

Prof. Dr. Farsang Csaba

Idős- és agykori hypertonia

Összefoglalás

Szerző összefoglalja az idős korban kifejlődő, a vérnyomás emelkedésével kapcsolatos fiziológiai és patológiai folyamatokat, majd ismerteti azokat a legfontosabb vizsgálatokat, melyeknek eredménye alapvetően befolyásolta az idős korban hypertoniás betegek kezeléséről szóló útmutatásokat. Első választandó szerként a thiazid-típusú diureticumok (HDFP, MRC-E, SHEP), a dihidropiridin típusú kalciumantagonisták (Syst-Eur) és az ACE-gátlók (STOP-2) javasolhatók, azonban igen kedvező eredmények láttak napvilágot az angiotensin AT₁ receptor antagonisták losartannal (LIFE) kapcsolatban is¹⁹. A nagyon idős (>80 év) betegek kezelésére a thiazidok és a dihidropiridin kalciumantagonisták ajánlhatók, mert csökkentik a stroke kialakulásának gyakoriságát.

Legfontosabb kórelélettani változások időskorban

A magas vérnyomás prevalenciája az életkor előrehaladtával növekszik: 18-24 éves életkorban 2,6 %, míg a 75 évnél idősebbekben már 70,3 %¹. Igen érdekes, hogy a nagyon idős korban (>80 év) a vérnyomás azonban csökken Európában is és Amerikában is². A gyakoriság fokozódásának megfelelően nő a nem-felismert hypertoniások aránya is: az 50 évnél fiatalabbakban 20-24%, 50 és 59 éves korban 40-45%, s a 60 évnél idősebbekben 46-52%³⁷⁻². Idős korban a hypertonia cardiovascularis (CV) szövődményeinek gyakorisága is nő és súlyosságuk is fokozódik. Igaz ez az összes CV szövődményre, de a coronaria szívbetegségekre (CHD), a stroke és a pangásos szívelégtelenség (CHF) gyakoriságának növekedésére egyaránt³ az alábbi, 1. sz. táblázat szerint:

Szerencsére ma már triviálisnak tűnik az a megállapítás, hogy a hypertoniát minden életkorban, így idősekben is kezelni kell, mert a meg-

felelő kezeléssel jelentősen meghosszabbítható a magasvérnyomású betegek élettartama. A terápia hatására idős (65 évnél idősebb) korban a fiatalabb betegekénél is nagyobb mértékben csökken a hypertonia által okozott szervi szövődmények gyakorisága és súlyossága: ez legnagyobb mértékben a stroke mortalitásának és a pangásos szívelégtelenség gyakoriságának csökkenésében mutatkozik meg. Az angina pectoris, a myocardium infarctus, a parenchymás vesekárosodás és az obliteratív arteriosclerosis prevalenciájának terápia hatására bekövetkező csökkenése sokkal kevésbé kifejezett, de igen jelentős. A terápia jótékony hatását jelzi ezen kívül a betegek életminőségének javulása is⁴.

Az időskori hypertonia jelentőségének megértéséhez tekintsük át a legfontosabb *élettani változásokat*, melyek érintik a cardiovascularis rendszer mellett a vérnyomás szabályozásában nagy jelentőségű humoralis-hormonalis folyamatokat is.

Az *érrendszer rugalmassága* csökken az elasztikus rostok mennyiségének csökkenése és a collagen rostok felporodása miatt, ezért romlik az erek tágulékonyasága (csökken a compliance), romlik a „szélkazin funkció”. Az erek merevebbé válnak, ezért a pulzushullám terjedési sebessége megnő, s következményesen a perifériáról „visszaverődött” nyomáshullám ráakodik a szívből kiáramló vér nyomáshullámára, ezért a pulzusgörbe meredekebbé és magasabbá válik. A vérnyomás systolés komponense tehát jelentősen megnő. A diastolés vérnyomás kezdetben szintén fokozódik, később azonban csökken, tehát a pulzusnyomás nagyobb lesz. Ez magyarázza azt, hogy

miért válik gyakoribbá az *izolált systolés hypertonia* (ISH). Ugyanakkor fokozódik a teljes perifériás érellenállás is.

A *szívizom* saját keringése a coronariaáramlás károsodása miatt romlik. Az idős korban csökkenő vértérfogat következtében is kisebb lesz a pulzustérfogat, s következményesen a perctérfogat. Romolhat a szív pumpafunkciója a szívizom degeneratív elváltozásai, a romló coronaria keringés és a gyakoribbá váló balkamra hyperthrophia miatt is. A balkamra compliance-e is csökken. A sinus csomóban az ingerképzés ritkul (bradycardiára való hajlam) és romlik az ingerületvezetés is (megnyúlhat az A-V átvezetési idő). A szívizom ischaemia miatt is fokozódik az aritmia (extrasystolia, pitvarfibrillatio) gyakorisága⁵.

Az *idegrendszeri változásokra* az idős korban a romló cerebrális keringés következtében fokozódó sympathicus aktivitás jellemző⁶. A noradrenalin és az adrenalin plazmaszintje a májban történő lebontás csökkenése következtében fokozódik⁷. A vérnyomás baroreceptor szabályozása romolhat, ezért megnő a hajlam az orthostaticus hypotonia kialakulására.

A *vesében* a funkcionáló nephronok száma csökken: 70 éves életkorban a születéskor kialakult mintegy 800 000 nephron fele már elpusztult. A glomerularis filtráló felület (endogen kreatinin clearance) tehát kisebb lesz, s következményesen natrium retentio alakul ki, ami a vérnyomás emelkedésének egyik fontos komponense, s megalapozza a thiazid típusú diureticumok alkalmazását idős korban. A vese keringése az arteria renalis atherosclerosis és a glome-

1. táblázat

Átlagos eseményszám / 1000 fő

Életkor	Összes CV esemény		CHD esemény		Stroke		CHF	
	Ffi	Nő	Ffi	Nő	Ffi	Nő	Ffi	Nő
(év)								
35-65	18	9	14	6	3	2	3	2
65-94	43	30	27	17	12	11	11	9
Rizikóarány	2,4	3,3	1,9	2,8	4,0	5,5	3,7	4,5

(35-65/65-94)

Prof. Dr. Farsang Csaba
Fővárosi Szent Imre Kórház
I. sz. Belgyógyászat

1115 Budapest, Tétényi út 12-16.

rulosclerosis miatt is csökken („benignus nephrosclerosis”). A plasma renin aktivitás (PRA) ennek ellenére nem fokozódik, hanem csökken a juxtaglomerularis apparatus sejtjeinek degeneratioja miatt⁷. Emiatt hatékonyabbak időskorban a dihidropiridin típusú kalciumantagonisták.

Időskorban társuló betegségek (pangásos szívelégtelenség, ischaemiás szívbetegségek (ISZB), obliteratív atherosclerosis, dyslipidaemia, kóros glukóz tolerancia vagy diabetes mellitus – dominánsan 2-es típus –, köszvény, asthma bronchiale, depressio és a benignus prostata hyperplasia (BPH) a hypertoniát súlyosbíthatják. A hypertonia-okozta célszervkárosodások gyakorisága szintén nagyobb (myocardialis infarctus utáni illetve stroke utáni állapot, obliteratív arteriosclerosis romlása, ischaemiás és atheroscleroticus nephropathia). A máj-metabolizmus csökkenése és a romló vesefunkciók miatt lassúbbá válik bizonyos gyógyszerek eliminációja. Időskorban a gyógyszerek mellékhatásait a betegek kevésbé tolerálják, romlik tehát a terápiás együttműködésük⁸.

Antihypertensiv therapia időskorban

Az időskori magas vérnyomás kezelésekor tehát a fentieknek megfelelően figyelembe kell venni:

- a megnövekedett vascularis resistentiát;
- a csökkent ér-compliance-t;
- a szívizom pumpafunkciójának csökkenését;
- a szívizom ischaemia gyakoriságát;
- a vesefunkció csökkenését;
- a cerebrovascularis károsodásokat;
- az izolált systolés hypertonia gyakoriságát;
- a gyakoribb társbetegségeket;
- a gyakoribb hypertoniás célszervkárosodásokat;
- a gyógyszer-tolerabilitás csökkenését;
- a csökkent terápiás együttműködést.

Az antihypertensiv kezelés időskorban is jelentősen meghosszabbítja a betegek élettartamát és javítja életminőségüket. A nagyszámú beteg bevonásával végzett, placebo-kontrollált vizsgálatok közül kiemelkedő jelentőségű az amerikai Hypertension Detection and Follow-up Program (HDFP), melyben először igazolták a gyógyszeres terápia mor-

talitást csökkentő hatását idős korban is. A későbbiekben elvégzett széleskörű vizsgálatok megerősítették a kedvező eredményeket (EWPH, MRC-E, STOP-Hypertension-1 és 2). Az említett vizsgálatok jelentősen befolyásolták az időskorú hypertoniások kezeléséről alkotott nézeteiket, ezért célszerűnek látom a legfontosabb adatokat röviden ismertetni. A leggyakrabban alkalmazott terápia a thiazid diureticum (klórtalidon, hidroklorotiazid) volt, melyet szükség esetén kiegészítettek más hatás módú szerekkel.

Az MRC-E vizsgálatban a diureticummal kezeltékben a stroke-ok száma 25%-kal szignifikánsan csökkent és a coronaria események száma is 19%-kal kisebb volt, mint a placebo csoportban, azonban a béta-blokkoló alkalmazása nem csökkentette a cardiovascularis mortalitást⁹. A STONE vizsgálat bebizonyította a dihidropiridin típusú kalciumantagonista nitrendipin hatékonyságát és morbiditást-mortalitást csökkentő hatását idős korú betegekben¹⁰. A STOP Hypertension-2-ben először hasonlították össze a különböző típusú antihypertensiv terápia hatását. Megállapították, hogy a hagyományos – béta blokkoló (atenolol, metoprolol) és diureticum (hidroklorotiazid,+amilorid) – kezelés mortalitást csökkentő hatása (stroke, myocardialis infarctus és egyéb cardiovascularis mortalitás) nem különbözik az újabb antihypertensiv szerekétől – ACE-gátlók (enalapril, lisinopril) vagy kalciumantagonisták (felodipin, amlodipin) –, azonban néhány fontos különbségre fény derült: a myocardialis infarctus és a szívelégtelenség rizikója az ACE-gátlóval kezeltékben kis mértékben, de statisztikailag szignifikánsan kisebb volt a kalciumantagonistákkal kezelt csoporthoz képest. Ugyanakkor a legalacsonyabb össz-mortalitás, cardiovascularis mortalitás és stroke gyakoriság a kalciumantagonistákkal kezelt csoportban volt. Igen fontos adata ennek a vizsgálatnak a gyógyszer-mellékhatások gyakoriságának tanulmányozása: a bokaoedema a kalciumantagonistákkal kezeltékben volt a leggyakoribb (25,5%), a száraz köhögés pedig az ACE-gátló terápiaiban részesültek között (30%). Minden kezelési csoportban a szédülés igen gyakori volt (25–28%), ami még az idős betegek esetén is a vártnál gyakoribb mellékhatás¹¹.

A Hypertension Optimal Treatment (HOT) vizsgálatban tanulmányozták először azt, hogy meddig kell, illetve célszerű a vérnyomást csökkenteni. Itt is a dihidropiridin típusú kalciumantagonista felodipin volt a kezelés alapja, s a terápiát szükség esetén kiegészítették ACE-gátlóval, béta-blokkolóval vagy diureticummal. Igen fontos hangsúlyozni azt, hogy a vérnyomást 6 hónap alatt kellett normalizálni (random szerint <90, <85, <80 Hgmm-es diastolés szint alá csökkenteni). A HOT vizsgálat adatai először mutatták ki, hogy a vérnyomást idős korban (>65 év; átlag 70,6±3,9 év) több betegben lehetett normalizálni, s ez gyakrabban volt lehetséges monoterápia alkalmazásával, mint a fiatalabb (<65 év; átlag 57,3±4,3 év) életkorú betegekben, s a vérnyomás normalizálása vesélytelen volt. Az antihypertensiv terápia az idősebb betegekben nagyobb mértékben volt képes kivédeni a hypertoniás célszervkárosodásokat és csökkenteni a mortalitást, mint a fiatalabb betegcsoportban¹².

Idős korban az egyik legfontosabb, a beteg életét és életminőségét legkifejezettebben veszélyeztető hypertoniás szövődmény a stroke. A nemrégiben publikált PROGRESS Vizsgálat a perindoprilre alapozott, s az indapamiddal kiegészített kezelés kedvező hatását egyértelműen igazolta a stroke-on átesett hypertoniás és normotensiv betegekben, amennyiben a kezelés hatására szignifikánsan csökkent a stroke-ok ismétlődése és a myocardialis infarctus keletkezése, emellett a kezelés csökkentette a dementia kialakulásának gyakoriságát is¹³.

Külön kell taglálni az izolált systolés hypertonia kezelésének jelentőségét, ugyanis sokáig az a nézet uralkodott, hogy a diastolés vérnyomás emelkedésének nagyobb a jelentősége, mint a systolés vérnyomásának, s emiatt az izolált systolés hypertoniát nem kell kezelni. Az utóbbi évtizedben kiderült e nézet tarthatatlansága, hiszen bebizonyosodott, hogy az összefüggés a systolés vérnyomás emelkedése és a szervi szövődmények között szorosabb, mint a diastolés vérnyomás emelkedése esetén¹⁴. A SHEP vizsgálat bebizonyította be először az ISH diureticummal történő kezelésének előnyeit¹⁵, míg a dihidropiridin típusú kalciumantagonista alkalmazásának jelentőségére

ISH esetén a *Syst-Eur* vizsgálat¹⁶ mutatott rá.

Terápiás útmutató az időskorú hipertoniás betegek kezelésére

– Az előbb ismertetett vizsgálatok azért is jelentősek, mert ezeken alapulnak a hipertonia kezeléséről elfogadott nemzetközi terápiás útmutatók: JNC-VI, MHT 2001, 1999 WHO/ISH. Ezek egybehangzóan javasolják, hogy időskorban a hipertonia kezelésére választandó első szer a *thiazid diureticum*, a hosszú hatású, *dihidropiridin* típusú *kalcium-antagonista*, vagy az *ACE-gátló*. A terápiával szemben támasztott elvárásoknak megfelelően az *angiotensin AT₁ receptor antagonisták* (AIIA) is, hiszen ezeknek (losartan, valsartan, candesartan, irbesartan, telmisartan, eprosartan) a placeboval megegyező a mellékhatásprofiljuk, s hatékonyaknak bizonyultak időskorú hipertoniás betegek kezelésében is. ISH esetén eddig csak a losartanra és a candesartanra vonatkozóan jelent meg kedvező terápiás¹⁷ illetve mortalitási adat¹⁸. A *béta blokkolók*, kivéve, ha speciális indikációjuk van (pl. *angina pectoris*), általában nem javasoltak első szerként az időskorúakban antihypertensiv kezelésre. Fontos hangsúlyozni, hogy a vérnyomást lassan, fokozatosan kell a célszintre csökkenteni a betegek gyakori ellenőrzése mellett. A kezelést szükség esetén ki kell egészíteni nitrátokkal (ISZB) és lipidcsökkentőkkel (dyslipidaemia) is, hiszen e szerek a specifikus hatásaik mellett fokozhatják a vérnyomáscsökkentők hatékonyságát is.

A kép azonban nem ilyen tiszta és egyértelmű a *nagyon idős (>80 év) hipertoniás betegek* kezelésekor. A *béta-blokkoló*ra (+ diureticum és egyéb antihypertensiv szerek) alapozott kezeléskor ebben a korcsoportban nem tapasztaltak terápiás előnyt a *EWPE* és a *STOP-1* vizsgálatokban. A diureticum ezzel szemben szignifikánsan (49%-kal) csökkentette a stroke gyakoriságát a *SHEP vizsgálatban* és a *dihidropiridin kalcium-antagonista* is a *Syst-Eur vizsgálatban*². A vérnyomáscsökkentő kezelés hatását ebben a korcsoportban a még folyamatban levő *HYVET vizsgálat* fogja remélhetőleg tisztázni. Ennek eredményéig a diureticumok és a *dihidropiridin* típusú *kalciumantagonisták*

javasolhatók e betegeknek a stroke-ot megelőző, bizonyított hatásuk miatt.

Irodalomjegyzék:

1. Wolz M., Cutler J., Roccella E.J. et al. *Statement from the National High Blood Pressure Education Program: prevalence of hypertension.* Am.J.Hypertens.2000; 13:103-104
2. Staessen JA. *Blood pressure in very old subjects: a dilemma for the clinician.* Eur.Heart.J. 1998;19:1743-1744
3. Farsang C. on behalf of the ECHP team. *Effective Control of Hypertension Project of the Hungarian Society of Hypertension.* Eur.Soc.Hypertension 10th Meeting, Göteborg, 2000.
4. Kannel W.B. *Prospects for prevention of cardiovascular disease in the elderly.* Prev. Cardiol. 1998; 1:32-39.
5. Berlowitz D.R., Ash A.S., Hickey E.C. et al. *Inadequate management of blood pressure in a hypertensive population.* N.Engl.J.Med. 1998;339:1957-1963.
6. VanAuker M.D., Strom J.A. *Pathophysiology of hypertension in the elderly.* Am.J.Geriatric Cardiol. 2000; 9:16-26.
7. Grassi G., Seravalle G., Bertinieri G. et al. *Sympathetic and reflex alterations in systo-diastolic and systolic hypertension in the elderly.* J. Hypertens. 2000; 18:587-593.
8. Messerli F.H., Ventura H.O., Glade L.B. et al. *Essential hypertension in the elderly: hemodynamics, intravascular volume, plasma renin activity, and circulating catecholamine levels.* Lancet 1983; 2:983-986.
9. Kaplan N. *Hypertension in the elderly.* Martin Dunitz Ltd. 1999.
10. MRC Working Party: *Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results.* Brit.Med.J. 1992; 1304:405-412.
10. MRC Working Party: *Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results.* Brit.Med.J. 1992; 1304:405-412.
11. Gong L., Zhang W., Zhy Y. et al. *Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE).* J.Hypertens. 1996; 14:1237-1245.
12. Hansson L., Lindholm L.H., Ekblom T. et al. *for the STOP-Hypertension-2 Study Group. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity: the Swedish Trial in Old Patients with hypertension – 2 study.* Lancet 1999;354:1751-1756.
13. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. *for the HOT Study Group. Effects of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial.* Lancet 1998; 351:1755-1762. Kjeldsen S.E., Kolloch R.E., Leonetti G. et al for the HOT Study Group. *Influence of gender and age on preventing cardiovascular disease by antihypertensive treatment and acetylsalicylic acid.* The HOT study. J.Hypertension 2000; 18:629-642.
14. PROGRESS Collaborative Group. *Randomized trial of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack.* Lancet 2001;358:1033-1041.
15. Stamler J., Stamler R., Neaton J.D. *Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks: US population data.* Arch. Intern.Med. 1993; 153:598-615.
16. SHEP Cooperative Research Group: *Prevention of stroke by antihypertensive treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP).* JAMA 1991; 265:3255-3264.
17. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L. et al for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension.* Lancet 1997; 350: 757-764.
18. Farsang C., Garcia-Puig J., Niegowska J. et al. for Losartan Investigators Group. *The efficacy and tolerability of losartan versus atenolol in patients with isolated systolic hypertension.* J.Hypertens 2000; 18:795-802.
19. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al for the LIFE study group. *Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol.* Lancet 2002;359:995-1003.

Ajánlott irodalom:

- A hipertonia kézikönyve*, szerk: Farsang Cs.
– Rosivall L.: *A hipertonia kóreltétele*, pp:41-128.
– Farsang Cs.: *Időskori hipertonia és izolált systolés hipertonia*, pp:369-378.