

METABOLIZMUS

INTERDISCIPLINARY SCIENCE

1. 338 - 341
2. 342 - 343

XVIII. ÉVFOLYAM
5. SZÁM 2020.



ATEROSZKLERÓZIS HIFERTÓNIA KARDIOLÓGIA
DIABETOLÓGIA LIPIDOLÓGIA ELHÍZÁSTUDOMÁNY

AKTUALITÁSOK	311	A COVID-19 ÉS AZ AKUT STROKE KAPCSOLATA. EPIDEMIOLOGIA ÉS PATOFIZIOLÓGIA Böjti Péter Pál dr., Bereczki Dániel dr.
	315	INNOVATÍV MEGOLDÁSOK 1-ES TÍPUSÚ DIABÉTESZBEN
	317	LEGYEN A BETEGNEK KÖNNYEBB
	318	A METFORMIN HELYE A TERÁPIÁS PALETTÁN
	320	ELTÉRŐ NÉZŐPONTOK
	321	RÉGI ÉS ÚJ ADATOK A DIABÉTESZ KEZELÉSÉBEN
	323	HANGSÚLYELTOLÓDÁSOK
LIPIDOLOGIA	325	AKUT KORONÁRIASZINDRÓMÁVAL KEZELT BETEGEK LIPIDCSÖKKENTÉSE ÉS ANNAK TAPASZTALATAI RÉGIÓNKBAN Dani Győző dr., Baranyai Csaba dr., Vendrey Róbert dr., Jambrik Zoltán dr., Márk László dr.
KARDIOLÓGIA	332	GONDOLATOK AZ ATPCI-VIZSGÁLATRÓL, AVAGY A RIMETAZIDIN HELYE NAPJAINKBAN STABIL ANGINÁS BETEGEKNÉL Tomcsányi János dr.
HIPERTÓNIA	335	A HIPERTÓNIA KEZELÉSÉNEK HATÉKONY MÓDJA Járai Zoltán dr.
	338	A VÉRNYOMÁSCSÖKKENTÉSEN TÚL Ábrahám György dr.
	342	A RENALIS DENERVÁCIÓ AKTUALITÁSAI: ELIÖHET A FELTÁMADÁS? Légrády Péter dr., Fejes Imola dr., Ábrahám György dr.
METABOLIKUS SZINDRÓMA	344	METABOLIKUS MEGBETEGEDÉSEK KIALAKULÁSÁNAK KAPCSOLATA A FIATALKORI TESTTÖMEG-EMELKEDÉS DINAMIKÁJÁVAL Rurik Imre dr., Móczár Csaba dr., Jancsó Zoltán dr.
ELHÍZÁSTUDOMÁNY	352	A LIRAGLUTID A FOGYÓKÚRÁBAN Bedros J Róbert dr., Simonyi Gábor dr.
	357	ENDOKRIN VIZSGÁLATOK INDOKOLTSÁGA ELHÍZÁSBAN: AZ EURÓPAI ENDOKRIN TÁRSASÁG (ESE) SZAKMAI IRÁNYELVÉNEK ÁTTEKINTÉSE Ilyés István dr.
TÁPLÁLKOZÁSTUDOMÁNY	364	A COVID-19 TÁPLÁLKOZÁSI VONATKOZÁSAI. NARRATÍV ÁTTEKINTÉS Bíró György dr., Barna Mária dr.
INFEKTOLOGIA	369	FERTŐZÉSEK DIABÉTESZBEN, AJÁNLOTT VÉDŐOLTÁSOK Szabó Judit dr.
ESETISMERTETÉS	372	SGLT-2-GÁTLÓ TERÁPIA A KLINIKAI GYAKORLATBAN: ESETTANULMÁNY Kiss Éva dr.
REFERÁTUM	376	A MÓDOSÍTOTT FELSZABADULÁSÚ GLIKLAZID, ÉS A SZITAGLIPTIN HATÉKONYSÁGÁNAK ÖSSZEHASONLÍTÁSA
SZAKMAI BESZÁMOLÓK	379	LDL-KOLESZTERIN-CSÖKKENTÉS: ELŐTÉRBE A KOMBINÁLT KEZELÉS
	381	PAD: KORAI DIAGNÓZIS ÉS ÉLETMINŐSÉGET JAVÍTÓ KEZELÉS
	385	ABPM ELMÉLETBEN ÉS GYAKORLATBAN
TOVÁBBKÉPZÉS	390	AKKREDITÁLT TOVÁBBKÉPZŐ TANFOLYAM

KIADJA: New Promenade Kft.
 a Promenade Publishing Group tagja
 LAPIGAZGATÓ: Veress Pálma
 1037 Budapest, Montevideo utca 7.
 POSTACÍM: 1300 Budapest, Pf. 176
 TELEFON: (06-30) 327-4143
 E-MAIL: repcio@promenade.hu
 FELELŐS KIADÓ: New Promenade Kft.
 igazgatója

LAPMENEDZSER: Erdei Viktória
 TELEFON: (06-70) 386-8167
 E-MAIL: erdei.viktoria@promenade.hu
 SZERKESZTŐSÉGI TITKÁR: Czibula Tünde
 TÖRDELŐ: Angyal Mónika
 NYOMÁS: Pharma Press Nyomdaipari Kft.
 FELELŐS VEZETŐ: Fabók Dávid
 MEGJELENÉS: évente 5 alkalommal,
 példányszáma: 4000 db

ELŐFIZETÉSI DÍJ: 12 863 Ft/év
 TERJESZTÉS: a támogató tudományos
 társaságok tagjai címlista alapján, belgyógyá-
 szak, háziorvosok ingyenes regisztrációt követően
 postai úton megkapják. A szerkesztőség csak a
 számozott oldalak tartalmáért vállal felelősséget.
 ©2020 New Promenade Kft.
 Minden jog fenntartva. All rights reserved.
 HU-ISSN 1589-7311

ÁBRAHÁM GYÖRGY DR.

Szegedi Tudományegyetem, Belgyógyászati Klinika Nephrologia-Hypertonia Centrum, Szeged

A VÉRNYOMÁSCSÖKKENTÉSEN TÚL

Az amlodipin- és a valsartankezelés szerepe a kognitív funkciók és a demencia javításában

A MAGAS VÉRNYOMÁS MEGHATÁROZÓ FONTOSSÁGÚ, BEFOLYÁSOLHATÓ, KARDIOVASZKULÁRIS KOCKÁZATI TÉNYEZŐ. A SZÍV- ÉS ÉRRENDSZERI KOCKÁZAT A CÉLÉRTÉKRE KEZELT VÉRNYOMÁSSAL SZIGNIFIKÁNSAN CSÖKKENTHETŐ. UGYANAKKOR ISMERT, HOGY A VÉRNYOMÁS-EMELKEDÉS MÉRTÉKÉVEL ARÁNYOSAN NŐ A MENTÁLIS HANYATLÁS KOCKÁZATA ÉS GYAKORISÁGA. SEM AZ INDIVIDUUM, SEM A CSALÁD, SEM A TÁRSALOM SZÁMÁRA NEM KÖZÖMBÖS, HOGY A CÉLSZERVI VÉDELEMMEL NYERT ÉLETÉVEKET MILYEN ÉLETMINŐSÉGGEL, MILYEN SZELLEMI ÁLLAPOTBAN ÉLIK MEG A BETEGEK, MEGŐRIZVE PRODUKTIVITÁSUKAT. NAGY VIZSGÁLATOK METAANALÍZISEI BIZONYÍTJÁK, HOGY A TENZIÓ CSÖKKENTÉSE NEM JELENTI AUTOMATIKUSAN A KOGNITÍV FUNKCIÓK MEGŐRZÉSÉT, A DEMENCIA KOCKÁZATÁNAK ELKERÜLÉSÉT. AZ EGYES ANTIHIPERTENZÍVUM-CSOPORTOK HATÁSTANA KÖZÖTT E TEKINTETBEN IS KÜLÖNBBSÉGEK IGAZOLÓDTAK. AZ ANGIOTENZIN-II-RECEPTOR-BLOKKOLÓKNAK ÉS A DIHIDROPIRIDIN-TARTALMÚ KALCIUMANTAGONISTÁKNAK E VONATKOZÁSBAN PRIORITÁSUK VAN, ÉS KÖZÜLÜK IS A METAANALÍZISEK ÉS VIZSGÁLATOK A VALSARTAN ÉS AZ AMLODIPIN EGYEDI KEDVEZŐ TULAJDONSÁGAIT EMELIK KI. A SZERZŐ ÁTTEKINTÉST AD A MAGAS VÉRNYOMÁS ÉS A MENTÁLIS KÉPESSÉGEK KAPCSOLATÁRÓL, ÉS ÁTTEKINTI AZ IRODALMAT A VÉRNYOMÁSCSÖKKENTÉS HATÁSÁIRÓL, KÜLÖNÖS TEKINTETTEL AZ ANTIHIPERTENZÍVUMOKNAK A KOGNITÍV FUNKCIÓKRA ÉS A DEMENCIÁRA KIFEJTETT HATÁSÁIRA.

KULCSSZAVAK: MAGASVÉRNYOMÁS-BETEGSÉG, VÉRNYOMÁSCSÖKKENTÉS, KOGNITÍV FUNKCIÓ, DEMENCIA, VALSARTAN, AMLODIPIN

BEYOND LOWERING BLOOD PRESSURE – THE ROLE OF AMLODIPINE / VALSARTAN IN IMPROVING COGNITIVE FUNCTION, DEMENTIA. HIGH BLOOD PRESSURE IS A CRUCIAL IMPRESSIONABLE CARDIOVASCULAR RISK FACTOR. CARDIOVASCULAR RISK CAN BE SIGNIFICANTLY REDUCED WITH TARGET-TREATED BLOOD PRESSURE. AT THE SAME TIME, IT IS KNOWN THAT THE RISK AND FREQUENCY OF MENTAL DECLINE INCREASES IN PROPORTION TO THE INCREASE IN BLOOD PRESSURE. IT IS NOT INDIFFERENT TO THE INDIVIDUAL, THE FAMILY OR THE SOCIETY WHAT QUALITY OF LIFE AND MENTAL STATE THE PATIENTS EXPERIENCE WITH THE LIFE GAINED YEARS BY THE TARGET ORGAN PROTECTION WHILE PRESERVING THEIR PRODUCTIVITY. META-ANALYSES FROM LARGE STUDIES DEMONSTRATE THAT REDUCING TENSION DOES NOT AUTOMATICALLY MEAN PRESERVING COGNITIVE FUNCTION, AVOIDING THE RISK OF DEMENTIA. THERE WERE ALSO DIFFERENCES BETWEEN THE ANTIHYPERTENSIVE EFFECT GROUPS IN THIS RESPECT. ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOCKERS AND DIHYDROPYRIDIN CALCIUM ANTAGONISTS HAVE A PRIORITY IN THIS RESPECT, AND META-ANALYSES AND STUDIES HIGHLIGHT THE UNIQUE BENEFICIAL PROPERTIES OF VALSARTAN AND AMLODIPINE. THE AUTHOR GIVES AN OVERVIEW OF THE RELATIONSHIP BETWEEN HYPERTENSION AND MENTAL ABILITIES AND REVIEWS THE LITERATURE ON THE EFFECTS OF BLOOD PRESSURE LOWERING, IN PARTICULAR THE EFFECTS OF ANTIHYPERTENSIVES ON COGNITIVE FUNCTION AND DEMENTIA.

KEYWORDS: HYPERTENSION DISEASE, BLOOD PRESSURE REDUCTION, COGNITIV FUNCTION, DEMENTIA, VALSARTAN, AMLODIPIN

A magas vérnyomás (hipertónia, HT) a legfontosabb befolyásolható, kardiovaszkuláris (CV) kockázati tényezők egyike. Valamennyi vizsgálati szinten (pl. nagy esetszámú kontrollált, randomizált klinikai vizsgálatok, célzott kohorszfelmérések, populációs és biztosítói adatbázis-elemzések stb. szintjén) meggyőző adatok bizonyítják, hogy az a növekvő CV kockázat és történésszám, amely arányosan növekszik – mind a szisztolés, mind a diasztolés – vérnyomá-

sértékek emelkedésével, megállítható és megfordítható, ha eredményes vérnyomáscsökkentő kezelés történik. Az is beigazolódott, hogy bár a vérnyomáscsökkentés kedvező hatása elsődlegesen magának a csökkenésnek a tényéből származik, de messze nem közömbös, hogy milyen hatóanyaggal történik a betegek kezelése. Így azok a hatástani csoportok preferáltak, amelyek külön célszervvédő hatással is rendelkeznek a tenzió számszerű csökkentésén túlmenően az anyag-

csere-semlegesség, vagy inkább az azt javító képesség mellett.

Az antihipertenzív kezeléssel a vérnyomás hatékony csökkentése, a szív- és érrendszer védelme, a járulékos kedvező anyagcserehatások ma már alapkövetelménynek tekinthetők a terápia megtervezésekor.

Nem feledkezhetünk azonban meg célszervek védelme mellett az ezzel elérhető életminőség-javulásról és különösen mentális képességek megőrzéséről, hanyatlásuk ütemének,

valamint a demencia lehetséges lassításáról vagy éppen e folyamatok visszafordításáról. Jogos igény, mind az individuumban, mind az őt körülvevő családban, közösségben, szélesebb körben a társadalom részéről, hogy mentálisan olyan értékek őrződjenek meg, térjenek vissza, amelyek a további értékteremtés, a hasznos lét lehetőségét biztosítják a páciensnek.

A HIPERTENZIÓ ÉS A SZELLEMI KÉPESSÉGEK KAPCSOLATA

A továbbiakban vizsgáljuk meg közelebbről a HT és a kognitív képességek, a demencia kapcsolatát. Ismert, hogy az életkor emelkedésével a vérnyomás is növekszik. Idősebb korban a kognitív funkciók hanyatlása, a demens betegek ellátása növekvő terhet jelent mind az egészségügyi ellátórendszer, mind a társadalom számára. A kognitív képességek ilyen mértékű csökkenése esetén a betegek már önálló képességüket is elvesztik. Az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization, WHO) adatai alapján a demencia megháromszorozódott az utóbbi időben. Ennek pontos patomechanizmusa még nem tisztázott. Prevalenciája 65 éves korban 5-10%, míg 90 év felett már 30%-ra emelkedik. Becslések szerint 2050-re Európában várhatóan 16,2 millióra növekszik az esetszám (1).

Már az 1960-as években leírták a HT és a pszichomotorikus funkciók összefüggését. A magas vérnyomás a vaszkuláris kognitív hanyatlás fő oka, a legszélsőségesebb megjelenési formája a vaszkuláris demencia. *Ninomiya* és *munkatársai* egy prospektív tanulmányban kimutatták a magas vérnyomás és a vaszkuláris demencia kapcsolatát, ugyanakkor nem találtak összefüggést az Alzheimer-kórral (2). Az Alzheimer-kórra az agy atrófiája jellemző, amiloid plakkok rakódnak le az agy parenchymájában és az erekben. Korábban az idegsejtek betegségének tartották, ma már a keringési rendszer mint kóros tényező szerepe megkerülhetetlen (3). *Köhler* és *munkatársai* vizsgálatuk során újonnan kialakult magas vérnyomás során figyelték meg a kognitív hanyatlást már a HT egyéves fennállását követően is. Ez is bizonyítja,

hogy az antihipertenzív terápiát fontos időben megkezdeni (4). Főként a középkorúakban a nem hatékonyan kezelt HT-nak szerepe van a demencia későbbi kialakulásában. A nemek közötti különbség e vonatkozásban nem volt, illetve a folyamatot függetlennek találták más kardiovaszkuláris rizikófaktoroktól (5). A Honolulu-Asia Aging Studyban 3735 beteg utánkövetése alapján középkorúakban már 10 Hgmm-es vérnyomás-emelkedés mellett is kimutatható volt a szellemi képesség csökkenése (6). Az Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) kohorszvizsgálatában a középkorúakban (48-67 évesek) észlelt magas vérnyomás 20 évvel később okozta a kognitív funkciók csökkenését vagy akár a demenciát is (7). A háttérben vaszkuláris diszfunkciót valószínűsítettek. Az agyban jól koordinált és egymásra ható neurovaszkuláris egységet alkotnak a neuronok, az asztrociták és a mikroerek. Az életkor előrehaladtával ennek az egységnek a működése szenved károsodást. A krónikus HT miatt kialakuló cerebrovaszkuláris degeneráció (vaszkuláris remodelling, vaszkuláris hipertrofia, ateroszklerózis és a vérgyógát növekvő permeabilitása) is ebben az egységben okoz károsodást (8). A Framingham Heart Study egyik alvizsgálata 1702 beteg bevonásával, 12-14 éves utánkövetés alatt a kognitív funkció, a memória és a kiindulási vérnyomás kapcsolatát vizsgálta. Megállapították, hogy a kezdeti szisztolés és diasztolés vérnyomás fordított összefüggést mutat a kognitív funkciók mértékével (9). Az EVA-vizsgálatban 1373 idősebb (59-71 év közötti) páciensre vontak be. Négyéves utánkövetés során a céltartományba kezelt HT-betegeket és a normotenzív egészséges kontrollokat összevetve a szellemi funkciókban nem észleltek különbséget (10). Ugyanakkor idősebb korban nem mindig értek el sikereket a vérnyomás csökkentésével a mentális funkciók megőrzésében. A HYVET-COG-vizsgálat (Hypertension in Very Elderly Trial COGNitive function assessment) eredményei alapján idősebb korban a vérnyomás csökkentése nem csökkentette a demencia kialakulását. Ennek magyarázata lehet, hogy idősekben már kialakulhat az agyi autoreguláció diszfunkciója,

amely miatt alacsonyabb vérnyomásértékek mellett már csökken az agyi perfúzió. További ok lehet a baroreceptor szenzitivitásának csökkenése, amely miatt orthostaticus hipotenzió jelentkezik, amely szintén növeli a kognitív funkciók romlásának esélyét. Emellett felvetődhet kedvezőtlen – pl. szénhidrát-, lipid-, húgysav- – anyagcsere-változások kialakulása is, amely szintén fokozhatja a demencia kockázatát (11). Felmerült a fehérállományi léziók szerepe is a szellemi hanyatlás és a vérnyomás összefüggésében. Kimutatták, hogy a tartós magas vérnyomás növeli a leukoaraiosis rizikóját, amely a krónikus cerebrális iszkémia jele. Megállapították, hogy a magas vérnyomás mértéke egyenesen arányos volt a léziókkal; kialakulásában okként valószínűsítik az ateroszklerózist, és következményként a csökkent agyi keringést (12). A PROGRESS-vizsgálat támogató adatait szolgáltatott e vonatkozásban is. 36 hónapos utánkövetés során a kezelt HT mellett szignifikánsan csökkent az új fehérállományi léziók kialakulása. A PROGRESS-MRI-alvizsgálatba 192 páciensre vontak be, átlagéletkoruk 60 év volt. Az indukáló MRI-n 42%-ban nem, 26%-ban enyhe, 13%-ban közepes súlyos, míg 19%-ban súlyos fehérállományi léziót észleltek. 89 beteget aktívan kezeltek, míg 103-an placebót kaptak. A kontroll-MRI készítésének idején a kezelt ágón a szisztolés vérnyomás 11,2 Hgmm-rel, a diasztolés 4,3 Hgmm-rel csökkent. A kezelt csoportban 43%-kal csökkent az új fehérállományi lézió kialakulása a placebo-ághoz képest. További érdekesség volt, hogy az új fehérállományi léziók térfogata csupán egyötöde volt a placebo-csoporténak (13). Ezt támogatta a SPRINT- (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) és a SPRINT MIND- (Memory and Cognition in Decreased Hypertension) vizsgálat eredménye is, amelyek során az intenzív vérnyomáscsökkentés megelőzte a szellemi hanyatlást, és lassította a fehérállományi léziók kialakulását (14). Ismert, hogy a stroke-ot elszenvedett betegekben szignifikánsan gyakoribb a szellemi képességek hanyatlása. Három hónappal a stroke-ot követően végzett kognitív felmérések alapján az esetek 20-30%-ában alakult ki

demencia (15). A Nun-vizsgálatban írták le a neurodegeneratív léziók és a stroke kapcsolatát. 1991 és 1993 között 678, 1917 előtt született apát vontak be. Az elhunytak alcsoportjában 38 esetben végeztek boncolást, amelynek során megállapították, hogy már legalább egy lacunaris infarktus is megsokszorozza a demencia kockázatát (16).

AZ ANTIHIPERTENZÍV KEZELÉS HATÁSAI

Megállapíthatjuk, hogy a magas vérnyomás csökkentése szükséges, de nem elégséges feltétele a kognitív funkciók megőrzésének/javításának, illetve a demenciakockázat/-prevalencia csökkentésének. Tény, hogy a vérnyomás csökkentése nincs „automatikus” kedvező hatással e funkciókra. Természetesen igen komplex rendszerről és mechanizmusokról van szó, így itt is jelentős szerepe van a prevenciónak. A vérnyomás rendezése mellett a többi befolyásolható CV kockázati tényezőt (pl. diabetes mellitus, dyslipidaemia, elhízás, emelkedett húgysavszint stb.) is optimalizálni kell a kedvező hatások elérése érdekében. A demencia progressziójának lassítására több gyógyszer is rendelkezésünkre áll, mint például az acetilkolin-észteráz-inhibitorok, vagy az *N-metil-D-aszpartát*- (NMDA-) receptor-antagonisták. Számos ígéretes kutatási projekt van folyamatban, de az átütő siker még várat magára. A napi gyakorlat szempontjából fontos kérdés, hogy az antihipertenzívumok milyen hatással vannak a mentális képességek alakulására, hiszen a terápia remélhetőleg évtizedekig kíséri a beteget, így „van idő” az egyes szerek hatásbeli különbségének kialakulására és megítélésére. A legújabb metaanalízist ez év tavaszán publikálták Hughes és munkatársai. Tizenkettő, 1994 és 2019 között végzett, randomizált klinikai vizsgálatot vetettek össze, amelyekben rögzítették a demencia előfordulását is. Összesen 96 158 résztvevő adatait elemezték (58% férfi, 42% nő, átlagéletkor 69 év). Az elsődleges végpontnak a demenciát vagy kognitív károsodást; míg a másodlagosnak a kognitív hanyatlást és a kognitív tesztek átlagának változását tekintették.

Eredményeik alapján a vérnyomás csökkentése szignifikánsan kapcsolódik a kognitív hanyatlás csökkentéséhez (17). *Marpillat és munkatársai* szigorú beválasztási kritériumok alapján – nem lehetett korábbi cerebrovaszkuláris történet – 19 randomizált vizsgálat (RCT) (18 515 beteg) és 11 átfogó felmérés (831 674 beteg) adatait metaanalizálták a vérnyomáscsökkentő kezelésnek a kognitív funkciókra és a demenciára kifejtett hatásait illetően. Megállapították, hogy a vérnyomás csökkentése – függetlenül a hatástani csoporttól – szignifikánsan kedvező hatású volt az általános kognitív funkciókra (kivéve nyelvi feladatokat). A bármely okú demencia kockázata 9%-kal csökkent, ha a vizsgálati populációt egészében elemezték, ugyanakkor csak az RCT-eket tekintve a különbség nem volt szignifikáns. Az angiotenzin-II-receptor-blokkolóknak (ARB) volt a legkedvezőbb hatásuk a kognitív funkciókra, és ez meghaladta a béta-blokkolókat, a diuretikumokét és az ACEI-két (ebben a sorrendben) úgy, hogy a vérnyomáscsökkentő hatás lényegében azonos volt. Kimutatták, hogy a 60 éves korosztályban az amlodipin a demencia kockázatát 40%-kal csökkentette a kalciumantagonistát (CA) nem kapókéhoz képest (18). *Feldman és munkatársai* retrospektív kohorszvizsgálatban (a betegek életkora 40-75 év) 15 664 HT-s beteget – akiknek induláskor nem volt demenciájuk – 11 éven át követték. A kontrollcsoportot olyanok képezték, akiknek vérnyomását nem CA-val csökkentették. Az elemzéskor arra fókuszáltak, hogy van-e különbség – azonos mértékű vérnyomáscsökkentés mellett – a különböző osztályú CA-knak a kognitív funkciókra/demenciára kifejtett hatásában. Amlodipinnel 3884, nifedipinnel 2062, lercanidipinnel 609 beteget kezeltek, míg a kontrollt 9109 beteg képezte. A vizsgálat folyamán 765 (4,9%) betegben alakult ki demencia. Ennek kialakulásának kockázata az amlodipincsoportban 0,6 ($p < 0,001$), a nifedipincsoportban 0,89 (ns), míg a lercanidipint szedők között 0,9 (ns) volt. Az amlodipin kedvező hatása különösen a 60 év feletti betegekben volt kifejezett. Eredményeiket a demencia kalciumhipotézisével magyarázták.

Eszerint az öregedés során az idegsejtek kalciummegyensúlya károsodik. Alzheimer-kórban a béta-amiloid az extracelluláris kalciumsejtekbe történő beáramlását fokozza, így károsítva őket. A preszinaptikus neuronvégződésekben az N- és a P/Q-típusú feszültségfüggő kalciumcsatornákon keresztül glutamát áramlik ki, amely serkenti az L-típusú kalciumcsatornákon át a kalcium intracelluláris beáramlását. Ez posztzinaptikus kalciumtúlterhelést okoz, amely végül is az idegsejtek pusztulását okozza. Az L-típusú kalciumcsatorna-blokkolók közül egyedül az amlodipin blokkolja az N- és a P/Q-típusú csatornákat is, ezzel moderálva a glutamát felszabadulását. A vérnyomáscsökkenés nem függött össze jelentős mértékben a kognitív változásokkal (19). Tizenegy nagy vizsgálat metaanalízisében több mint 800 000 olyan beteg adatait elemezték, akiket 2,9-3,6 évig követték. Megállapították, hogy az antihipertenzív kezelés a demencia incidenciáját 9%-kal csökkentette. Az is bebizonyosodott, hogy a kognitív funkciók megőrzésében az ARB-k kedvezőbb hatást mutattak, mint a béta-blokkolók, az ACEI-k vagy a diuretikumok (20). Wang és munkatársai 2007-ben egérmodellben vizsgálták Alzheimer-kórra a különböző vérnyomáscsökkentők hatását. Ötvenöt gyógyszert elemezték, amelyek közül hat különböző farmakológiai csoportban észlelték a béta-amiloid-akkumulációt csökkentő hatást: propranolol, carvedilol, valsartan, losartan, nicardipin, amilorid és hidralazin. A leghatékonyabbnak a valsartan bizonyult. Elméletük szerint a béta-amiloid fehérje neuropatológiájával függ össze a hatás, nem pedig a vérnyomás csökkentésével. Azt találták, hogy a térbeli emlékezet zavarában inkább az oldékony, magas molekulású, extracelluláris, oligomertikus béta-amiloid játszik szerepet, szemben az Alzheimer-kórban leírt depozitumokkal. A valsartan e nagy molekulású béta-amiloidok akkumulációját szignifikánsan csökkentette. Kísérletükben a Tg2576-mutáns egerekben a valsartan megelőzte a béta-amiloidhoz kapcsolódó térbeli-memória-romlást (21). Szintén állatkísérletes modellben vizsgálva Yang és munkatársai igazolták, hogy a valsartan fejleszti a tanulási képességet és

a memóriát, emellett emeli az acetil-kolin-észteráz-aktivitást, és csökkenti az oxidatív stresszt. Az Alzheimer-kór kolinerg hipotézise szerint a bazális 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 (22). Albassi és munkatársai 2016-ban patkánymodellben igazolták a captopril és a valsartan neuroprotektív hatását. A renin-angiotenzin rendszer gátlása serkentette az agy antioxidáns védőrendszerét, és csökkentette az oxidatív stresszt (23). Fogari és munkatársai 2003-ban a valsartan és az enalapril hatását hasonlították össze. 144 enyhe vagy közepesen súlyos magas vérnyomásban szenvedő beteget vontak be 61-80 éves életkor között. A vizsgálat során a valsartan jelentősen javította a megjegyző és felidéző emlékezést; az enalapril ilyen hatással nem rendelkezett. Feltételezték, hogy az angiotenzin-II degradációs termékei magyarázhatják a kedvező hatást, így az angiotenzin-III és -IV (24). Mások is igazolták, hogy az angiotenzin-IV-nek a központi idegrendszerben széles

hatásspektruma van, és kedvezően befolyásolja a tanulást, valamint az emlékezőképességet (25).

ÖSSZEFOGLALÁS

Megállapíthatjuk, hogy a hipertenzió nemcsak a vasculatura érintettsége általi célszervi károsító hatása és szövdményei – pl. stroke – révén károsítja a kognitív funkciókat és potenciálja a demenciát, de minden bizonnyal direkt idegrendszeri hatásokat feltételezhetünk, elsődlegesen a RAS révén. Számos további elmélet létezik, jelezve, hogy az igazi magyarázat még vár magára. Az is tény, hogy minél kevésbé kontrollált a tenzió, annál kifejezettebb a károsodás mértéke, és különösen igaz ez az életkor emelkedésével. Ugyanakkor a károsodás már fiatalabb életkori tartományokban is elkezdődik. Másfelől komoly kérdés, hogy a vérnyomás kellő kontrollja, a céltartomány elérése lassítani tudja-e, vagy vissza tudja-e fordítani a szellemi hanyatlást, hiszen jogos elvárás, hogy a célszervi védelemmel megnyert életévek mentális jóllétben teljenek. A vérnyomáscsökkentés mentális funkcióra gyakorolt hatásait vizsgáló felmérések többsége azt igazolta, hogy főként a 60 év feletti életkori tartományban a tenzió ren-

dezése kedvező hatású. Ez különösen akkor igaz, ha a kezelést mihamarabb elkezdik, és érik el a célvérnyomást – az időfaktor tehát kulcsfontosságú. Ugyanakkor egyes tanulmányok szerint az antihipertenzív kezelés akkor is csökkenti a rizikót, ha nem tudják célértékre kezelni a beteget. A nagy vizsgálatok és azok metaanalízisei azt is bebizonyították, hogy az egyes antihipertenzív gyógyszercsoportok között szignifikáns különbség igazolható. Az ARB-k és a dihidropiridin CA-szerek a kognitív funkció megőrzésében és a demencia kockázatának csökkentésében felülmúlják az ACEI-eket, béta-blokkolókat és diuretikumokat. Részletesebben elemelve az adatokat, az ARB-k közül a valsartan, míg a CA-szerek közül az amlodipin emelkedik ki hatástani csoportjából; ezt több nagy metaanalízis is igazolta. Kedvező hatásai mind a középkorú, mind az idősebb életkori tartományokban érvényesülnek, ezzel megadva a hatékony vérnyomáscsökkentés, a célszervvédelem mellett a hosszú távú mentális jóllét esélyét is.

Köszönetnyilvánítás

A cikk megírásához nyújtott szakmai segítségéért külön köszönet illeti dr. Gajdán Nikolett belgyógyászt, kardiológus szakorvosjelöltet.

IRODALOM

1. https://www.who.int/health-topics/dementia#tab=tab_1 – The Global Dementia Observatory Reference Guide World Health Organization 2018. Version 1.1.
2. Ninomiya T, Ohara T, Hirakawa Y, et al. Midlife and Late-Life Blood Pressure and Dementia in Japanese Elderly: The Hisayama Study. *Hypertension* 2011; 58: 22–28.
3. Iadecola C, Yaffe K, Biller J, et al. Impact of Hypertension on Cognitive Function: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* 2016; 68(6): e67–e94.
4. Köhler S, Baars MAE, Spauwen P, et al. Temporal Evolution of Cognitive Changes in Incident Hypertension Prospective Cohort Study Across the Adult Age Span. *Hypertension* 2014; 63: 245–251.
5. Mog M. Could Management of Blood Pressure Prevent Dementia in the Elderly? *Clinical Hypertension* 2019; 25: 27.
6. Lauer U, Masaki K, Petavitch H, et al. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia aging study. *JAMA* 1995; 274: 1846–1851.
7. Gottesman RF, Schneider AL, Albert M, et al. Midlife hypertension and 20-year cognitive change: the atherosclerosis risk in communities neurocognitive study. *JAMA Neurol* 2014; 71: 1218–27.
8. Faraco G, Iadecola C. Hypertension: a harbinger of stroke and dementia. *Hypertension* 2013; 62: 810–817.
9. Elias MF, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham study. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 353–364.
10. Izouria C, Dufail C, Durcimetiere P, Alparovitch A. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. *Neurology* 1999; 53: 1948–1952.
11. Peters R, Beckett N, Forette F, et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the hypertension in the very elderly trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a doubleblind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 683–689.
12. de Leeuw FE, deGroot JC, Oudkerk M, et al. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain* 2002; 125: 765–772.
13. Dufail C, Chalmers J, Oguzhan Coskun O. 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: 164–1650.
14. Kjeldsen SE, Narkiewicz K, Burnier M, 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: 247–248.
15. Pohjasvaara T, Erkinjuntti T, Vataja R, et al. 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: 785–792.
16. Iacono D, Markesbery WR, Gross M, et al. The Nun Study. Clinically silent AD, neuronal hypertrophy, and linguistic skills in early life. *Neurology* 2009; 73(9): 665–673.

A további irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a www.metabolizmus.hu weboldalon.