:22-8. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163055>
9. Hughes D, Judge C, Murphy R. Association of Blood Pressure Lowering with Incident Dementia or Cognitive Impairment. *JAMA* 2020;323(19):1934-44. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4249>
10. Köhler S, Baars MAE, Spauwen P, Schievink S et al. Temporal Evolution of Cognitive Changes in Incident Hypertension Prospective Cohort Study Across the Adult Age Span. *Hypertension* 2014;63:245-51. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02096>
11. Tzourio C. Hypertension, cognitive decline, and dementia: an epidemiological perspective. *Dialogues Clin Neurosci* 2007;9(1):61-70. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2007.9.1/ctzourio>
12. The PROGRESS Collaborative Group. 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(9):1069-75. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.9.1069>
13. Liao DP, Cooper L, et al. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control: the ARIC study. *Stroke* 1996;27:2262-70. <https://doi.org/10.1161/01.STR.27.12.2262>
14. Longstreth W, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people: the cardiovascular health study. *Stroke* 1996;27:1274-82. <https://doi.org/10.1161/01.STR.27.8.1274>
15. Faraco G, Iadecola C. Hypertension: a harbinger of stroke and dementia. *Hypertension* 2013; 62:810-17. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01063>
16. Dufouil C, Chalmers J, Coskun O, Besancon V, et al., for the PROGRESS MRI Substudy Investigators. 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. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.501163>
17. Kjeldsen SE, Narkiewicz K, et al. Intensive blood pressure lowering prevents mild cognitive impairment and possible dementia and slows development of white matter lesions in brain: the SPRINT memory and cognition IN decreased hypertension (SPRINT MIND) study. *Blood Press* 2018;27:247-8. <https://doi.org/10.1080/08037051.2018.1507621>

18. Mog M. Could Management of Blood Pressure Prevent Dementia in the elderly? *Clinical Hypertension* 2019;25-7. <https://doi.org/10.1186/s40885-019-0135-7>
19. Gottesman RF, Schneider AL, Albert M, Alonso A et al. Midlife hypertension and 20-year cognitive change: the atherosclerosis risk in communities neurocognitive study. *JAMA Neurol* 2014;71:1218-27. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.1646>
20. Launer LJ, et al. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia aging study. *JAMA* 1995;274:1846-51. <https://doi.org/10.1001/jama.1995.03530230032026>
21. Abell JG, Kivimaki M, Dugravot A, Tabak AG, et al. Association between systolic blood pressure and dementia in the Whitehall II cohort study: role of age, duration, and threshold used to define hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3119-25. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy288>
22. Elias MF, Wolf PA, et al. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham study. *Am J Epidemiol* 1993;138:353-64. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a116868>
23. Tzourio C, Dufouil C, Ducimetiere P, Alperovitch A. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. *Neurology* 1999;53:1948-52. <https://doi.org/10.1212/WNL.53.9.1948>
24. Peters R, Beckett N, 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. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70143-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70143-1)
25. Kékes E, Kiss I. Hypertonia és kognitív funkció. *Hypertonia és Nephrologia* 2016;20(4):149-53.
26. Dean PM, Feldman DM, et al. Clinical evaluation of the mini-mental state exam with culturally deaf senior citizens. *Arch Clin Neuropsychol* 2009;24(8):753-60. <https://doi.org/10.1093/arclin/acp077>
27. Kékes E, Kiss I. Vérnyomás variabilitás mérése és klinikai értéke. *Orv Hetil.* 2014;155(42):1661-72. <https://doi.org/10.1556/OH.2014.30019>
28. Behnam Sabayan B, et al. Association of visit-to-visit variability in blood pressure with cognitive function in old age: prospective cohort study. *BMJ* 2013;347:f4600. <https://doi.org/10.1136/bmj.f4600>
29. Mangialasche F, Solomon A, et al. Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. *Lancet Neurol* 2010;9(7):702-16. Erratum in: *Lancet Neurol* 2011;10(6):501. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70119-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70119-8)
30. Marpillat NL, Macquin-Maviera I, Tropeano A, Bachoud-Levi AC, et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens* 2013;31:1073-82. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283603f53>
31. Feldman L, Vinker S, et al. Amlodipine treatment of hypertension associates with a decreased dementia risk. *Clin Exp Hypertens* 2016;38(6):545-9. <https://doi.org/10.3109/10641963.2016.1174249>
32. Berridge MJ. Calcium hypothesis of Alzheimer's disease. *Pflugers Arch Eur J Physiol* 2010;459:441-9. <https://doi.org/10.1007/s00424-009-0736-1>
33. Small DH, Gasperini R, et al. The role of Abeta-induced calcium dysregulation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis* 2009;16:225-33. <https://doi.org/10.3233/JAD-2009-0951>
34. Harkany T, Ábrahám I, Kónya C, Nyakas C, et al. Mechanisms of beta-amyloid neurotoxicity: perspectives of pharmacotherapy. *Rev Neurosci* 2000;11:329-82. <https://doi.org/10.1515/REVNEURO.2000.11.4.329>
35. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, et al. Prevention of dementia randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998;352:1347-51. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)03086-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)03086-4)
36. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997;350:757-64. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)05381-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)05381-6)
37. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-4. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
38. Weir MR. Incidence of pedal edema formation with dihydropyridine calcium channel blockers: issues and practical significance. *J Clin Hypertens* 2003;5:330-35.
39. Fogari R. Ankle oedema and sympathetic activation. *Drugs* 2005;65(Suppl 2):21-7. <https://doi.org/10.2165/00003495-200565002-00004>
40. Sica DA. Pharmacotherapy review: calcium channel blockers. *J Clin Hypertens* 2006;8:53-6. <https://doi.org/10.1111/j.1524-6175.2005.04140.x>
41. Gustafsson D. Microvascular mechanisms involved in calcium antagonist edema formation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;10(Suppl1):S121-S131. <https://doi.org/10.1097/00005344-198710001-00023>
42. Salmasi AM, Belcaro G, Nicolaidis AN. Impaired venoarteriolar reflex as a possible cause for nifedipine-induced ankle oedema. *Int J Cardiol* 1991;30:303-7. [https://doi.org/10.1016/0167-5273\(91\)90007-C](https://doi.org/10.1016/0167-5273(91)90007-C)
43. Messerli FH. Vasodilatory edema: a common side effect of antihypertensive therapy. *Am J Hypertens* 2001;14:978-9. [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(01\)02178-1](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(01)02178-1)
44. Gustafsson D, Grande PO, Borgstrom P, Lindberg L. Effects of calcium antagonists on myogenic and neurogenic control of resistance and capacitance vessels in cat muscle. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988;12:413-22. <https://doi.org/10.1097/00005344-198810000-00006>
45. Chai SY, Fernando R, Peck G, Ye SY, Mendelsohn FA, Jenkins TA, Albiston AL. The angiotensin IV/AT4 receptor. *CMLS* 2004;61(21): 2728-37. <https://doi.org/10.1007/s00018-004-4246-1>
46. Guazzi MD, De Cesare N, Galli C, Salvioni A, et al. Calcium channel blockade with nifedipine and angiotensin converting enzyme inhibition with captopril in the therapy of patients with severe primary hypertension. *Circulation* 1984;80:279-84. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.70.2.279>
47. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, 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. <https://doi.org/10.1097/00004872-200305000-00011>
48. Fogari R, Zoppi A, Derosa G, Mugellini A, et al. Effect of valsartan addition to amlodipine on ankle oedema and subcutaneous tissue pressure in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2007;21(3):220-24. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1002140>
49. Yang WN, et al. The effects of valsartan on cognitive deficits induced by aluminum trichloride and d-galactose in mice. *Neur Res* 2014;36(7):651-8. <https://doi.org/10.1179/1743132813Y.0000000295>