

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

A magas vérnyomás paradoxonja igen idős korban

SZÉKÁCS Béla^{1, 2}, BÉKÉSI Gábor³, KISS István^{1, 2, 4}

ÖSSZEFOGLALÁS A cikk a magas vérnyomásban szenvedő idős betegek orvosi véleményezésében, az antihipertenzív terápiás döntések (indikáció, támadáspont, célérték) kialakításában a „fiatalabb” korosztályokhoz képest még alaposabb orvosi mérlegelésre, a terápiás válaszok még gondosabb követésére figyelmeztet a sejt-, szerv- és össz-szervezeti szintű öregedés, a kapcsolódó regulációs zavarok, szubklinikai vagy már klinikailag manifesztálódott idült, progresszív kórfolyamatok, és a mindezekből integrálódó geriátriai szindrómák sokfajta terápiás csapdát tartogató kihívásai miatt. A vérnyomáscsökkentés egyrészt a 65 évesnél idősebbek esetében is alapvető védelmet jelent a cardiovascularis történések kivédésében, de akár az életet is megrövidítő beavatkozást jelenthet, ha az olyan betegnél történik, aki a nagy és közepereinek nagyfokú rugalmasságvesztésén és következményesen kóros szintre emelkedett vérnyomásán túlmenően több előrehaladott társbetegségben, sőt már egy-két vagy akár több, összetett patológiai hátterű geriátriai szindrómában is szenved. Ezek a terápiás dilemmák igazán markánsan inkább a 80 évesnél idősebb korosztályban jelennek meg. Ez az a korosztály, amelyben a HYVET vizsgálat antihipertenzív terápiás aktivitásra serkentő, meggyőző eredményeit mindig a szelekció nélküli, a vérnyomás és a mortalitás viszonyát a teljes idős népességben hosszabban követő tanulmányok e tekintetben nagyfokú óvatosságra, potenciális magas vérnyomás/mortalitás paradoxonra intő üzeneteivel egybevetve kell aktuális betegeink esetében orvosi terápiás döntéseinket kialakítani és hatásait követni.

Kulcsszavak: időskori hipertónia, vérnyomáscsökkentés, gyógyszeres kezelés kezdése, vérnyomáscélértékek, cardiovascularis célszervi védelem, társbetegségek, geriátriai szindrómák, időskori epidemiológiai vérnyomástanulmányok, magas vérnyomás/mortalitás paradoxon

Blood pressure paradoxon in very elderly patients

Székács B, MD, MSc; Békési G, MD; Kiss I, MD, PhD

SUMMARY The paper is warning for the necessity of very complex consideration before taking antihypertensive therapeutic decisions (indication, point or points of action, blood pressure target levels, dynamics of BP reduction, etc) for elderly hypertensive patients. Blood pressure reduction can mean efficient protection against cardiovascular events also among the elderly hypertensives. However in those old and very old hypertensive patients who have not only severe stiffness of their large vessels but suffer in advanced co-morbidities and integrated pathologic geriatric syndromes, the blood pressure reduction can result in sometimes even life threatening general deterioration.

Antihypertensive therapeutic dilemmas of elderly caregivers appear mainly in relation to old hypertensive patients of age over 80 years. For this „very old” age period the HYVET study gave us evidence based conclusions about the cardiovascular protective usefulness of combined antihypertensive treatment resulting in BP reduction to 150 Hgmm systolic BP target levels. However a non-negligable rate of selection of the included patients in HYVET study can weaken the generalizability of the HYVET findings in this age period and the extensibility of its antihypertensive therapeutic conclusions for the entire „very old” population because this population has also a high proportion of patients with chronic progressive illnesses and general decline. Thus the elderly hypertensives’ caregiver must always carefully and critically balance between the messages of the HYVET and the nonselective observational follow up studies among elderlies showing frequently the so-called epidemiologic blood pressure/mortality paradoxon. The paper is also trying to find potential pathomechanical interpretations and point of actions for the epidemiologic blood pressure/mortality paradoxon found in the very old population.

Keywords: elderly, hypertension, BP reduction, end-organ protection, treatment initiation, target values, associated diseases, geriatric syndromes, nonselected epidemiological studies, BP/mortality paradoxon

¹ Geriátriai Tanszéki Csoport, Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

² Szent Imre Oktató Kórház, Aktív Geriátriai Osztály, Budapest

³ Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

⁴ Dél-budai Nephrologiai Központ (Szent Imre Oktató Kórház, Nephrologia-Hypertonia Profil és B. Braun Avitum 1. Sz. Dialízisközpont), Budapest

Levelezési cím:

Prof. dr. Székács Béla,
Szent Imre Oktató Kórház,
Aktív Geriátriai Osztály;
1115 Budapest, Tétényi út 12–16.
E-mail: bela@szekacs.eu

Az időskorúak 20%-hoz közelítő aránynövekedése a hazai népességben egyértelmű változás az utolsó évtizedekben (1–3). Ugyanez a növekedési tendencia igaz az igen idős szubpopuláció, a 80 évesnél idősebbek statisztikai számarányaira is. Magyarországon 2008-ban 372 ezer 80 évesnél idősebb lakost tartottak nyilván, ez a szám most 400 ezer felé közeledik (1. ábra).

Az is jól ismert és adekvátan először a Framingham tanulmányban igazolt tény, hogy az életkor növekedésével a vérnyomás, elsősorban a szisztolés vérnyomás fokozatosan növekszik, amihez többnyire változatlan, majd csökkenő diasztolés értékek társulnak (4). Ennek a tendenciának az eredménye az is, hogy a kórosan magas vérnyomásszint gyakorisága is markánsan növekszik az öregedő népességcsoportban (5), ami az Amerikai Egyesült Államok epidemiológiai adatai szerint 75 év felett már 70% körüli, vagy azt meghaladó arányt jelent (2. ábra).

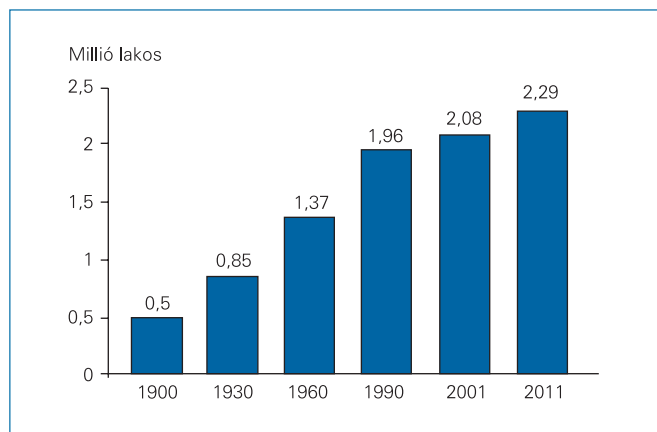
Az időskori magas vérnyomást szisztolésvérnyomás-emelkedési dominancia vagy kizárólagosság jellemzi, az utóbbi esetben inkább csökkenő diasztolés vérnyomásértékekkel. Az utóbbi, vagyis a nagy pulzusnyomásértékeket képviselő izolált szisztolés hipertonia gyakorisága ugyancsak életkorfüggően növekszik (6) az öregedés során (3. ábra).

A fiatal és középkorú népességben a hipertonia meghatározó jelentőségű cardiovascularis kockázata populációs szinten is többszörösen és adekvátan igazolt volt. Nem látszott kielégítően megalapozottnak azonban az időskorúak és még inkább az igen idősek magas vérnyomására is egyszerűen rávetíteni ezt a CV kockázatot, mivel e kérdéssel és általában a vérnyomás/mortalitás összefüggéssel kapcsolatban az idősek körében jelentős mértékben elmentendő tapasztalatok is születettek. A következtetésekben óvatosságra intett az is, hogy az öregedő szervezetben kialakuló vagy tovább emelkedő hipertonia patomechanizmusa fontos eltéréseket is mutat a fiatalabb korosztályokban fellépő kórosan magas vérnyomáshoz képest.

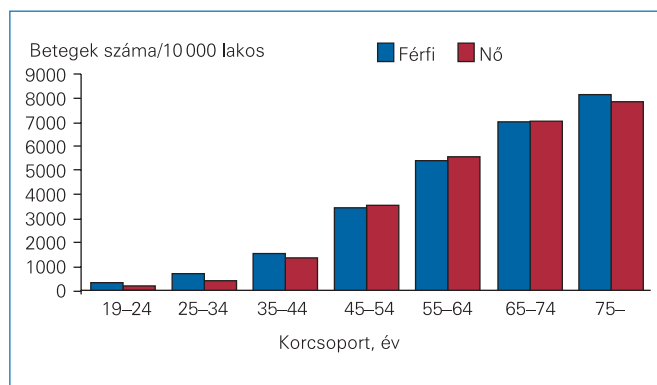
Az elmúlt évszázad utolsó évtizedeire az már nyilvánvalóvá vált a Framingham Study és más nagyobb vizsgálatok eredményeiből, hogy általában az idős hipertóniásokra is igaz: a kórosan magas vérnyomásértékekkel arányosan, de kevésbé meredeken megnövekszik a cardiovascularis események, elsősorban a stroke-mortalitás kockázata (4). Erre az összefüggésre jóval szegényesebbek és részben ellentmondóak is a 85, 90 év feletti korosztályban nyert ilyen irányú adatok.

Idősek cardiovascularis kockázatának alakulása a hipertóniás vérnyomásértékek csökkentésekor

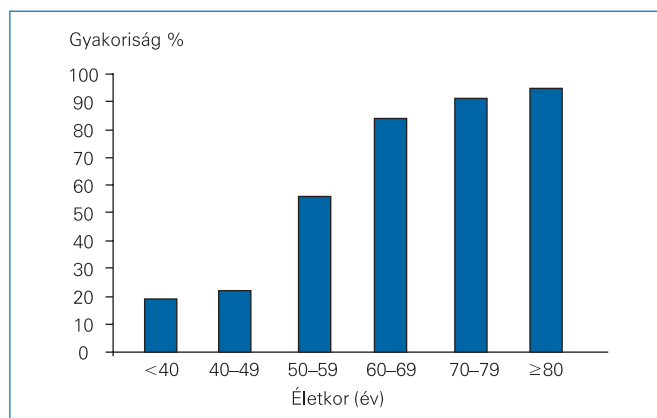
Már a múlt század 90-es éveiben történt terápiás tanulmányok eredményei alátámasztották, hogy a kórosan magas vérnyomás csökkentése a 60–65 évesnél idősebb korosztályban is mérsékli a cardiovascularis célszervi történések kockázatát és a cardiovascularis mortalitást. E kérdéskör és a vérnyomáscsökkentés cardiovascularis kockázatot



1. ábra. A 60 évesnél idősebbek száma Magyarországon a KSH adatai alapján. Az 1–3. irodalom adatai alapján számítva és feldolgozva



2. ábra. A magas vérnyomás gyakorisága az életkor előrehaladásával Magyarországon (2009). A „Morbiditási adattár, 2009” adatai alapján (5)



3. ábra. Az izolált szisztolés hipertonia növekvő gyakorisága az életkorral összefüggésben. Aronow és munkatársai adatai alapján (6)

mérsékli használnak nagy statisztikai erejű, elegáns összefoglalását jelentette 2000-ben *Staessen* és munkatársai közleménye (7), amelyben közel 16 ezer, izolált szisztolés hipertóniában szenvedő, 65 évesnél idősebb beteg átlagosan 3,8 éven át történt antihipertenzív kezelési eredményeiről beszámoló több tanulmány metaanalízisét végezték el (4. ábra).

A vérnyomáscsökkentő kezelés a fatális és nem fatális stroke (–30%) és szívbetegség (–23%), az összes CV törté-

nés gyakoriságát csökkentette, sőt az összhalálozást (–13%) is szignifikánsan redukálta.

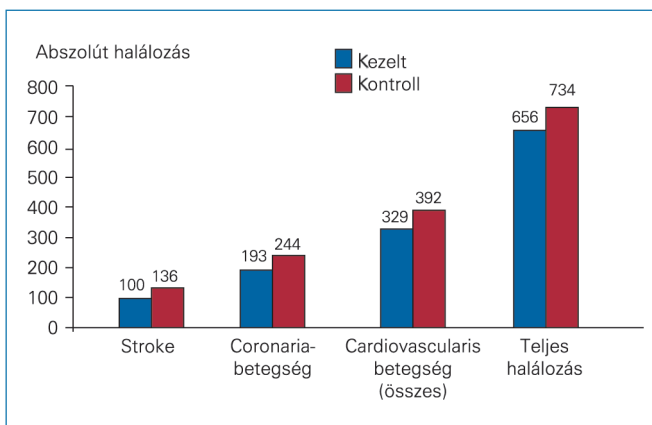
Jóval nagyobb gondot jelentett viszont a 80 év és a 90 év feletti korosztályban annak megállapítása, hogy milyen magas vérnyomásszint az, ami már bizonyíthatóan növeli a cardiovascularis szövődményeket, a cardiovascularis történéseket és az ezekből fakadó mortalitást, és milyen mértékű vérnyomáscsökkentés mérsékli ezeket megfelelő statisztikai bizonyító erővel. A placebokontrollos, véletlen besorolásos vizsgálatok hiánya mellett az ilyen vizsgálatoknál óhatatlanul alkalmazott szelekció is ugrásszerűen megnövekedett problémákat jelentett ebben a korosztályban, hiszen 80 év felett már rendkívül szélesre nyílik a biológiai olló és egyáltalán nem mindegy, hogy hány és milyen progressziós fokú idült társbetegséggel rendelkező igen idős korút hasonlítunk össze hány és milyen progressziós fokú idült társbetegséggel rendelkező igen idős korú beteggel.

Mindezeken túlmenően a nagyobb vizsgálatok megtervezését, értékelhetőségét tovább bizonytalanították a háttérben már érvényesülő, de betegsütneteket még nem kiváltó egyéb larvált, vizsgálati rendszereinkkel nem is mindig detektálható kórfolyamatok, patológiás kockázati tényezők és nagymérvű, ebben az életkorban standardizálási célzattal már nehezen csökkenthető interindividuais életmódbeli eltérések. Nyolcvanévesnél idősebb, magas vérnyomásban szenvedő betegek esetében adott mérvű és más szempontokból is standardizált feltételrendszerű vérnyomáscsökkentések terápiás cardiovascularis hasznáról vagy esetleg negatív következményeiről több évtizeden át nem történtek bizonyítékokon alapuló és ugyanakkor megfelelő statisztikai erejű vizsgálatok. Gyakorlati tapasztalatokból, és főleg obszervációs tanulmányokból levont következtetések alapján a vezérely az volt, hogy igen idős személy esetében igen kétséges a kezelés haszna, és legfeljebb 180 Hgmm feletti vérnyomásnál érdemes óvatos vérnyomáscsökkentéssel próbálkozni.

A 80 évesnél idősebb hipertóniásoknál a vérnyomáscsökkentő kezelés (ACEI-DIU) hasznára a bizonyítékalapú, tehát placebokontrollos, véletlen besorolásos, kellő statisztikai erővel rendelkező HYVET vizsgálat szolgáltatott először pozitív bizonyítékokat (8).

Mindezek az eredmények azután megnyitották az utat az európai és az amerikai hipertóniatársaságok és más tudományos orvosszervezetek előtt, hogy levonják a megfelelő következtetéseket, amelyekből az egyik legfontosabb az volt, hogy antihipertenzív kezelés során az időskorban is maga a vérnyomás csökkenése, az eredetinel alacsonyabb vérnyomásszint áll a cardiovascularis patológiás történések kockázata csökkenésének a tengelyében. Az ugyan bizonytalanságot okozott, hogy időskorban mit tekintünk kórosan magas, már kezelést is indokoló vérnyomásszintnek, hiszen csak 160 Hgmm, vagy ennél magasabb vérnyomásszintekre álltak rendelkezésre antihipertenzív kezeléssel elért kockázatsökkentési eredmények bizonyítékokon alapuló vizsgálatokból (1. táblázat), de ezt a bizonytalanságot „logikai gondolatmenettel” hidalták át (9–13).

Így az Európai Hypertonia Társaság (ESH) ajánlása (14) deklarálta, hogy



4. ábra. Az antihipertenzív és a placebokezelés hatása a halálos kimenetel kockázatának csökkenésére izolált szisztolés hipertóniás, idős betegek esetében (metaanalízis). Staessen és munkatársai adatai alapján (7)

– „idősek kezelésére vonatkozóan a fontos eredményeket biztosító nagy tanulmányok csak a legalább 160 Hgmm szisztolés vérnyomású betegeket célozták meg;

– nem áll rendelkezésre jelenleg ugyan ennél alacsonyabb vérnyomással belépők kezeléséről bizonyíték,

– de a józan ész alapján tett megfontolások azt sugallják, hogy akkor is érdemes megkezdeni az antihipertenzív kezelést, ha a szisztolés vérnyomás csak 140 Hgmm feletti,

– feltéve, hogy a kezelés különös figyelemmel történik a mellékhatások irányában, amelyek időseknél várhatóan jóval gyakoribbak”.

Elérendő vérnyomásszintnek a 2009. évi ESH-ajánlásban – a fentiekhez logikusan kapcsolódva – a 140/90 Hgmm vérnyomásértéket jelölték ki.

Mindezekhez kapcsolódva az ESH sok belső vitával kiérlelt végül 2009-ben nagyfokú óvatossággal kimondta azt is (15, 16), hogy az igen idős hipertóniások esetében is a célszervi történések fékezését jelenti a magas vérnyomás terápiás csökkentése. A kezelés haszna igen idős korban a jelenleg elérhető eredmények alapján a 160 Hgmm vagy azt meghaladó szisztolés vérnyomás csökkentésére vonatkoztatható csak. Az ESH-ajánlásban az elérendő célérték pedig 150 Hgmm alatti szisztolés vérnyomásérték lett. Az ESH és sok európai, így a hazai módszertani ajánlások is többnyire már ekkor is kiemelik, hogy a kezelés indikációjának és mértékének ebben a korosztályban a fiatalabbakhoz képest még gondosabb egyéni mérlegelésen kell alapulnia (az általános állapot, a rendszerint számos társbetegség okozta speciális kihívások, a kezelésre adott válaszok igen gondos monitorozása).

Az antihipertenzív kezelés számszerűsített indikációját és az elérendő célvérnyomást megfogalmazó ESH-ajánlás elmélyültebb mérlegelés nélküli végrehajtása ellen igen sok vizsgálati eredmény figyelmeztet bennünket. Manapság a csökkentendő vérnyomásszintre és az elérendő vérnyomásra vonatkozó ajánlást számszerűen és automatikusan végrehajtani inkább csak az „egészséges”, vagyis csupán még iniciális fázisban lévő, egy-két cardiovascularis vagy más enyhe társbetegségben szenvedő, vagy azok

1. táblázat. Az időskori hipertóniában a gyógyszeres vérnyomáscsökkentő kezelés kockázatmérséklő hatását igazoló vizsgálatok eredményei

Vizsgálat	Életkor (év)	Beválasztás kritériuma (vérnyomás, Hgmm)	Célvérnyomás (Hgmm)	Vérnyomásváltozás (Hgmm)
SHEP	≥60	160–219/<90	<160, ↓20	–12/–4
STOP alcsoportja	70–84	≥180/90 vagy diasztolés >105	<160/<95	–19 szisztolés
SYST-EUR	70–84	160–219/<95	szisztolés <150	–10/–5
SCOPE	70–89	160–179/90–99	<160/90	–4,7/–2,6
LIFE/ISH	55–80	160–200/<90	≤140/90	–16,7/–9,0
HYVET	≥80	>160/<110	<150/<80	–15/–6,1

HYVET: Hypertension in the Very Elderly Trial (8)

LIFE/ISH: Losartan Intervention For Endpoint / Isolated Systolic Hypertension subgroup (13)

SCOPE: Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (9)

SHEP: Systolic Hypertension in the Elderly Program (10)

STOP: Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (11)

SYST-EUR: Systolic Hypertension in Europe Trial (12)

2. táblázat. Nyolcvanöt évesek és idősebbek ötéves túlélése a kiindulási szisztolés és diasztolés vérnyomás függvényében

Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	Az ötéves túlélők százaléka (%)		Diasztolés vérnyomás (Hgmm)	Az ötéves túlélők százaléka (%)	
	Leiden	Tampere		Leiden	Tampere
90–120	15	5	50–59	12	(*)
>102–140	25	14	60–69	26	8
>140–160	39	29	70–79	31	19
>160–180	36	40	80–89	34	31
>180–200	31	39	90–99	35	39
>200	41	44	100–109	(**)	35
			>110	41	46

* A Tampere vizsgálatban (n=561) a diasztolés vérnyomás legalsó fokozata 70 volt (17).

** A Leiden tanulmányban a diasztolés vérnyomás legmagasabb értéktartománya 100 volt (18).

nélküli, igen idős hipertóniások körében lehetséges és szabad.

Több, viszonylag nagy esetszámú vizsgálat eredménye is arra hívta fel a figyelmet, hogy progrediáló cardiovascularis vagy más, rendszerint többféle társbetegségben szenvedő, 80, 90 évesnél idősebb betegeknél eltűnik a magasabb vérnyomásszint/fokozott mortalitási kockázatnak a középkorúaknál és a fiatalabb időséknél még világosabb epidemiológiai összefüggése. Sőt, adott feltételek esetén akár paradox módon is érvényesülhet ez az összefüggés. Ezekből a tanulmányokból a következő fejezetben mutatjuk be azokat, amelyekre alapozva megjelent az igen idősök vérnyomás-emelkedésének fordított epidemiológiai elmélete, a kockázati következtetés fordított volta.

Igen idős korosztályban a magas vérnyomás/nagyobb cardiovascularis kockázat összefüggés eltűnésére vagy megfordulására utaló vizsgálati eredmények

A finn Tampere és a holland Leiden vizsgálatban (17, 18) öt évig követték az adott helyeken a 85 éves, vagy ennél idősebb korosztály 83%-át (T: n=561), illetve 94%-át (L: n=833). A 2. táblázatban pontosított végeredmények mindkét tanulmányban arra utaltak, hogy a magasabb, sőt még az igen magas vérnyomástartományba tartozó idősök

3. táblázat. Vérnyomáscsökkentő kezelést kapott, idős betegek szív- és érrendszeri történésének és halálzásának relatív kockázata

Esemény, vizsgálati végpont	Relatív kockázat (RR) és 95%-os megbízhatósági tartománya (CI)	
	Vizsgálati egyének 80 év felett*	Vizsgálati egyének 60 év felett**
Stroke	0,64 (CI 0,40–0,89)	0,70 (CI 0,59–0,82)
Koszorúér-történés	0,85 (CI 0,48–1,32)	0,77 (CI 0,66–0,90)
Cardiovascularis halálzás	1,11 (CI 0,87–1,41)	0,82 (CI 0,71–0,96)
Összes halálzás	1,14 (CI 1,00–1,31)	0,87 (CI 0,68–0,98)

A két metaanalízis ugyanattól a vizsgálócsoporttól származik, hasonló elemző módszerrel végrehajtva. Az az 1566 vizsgált, aki szerepelt a ≥ 80 év csoport elemzésében, ugyancsak szerepelt a ≥ 60 év csoport analízisében (22).

* Az adatok Gueyffier és munkatársai közleményéből (23) származnak.

** Az adatok Staessen és munkatársai közleményéből (7) származnak.

közül többen maradtak élve öt év elteltével, mint az alacsony vérnyomásúak közül.

Ezt az összefüggést tovább erősítette a Leiden 85 plus tanulmány eredménye, mivel tisztázta, hogy az összefüggés akkor is fennáll, ha a vizsgálatból eleve kizárták a kiinduláskor már bal kamrai elégtelenséget mutató idős személyeket (19).

Hasonló tendenciát talált a vérnyomásszint/mortalitás vizsgálatában a Helsinkii Aging tanulmány, amelyben a 80 évesek körében egy 174 fős mintát és a 85 évesek esetében egy 146 fős mintát követtek, ugyancsak öt éven át. Minden 10 Hgmm szisztolés vérnyomás-emelkedésre 8% mortalitáscsökkenést, minden 10% diasztolés vérnyomás-emelkedésre 8% mortalitáscsökkenést tapasztaltak (20). Az előzőekben már idézett nagy elemszámú Framingham vizsgálatban ugyan mind a fiatalabb korosztályokban, mind az időseknél pozitív korrelációt találtak a vérnyomás és a mortalitás között, de az időseknél a regressziós egyenes meredeksége csökkent. Amennyiben viszont az idős korosztályt 65–74 és 74–84 éves alcsoportokra bontották, az utóbbi alcsoportban már nem volt igazolható szignifikáns korreláció a vérnyomás és a halálzás között (21).

Részben hasonló, életkorfüggő eltérésekre hívja fel a figyelmet a cardiovascularis és az összhálzás viszonylatában Goodwin (22), amikor a „fiatalabb” idősök és a 80 évesnél idősebbek körében folytatott vérnyomáscsökkentő kezelésnek a mortalitásra gyakorolt hatásait vetette össze. Ezt lehetővé tette az, hogy a 3. táblázatban bemutatott összehasonlítás két forrása ugyan két közlemény (7, 23), de lényegében ugyanaz a munkacsoport, ugyanolyan módszerrel végezte mindkét metaanalízist.

Lena Molander és munkatársai a 85–95 éves korosztályban azt találták (24), hogy a vizsgálatba belépéskor mért alacsonyabb szisztolés vérnyomás a négyéves követés során nagyobb mortalitással társult (5. ábra). Bizonytalanságot jelenthet a következtetésekben a 120 Hgmm, vagy alacsonyabb szisztolés vérnyomású egyéneknél megfigyelt magasabb arányú szívelégtelenség, depresszió, demencia és a vérnyomáscsökkentő kezelésben a diuretikumok nagyobb gyakorisága. További elemzést igényel majd a marker/ok/következmény viszonyok és arányok adekvát meg-

ítélése a vérnyomás/mortalitás összefüggés statisztikai végeredményeiben.

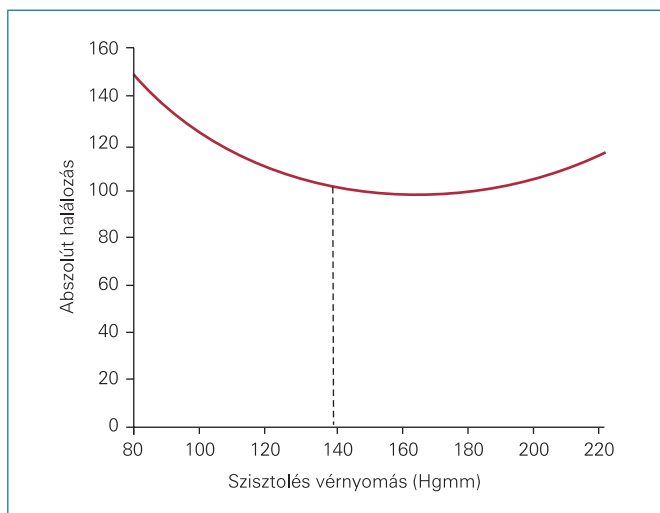
Megjegyzendő a szisztolés vérnyomás/mortalitás U alakú összefüggésgörbén túlmenően, hogy a 120 Hgmm alatti szisztolés vérnyomás nagyobb négyéves mortalitási kockázatot jelentett, mint a 160 Hgmm feletti szisztolés vérnyomás.

Sajnos, a vizsgálat során nem történtek további vérnyomásmérések, így a belépéskor talált értékek nem voltak értékelhetők a mortalitást befolyásoló vérnyomás-módosulás folyamatoként, annak pillanatnyi keresztmetszeteként.

A Staessen-munkacsoport (25) az igen idősök antihipertenzív kezeléséről beszámoló több nagy tanulmányok a 80 évesnél idősebb korosztályra vonatkozó adatait felhasználva metaanalízist végzett (még a HYVET eredményeit is bevonva) és többek által kritizált nem teljesen kielégítő statisztikai erővel ugyan, de azt találta, hogy minél nagyobb vérnyomáscsökkenést értek el minél agresszívabb antihipertenzív kezeléssel, annál nagyobb volt a halálzás kockázata. Igen idősök esetében még gyakoribb kihívássá válik, amikor az antihipertenzív szerrel úgy-ahogy elfogadhatóan beállított vérnyomású beteg antipszichotikus vagy antidepresszív szerek adására is szorul állapotváltozás miatt, és ilyenkor kritikus mérvű orthostaticus vérnyomásesés is kialakulhat (26).

A már idézett Leiden 85 plus tanulmányban (19) 90 éves életkornak megfelelő általános állapotú, de cardialisan nem dekompenzált 267 egyént vizsgáltak a belépő vérnyomásérték és a túlélés összefüggését keresve legalább öt éves, maximum 7,2 év követés során. A belépéskor 150 Hgmm-nél alacsonyabb vérnyomásúak esetében jelentősen, 1,7-szer nagyobb volt a mortalitási kockázat, mint a 150 Hgmm-nél magasabb szisztolés vérnyomásúaknál. Megjegyzendő, hogy a 7,2 éves maximális követési periódus végén már igen nagy, 79% volt a halálzás.

Az ugyancsak pár hónapja közölt Jeruzsálem tanulmány (27) vizsgálói azt találták, hogy a 85 évesnél idősebb résztvevők körében a nem kezelt hipertóniások halálzásai kockázata nem tért el szignifikánsan a kezeltkéhez vagy az eleve normotóniásokhoz képest, sőt, az egyes befolyásoló faktorok szerinti korrekció előtt a kontrollált hipertóniásoknál volt a legrosszabb a mortalitási arány.



5. ábra. Nyolcvanévesek és idősebbek körében az alacsony szisztolés vérnyomásérték nagyobb halálozási kockázatot jelent. Molander és munkatársai eredményei alapján (24)

Az összhalálozás és a vérnyomásszint egyes „paradox” eredményeit részben magyarázhatja az is, hogy *Nelsson* és munkatársai (28) és más szerzők is az alacsonyabb vérnyomású igen idősök körében szignifikánsan gyakoribbnak találták a kognitív károsodást, a demencia előfordulását. Nyilvánvalóan ilyenkor nagyobb az elesés és különböző súlyosságú traumás sérülések lehetősége is, kritikusan romló mozgászavarral és egyéb nemkívánatos következményekkel.

Vajon markerjelenség vagy valós összefüggés az igen idősök körében a megforduló vérnyomás/cardiovascularis kockázat összefüggés, az igen idős kori magasvérnyomás-paradoxon?

A röviden bemutatott, igen idős betegek körében történt, jórészt követéses felmérések eredményeiből leegyszerűsítve kétségtelenül következtethetjük, hogy általában a 80-85 évesnél idősebb korosztályban paradoxon érvényesül a vérnyomásszint és a mortalitás viszonyában, vagyis a magasabb vérnyomás csökkenti, az alacsony növeli a mortalitást, az összhalálozást, de a cardiovascularis halálozást is.

Nem támaszkodhatunk jól alátámasztott szakirodalmi útmutatókra és eleve nehéz a dolgunk, ha ezt az összefüggést kóroktani logikával és mechanizmusokkal próbáljuk értelmezni, hiszen többfajta, egymást vagy kiegészítő, de akár egymást rontó/kizáró interpretációk, részinterpretációk lehetősége vagy mindezek képlékeny egyvelege mint lehetőség egyaránt felmerülhet az alábbi kérdések mentén:

1. Értelmezzük az összefüggésben a vérnyomást „pozitív markerként”, vagyis súlyosan rigid, a szisztolés nyo-

mást a szélkázánfunkció kiesése miatt eleve fokozó csőrendszerben, ha ez a vérnyomás-emelkedés nincs jelen, akkor az az öregedő bal kamra óhatatlanul csökkenő kontraktilitásának (de nem feltétlenül már manifeszt balkamra-elégtelenségnek), a romló szisztolés ejekciós dinamikának a markere lenne és fordítva?

2. Értelmezzük valós, időskori keringési teljes regulációs összefüggésként, aminek az alapja az, hogy ebben az életkorban már annyira progrediált az atherosclerosis mellett az arteriosclerosis is, hogy csak magasabb perfúziós nyomáson nyílnak meg a szervekben a kiserek és az eleve csökkent számban kinyíló hajszálerek, és csakis ekkor kielégítő a szöveti szintű nutritív véráramlás valamennyi szervünkben?

3. Vagy értelmezzük egyszerre összefüggésként és markerként is? A 90 évesnél idősebbeknél talán egyre inkább arról van szó, hogy növekszik azon túlélőknek az aránya, akiknél bizonyos gének felülírják, meggátolják a nagyobb nagyér- és középérfeszülés különböző kóros következményeit, ugyanakkor a jó vagy igen jó balkamra-funkció viszont az igen rigid csőhálózatban óhatatlanul nagyobb szisztolés nyomással fog járni?

4. Vagy értelmezzük egy egyelőre a rutin gyakorlati vérnyomásmérésekkel igen nehezen alátámasztható hipotézissel? E szerint kisebb-nagyobb mértékben minden igen idős betegnél romlik az arteria brachialis mechanikai komprimálhatósága, és így mindenkinél valamelyest hamisan magasabb vérnyomást mérünk a valós értéknél? A normális vagy az alacsony vérnyomásúak tekintélyes részénél viszont valójában már kritikusan alacsony a valódi vérnyomás, és ezt az igen alacsony értéket viszont többnyire az magyarázza, hogy nagyon lecsökkent az ejekciós volumen kilökődési energiája a meggyengült bal kamrai kontraktilitás következtében?

5. Nem játszik-e (rész)szerepet a szelektálatlan epidemiológiai tanulmányoknál az is, hogy az alacsonyabb vérnyomás/magasabb mortalitás összefüggést alátámasztó esetek többségében erősen romlott balkamra-kontraktilitás áll fenn? Tehát klinikailag cardialis dekompenzáció esetén kényszerűen a betegek olyan szereket kapnak (enyhébb esetekben β -blokkolók, majd diuretikumok), amelyek nemcsak metabolikusan fokozzák a cardiovascularis kockázatot, de tovább csökkentik vérnyomást és ezen belül kritikusan a diasztolében érvényesülő bal kamrai intramuralis perfúziót biztosító diasztolés perfúziós nyomást? Rendszerint ugyanis a súlyos atherosclerosis miatt eleve igen nagy a pulzusnyomás, ami többnyire alacsonyabb diasztolés nyomást is jelent, így a további és ugyanakkor nagy gyakorisággal orthostaticus eséssel (26) is szövődött vérnyomás-csökkenés ab ovo kritikusan romló, elégtelen mérvű perfúziós nyomást jelent a diasztolé során a bal kamrai intramuralis rezisztencia kiserek szájadékánál? A Leiden 85 plus tanulmány (19) azonban figyelmeztet ennek a feltételezésnek csak limitált lehetőségére a vérnyomás-paradoxon kialakulásában, hiszen igazolta, hogy cardialis dekompenzáció nélkül is érvényesül igen idős korban a vérnyomás-mortalitás összefüggés paradoxona.

6. Ha eltekintünk az eleve normotenziósoktól, és csak a kezelt hypertóniásokban talált paradox vérnyomás/morta-

litás összefüggésre fókuszálunk, akkor vajon kínálkozik-e komplexebb, általánosítóbb magyarázat is? Nevezetesen: az igen idős korosztályban még jobban módosulna az antihipertenzív szerek hatását jelentősen befolyásoló farmakokinetika és farmakodinámia, és jóval többször érvényesülne így gyógyszer-interakció a rendszerint nagyszámú társbetegség igényelte gyógyszereléssel? Viszont ez a magyarázat nem értelmezi a kezelést nélkül is normális vagy alacsony vérnyomású betegeknél az igen idős korúaknál ugyancsak megfigyelt vérnyomásszint/mortalitás paradoxont.

7. Igen idős betegek esetében a vérnyomás-paradoxont alátámasztó esetek nagyobb hányadában esetleg a különböző progresszivitást elért és egyértelműen kiugró mortalitáskockázatot jelentő frailty szindróma megléte jelenti az igazi vitális veszélyeztetettséget? Nemcsak a frailty tünetcsoport kiváltotta hipotenzió/mortalitás kockázat összefüggésben kell gondolkoznunk: Kialakulhat ugyanis frailty szindróma korábban jóval magasabb vérnyomású, idős betegeknél is, amikor a frailty szindróma részeként érvényesülő vérnyomáscsökkenés egyelőre „csak” 130–150 Hgmm közötti szisztolés vérnyomást eredményez. Ilyen szituációk nagyszámú előfordulása nem volt kizárható a HYVET-hez hasonló szelekciót nem alkalmazó, követéses tanulmányok bevásztási időszakában sem. Ebben a megközelítésben nyilvánvaló, hogy az igazán magas, 160 Hgmm feletti szisztolés értékekkel rendelkező igen idősek eseteiben kicsiny a már (iniciálisan) érvényesülő frailty szindróma valószínűsége, de ez így viszont más kockázati tényezőktől egyelőre eltekintve nyilvánvalóan kisebb mortalitási kockázatot is jelent a statisztikai idős átlagbeteg részére a követési időszakban.

Amennyiben mindezeket a lehetőségeket számba vesszük, hamar nyilvánvalóvá válik, hogy majdnem biztosan több részmechanizmus is eredményezi az idézett tanulmányokban a magas vérnyomás/magas mortalitás összefüggés statisztikailag elég meggyőzően igazolódott elmaradását vagy megfordulását a 80-85 évesnél idősebbek vizsgált csoportjaiban. Az is nyilvánvaló lesz azonban, hogy a jelenleg elérhető vizsgálati eredmények részletessége és elemzési komplexitása, mélysége még nem alkalmas a pontosított válaszadásokra, a „vérnyomás-paradoxonra” esélyes konkrét alcsoportok kijelölésére. Az eléggé biztosnak látszik, hogy a különböző idült, degeneratív társbetegségek számának nagymérvű növekedése és előrehaladottabb súlyossági foka nagy valószínűséggel meghatározó szerepet játszik a fiatalabb korosztályokban generálisan igazolható magasabb vérnyomás/fokozott cardiovascularis kockázat, növekvő mortalitás összefüggésnek a 80-85 évesnél idősebb korosztálynál tapasztalható eltűnésében, vagy az összefüggés össznépszerű szinten észlelt életkor-specifikus (és valószínűleg állapot-specifikus) részleges megfordulásában. A vérnyomás/mortalitás összefüggésben a „J” görbe megjelenése egyébként már az ennél valamelyest fiatalabb korosztályban is az idült társbetegségek nagyobb számú megjelenésével tűnik összefüggőnek egy 2013. évi elemzés szerint (29). Mindezek kielégítően magyarázhatják azt is, hogy a 80 évesnél idősebb, de

viszonylag „egészséges” hypertoniás betegeket beválogató HYVET vizsgálat miért adhatott igen egyértelmű, célszervi történések ellen védő és mortalitást csökkentő eredményt ACEi-DIU antihipertenzív kezeléssel elért vérnyomáscsökkentéssel, ellentétben jó néhány semmilyen egészségi állapotszelekciót nem alkalmazó idős vagy igen idős korú populációt vizsgáló, követéses tanulmány vérnyomás/mortalitás paradoxont igazoló eredményeivel.

Mindezek természetesen hajtóerőt jelentenek talán olyan kutatási irányban is, hogy előbb-utóbb megfelelő paraméterekkel és más meghatározásokkal definiálhatók legyenek majd talán olyan időskori hypertoniás beteg alcsoportok, amelyek esetében egyértelműen nem ajánlott az akár 160 Hgmm feletti vérnyomásszintnek sem a csökkentése, vagy esetleg csak a további emelkedés gátlására kell majd törekednünk.

Milyen gyakorlati következtetések vonhatók végül is le egy igen idős, 160 Hgmm-es vagy magasabb vérnyomású beteg ellátásakor, ha számolunk a vérnyomás igen idős korban felbukkanó paradoxonjával, vagy legalábbis a magas vérnyomás/fokozott cardiovascularis kockázat összefüggés eltűnésével?

A 80 évesnél fiatalabb idős korosztályban is csökken a vérnyomás/CV kockázat ismert összefüggése, vagy legalábbis 120 Hgmm környékén hamarabb és fokozottabb mértékben. A 120 Hgmm-nél magasabb értéknél már megjelenhet a „J” görbe effektus. Több krónikus, progresszív társbetegség és célszervkárosodás megléte esetén, az igen idős hypertoniás betegek ellátásánál, bármilyen antihipertenzív terápia megtervezésénél a legfontosabb a potenciális társbetegségek meglétének, a multimorbiditás mértékének, komponenseinek felderítése.

Minél több és minél nagyobb mértékben előrehaladt, súlyosabb társbetegség diagnosztizálható a betegnél, és a beteg emiatt minél összetettebb gyógyszerelést kap (különösen, ha központi idegrendszerre ható, antipszichotikus szereket is igényel), annál több érv szól amellet, hogy a HYVET tanulmány eredményére alapozó korábbi ESH ajánlást csak igen körültekintő mérlegeléssel, nagyfokú „visszafogottsággal” alkalmazzuk! *A 2013. évi új ESH/ESC szakmai irányelv már a célérték megválasztásakor is (140–150 Hgmm közötti szisztolés érték idősek esetében) ezt az óvatos gondosságot tükrözi (30).*

Igen nagy jelentőségű ilyenkor az ellátó orvos komplex felkészültsége, komplex geriátriai szemlélete. Milyen mérvű módosítással vagy módosításokkal alkalmazzuk ilyenkor a HYVET-eredményekre alapozó antihipertenzív terápiás ajánlásokat? Mindig egyéni orvosi döntés szük-

séges! Az alternatívák között szerepelhet olyan módozat is, hogy az ajánlott 160 Hgmm-nél esetleg 5–10 Hgmm-rel még magasabb szisztolés vérnyomásnál kezdjük csak el a vérnyomáscsökkentést, és az elérendő célvérnyomás is „shiftelődhet” ilyen esetekben 5–8 Hgmm-t felfelé.

Az antihypertenzív kezelés terápiás csapdájának mérséklésére a másik lehetséges módszer a vérnyomáscsökkentés dinamikájának rendkívül nagymérvű lefékezése és a tervezett célvérnyomásnak csak 2-3 hónap alatt történő elérése és e közben a közérzet és a patológiás szerkezeti jelek, a keringési és laboratóriumi paraméterek szoros monitorozásának biztosítása. Csak a már viszonylag kis adagú antihypertenzív szer vagy szerkombináció kielégítőnek mutató és életminőség-romlást nem eredményező hatékonysága esetén és a kiemelt keringési paraméterek továbbromlásának hiányakor tekinthetjük az elért vérnyomáscsökkenést célszervvédő és mortalitási kockázatot remélhetőleg valóban csökkentő beavatkozásnak a több társbetegségben is szenvedő, 80 évesnél idősebb hypertoniás betegek esetében.

Az ESH igen idős hypertoniás betegekre vonatkozó antihypertenzív terápiás ajánlásainak végrehajtásakor a kiemelt óvatosságot, a többszörös mérleget, a szoros monitorozást (egyébként az ESH is mindig gondos mérleget ajánl!) messzemenőig indokolhatja az is, hogy az ESH és más társaságok által az igen idős hypertoniás betegeknek ajánlott célvérnyomásértékek nincsenek megfelelően bizonyítékokkal alátámasztva már több társbetegségben is szenvedő rendelkező hypertoniások esetében. Ezen a kérdéskörön belül további dilemmákat jelenthet az, hogy a társbetegségek eltérő száma és progresszivitása alapján ezek a betegek keringési állapotukban, általános szerkezeti szabályozásukban, reakcióikban, fizikai legyengültségükben, mentálisan meghatározott együttműködési képességeikben és készségeikben igen nagy interindividuális szórást mutatnak, és az egyes társbetegségek életmódbeli és gyógyszeres kezelése gyakran eleve ütközik is a magas vérnyomás és a cardiovascularis károsodások által megkívántakkal.

IRODALOM

- Magyar Statisztikai Évkönyv, KSH, 2010.
- Egészségügyi Statisztikai Évkönyv, KSH, 2011.
- Magyarország a XX. században. Magyarország népessége. <http://mek.oszk.hu/02100/02185/html/171.html>
- Franklin SS. Ageing and hypertension: the assessment of blood pressure indices in predicting coronary heart disease. *J Hypertens* 1999;17(Suppl 5):S29-S36.
- Morbidity adattár, 2009. KSH, 2011.
- Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, et al.; ACCF Task Force. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2011;123(21):2434-506.
- Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000;355(9207):865-72.
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al.; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008 May 1;358(18):1887-98.
- Lithell H, Hansson L, Skoog I, 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.
- SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1991;265:3255-64.
- Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOPHypertension). *Lancet* 1991;338:1281-5.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L, 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.
- Kjeldsen SE, Dahlöf B, Devereux RB, 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.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 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* 2007;25(6):1105-87.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;11:2121-58.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. Slide_Set_guidelines (www.eshonline.org).
- Mattila K, Haavisto M, Rajala S, Heikkinen R. Blood pressure and five year survival in the very old. *BMJ* 1988;296:887-9.
- Boshuizen HC, Izaks GJ, van Buuren S, Ligthart GJ. Blood pressure and mortality in elderly people aged 85 and older: community-based study. *BMJ* 1998;316:1780-4.
- Poorteliet RK, Blom JW, de Craen AJ, Mooijaart SP, Westendorp RG, Assendelft WJ, et al. Low blood pressure predicts increased mortality in very old age even without heart failure: the Leiden 85-plus Study. *Eur J Heart Fail* first published online December 17, 2012.
- Hakala SM, Tilvis RS, Strandberg TE. Blood pressure and mortality in an older population. *Eur Heart J* 1997;18:1019-23.
- Cupples LA, D'Agostino R. Some risk factors related to the annual incidence of cardiovascular disease and death using pooled repeated biennial measurements: Framingham Heart Study, 30-year follow-up. In: The Framingham Study: An epidemiological investigation of cardiovascular disease, Section 34. Kannel WB, Wolf PA, Garrison RJ, eds. Washington, DC: National Heart, Lung and Blood Institute, U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Institutes of Health; NIH Publ No. 1987;87-2703.
- Goodwin JS. Embracing complexity: A consideration of hypertension in the very old. *Journal of Gerontology: Medical Sci* 2003;58A(7):653-8.
- Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel J-P, Ekblom T, Fagard R, Casiglia E, et al, for the INDANA group. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 1999;353:793-6.
- Molander L, Löcheim H, Norman T, Nordström P, Gustafson Y. Lower systolic blood pressure is associated with greater mortality in people aged 85 and older. *J Am Geriatr Soc* 2008;56(10):1853-9.
- Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Wright JM, Schron EB, Lindholm LH, Fagard R, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years and older: the lower the better? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2010;28(7):1366-72.
- Braun IO. High prevalence of orthostatic hypotension and its correlation with potentially causative medications among elderly veterans. *J Clin Pharm Ther* 2005;30:173-8.
- Jacobs JM, Stessman J, Ein-Mor E, Bursztyn M. Hypertension and 5-year mortality among 85-year-olds: the Jerusalem Longitudinal Study. *J Am Med Dir Assoc* 2012;13(8):759.e1-6. doi: 10.1016/j.jamda.2012.05.005. Epub 2012 Jun 13.
- Nilsson SE, Read S, Berg S, Johansson B, Melander A, Lindblad U. Low systolic blood pressure is associated with impaired cognitive function in the oldest old: longitudinal observations in a population-based sample 80 years and older. *Aging Clin Exp Res* 2007;19(1):41-7.
- Slany J. J curve: when lowering blood pressure becomes a hazard? *Internist (Berl)* 2013;54(3):376-82.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC 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.