



A Magyar
Hypertonia
Társaság

és a

Magyar
Nephrologiai
Társaság
lapja



HYPERTONIA — ÉS — NEPHROLOGIA



A Magyar Hypertonia Társaság sajtóközleménye
az új amerikai magasvérnyomás-határérték kapcsán

De novo vesetranszplantált betegek
mikofenolat-mofetil tartalmazó
immunszuppresszív kombinációs kezelésével
kapcsolatban szerzett hazai tapasztalatok
– ORANGE vizsgálat

A foszfátanyagcsere-zavar kezelése
veseelégtelenségben

Hogyan lehetne javítani a primer aldosteronismus
felismerésének és kezelésének a helyzetén?

Milyen módszert alkalmaznak a szakmai
irányelveknél az ajánlások
megbízhatósága érdekében?

Kávé és egészség

SPRINT vizsgálat

Az új amerikai és az érvényben lévő európai
hypertoniakezelési ajánlás terápiás
célértékeinek összehasonlítása

A magas vérnyomás definíciójának változása
Amerikában és Európában

A CAVI mint vérnyomástól független
vascularis paraméter

Kiadja:

LITERATURA  MEDICA
ANNO 1990

HYPERTONIA —ÉS— NEPHROLOGIA

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA
A Magyar Hypertonia Társaság
és a Magyar Nephrologiai Társaság
hivatalos lapja
ISSN 1418-477X

A szerkesztőség címe:
Szent Imre Oktatókórház,
Kardiometabolikus Centrum,
1115 Budapest, Tétényi út 12-16.
Telefon: +36-1-464-8600/1107 mellék
Fax: +36-1-210-6549
E-mail: sandor.alfoldi@gmail.com

Megjelenik kéthavonta.
A társaságok tagjai számára ingyenes.
Éves előfizetési díj: 9500 Ft + postaktg.
Példányonkénti ár: 2250 Ft + postaktg.

© LITERATURA MEDICA
a LifeTime Media Kft. egészségügyi divíziója
Felelős kiadó: Cserni Tímea
ügyvezető igazgató

Minden jog fenntartva.
A folyóiratban megjelent valamennyi
írásos és képi anyag közlési joga
a kiadót illeti, a megjelent anyagnak, illetve
egy részének bármilyen
formában történő másolásához,
ismételt megjelentetéséhez a kiadó
hozzájárulása szükséges.

A kiadó címe:
1021 Budapest, Hűvösvölgyi út 75/a
Postacím: 1539 Budapest, Pf. 603
Telefon: +36-1-316-4556
Fax: +36-1-316-9600
E-mail: hypertonia@lam.hu
Weboldal: www.elitmed.hu

Kiadói szerkesztő: Borda Tímea
Tervező és tördelő: Sándor Zsolt
Korrektor: Kulcsár Gabriella

Címlapkép: Sándor Zsolt

Hirdetésfelvétel: Gál Csongor
hirdetési menedzser
(gal.csongor@lam.hu)

A kiadó a folyóiratban megjelent hirdetések
tartalmáért nem vállal felelősséget.

Terjeszti a Magyar Posta Zrt.
Postacím: 1900 Budapest

Nyomdai munkák:
Vareg Produkció, Budapest

A kiadvány a Magyar
Tudományos Akadémia
támogatásával készült.



SZERKESZTŐSÉG

FŐSZERKESZTŐ:

DR. ALFÖLDI SÁNDOR

FELELŐS SZERKESZTŐ:

PROF. DR. KÉKES EDE

VEZETŐ SZERKESZTŐK:

VÁLYI PÉTER (MHT)

DEÁK GYÖRGY (MANET)

NEMCSIK JÁNOS (MHT)

DOLGOS SZILVESZTER (MANET)

A SZERKESZTŐBIZOTTSÁG ELNÖKEI:

KISS ISTVÁN (MHT)

REUSZ GYÖRGY (MANET)

A SZERKESZTŐBIZOTTSÁG TAGJAI:

Ábrahám György, Balla József, Barna István, Benczúr Béla,
Császár Albert, Cseppekál Orsolya, Farkas Katalin,
Haris Ágnes, Iványi Béla, Járai Zoltán, Kárpáti István,
Koller Ákos, Kovács Tibor, Kökény Gábor, Kulcsár Imre,
Ladányi Erzsébet, Lelbach Ádám, Mátyus János, Páll Dénes,
Remport Ádám, Rosivall László, Szabó András, Szegedi János,
Székács Béla, Tamás Ferenc, Tislér András, Tóry Kálmán,
Tulassay Tivadar, Várbíró Szabolcs, Wittmann István

A NEMZETKÖZI SZERKESZTŐBIZOTTSÁG TAGJAI:

Fernando Carrera, Bojan Jelakovic, Stevo Julius,
Markus Ketteler, Stephane Laurent, Gerard London,
Giuseppe Mancia, Luis Martins, Franz Messerli,
Krzysztof Narkiewicz, Andrzej Wiegek

ALAPÍTÓ FŐSZERKESZTŐK:

FARSANG CSABA

NAGY JUDIT

EMERITUS FŐSZERKESZTŐ:

RADÓ JÁNOS

Tartalomjegyzék/Contents

A Magyar Hypertonia Társaság sajtóközleménye az új amerikai magasvérnyomás-határérték kapcsán	5
EREDETI KÖZLEMÉNY/ORIGINAL ARTICLE	
De novo vesetranszplantált betegek mikofenolat-mofetilt tartalmazó immunszuppresszív kombinációs kezelésével kapcsolatban szerzett hazai tapasztalatok – ORANGE vizsgálat	6
Experience with mycophenolate mofetil containing immunosuppressive regimen in de novo kidney transplant recipients (ORANGE study)	
<i>Wágner László, Kalmár-Nagy Károly, Toronyi Éva, Török Szilárd, Patonai Attila, Szakály Péter</i>	
ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK/REVIEW ARTICLES	
A foszfátanyagcsere-zavar kezelése veseelégtelenségben	11
Therapy of pathological phosphate metabolism in chronic kidney disease	
<i>Ladányi Erzsébet, Deák György, Tislér András, Szabó András</i>	
Hogyan lehetne javítani a primer aldosteronismus felismerésének és kezelésének a helyzetén?	17
How the recognition and treatment of primary aldosteronism could be improved?	
<i>Bajnok László</i>	
TUDTA ÖN?	
Milyen módszert alkalmaznak a szakmai irányelveknél az ajánlások megbízhatósága érdekében?	24
<i>Kékes Ede</i>	
EGÉSZSÉGES ÉLET	
Kávé és egészség	28
<i>Vályi Péter</i>	
HOZZÁSZÓLÁS, VÉLEMÉNYNYILVÁNÍTÁS	
SPRINT vizsgálat	32
<i>Kékes Ede, Kiss István</i>	
A JÓ KLINIKAI GYAKORLAT AKTUÁLIS KÉRDÉSEI	
Az új amerikai és az érvényben lévő európai hypertoniakezelési ajánlás terápiás célértékeinek összehasonlítása	36
<i>Dolgos Szilveszter, Kékes Ede</i>	
A magas vérnyomás definíciójának változása Amerikában és Európában	40
<i>Kiss István, Farsang Csaba, Kékes Ede</i>	
TÁRSSZAKMÁK ÉRDEKESÉGEI	
A CAVI mint vérnyomástól független vascularis paraméter	43
<i>Benczúr Béla</i>	
TÁRSASÁGI HÍREK – I. Szekszárdi Hypertonia Napok	45
AZ ORVOSTUDOMÁNY TÖRTÉNETE – In memoriam dr. Kovács László professzor	47
REFERÁTUMOK	26, 46, 48

Tisztelt Olvasóink!

Lapunk jelen száma az egész világ orvostársadalmát izgalomba hozó, amerikai, a hipertonia új kezelési szemléletével (ACC/AHA 2017. évi állásfoglalása) foglalkozik. Az új irányelv drasztikusan megváltoztatta a hypertoniabetegség definícióját és a terápiás célértékeket. A Magyar Hypertonia Társaság elnöksége sajtóközleményben jelezte, hogy társaságunk az ESC/ESH 2013. évi irányelvét vallja magáénak és nem kíván változtatni a betegség definícióján. Ezt elnökünk, *Járay Zoltán* professzor a médiában is bejelentette.

Az új állásfoglalás háttérében valójában a SPRINT vizsgálat eredményei állnak, ezért részletesen ismertetjük az ezzel kapcsolatos nemzetközi véleményeket és saját álláspontunkat (*Kékes és Kiss*). *Kiss, Kékes és Farsang* professzor szemléletesen ismerteti a hipertonia definíciójának változását az elmúlt évtizedekben az Amerikai Egyesült Államokban és Európában. Mivel nemcsak a definícióban, hanem a terápiás célértékekben is jelentős változást javasolt az új ACC/AHA irányelv, ezért bemutatjuk az amerikai és európai célértékek közötti jelentős különbségeket (*Dolgos és Kékes*). A *Tudta Ön?* rovatban bemutatjuk olvasóinknak egy irányelv elkészítési munkálatait, azt, hogy az egyes kérdésekben milyen az ajánlások ereje és a bizonyítékok szintje. *Ladányi* és munkatársai összefoglaló közleményükben a 2017 nyarán megjelent új Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) krónikus vesebetegséget kísérő csont- és ásványianyagcsere-zavar (Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorder – CKD-MBD) kezelésére vonatkozó szakmai irányelvet tárgyalják, megvizsgálva hazai alkalmazhatóságának a lehetőségeit. *Wagner* és munkatársai a vesetranszplantált betegek mikofenolát-mofetilt tartalmazó immunszuppresszív kombinációs kezelésével kapcsolatban szerzett hazai tapasztalatokról számolnak be az ORANGE vizsgálat kapcsán. Örömmel fogadtuk *Bajnok László* professzor gondolatébresztő és provokatív dolgozatát az egyik leggyakoribb szekunder hipertonia, a primer aldosteronizmus felismerésével és kezelésével kapcsolatos ajánlásokról. Készséggel csatlakozunk a szerző felhívásához és adunk helyt hasábjainkon a hazai irányelv kialakítását célzó dolgozatoknak, amelyek figyelembe veszik az irányelvek mellett a hazai lehetőségeket is. Várjuk nemcsak az endokrinológusok, hanem a hipertonológusok, a belgyógyászok, a laboratóriumi medicina képviselői és a téma iránt érdeklődő háziorvosok gondolatait, amelyek akár egy későbbi konszenzuskonferencia alapját is képezhetik. *Benczúr* egy újabb noninvazív stiffness paraméterről, a CAVI-ről (cardio-ankle vascularis index) ír, amely a teljes artériás érpálya rugalmatlanságát jelzi. Előnye, hogy független az aktuális vérnyomástól. *Vályi* szokásos szellemességével kitűnő összeállítást nyújt nekünk Kávé és egészség címmel. Hangsúlyozza, hogy a kávéfogyasztás – normális keretek között – kedvező hatású az egészségre, növeli a fizikai és szellemi teljesítőképességet, csökkenti a teljes és a cardiovascularis mortalitást, kedvező hatású májbetegségekben, egyes neuropszichiátriai betegségekben. Várandós nők esetében csak kis mennyiségben fogyasztható a koffeintartalmú kávé. Beszámolunk a Szekszárdi Hypertonia Napokról. Nem nélkülözzük most sem Vályi szakmai referátumait. Megemlékezünk a 2017. szeptember 17-én, 67. évében elhunyt *dr. Kovács László* szlovákiai magyar gyermeknefrológus professzorról, aki újságunk Nemzetközi Szerkesztőbizottságának tagja volt.

dr. Alföldi Sándor
főszerkesztő

prof. dr. Kékes Ede
felelős szerkesztő

A Magyar Hypertonia Társaság sajtóközleménye az új amerikai magasvérnyomás-határérték kapcsán

Magyarországon továbbra is 140/90 Hgmm a határérték!



A közelmúltban kiadott amerikai ajánlások ellenére Európában, és így hazánkban is, jelenleg változatlan a magasvérnyomás-betegség határértéke. A 140/90 Hgmm-es adatot legutóbb 2013-ban vizsgálta felül és erősítette meg az Európai Hypertonia és az Európai Kardiológus Társaság.

Mint ismeretes, az Amerikai Egyesült Államokban néhány hete 130/80 Hgmm-re csökkentették a magas vérnyomás határértékét az Amerikai Hypertonia és az Amerikai Kardiológus Társaságok ajánlása nyomán. A korábbinál alacsonyabb hypertonia-határérték jelenleg csupán Amerikában érvényes. Európában, így Magyarországon is, változatlanul a 140/90 Hgmm a normális és a magas vérnyomás határértéke. Hazánkban e felett az érték felett beszélünk magasvérnyomás-betegségről, 130/80 Hgmm és 140/90 Hgmm között még nem.

Az Európai Hypertonia és az Európai Kardiológus Társaság új európai irányelve a magasvérnyomás-betegségről várhatóan 2018 tavaszán jelenik majd meg, az abban megállapított esetleges változások tükröződni fognak a készülő hazai irányelvben is.

Az Amerikai Egyesült Államokban elfogadott új határértékkel kapcsolatban a Magyar Hypertonia Társaság arra figyelmeztet, hogy feltétlenül szükséges még nagyobb hangsúlyt fektetni a megelőzésre, és a hazánkban érvényes 140/90 Hgmm-es határértéket komolyan kell venni, de az amerikai ajánlásban megfogalmazottakat nem lehet azonnal az európai viszonyokra alkalmazni, azokat az európai populáció tekintetében külön kell vizsgálni.

Az emelkedett vérnyomás eleinte nem okoz panaszt, de észrevétlenül is nagyon súlyos szervi szövődmények ala-

kulnak ki. A hypertonia népbetegség, a szív- és érrendszeri betegségek közül a legelterjedtebb, hazánkban a felnőtt lakosság körülbelül 40%-át érinti. A Magyar Hypertonia Társaság ezért kiemelten fontosnak tartja felhívni a lakosság figyelmét a magas vérnyomás veszélyeire már akkor is, amikor még nem szükséges a gyógyszeres kezelés, valamint szorgalmazza a rendszeres vérnyomás-ellenőrzést és a megelőzést.

Mind a tudományos, mind az orvosszakmai munka eredményességének fokozása érdekében a Magyar Hypertonia Társaság szoros kapcsolatot ápol a nemzetközi szakmai szervezetekkel. Eseményeinken rendszeresen vendégül látjuk a legmeghatározóbb külföldi szaktekintélyeket. 2017 szeptemberében például az új amerikai ajánlást jegyző *Paul Whelton professzor* volt a Magyar Hypertonia Társaság XXV. Jubileumi Továbbképző Kongresszusának egyik vendége.

A Magyar Hypertonia Társaság a jövőben a médiával az eddigieknél is szorosabb együttműködést alakít ki, hogy a tudományosan alátámasztott, széles körű egyeztetésen alapuló irányelvek minél nagyobb körben ismertté váljanak, ezáltal a magasvérnyomás-betegség elleni küzdelem hatékonyabb és eredményesebb legyen.

a Magyar Hypertonia Társaság elnöksége

EREDETI KÖZLEMÉNY

De novo vesetranszplantált betegek mikofenolat-mofetil tartalmazó immunszuppresszív kombinációs kezelésével kapcsolatban szerzett hazai tapasztalatok – ORANGE vizsgálat

WÁGNER László¹, KALMÁR-NAGY Károly², TORONYI Éva¹, TÖRÖK Szilárd¹, PATONAI Attila¹, SZAKÁLY Péter²

ÖSSZEFOGLALÁS A mikofenolat-mofetil (MMF) több mint két évtizede alkalmazták immunszuppresszív kezelés részeként vesetranszplantált betegekben. Az ORANGE vizsgálat fő célja a hazai rutin nefrológiai ellátás keretein belül újonnan vesetranszplantált betegek MMF-et tartalmazó immunszuppresszív kezelésének hatásosságára és biztonságosságára vonatkozó adatgyűjtés volt. A terápia hatásosságát elsődlegesen a vesefunkció alapján ítéltük meg (glomerularis filtrációs ráta [GFR], MDRD-175 formulával számolva). A nyílt, beavatkozással nem járó vizsgálat keretében részt vevő két hazai centrumban összesen 128 beteg került bevonásra. A vizsgált populációban a GFR-értékek tartósan stabil vesefunkciót mutattak a transzplantációt követő első hónap ($53,5 \pm 33,4$ ml/perc/ $1,73$ m²), valamint a 12. hónap ($58 \pm 16,3$ ml/perc/ $1,73$ m²) között. A kezelést követő első hónapban 21, míg a vizsgálat második-hatodik hónapja, illetve a 6–12. hónapja között további egy-egy akut rejectiót dokumentáltak. Egy hónappal a transzplantációt követően a graft-túlélés 100%-os, míg a 12. hónap végén 98,4%-os volt.

Kulcsszavak: mikofenolat-mofetil, vesetranszplantáció, glomerularis filtrációs ráta, akut rejectio, grafttúlélés

Experience with mycophenolate mofetil containing immunosuppressive regimen in de novo kidney transplant recipients (ORANGE study).

Wágner L, MD; Kalmár-Nagy K, MD; Toronyi É, MD; Török Sz, MD; Patonai A, MD; Szakály P, MD

SUMMARY Mycophenolate mofetil (MMF) has been used as an immunosuppressive agent in renal transplant recipients for more than two decades. The aim of the ORANGE study was to collect data with respect to the efficacy and safety of MMF containing immunosuppressive regimens during standard nephrology care in Hungarian clinical centres. Efficacy of the therapy was primarily evaluated via monitoring of renal function based on glomerular filtration rate (GFR) values calculated on the basis of the MDRD-175 formula. A total number of 128 patients were enrolled in two clinical centres within the frames of an open-label, non-interventional study. During the course of the study, mean GFR values showed stable renal function between the 1st month (53.5 ± 33.4 ml/min/ $1,73$ m²) and the 12th month (58 ± 16.3 ml/min/ $1,73$ m²). Acute graft rejection occurred in 21 patients during the first month, further, 1-1 rejection was documented in the remaining period between 2-6 and 6-12 months after renal transplantation, respectively. The graft survival was 100% 1 month after renal transplantation, while this ratio was calculated to be 98.4% after 12 months.

Keywords: mycophenolate mofetil, renal transplantation, glomerular filtration rate, acute rejection, graft survival

¹ Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Budapest

² Pécsi Tudományegyetem, Sebészeti Klinika Transzplantációs Osztály, Pécs

Levelező szerző:

Dr. Wágner László
Semmelweis Egyetem,
Általános Orvostudományi Kar,
Transzplantációs és Sebészeti Klinika
1082 Budapest, Baross u. 23–26.

Hypertonia és Nephrologia
2018;22(1):6-9.

Bevezetés

A végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegek számára a vesetranszplantáció jelenthet megoldást: a túlélés és életminőség is javítható. Magyarországon, a négy egyetemi transzplantációs központban 2012 de-

cemberéig összesen 6611 veseátültetés történt (1), míg 2016 decemberéig már 7988 (2). A beültetett szerv kilökődésének megakadályozásához folyamatos immunszuppresszív terápiára van szükség. A vesetranszplantáltak körében alkalmazott konvencionális immunszuppresszív kezelések alapját kalcineurinhibitorok, valamint lymphocyta proliferáció-gátló szerek kombinációja

képezi, amely kezelést rendszerint orális glükokortikoidokkal egészítik ki (3, 4). A transzplantációs immunválasz során a T- és B-sejt-indukciót lymphocytaproliferáció követi, amelyet a mikofenolsav (MPA) gátol. Az MPA immunszuppresszív hatásának alapja a T- és B-lymphocyták *de novo* guanozinukleotid szintézisének gátlása (5): az MPA az inozin-monofoszfát-dehidrogenáz hatékony, szelektív, nem kompetitív, reverzibilis inhibitora. Orális készítményként az MPA morfolin-etilészter (mikofenolat-mofetil – MMF) formájában is hozzáférhető, amelyből felszívódást követően, plazmaészterázok hatására szabadul fel a farmakológiailag aktív MPA. A korai randomizált, dupla vak vizsgálatokban az MMF-kezelésben részesülő vesetranszplantált betegekben szignifikánsan alacsonyabb volt az akut rejectiók előfordulása, továbbá magasabb volt a grafttúlélés mind placeboval (6), mind pedig azathioprinnel (7, 8) történő összehasonlításban. Ezen vizsgálatokban az MMF-terápia mellékhatása leggyakrabban gastrointestinalis, illetve vérképző szervi tünetek formájában jelentkezett, valamint megnövekedett fertőzéshajlamot okozott. Az MMF gyógyszerként először 1995-ben került törzskönyvezésre az Egyesült Államokban, majd később Európában is. A jelenleg érvényes terápiás ajánlások alapján az MMF kombinált immunszuppresszív terápia részeként, első vonalbeli fenntartó kezelésként javasolt (9). A nemzetközi irányelvekkel összhangban a hazai transzplantációs centrumokban is az MMF-et leggyakrabban takrolimusszal vagy ciklosporin A-val együtt, kombinációs kezelésben alkalmazzák a vesetranszplantáltak immunszuppresszív kezelésére, ugyanakkor relatíve kevés hazai tapasztalat került publikálásra ezek hatásosságára és biztonságosságára vonatkozóan. A jelen prospektív tanulmány célja elsősorban az volt, hogy a rutin klinikai gyakorlatban gyűjtsön adatokat a kombinációs immunszuppresszív kezelésben alkalmazott MMF-ről.

Módszerek

Vizsgálati elrendezés

Az ORANGE vizsgálat egy nyílt, nem randomizált, egykarú, multicentrikus, obszervációs vizsgálat volt, amelyben olyan újonnan vesetranszplantált betegek vehettek részt, akiknél MMF-fel kombinált immunszuppresszív kezelést kezdtek. Az önkéntes beleegyezés a vizsgálatba való bevonás kritériuma volt.

Kezelés

Az MMF-terápia, valamint az ezzel kombinációban adott további immunszuppresszív kezelések a vonatkozó érvényes alkalmazási előírásokkal összhangban kerültek alkalmazásra. A betegek nyomon követése a vizsgálat lezárásáig (12 hónap) vagy a beteg haláláig, vagy a beleegyező nyilatkozat visszavonásáig, vagy a beteggel fennálló kapcsolat megszűntéig történt, attól függően, hogy melyik körül-

mény következett be leghamarabb. A vizsgálat során csak azokat a betegeket követték, akik megfeleltek a beválasztási kritériumoknak, és akik legalább egy alkalommal megkapták a választott kezelést. Nem került sor olyan vizsgálatra vagy beavatkozásra, amelyet a transzplantációs centrumokban a szakma szabályai és az intézeti protokollok betartása mellett nem végeztek volna el.

A vizsgálat szempontjai

Adatgyűjtés a beválasztási viziten, a kezelési időszak első és hatodik hónapjában, valamint a vizsgálat végén, a 12. hónapban történt. A beválasztási viziten rögzítésre került a vese-alapbetegség diagnózisa, a beteg vérnyomása, a releváns laboratóriumi paraméterek, az MMF dózisa, a kombinált immunszuppresszív gyógyszerek dózisa és mért vérszintjei, valamint az egyidejűleg szedett egyéb gyógyszerek. A viziteken dokumentálták a vesefunkciót (szérumkreatinin, becsült glomerularis filtrációs ráta – MDRD-175 képlet alapján számolva, tekintettel arra, hogy a vizsgálat kezdetén ez volt a hivatalos formula), az akut rejectiók előfordulását, a grafttúlélést, illetve a vizsgálat során jelentett nemkívánatos eseményeket is.

A vizsgálat elsődleges végpontja a betegpopulációban a vesefunkció alakulása volt a számított GFR alapján a kezelés megkezdésétől számított első, hatodik és 12. hónapban. Kiértékelésre került ezenfelül az akut rejectiók előfordulása, a grafttúlélés, valamint a nemkívánatos események gyakorisága és profilja.

Az adatok feldolgozása és statisztikai módszerek

A vizsgálat során rögzített adatok feldolgozása leíró statisztikai módszerek alkalmazásával történt. A kategoriális változók százalékban kifejezett megoszlási frekvenciával, a folyamatos változók pedig általános deskriptorokkal (átlag, szórás, medián) kerültek kiértékelésre.

Eredmények

Betegek

A 2011 és 2014 közötti időszakban a vizsgálati protokollnak megfelelően két magyarországi centrumban 128, a diagnózisnak megfelelő beteget azonosítottak, illetve vettek be a vizsgálatba, közülük 123 beteg adatait lehetett értékelni. A vizsgálati populáció 79 férfiből (64,2%), valamint 44 nőből (35,8%) állt, a betegek átlagéletkora $49,6 \pm 13,2$ év volt (medián: 49 év, tartomány: 20–75 év). A vese-alapbetegségek tekintetében a vizsgálati populáció heterogén képet mutatott, leggyakrabban hipertenzív nephropathiát ($n=22$ beteg, 18,2%) rögzítettek a vizsgálók. A beválasztáskor a referenciatartományon kívül eső laboratóriumi paramétereket a vizsgálók nem ítélték klinikailag szignifikánsnak, így nemkívánatos eseményként sem kerültek jelentésre.

A mikofenolát-mofetillel kombinált immunszuppresszív kezelés hatásossága

Az MMF-kezelést a betegek *per os* kapták. Az MMF dózisa a bevonási viziten rögzített átlagértékhez képest (2033 ± 358 mg, medián: 2000 mg, tartomány: 1000–3000 mg) később fokozatosan csökkent. A betegek az első hónapban 1718 ± 543 mg (medián: 2000 mg, tartomány: 0–3000 mg), a hatodik hónapban 1457 ± 754 mg (medián: 1500 mg, tartomány: 0–4500 mg), míg a záró terápiás viziten 1540 ± 669 mg (medián: 1500 mg, tartomány: 0–4500 mg) MMF-et szedtek.

A betegek jelentős többsége (90,9–99,2%-a, vizsgálati vizittől függően) az MMF-et két másik immunszuppresszív gyógyszerrel hármas kombinációban kapta. A bevélasztási viziten rögzített kombinált immunszuppresszív szerek a metilprednizolon (81%), a prednizolon (17,4%), a takrolimus (84,3%), illetve a ciklosporin (15,7%) voltak. Indukciós kezelést a bevélasztási viziten a betegek 5%-a kapott thymocytellenes globulin formájában, illetve a betegek 4,1%-a részesült baziliximabkezelésben.

A záróviziten rögzített kombinált immunszuppresszív szerek a prednizolon (50,7%), metilprednizolon (37%), a takrolimus (74%), illetve a ciklosporin (20,6%) voltak.

A vesefunkció a vizsgálati populációban a becsült GFR-értékek átlaga alapján stabil volt a transzplantációt követő első hónap ($53,5 \pm 33,4$ ml/perc/m², medián: 50 ml/perc/m², tartomány: 23–379 ml/perc/m², n=118 beteg), hatodik hónap ($56,8 \pm 15,4$ ml/perc/m², medián: 59 ml/perc/m², tartomány: 18–105 ml/perc/m², n=83 beteg), valamint a 12. hónap ($58 \pm 16,3$ ml/perc/m², medián: 59 ml/perc/m², tartomány: 20–94 ml/perc/m², n=65 beteg) között.

A vesetranszplantációt követő első hónapban akut graft-rejectiót 21 beteg esetében jelentettek, majd a hatodik, valamint a 12. hónapos vizit során további egy-egy akut graft-rejectiót dokumentáltak. Az első kritikus hónapot követően a vesegraft túlélésének esélye 100%, a hatodik hónapban 99,2%, míg a 12. hónap végén 98,4% volt.

A mikofenolát-mofetillel kombinált immunszuppresszív kezelés biztonságossága

A vizsgálat során 90 betegnél összesen 246 nemkívánatos eseményt jelentettek, ezek többsége maradványtünet nélkül gyógyult (188 esemény, 76,4%) vagy javulást mutatott (24 esemény, 8,5%). A nemkívánatos események közül 45 (18,3%) volt súlyos, amely leggyakrabban a transzplantált vese rejectiója (18 esemény) volt. Két nemkívánatos esemény zárult halálos kimenetellel (hirtelen halál és cerebrovascularis esemény). A nem súlyos nemkívánatos események leggyakrabban húgyúti fertőzés, hasmenés, felső légúti fertőzés, anaemia, hyperurikaemia voltak. A nemkívánatos események közül 21 (8,5%) volt összefüggésbe hozható az MMF-kezeléssel, amelyből 20 esetben (8,1%) függesztették fel az MMF-kezelést.

A vörösvértestszámok, valamint a hemoglobinszintek átlaga a vizsgálat ideje alatt növekvő tendenciát mutatott:

vörösvértestszám ($\times 10^6/l$): bevélasztás: $3,9 \pm 0,6$, első hó: $4 \pm 0,5$, hatodik hó: $4,5 \pm 0,7$, 12. hó: $4,8 \pm 0,7$; hemoglobin (g/l): bevélasztás: 123 ± 16 , első hó: 122 ± 13 , hatodik hó: 133 ± 20 , 12. hó: 138 ± 20 ; míg a *fehérvérsejtszám* átlagának változásában nem lehetett tendenciát megfigyelni ($\times 10^6/l$): bevélasztás: $7,9 \pm 3,5$, első hó: $9,9 \pm 5,5$, hatodik hó: $7,4 \pm 2,3$, 12. hó: $8,2 \pm 2,6$.

Megbeszélés

Az MMF-et szolid szerv transzplantációja esetén széles körben alkalmazzák kombinált immunszuppresszív terápia részeként. Hatásosságát számos, vesetranszplantált betegeken végzett klinikai vizsgálatban igazolták. Bár a napi klinikai gyakorlatban centrumonként eltérő protokollok létezhetnek, és betegenként különbözhet az immunszuppresszív terápia pontos összetétele, azonban az alkalmazott kezelési protokollok mindegyike indukciós és fenntartó kezelési fázist különít el. A fenntartó, hosszú távon alkalmazott kezelés több eltérő hatástani csoportba tartozó immunszuppresszív szer kombinációjából áll, amely szerek dózisa idővel csökkenthető. Egy, a közelmúltban végzett átfogó prospektív vizsgálat (SYMPHONY vizsgálat) keretében négy különböző kombinációs kezelés került összehasonlításra, amelyek mindegyike tartalmazott MMF-, valamint szteroidkomponenst (10). A kezelés megkezdésétől számított 12. hónap elteltével terápiás szempontból leghatékonyabbnak az MMF-et és alacsony dózisu takrolimuszt is magába foglaló protokoll bizonyult. A komparátor csoportokhoz képest a legmagasabb volt mind a GFR (Cockcroft–Gault-formulával: $65,4 \pm 27$ ml/min/1,73 m², MDRD-186 képlettel: $54,3 \pm 23,9$ ml/min/1,73 m²), mind pedig a grafttúlélés (94,2%) (10). A vizsgálat eredményei alapján világszerte a legtöbb vesetranszplantációs immunszuppresszív protokoll takrolimus + MMF/MPA + szteroid kombinációt alkalmaz. Az ORANGE vizsgálat keretében gyűjtött adatok azt mutatták, hogy az MMF-et tartalmazó kombinációs kezelés a betegek túlnyomó többségében stabil vesefunkciót eredményezett a vizsgálat során. Bár a SYMPHONY vizsgálat alacsony takrolimus karú része és az ORANGE vizsgálat eredményei közvetlenül nem hasonlíthatók össze (például a SYMPHONY-ban az indukció egységesen daklizumab volt, míg az ORANGE-ban nem mindenki kapott indukciót; továbbá a SYMPHONY vizsgálatban Cockcroft–Gault- és MDRD-186-os formulát használtak), mégis, az ORANGE vizsgálat végén becsült GFR hasonlóan jó volt (Cockcroft–Gault-formulával: $69,7 \pm 21,1$ ml/min/1,73 m², MDRD-175 képlettel: $58 \pm 16,3$ ml/min/1,73 m²), ugyanakkor a grafttúlélés kiemelkedően magasnak bizonyult (98,4%). Mindezek megerősítik a hazai terápiás központok gyakorlatában alkalmazott MMF-fel kombinált immunszuppresszív kezelés hatásosságát a vesefunkció fenntartásában és a grafttúlélés tekintetében. A vizsgálat során a terápiával ok-okozati összefüggésbe hozott nemkívánatos esemé-

nyek nem vetnek fel eddig nem ismert gyógyszerbiztonsági aggályokat.

Etikai megfontolások

A vizsgálat a Helyes Farmakoepidemiológiai Gyakorlat (Good Pharmacoevidence Practices – ISPE/GPP) irányelveivel összhangban és a vonatkozó hatósági előírások figyelembevételével történt. A vizsgálati protokollt, valamint az írásos betegtájékoztatót és beleegyező nyilatkozatot, valamint azok módosításait az Egészségügyi

Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottság (ETT TUKEB) befogadta, illetve jóváhagyta.

Támogatás

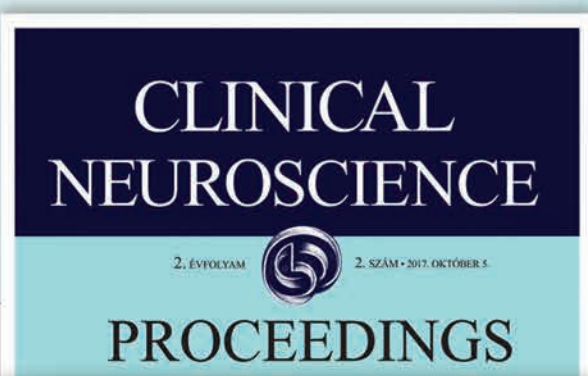
Az ORANGE vizsgálat a Roche Magyarország Kft. megbízásából és támogatásával zajlott.

Köszönetnyilvánítás

A publikáció elkészítésében – a Roche Magyarország Kft. támogatásával – szakmai partnerként közreműködött az AccepTher Kft.

IRODALOM

1. Szederkényi E, Szenohradszky P, Csajbók E, et al. 50-year history of kidney transplantation in Hungary (A veseátültetés első 50 éve Magyarországon). *Orv Hetil* 2013;154:846–849.
2. <http://www.ovsz.hu/oco/donacios-transzplantacios-alapadatok-2016>
3. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004;351(26):2715–29.
4. Muntean A, Lucan M. Immunosuppression in kidney transplantation. *Clujul Med* 2013;86(3):177–80.
5. Maripuri S, Kasiske BL. The role of mycophenolate mofetil in kidney transplantation revisited. *Transplant Rev (Orlando)* 2014;28(1):26–31.
6. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet* 1995;345:1321–5.
7. Sollinger HW. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. *Transplantation* 1995;60:225–32.
8. The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1996;61:1029–37.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9(Suppl3):S1–155.
10. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007;357(25):2562–75.



Stroke-irányelvgyűjtemény

- Az akut ischaemiás stroke diagnosztikájáról és kezeléséről
- A nem traumás intracerebrális vérzések diagnosztikájáról és kezeléséről
- Az akut ischaemiás stroke/TIA szekunder prevenciójáról
- A stroke-betegek táplálásterápiájáról
- Az optimális betegkiválasztást támogató képalkotó diagnosztika alapelvei akut ischaemiás stroke-ban



Aki kimarad, lemarad.
Stroke-irányelvgyűjtemény
Szerezze be betegei megbízható ellátásáért!

Megjelent és a készlet erejéig még elérhető a Stroke-irányelvgyűjtemény. Ha nem jutott még hozzá, rendelje meg most a kiadótól nyomtatott formában: terjesztes@lam.hu. A kiadvány ingyenes, csak postai díját számítjuk fel.



Az irányelvgyűjtemény digitális verziója a www.eLitMed.hu-n az alábbi kódon érhető el:



ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

A foszfátanyagcsere-zavar kezelése veseelégtelenségben

LADÁNYI Erzsébet¹, DEÁK György², TISLÉR András³, SZABÓ András⁴

ÖSSZEFOGLALÁS 2017 nyarán megjelent az új Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) krónikus vesebetegséget kísérő csont- és ásványianyagcsere-zavar (Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorder – CKD-MBD) kezelésére vonatkozó szakmai irányelv, amely a krónikus vesebetegek komplex kezelésének igen fontos útmutatását képezi. Ismert, hogy a krónikus vesebetegségben szenvedő betegek vezető halál oka az infekciók mellett a szív- és érrendszeri megbetegedések, amelyek szorosan összefüggnek a krónikus vesebetegséghez társuló ásványianyag- és csontanyagcsere-zavarral. Éppen ezért különösen nagy jelentőségű az új nemzetközi ajánlás megjelenése. A magyarországi Sanofi-Aventis kezdeményezésére összehívott Országos Szakmai Tanácsadó Testület 2017 szeptemberében ülésezett, és a fő téma „A CKD-betegek kalcium-foszfát anyagcsere kezelésének aktuális kérdései Magyarországon” volt. A testület tagjai áttekintették a 2009-es és 2017-es KDIGO-irányelvek közti különbségeket, illetve a 2011-es hazai szakmai ajánlást, valamint az idevonatkozó egészségügyi pontban szereplő szempontrendszert. A résztvevők összevetették az új KDIGO alkalmazhatóságát a jelenlegi hazai gyakorlattal.

A korábbi, 2009-ben megjelent irányelvhez képest a 2017-es, megújított kiadásban a legtöbb javaslat változatlanul beilleszthető a mindennapi gyakorlatba, de vannak olyan pontjai, amelyek az új klinikai és kutatási eredmények alapján felülvizsgálatra, módosításra kerültek. A megjelent irányelv és az abban szereplő változások követése a vesebetegek hosszú távú életkilátásai és életminősége szempontjából alapvető elvárás kell legyen.

Közleményünk célja a 2009-es és 2017-es irányelvek összevetése a kalcium-foszfát anyagcsere és a hyperphosphataemia kezelésének vonatkozásában, kiemelve az újdonságokat és mérlegelve azok hazai megvalósítási lehetőségeit. A testület tagjai a rendelkezésre álló tények és nemzetközi ajánlás alapján megfogalmaztak egy általuk szükségesnek ítélt módosítási irányt is a hazai ajánlásban és a készítmények rendelkezésének szabályozásában.

Kulcsszavak: csont- és ásványianyagcsere-zavar, hyperphosphataemia, hypercalcaemia, FGF-23, kalciummentes foszfátkötők

Therapy of pathological phosphate metabolism in chronic kidney disease

Ladányi E, MD; Deák Gy, MD; Tislér A, MD; Szabó A, MD

SUMMARY The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guideline update for Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) was published in the summer of 2017 and has become a very important guidance of the complex therapy of patients with CKD.

It is well known that, besides infections, cardiovascular diseases in close causal relationship with CKD-MBD are leading mortality factors of patients with CKD. Therefore the publication of the new international guideline is especially important. A Nationwide Professional Advisory Board summoned upon the initiative of the Hungarian team of Sanofi-Aventis had its assembly in September 2017 focusing on the current approaches of the therapy of calcium-phosphate metabolism in CKD patients in Hungary.

Board members compared the differences between the 2009 and 2017 KDIGO guidelines and reviewed the 2011 Hungarian CKD-MBD recommendation and the relevant financing protocol. Board members assessed the applicability of the new guideline to current Hungarian practice.

As compared to the previous 2009 guideline, although a number of issues were revised and modified in the light of new research and clinical results in the new 2017 guideline, most of the recommendations are still applicable to our very day practice. It is a fundamental requirement to keep to the new guideline including the modified recommendations to optimize the long term life expectancy and quality of life of patients with CKD.

- ¹ FMC Nefrológiai Központ, Miskolc
- ² Uzsoki Utcai Kórház, III. Sz. Belgyógyászati-Nefrológiai Osztály, Budapest
- ³ Semmelweis Egyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest
- ⁴ Semmelweis Egyetem, II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Ladányi Erzsébet,
FMC Nefrológiai Központ;
3526 Miskolc, Szentpéteri kapu 72–76.
E-mail: erzsebet.ladanyi@fmc-ag.com

The purpose of this article is to compare the 2009 and 2017 KDIGO guidelines in terms of calcium-phosphate metabolism and the treatment of hyperphosphataemia focusing on the new or modified guideline recommendations in order to assess the feasibility of their implementation in Hungarian practice. Based on available evidence and the new KDIGO guideline, board member outlined the direction of changes of the Hungarian CKD-MBD protocol and the prescription rules of the related medications.

Keywords: mineral and bone disorder, hyperphosphatemia, hypercalcemia, FGF23, calcium free binders

Hypertonia és Nephrologia
2018;22(1):11-6.

A 2017-ben publikált új KDIGO CKD-MBD-re vonatkozó irányelvben a 4.1. fejezet foglalkozik a kalcium- és foszfátszintekre vonatkozó ajánlásokkal (1). Az alábbiakban ezeket hasonlítjuk össze a 2009-es KDIGO-irányelv ajánásaival.

2017-es irányelv

4.1.1. A CKD 3a–5D stádiumaiban (a 60 ml/perc/1,73 m² alatti eGFR-tartományban, beleértve a dializált betegeket is) a csont- és ásványianyagcsere-zavar kezelésének a foszfát-, kalcium- és PTH-szintek sorozatos meghatározásán és együttes értékelésén kell alapulnia. (Nem rangsorolt.)

2009-es irányelv

A 3.1.4. pontjában azonos tartalmú, valamelyest eltérő megfogalmazású ajánlás szerepelt, és azt mondta ki, hogy „a terápiás döntéseknek a laboratóriumi értékek változásának trendjén és nem egyetlen értéken kell alapulnia a CKD-MBD elérhető összes paraméterének figyelembevételével”.

Egyetlen kalcium-, foszfát-, iPTH-mérés eredményét számos tényező befolyásolja: a vérvételt megelőző étkezés időpontja, annak összetétele, a CKD-MBD kezelésére használt gyógyszeres terápia, a gyógyszer(ek) bevitelének időpontja, a kalcium-, foszfát-, iPTH-szintek cirkadián ritmusa, az előző dialízis és a vérvétel között eltelt idő, a laboratóriumi módszer pontossága. Ez az oka annak, hogy egyetlen mérésre nem alapozható kezelési stratégia.

A krónikus vesebetegek csont- és ásványianyagcsere-zavara biokémiai szempontból a kalcium-, foszfát-, iPTH-, 25(OH)-D-vitamin-, kalcitriol-, FGF-23-szintek közötti összetett visszacsatolási mechanizmusokra vezethető vissza. A cardiovascularis rizikót és az összes halálozás rizikóját ezek a paraméterek együttesen határozzák meg. Block és munkatársai 26 221 hemodializált beteg adatait feldolgozó megfigyeléses vizsgálatukban igazolták, hogy a cardiovascularis és összhalálozási rizikó annak függvénye volt, hogy milyen kombinációban társultak az alacsony vagy normális, vagy magas kalcium- és foszfátszintek, valamint az alacsony vagy a céltartomány alsó felében levő, vagy a céltartomány felső felében levő, vagy magas iPTH-szintek (2). A terápiás gyakorlat szempontjából pedig azt kell kiemelni, hogy a komplex patofiziológiai összefüggések miatt az egyik paraméter befolyásolását célzó kezelés a többi paraméterre is hatással lesz és ez akár kedvezőtlen irányú is lehet. Így például aktív D-vitamin adásával csökkenthető az iPTH-szint,

de emelkedhet a foszfátszint, és hypercalcaemia léphet fel. A terápia megválasztása a fentiek alapján csak a kalcium-, foszfát- és iPTH-szintek együttes értékelésén alapulhat.

A szakmai testület a 4.1.1. ajánlással egyetértett. Kérdéses, hogy a hyperphosphataemia diagnózisának hány és milyen időközökben végzett mérésen kell alapulnia. Felmerült a mérés néhány napon belül történő ismétlése, míg a többségi vélemény szerint megfelelő lehet hemodializált betegeknél a rutinszerű, havonta történő mérés, azonban javasolt annak figyelembevétele, hogy éhgyomorra történik-e a vérvétel (amire nagyobb az esély az első műszakban kezelt betegek körében), vagy postprandialis (a második és harmadik műszakban kezelt betegek esetében). A szakmai testület arra is rámutatott, hogy a metabolikus acidosisra is figyelembe kell venni a CKD-MBD kezelése során.

2017-es irányelv

4.1.2. A CKD 3a–5D stádiumaiban az emelkedett foszfátszintek normáltartomány irányába történő csökkentése javasolt. (2C)

2009-es irányelv

4.1.1. A CKD 3a–5 stádiumaiban a szérumfoszfátszint normáltartományban történő tartása javasolt (2C). A CKD 5D stádiumában (azaz dializált betegeknél) az emelkedett foszfátszintek normáltartomány irányába történő csökkentése javasolt. (2C)

A 2017-es irányelv szerint 60 ml/perc/1,73 m²-es eGFR alatt a nem dializált betegek körében a szérumfoszfátszint normáltartományban történő tartása helyett az emelkedett foszfátszintek normáltartomány irányába történő csökkentése javasolt. A változtatás hátterében az áll – amint azt a 4.1.5. ajánlás tárgyalásakor kifejtjük –, hogy jelenleg nem áll rendelkezésre olyan klinikai eredmény, amely szerint a normophosphataemiás tartományban a hyperphosphataemia prevencióját célzó kezelés javítaná a prognózist, és biztonságos lenne. Jelenleg arra sincs bizonyítékunk, hogy a foszfátfogasztás diétás megszorítása normophosphataemiás, nem dializált vesebetegekben kedvező hatású lenne. A Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) vizsgálatban a nem dializált, krónikus vesebeteg populációban nem volt összefüggés a 24 órás foszfátürítés mértéke, valamint a végállapotú veseelégtelenség kialakulásának, a cardiovascularis mortalitásnak és az összmortalitásnak az esélye között (3).

A 2017-es KDIGO-irányelvet fejlesztő munkacsoport további klinikai vizsgálatokat tart szükségesnek a hyperphosphataemia megelőzését célzó gyógyszeres és diétás kezelési stratégia hatékonyságának és biztonságosságának eldöntése céljából.

A szakmai testület aggasztónak tartja, hogy hazánkban a dializált betegek hyperphosphataemia esetén kisebb arányban szednek bármilyen foszfátkötőt a nemzetközi gyakorlathoz képest, a kalciummentes foszfátkötők használatának aránya nem éri el az ideális mértéket, ugyanakkor alacsony iPTH- (adinamiás csontbetegség) és/vagy 2,4 mmol/l feletti szérumkalciumszint esetén is jelentős arányú a kalciumalapú foszfátkötők használata.

2017-es irányelv

4.1.3. Felnőtt betegek esetében a CKD 3a–5D stádiumaiban ajánlott a hypercalcaemia elkerülése. (2C) Gyermeknekél a CKD 3a–5D stádiumaiban ajánlott a szérumkalciumszintnek az életkornak megfelelő normáltartományban tartása. (2C)

2009-es irányelv

4.1.2. A CKD 3–5D stádiumaiban lévő betegek esetében ajánlott a szérumkalciumszint normáltartományban tartása. (2D)

Az új irányelv felnőtt vesebetegekben a normocalcaemia fenntartása helyett a hypercalcaemia elkerülését ajánlja. Ennek a változtatásnak az a fő oka, hogy amennyiben a tünetmentes, nem súlyos hypocalcaemiát minden esetben kötelezően kezelnék, akkor fennállna a veszélye, hogy az így generált pozitív kalciummegensúly fokozná a vascularis és lágysz-calcifikációt. Ennek a stratégiának nagy jelentősége van a hemodializált betegek kalcimimetikumkezelése során kialakuló enyhe, tünetmentes, QT-megnyúlást nem okozó hypocalcaemia esetén, mert elkerülhetővé teszi az agresszív kalciumpótlást, a felesleges aktív D-vitamin-kezelést és a tartósan pozitív kalciummegensúlyt. Az irányelv szerint a hypocalcaemia kezeléséről individuális mérlegelés alapján kell dönteni.

Gyermekekben, serdülőkben a csontnövekedéshez pozitív kalciummegensúlyra van szükség, amely elérheti a napi 280–360 mg-ot. Krónikus vesebetegségben szenvedő gyermekekben és serdülőkben a hypocalcaemia alacsonyabb csontsűrűséggel jár, ami növeli a csonttörések rizikóját. Ezért gyermekeknel a CKD 3a–5D stádiumaiban az életkornak megfelelő normáltartományban ajánlott tartani a szérumkalciumszintet.

A szakmai testület kiemelte, hogy a hypercalcaemia elkerülésének érdekében felnőtteknél figyelemmel kell lenni a dializálóoldat kalciumkoncentrációjára, a kalciumtartalmú foszfátkötők használatára, az aktív D-vitamin alkalmazására, különösen kalciumtartalmú foszfátkötővel együtt. A testület megtárgyalta azt a kérdést is, hogy a kalciummentes foszfátkötő kezelés indikációja köthető-e szérumkalciumszinthez, bár a KDIGO-irányelv nem tartalmaz erre vonatkozó ajánlást. E tekintetben két álláspont körvonalazódott. Az egyik szerint a kalciummentes foszfátkötő kezelés egyik indikációja a hyperphosphataemia és a magas szérumkalciumszint kellene legyen. A magasnak tekinthető kalciumszint vonatkozásában egy három éven át tartó, 6797 hemo-

dializált beteg adatait feldolgozó kohorszvizsgálat (COSMOS) (4) nyújt támpontot. Ebben a tanulmányban az 1,97–2,37 mmol/l közötti szérumkalciumszint-tartományban és az 1,16–1,67 mmol/l közötti szérumfoszfátszint-tartományban volt a legalacsonyabb a mortalitási rizikó. Eszerint 2,4 mmol/l-es vagy e fölötti szérumkalciumszint esetén kalciummentes foszfátkötő adása lenne ajánlott.

A másik álláspont szerint – a KDIGO-irányelvhez hasonlóan (1) – a hazai gyakorlatban se kapcsoljuk szérumkalcium-határértékhez a kalciummentes foszfátkötő kezelésre vonatkozó javaslatot, hiszen nincs szoros összefüggés a szérumkalciumszint és a szervezet kalciummegensúlya között; a normáltartomány alsó felében lévő kalciumszint mellett is kialakulhat vascularis, illetve lágysz-calcifikáció. A vascularis, illetve lágysz-calcifikáció képző eljárással történő igazolása ugyanakkor alapjául szolgálhatna a kalciummentes foszfátkötő kezelés egy lehetséges indikációjának.

A két álláspont nem zárja ki egymást, kijelölhetik a kalciummentes foszfátkötő kezelés egy-egy indikációs területét.

A fentiekkel párhuzamosan a szakmai testület arra is rámutatott, hogy a vascularis és lágysz-calcifikáció jelenléte a CKD-MBD már előrehaladott stádiumát tükrözi, és a prognózis javítása érdekében nagyon fontos lenne a calcifikáció prevenciója, amelynek egyik módja a kalciummentes foszfátkötők használata lehet. Kiemelt figyelmet igényelnek e tekintetben a jó állapotú, transzplantációs listán lévő betegek.

2017-es irányelv

4.1.4. A CKD 5D stádiumban (hemodializált betegekben) 1,25–1,5 mmol/l közötti kalciumkoncentrációjú dializálóoldat használata javasolt. (2C)

Ez az ajánlás nem változott a 2009-es ajánláshoz képest.

A napi gyakorlat szempontjából szükséges annak tisztázása, hogy 1,25 mmol/l-nél alacsonyabb kalciumkoncentrációjú dializálóoldat használata biztonságos-e és létezik-e indikációi. Az Egyesült Államok egyik nagy dialízishálózatában a betegek ≥75%-ánál 1,25 mmol/l-es kalciumkoncentrációról ennél alacsonyabb kalciumkoncentrációjú dializálóoldat használatára tértek át. Ebben a hálózatban végzett retrospektív megfigyeléses tanulmányban azt találták, hogy az alacsonyabb kalciumkoncentrációjú dializálóoldat használata mellett nőtt a szívelégtelenség miatti hospitalizáció, a hypocalcaemia, az intradialitikus hypotonia, a foszfátkötő, D-vitamin és kalcimimetikum használatának esélye, emelkedett a foszfát- és az iPTH-szint, míg az összmortalitás és a kórházi felvételek aránya nem változott (5).

Az 1,25 mmol/l-nél alacsonyabb kalciumkoncentrációjú dializálóoldat rutinszerű használata tehát nem javasolt. Ugyanakkor egyes betegcsoportok számára az 1,25 mmol/l-nél alacsonyabb kalciumkoncentrációjú dializálóoldat kedvező lehet:

– A teljes vér ionizáltkalcium-koncentrációjának normáltartománya 1,1–1,35 mmol/l közötti, ezért az 1,25 mmol/l-es, és különösen az 1,5 mmol/l-es koncentrációjú dializálóol-

dat mellett pozitív kalciummegyensúly állhat fenn, amennyiben a beteg kalciumtartalmú foszfátkötőt és/vagy aktív D-vitamint szed. Ezen betegekben az 1,25 mmol/l-nél alacsonyabb kalciumkoncentrációjú dializátum használata kivédheti a kalciumakkumulációt.

– A COSMOS tanulmányban javult a betegtúlélés esélye, amennyiben a kezdeti 2,37 mmol/l feletti szérumkalcium-koncentráció a követési idő során ezen érték alá csökkent (4). Azon betegek számára, akiknek szérumkalcium-koncentrációja 2,4 mmol/l feletti, kedvező lehet az alacsony kalciumkoncentrációjú dializálóoldat használata.

– Adinamiás csontbetegség (iPTH <120 pg/ml, <13 pmol/l) esetén a kalciumakkumuláció kivédése és az iPTH-szint emelése, és ezzel párhuzamosan a csonttépülési ráta növelése céljából szintén kedvező lehet az 1,25 mmol/l-nél alacsonyabb kalciumkoncentrációjú dializálóoldat használata.

A fenti esetekben egyéni mérlegelés alapján javasolt a dializátum kalciumkoncentrációjának megválasztása.

2017-es irányelv

4.1.5. Krónikus vesebetegség 3a–5D stádiumában levő betegek esetén a foszfátsökkentő kezelésre vonatkozó döntéseknek progresszívan romló vagy tartósan magas foszfátszinten kell alapulnia. (Nem rangsorolt.)

2009-es irányelv

4.1.4. Krónikus vesebetegség 3a–5 (2D) és 5D (2B) stádiumában levő betegek esetén javasolt a foszfátkötők használata a hyperphosphataemia kezelésére. A foszfátkötő megválasztásakor megfontolandó figyelembe venni a vesebetegség stádiumát, a csont- és ásványianyagcsere-zavar egyéb összetevőinek meglétét, az egyéb terápiákat és a mellékhatásprofil. (Nem rangsorolt.)

A 2009-es ajánlások magyarázatában két olyan koncepció van, amelyeket az azóta végzett vizsgálatok nem erősítettek meg, és amelyek az új – sokkal általánosabb – ajánlás megfogalmazásához vezettek. Kiderült egyrészt, hogy a különböző foszfátkötők nem egyformán használhatók a hyperphosphataemia kezelésére, másrészt az, hogy a normophosphataemia – a foszfátretenciót jelző FGF-23-szint-emelkedés ellenére sem – indikáció a foszfátsökkentő kezelés elkezdésére. Ezek a következtetések nagyrészt a Block és munkatársai által végzett randomizált klinikai vizsgálat eredményein alapulnak, amelyben 1,36 mmol/l átlagfoszfátszintet mutató 3b–4. stádiumú betegeket randomizáltak három foszfátkötő (sevelamer, lantán, kalcium-acetát), illetve placebo-csoportokba kilenc hónapig (6). Bár a szérumfoszfátszint és vizeletfoszfát-ürítés kismértékben mindhárom aktív kezelési csoportban csökkent (jelezve a hatékonyságot), az FGF-23-szint nem változott a placebohoz képest. Ezenfelül a coronaria- és aortakalcifikáció romlását tapasztalták az aktív kezelési csoportokban. Míg ez utóbbit az alacsony csoport-analízis eredménye szerint a kalcium-acetát-kezelés magyarázza, ugyanakkor egyik kalciummentes foszfátkötő sem volt jobb az egyéb klinikai és biokémiai paraméterek tekintetében, mint a placebo.

Ezen és a magyarázó részében részletezett egyéb vizsgálatok alapján az új irányelv megfogalmazása aláhúzza,

hogy foszfátsökkentő terápia csak progresszívan romló vagy tartós hyperphosphataemia esetén javasolt, míg a „preventív kezelés” a normophosphataemia stádiumában nem indokolt. Nem szabad elfelejteni, hogy még a kalciummentes foszfátkötőknek is lehetnek nem kívánt hatásai, mint például a gastrointestinalis tünetek (amelyek a gyógyszer-szedési hajlandóságot csökkenthetik) vagy az esszenciális tápanyagok bélben történő megkötése.

Az új ajánlás a „foszfátsökkentő kezelés” kifejezést használja a „foszfátkötő” terápia helyett, ami az egyéb lehetőségek (diéta, hatékonyabb dialízis) használatának szükségességére hívja fel a figyelmet és lehetőséget ad új, a jövőben várható kezelési módok (például gastrointestinalis foszfáttranszporter-gátlók) ajánlásokban történő elhelyezésére.

A szakmai tanácsadó testület egyetértett az új ajánlásokban megfogalmazottakkal, és a hazai gyakorlat tekintetében aláhúzza a betegek együttműködésének javítását célzó erőfeszítések fontosságát. Nem alakult ki egységes álláspont arról, hogy a foszfátsökkentő kezelés elkezdéséhez vagy fokozásához hányszor ismételt, illetve milyen gyakorisággal végzett laboratóriumi vizsgálatok szükségesek. A tanácsadó testület egyénre szabott megközelítést javasolt.

2017-es irányelv

4.1.6. Foszfátsökkentő kezelésben részesülő 3a–5D stádiumban levő felnőtt betegek esetén javasolt a kalcium-alapú foszfátkötők dózisének korlátozása (2B).

3a–5D stádiumú krónikus vesebeteg gyermekek esetén megfontolandó a foszfátsökkentő kezelést a szérumkalciumszinthez igazítani. (Nem rangsorolt.)

2009-es irányelv

4.1.5. Hyperphosphataemia és 3a–5D stádiumú krónikus vesebetegség esetén javasolt a kalcium-alapú foszfátkötők és/vagy a kalcitriol vagy egyéb D-vitamin-analógok dózisének korlátozása tartós vagy ismételt hypercalcaemia esetén (1B).

Hyperphosphataemia és 3a–5D stádiumú krónikus vesebetegség esetén javasolt a kalcium-alapú foszfátkötők dózisének korlátozása artériás kalcifikáció (2C) és/vagy adinamiás csontbetegség (2C) és/vagy tartósan alacsony szérum-PTH-szint esetén (2C).

A kalcium-alapú foszfátkötők alkalmazásának a korábbiakhoz képest jóval általánosabb korlátozása egyebek között a már említett Block és munkatársai által végzett randomizált klinikai vizsgálat eredményére és két, Di Iorio és munkatársai által publikált kemény klinikai végpontokon alapuló tanulmányokra épül (7, 8). Ez utóbbiakban predialízis stádiumú, illetve dialízist kezdő betegek között a hyperphosphataemia miatti sevelamerkezelés mellett a betegek túlélése jobb volt három év után, mint kalcium-alapú foszfátkötő terápia során. Ezen randomizált, klinikai vizsgálatokat két, rövid időtartamú, a metabolikus egyensúlyt vizsgáló tanulmány egészíti ki, amelyekben a liberalizált kalciumbevitel (diéta 1 g és kalcium-karbonát 3×500 mg) pozitív kalciumegyenleghez vezetett krónikus vesebetegek között. Mindezek összességében a hyperphosphataemia kezelésében a kalciummentes foszfátkötők

lehetséges előnyére és a veszélyek hiányára utalnak a kalciumalapú szerekhez képest.

Fontos aláhúzni, hogy az új ajánlás csak megszorítani javasolja, de nem tiltja a kalciumalapú foszfátkötők alkalmazását. Egyértelmű adatok hiányában az új ajánlás nem tesz javaslatot a maximális napi kalciumbevitelre, de megjegyzi, hogy nem dializált krónikus vesebetegekben pozitív kalciumegyensúly már 800–1000 mg összbevétel mellett is megjelenhet.

A kalciumbevétel (diétával, gyógyszerekkel, dialízissel) megszorítására vonatkozó ajánlás nem általánosítható krónikus vesebeteg gyermekekre, mert a fejlődő csontok kalciumigénye nagyobb, és a kalciumlerakódás akár a húszas évek közepéig is tarthat. Így ebben a betegcsoportban nagyobb bevétel (például kalciumtartalmú foszfátkötők formájában) kifejezetten szükséges lehet, ami megmagyarázza az ajánlás gyermekekre vonatkozó részét.

Bár a tanácsadó testület egyetértett az ajánlásban megfogalmazottakkal, aláhúzta, hogy a hazai gyakorlatot alapvetően az befolyásolja, hogy a kalciumalapú foszfátkötők felírása egyszerű, a gyógyszerek olcsóbbak, míg a kalciummentes szerek klinikai alkalmazását a szabályozás és finanszírozás korlátai nehezítik. Az új irányelv alapján a kalciummentes foszfátkötők finanszírozási szabályainak felülvizsgálata elengedhetetlen.

2017-es irányelv

4.1.7. 3a–5D stádiumú krónikus vesebetegségben az alumíniumtartalmú foszfátkötők hosszú távú alkalmazásának kerülése ajánlott, és az 5D stádiumban ajánlott a dialízis alumíniumszennyeződésének elkerülése az alumíniumintoxikáció megelőzésére (1C).

Ebben az ajánlásban nem volt változás a 2009. évihez képest.

2017-es irányelv

4.1.8. 3a–5D stádiumban levő krónikus vesebetegeknél javasolt az étrend foszfáttartalmának csökkentése a hyperphosphataemia kezelésének részeként önmagában vagy más terápiákkal kombinálva (2D). Célszerű figyelembe venni a foszfát eredetét (például állati, növényi, adalékanyag) az étrendi ajánlások összeállításakor. (Nem rangsorolt.)

2009-es irányelv

4.1.8. 3a–5D stádiumban levő krónikus vesebetegeknél javasolt az étrend foszfáttartalmának csökkentése a hyperphosphataemia kezelésének részeként önmagában vagy más terápiákkal kombinálva (2D).

Bár az új irányelv első megállapítása szó szerint megegyezik a korábbi irányelvben megfogalmazottal, az abban leírtakat azóta új, az intenzív diétás tanácsadás előnyét igazoló vizsgálatok támasztották alá. Fontos megjegyezni, hogy a túlzottan erélyes étrendi foszfátmegszorítás sem kívánatos, ha az egyéb szükséges tápanyagok, elsősorban fehérjék bevitelének hiányához vezet.

Az új irányelv második megállapítása az étrendi foszfát eredetének, típusának figyelembevételét javasolja. A szokásos táplálkozással bevitt foszfátok (férfiakban álta-

lában több mintegy 1600 mg/nap, nőkben mintegy 1000 mg/nap) három fő forrásból származnak: a nyers, nem kezelt táplálék természetes foszfáttartalma, a foszfátok, amelyek az élelmiszeripari kezelés során mint adalékanyagok kerülnek a táplálékba (ízfokozók, tartósítószer stb.), valamint a gyógyszerek és táplálékkiegészítők foszfátjai. Az állati és növényi eredetű ételek természetes szervesfoszfát-tartalmának „biohasznosulása”, felszívódása rosszabb, mint az adalékanyagok szerves foszfát összetevője. Míg a növényi eredetű, főleg fitátokhoz kötött foszfát 20–50%-a és az állati eredetű foszfátok 40–60%-a szívódik fel a bélrendszerből, addig a szerves foszfátok gyakorlatilag teljes mértékben abszorpcióra kerülnek. Az adalékanyagokat tartalmazó feldolgozott, félkész vagy konyhakész ételek foszfáttartalma 70%-kal is nagyobb lehet, mint az adalékanyagok nélküli ételeké. A jobb felszívódás miatt így az ezen ételekből származó foszfátterhelés két-háromszoros is lehet azonos súlyú táplálékra vetítve. A diétás tanácsadás jelentőségét növeli, hogy az adalékanyagokból származó foszfát nem minden esetben jelenik meg a táplálék összetevőit felsoroló címkén vagy a diétás táblázatokban. Az étrend-kiegészítők, a vény nélküli vagy vényköteles gyógyszerek is tartalmazhatnak foszfátokat az aktív összetevő mellett, ami szintén hozzájárulhat a foszfátterheléshez. Mindezen érvek azok, amelyek a diétás tanácsadás részeként a táplálék foszfát eredetére vonatkozó ajánlást alátámasztják.

A tanácsadó testület megállapította, hogy a tagok tapasztalata alapján a foszfátdiéta hatékonysága Magyarországon nem kielégítő. Aláhúzta, hogy a tanácsadásnak nemcsak egyszeri oktatásból, tájékoztató anyag kiadásából, hanem a tápláltsági állapot, a diétás szokások szisztematikus felméréséből, folyamatos követésből és a visszajelzéseken alapuló továbblépésekből kellene állnia. A diétás ellátással kapcsolatos problémát nehezíti, hogy a tevékenység nincs említve a finanszírozott ellátásban, és a minimumfeltételek között sem szerepel.

Összefoglalás

A 2017. évi új irányelvben megfogalmazottak alapján a CKD 3a–5D stádiumaiban a csont- és ásványanyagcsere-zavar kezelésének a foszfát-, kalcium- és iPTH-szintek sorozatos meghatározásán és együttes értékelésén kell alapulnia, az emelkedett foszfátszintek normáltartomány irányába történő csökkentésével.

A foszfátcsökkentést célzó terápiák csak progresszív és perzisztáló hyperphosphataemia esetén indokoltak. Normális foszfátszint esetén nem javasolt a foszfátcsökkentő kezelés megkezdése és a hyperphosphataemia úgynevezett „korai”, preventív kezelése sem.

A túlzottan nagy exogén kalciumterhelés felnőtt vesebetegek esetében a CKD valamennyi stádiumában káros, függetlenül az egyéb rizikótényezőktől (hypercalcaemia, artériás kalcifikáció, alacsony iPTH). CKD 3a–5D stádiumban ajánlott a hypercalcaemia elkerülése.

Indokolt a foszfátbevitel korlátozása, és lehetőség szerint dietetikus vezetésével ebben valamennyi foszfátforrás figyelembe veendő, így a „rejtett vagy hozzáadott” foszfát-adalékok is.

A tanácsadó testület véleménye szerint a kalciummentes foszfátkötő kezelés egyik indikációja a hyperphosphataemia és a magas szérumkalciumszint kell legyen. A vascularis és lágyszövet-kalcifikáció képalkotó eljárással történő igazolása szintén alapjául szolgál a kalciummentes foszfátkötő kezelés indikációjának. Ugyanakkor ezen kalcifikációk jelenléte már a CKD-MBD előrehaladott stádiumára utalnak, ezért a prognózis javítása és a folyamat lassítása érdekében fontos lenne a kalcifikáció prevenciója, aminek egyik módja éppen a kalciummentes foszfátkötők használata lehet.

Fontos hangsúlyozni, hogy az új ajánlás csak a kalcium-alapú foszfátkötők megszorítását javasolja, de nem tiltja azok alkalmazását.

A tanácsadó testület a gyógyszeres és diétás kezelés és követés mellett alapvető jelentőségűnek tartja a betegek együttműködésének javítását.

A kalciummentes készítmények rendelése a jelenlegi hazai nehézkes gyakorlat, szabályozási és finanszírozási korlátok miatt körülményes, ami alapvetően befolyásolja azok alkalmazását. Lényegesen egyszerűbb a kalciumtartalmú foszfátkötők rendelése.

Hazánkban változatlanul a 2005-ben megjelent és jelenleg is hatályban lévő kalciummentes készítmények rendelkezésére vonatkozó egészségügyi pontban 1,86 mmol/l feletti szérumfoszfát- és a 2,5 mmol/l feletti szérumkalcium-

szint mellett 150–300 pg/ml iPTH-szint, valamint lágyszövet-meszesedés áll a támogatással történő rendelkezés feltételeként. Az új irányelvben szereplő klinikailag és kutatásokkal bizonyított ajánlásoknak nem felelnek meg az egészségügyi pontban rögzített rendelkezési feltételek, amelyek mielőbbi, a nemzetközi irányelvet követő megújításra szorulnak.

Az új ajánlás tükrében a tanácsadó testület a kalciummentes foszfátkötők finanszírozási szabályainak felülvizsgálatát elengedhetetlennek tartja.

Egyetértés született abban is, hogy a nem dializált CKD 4–5. stádiumú betegek esetében a kalciummentes foszfátkötők indikációja 1,67 mmol/l foszfátszint felett lenne ajánlatos legalább a transzplantációs listán szereplő, illetve a fiatal, diabeteses betegeknél egyéb paraméterektől függetlenül. Emellett a 2,4 mmol/l szérumkalciumszint felett vagy lágyszövet-kalcifikáció, vagy adinamiás csontbetegség (iPTH < 120 pg/ml) esetében minden beteg részesülhessen kalciummentes foszfátkötő kezelésben 1,67 mmol/l foszfátszint felett. Természetesen az egyéni mérlegelés, mint minden más terápia esetében, itt is követendő.

Köszönetnyilvánítás

A cikk szerzői köszönetüket fejezik ki a tanácsadó testület tagjainak, dr. Ábrahám Györgynek, dr. Balla Józsefnek, dr. Csiky Botondnak, dr. Ondrik Zoltánnak, dr. Reusz Györgynek és dr. Szegedi Jánosnak értékes munkájukért, amellyel nagymértékben hozzájárultak a foszfátanyagcsere-zavar hazai kezelési feltételeinek újragondolásához.

IRODALOM

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2017;7:1-59.
2. Block GA, Kilpatrick RD, Lowe KA, et al. CKD – mineral and bone disorder and risk of death and cardiovascular hospitalization in patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:2132-40.
3. Selamet U, Tighiouart H, Sarnak MJ, et al. Relationship of dietary phosphate in take with risk of end stage renal disease and mortality in chronic kidney disease stage 3-5: A Modification of Diet in Renal Disease study. *Kidney Int* 2016;89:176-84.
4. Fernández-Martín JL, Martínez-Cambor P, Dionisi MP, et al. Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: the COSMOS study. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:1542-51.
5. Brunelli SM, Sibbel S, Do TP, et al. Facility Dialysate Calcium Practices and Clinical Outcomes Among Patients Receiving Hemodialysis: A Retrospective Observational Study. *Am J Kidney Dis* 2015;66:655-65.
6. Block GA, Wheeler DC, Persky MS, et al. Effects of phosphate binders in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1407-15.
7. Di Iorio B, Bellasi A, Russo D. Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders: a randomized study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:487-93.
8. Di Iorio B, Molony D, Bell C, et al. Sevelamer versus calcium carbonate in incident the haemodialysis patients: results of an open-label 24-month randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2013;62:771-8.

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

Hogyan lehetne javítani a primer aldosteronismus felismerésének és kezelésének a helyzetén?

BAJNOK László

ÖSSZEFOGLALÁS A primer aldosteronismus (PA) területén eddig praktikusán nem voltak véletlen besorolásos, ellenőrzött vizsgálatok, viszont az utóbbi időben kettő is megjelent. Ráadásul mindkettő paradigmaformáló eredményű lett, mégsem épültek be (még?) a szakértői véleményekbe. A PA területén számos ponton éles ellentét van a világ vezető szakértői között. Az konszenzusos, hogy a betegségben gyakoribb a hypokalaemia, a terápiarezisztencia és az érrendszeri szövődmény, mint primer hypertóniában. Mérvadó vizsgálatok szerint a műtéttel kezelhető formájának a gyakorisága a hypertóniások 5%-ára tehető. Ezen esetek töredéke részesül kivizsgálásban a fejlett országokban is. Az ellátást egy, a hazai viszonyok mellett alkalmazható és alkalmazandó, többsebességű irányelv javíthatná, amiben az egyik alternatíva a diagnosztika. Itt a következő aldosteronkritériumok javasoltak: szűrésnél 15 ng/dl feletti érték, ha az alacsony reninszinttel társul, ennek továbbvizsgálásánál, a szuppressziós tesztben pedig 5 ng/dl feletti koncentráció, ami már mellékvese-CT-t indokol. Ez kellő egyensúlyt biztosíthat az érzékenység és fajlagosság között. A másik kitörési pont az alacsony dózisú spironolakton elterjedtebb alkalmazása rezisztens hypertóniában.

Kulcsszavak: primer aldosteronismus, aldosteronoma, renin, aldosteron, spironolakton

How the recognition and treatment of primary aldosteronism could be improved?

Bajnok L, MD

SUMMARY Practically there were no randomized, controlled trials in the area of PA so far, but recently two such ones have appeared. In addition, both are paradigm-forming; yet not built into (yet?) the expert opinions. In the field of primary aldosteronism (PA), there is a sharp contrast between the world's leading experts in many areas. There is consensus in respect that hypokalaemia, therapy resistance and vascular complications are more common in PA than in primary hypertension. According to prestigious studies, the ratio of surgically correctable cases can be around 5% of hypertension. However, only a tiny fraction of these cases are ever investigated even in the developed countries. Specific treatment might be reached more easily by a multi-speed approach applicable for domestic conditions in which one of the alternatives is the diagnostic process itself. In the latter, following aldosterone criteria are proposed: at screening greater than 15 ng/dl when associated with low renin, in the suppression test, for further testing (adrenal CT) a concentration above 5 ng/dl. This would provide a sufficient balance between sensitivity and specificity. Another solution could be the more widespread use of low dose spironolactone in resistant hypertension.

Keywords: primary aldosteronism, aldosteronoma, renin, aldosteron, spironolactone

Pécsi Tudományegyetem,
I. Sz. Belgyógyászati Klinika,
Endokrinológiai és Anyagcsere Tanszék,
Pécs

Levelezési cím:

Prof. dr. Bajnok László,
7624 Pécs, Ifjúság út 13.
E-mail: bajnok.laszlo@pte.hu

Rövidítések

ACE: angiotenzinkonvertáló enzim
APA: aldosteronoma
ARB: angiotenzinreceptor-blokkoló
ARR: aldosteron-renin hányados
AVS: a mellékvesevénák szelektív hormonjainak (aldosteron, kortizol) meghatározása
ATII: angiotenzin II
CCB: kalciumcsatorna-blokkoló
DHP: dihidropiridin típusú
IHA: idiopathiás hyperaldosteronismus
MRA: mineralokortikoidreceptor-antagonista
PA: primer aldosteronismus
PAPY: olasz prospektív primer aldosteronismusvizsgálat

Hypertonia és Nephrologia
2018;22(1):17-22.

Bevezetés

Hogyan lehetne javítani az endokrin hypertóniák kezelésének a helyzetén? Ez volt a címe a *Hypertonia és Nephrologia* hasábjain 2009-ben megjelent összefoglalómnak (1). Ennek következtetéseit az alábbiakban részletezem.

Az endokrin hypertóniák felismerésének és kezelésének hatékonyságát a következők javíthatják.

1. Tudatosan kell keresnünk a sokszor nem jellegzetes, de gyanút keltő tüneteket, különösen a rezisztens hypertóniásokra fordítva kellő időt, figyelmet és kapacitást.
2. Lépcsőzetes gyakorlati stratégiát kell kidolgozni az aktuálisan szűrendő, de később szélesíthető populáció definiálására, illetve a betegutakra vonatkozóan.
3. Törekedni kell arra, hogy legalább a rezisztens hypertóniások hipertonológushoz kerüljenek, akiknél a megfelelő szűrővizsgálatok meg is történnek.

1. táblázat. A primer aldosteronismus irányában szűrendők köre az Amerikai Endokrinológiai Társaság és a Kaplan's Clinical Hypertension szerint

Szűrési javallat	Amerikai Endokrinológiai Társaság	Kaplan's Clinical Hypertension
Vérnyomás	>150/100	–
Rezisztens hipertonia	+	+(ha a kombinációban diuretikum is van)
Hypokalaemia	+	+(ha spontán, nem diuretikum melletti)
Mellékvesében térfoglaló folyamat	+	+
Terhelő családi előzmény	+	+
Obstruktív alvási apnoe	+	–

4. A szükséges diagnosztikai háttér fejlesztése elsőrendű feladat.

5. A kiszűrt, endokrin hipertóniára gyanús betegeket endokrinológushoz kell irányítani.

6. A diagnosztikus vagy terápiás problémát jelentő endokrin hipertóniás betegek regionális hipertonia- vagy endokrin központba valók.

7. A spironolaktont szélesebb körben kellene alkalmazni, az óvatossági rendszabályok szem előtt tartásával.

8. Helyi és országos konszenzusértekezleteken kell érintkezni az aktuális helyzetet és a soron következő lépéseket.

Ezt, némi szomorúsággal, ma is érvényesnek gondolom. Jelen dolgozat csak a primer aldosteronismus (PA) problematikáját tárgyalja.

A PA az aldosteron autonóm – neuroendokrin szabályozástól független – túltermelésére visszavezethető tünetegyüttes; életkori predominanciáját a 30-50 éves tartományra szokás tenni (2). A primer hipertóniához képest az érrendszeri szövődmények gyakoribbak és korábban jelentkeznek (3). A hypokalaemia jellemző a PA-ra, de kimutathatóságát a vérvételi technika alapvetően befolyásolja: ha a beteg a stranguláció mellett ökolbe is szorítja a kezét (az izmokból kiáramló kálium miatt) 3,6 alatt csak 30%-ban van PA-ban a káliumszint, míg 90%-ban, ha nem (4).

A vezető szakértők között számos ponton éles ellentét van. A nézetek spektrumának egyik végén – bizonyos szempontból – az Amerikai Endokrinológiai Társaság irányelve (5, 6), a másikon a Kaplan's Clinical Hypertension áll (2). Az utóbbi időben sem közeledtek érdemben az álláspontok, annak ellenére sem, hogy az Amerikai Endokrinológiai Társaság új ajánlásában a grémium maga is hangsúlyozza a szakmák közötti párbeszéd javításának fontosságát, azt is elismerve, hogy a legtöbb PA-beteg a belátható jövőben nem lesz szűrhető (6). Az irányelv szakértői bizottságának elnöke, John Funder azon különvéleményének adott hangot, hogy – mivel a fejlett országokban is csak a PA-esetek töredéke részesülhet kivizsgálásban – indokolt lenne minden hipertóniás beteg első vonalbeli kezeléseként alacsony dózisú spironolaktont mint mineralokortikoidreceptor-antagonistát alkalmazni (7). (Ez jelzi annak belátását, hogy bár az Amerikai

Endokrinológiai Társaság lényegi változtatás nélkül újította meg az irányelvét, ennek követése alapvetően kudarcra van ítélve, és a megoldás irányában elvi elmozdulás sem történt. John Funder álláspontja annyira nem konszenzusos, hogy szembemegy valamennyi hipertonia-irányelvvel, amelyek elsőként nem javasolják az MRA-t, csak leginkább rezisztens esetekben, megfontolásra.)

Célszerű lenne a módszertani útmutatóknak és véleményeknek egy olyan szintézisét elérni, amely pozitív tendenciát biztosít a PA diagnózisa és kezelése területén, hazai körülmények között is. Ha ugyanazon elvek mentén történik a potenciális PA-betegek ellátása, mint eddig, akkor nem várható, hogy ez javuljon. Egy, a helyi viszonyokra is adaptált, nem „mindenkinek ugyanaz”, hanem többsebességes útmutató valamiféle kiutat jelenthet. Jelen munka ehhez kíván adalékokat szolgáltatni.

A primer aldosteronismus gyakorisága

A PA gyakoriságával kapcsolatban is szélsőségesen megoszlanak a szakértői vélemények (2, 5, 6, 8). A prevalencia megítélését a detektálás módszereinek változása, a tumoros, potenciálisan műtétet igénylő (szigorúan vett Conn-szindrómás, aldosteronomás, APA) esetek aránya és a vizsgált beteganyag szelektáltsága is befolyásolja, például rezisztens hipertóniásokon valószínűbb (8). Egy prospektív, reprezentatív, 1000 feletti, frissen felismert eset szűrésén alapuló olasz vizsgálat (PAPY) alapján a hipertóniások 5% körüli hányadára tehető az APA gyakorisága (9). Itt sem küszöbölődött ki ugyanakkor az a probléma, hogy csak azok kerülnek a következő lépcsőben továbbvizsgálásra, akiknél a tesztek pozitívak, így a kérdéses hormonális küszöbértékek érzékenysége és fajlagosságának számítása torzul. Ebben a vizsgálatban egyébként az antropometriai és vérnyomásértékek nem különböztek a primer hipertóniásokétól (az átlagéletkor 50 év, az átlagvérnyomás 155/98 Hgmm volt), mint ahogyan a szérumnátrium-koncentráció és a vizeletkálium-ürítés sem volt magasabb. (Az utóbbi egy hypokalaemia esetén javasolt szűrő módszer; a szérumkálium szignifikánsan alacsonyabb volt a PAPY-ban.) A gyakoriság ennél lényegesen kisebb Norman Kaplan véleménye szerint (8).

A primer aldosteronismus szűrése

A primer aldosteronismus irányában szűrendő betegekről

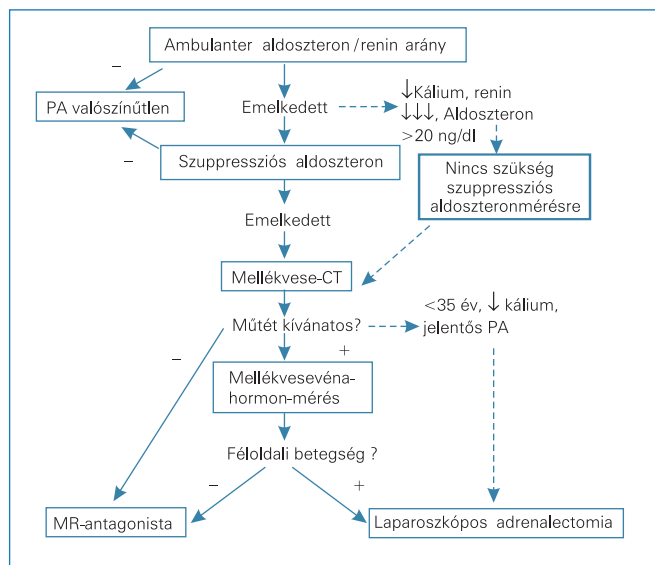
A fentiek ellenére az Amerikai Endokrinológiai Társaság legújabb ajánlásában a szűrendők köre tovább bővült (160-ról 150-re csökkentve a szisztolés indikációs küszöböt és az obstruktív alvási apnoékat is bevonva). A Kaplan's Clinical Hypertension sokkal tartózkodóbb a vizsgálandó betegeket illetően (2). A nézetkülönbségek ezen két végét az 1. táblázatban foglaltuk össze. Megjegyzendő, hogy incidentálisan felfedezett mellékvese-térfoglalás esetén az APA mindössze 1%-os gyakoriságú (10); ezekben az ese-

tekben a Cushing-szindróma vagy pheochromocytoma prevalenciája sokkal nagyobb (2).

A primer aldosteronismus szűrés kritériumairól

Az Amerikai Endokrinológiai Társaság algoritmusát az 1. ábrán tüntettük fel. Vitára ad alapot (az is), hogy a diagnosztikus kritériumok nem optimalizáltak (11). PA-ra az emelkedett, 15 ng/dl feletti aldosteronkoncentráció és az alacsony, 0,5, más források szerint 1 ng/ml/h alatti plazmarenin-aktivitás (PRA) jellemző (a Kaplan's Clinical Hypertension legújabb kiadásában is rosszul szerepelnek a hormonmértékegységek) (2). (1 ng/dl aldosteronkoncentráció 10 pg/ml vagy 27 pmol/l más mértékegységben.) Az újabban hazánkban is könnyebben elérhető plazmarenin-koncentráció mérése is jól használható; az ajánlás ennek küszöbértékeit táblázatosan is tartalmazza, az Európai Hypertonia Társaság tagjai számára pedig mobilalkalmazás is segíti a különböző módszerek és mértékegységek használatát (12). Ezen paraméterek hányadosának – az aldosteron-renin rációjának (ARR) – az alkalmazását javasolja szűrésre az Amerikai Endokrinológiai Társaság (5, 6), amit a hazai endokrinológiai ajánlás is átvett (13). Ennek háttérében az az álláspont fogalmazódott meg, hogy 15 ng/dl alatti aldosteronszint mellett sem ritka a PA (5, 6). Tehát az abszolút aldosteronkoncentráció mint diagnosztikus feltétel alkalmazása csökkenti az érzékenységet, másrészt viszont növeli a fajlagosságot (14). Az ARR-értéket a nevezőben szereplő alacsony plazmarenin jelentősen növeli, mint a magas aldosteron a számlálóban (15), ennek ellenére a legalacsonyabb plazmareninérték korlátozása vonatkozásában annyira nincs konszenzus, mint az ARR tekintetében. (Ahol legalább alternatívákat fogalmazott meg az Amerikai Endokrinológiai Társaság: PRA mint laboratóriumi módszer mellett PA-ra a 30 feletti ARR jellemző, de a 40-es vagy 20-as határérték is elfogadható lehet – utóbbi például, ha a szűrés álnegatív ARR-t okozó, lassabb tárgyalt gyógyszer, így ACE-gátló vagy ARB mellett történik) (5, 6). Az alkalmazott ARR-határérték az irodalomban egyébként 100-ig terjed, illusztrálva az ARR-t körülölelő bizonytalanságot (2).

A kérdést még bonyolultabbá teszi, hogy egy, az Amerikai Endokrinológiai Társaság szerint is mérhető vizsgálatban a szérumaldosteron és -renin nagyfokú (esetenként nagyságrendnyi) intraindividuális variabilitást mutatott APA-ban (gyakran időnként normális aldosteron- és reninszintet eredményezve), s ez nem volt magyarázható a standard körülmények, így a standard gyógyszerelés hiányával (16). Ugyanis ezek legnagyobb gondossággal történő biztosítása mellett is többszörös ingadozás volt a renin- és aldosteronszintekben, miközben a random és standardizált vizsgálatok variabilitása nem különböző érdemben. Mindez az APA szekréciójának inherensen epizodikus jellegére utal, amit következményesen a reninaktivitás ellentétes irányú



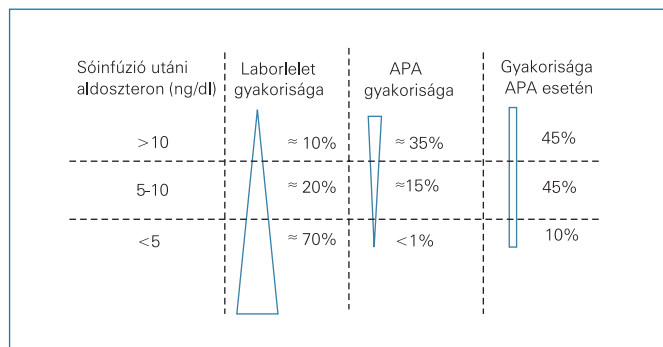
1. ábra. A primer aldosteronismus kivizsgálási algoritmus az Amerikai Endokrinológiai Társaság útmutatása szerint. A kiemelés a legutóbbi módosításokat jelzi, ami – mint azt a szaggatott vonal is mutatja – opcionális

PA: primer aldosteronismus, MR: mineralokortikoidreceptor

változása kíséri. A szűrővizsgálat ismétlése tehát az érzékenységet növeli. A tisztánlátást nehezíti, hogy Rossi és munkatársai – a PAPY vizsgálat ilyen irányú feldolgozásával – nem tudták ezen nagy variabilitást megerősíteni, hanem APA-ban olyan konzekvens emelkedést találtak, hogy két egybehangzóan magas ARR-érték esetén a lentebb részletezett szuppressziós teszt elvégzését is átugorhatónak tartják (17). Egyes szerzők az ismétlést minden esetben javasolják és további diagnosztikát csak két kóros lelet esetén tartanak indokoltnak (18), míg mások szerint a szűrés akkor ismétlendő, ha az első értékelése bizonytalanságot hagy maga után (5, 6).

A primer aldosteronismus szűrését zavaró gyógyszerekről és a hypokalaemiáról

Az Amerikai Endokrinológiai Társaság ajánlása szerint a zavaró antihipertenzívumok közül feltétlenül csak a diuretikumok – mind a tiazid, illetve tiazidszerű, mind a Henle-kacson ható, mind az MRA, sőt még az édesgyökérszítványok is – elhagyandók a szűrés előtt, legalább négy hétre (5, 6). A β -blokkoló, centrális támadáspontú készítmény, angiotenzinkonvertálózim-gátló, angiotenzinreceptor-antagonista és dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkoló a szűrés előtt csak akkor kell, hogy kimaradjon (legalább két hétre), ha 1. az ARR „nem diagnosztikus” és 2. a hypertonia az ARR-t nem zavaró gyógyszerekkel (retard verapamil, α 1-antagonista, hidralazin) kontrollálható (5, 6). (Tekintettel arra, hogy általában a súlyosabb hypertóniás esetek kerülnek ilyen irányú kivizsgálásra, ez utóbbi kritérium általában nem valószínűsíthető meg. Annak is tudatában kell



2. ábra. A sóinfúzió utáni aldoszterontartományok gyakorisági értékei önmagukban és az aldosteronoma (APA) vonatkozásában, a PAPA vizsgálat alapján

lennünk, hogy ACE-gátló, ARB és kisebb mértékben hosszú hatású DHP CCB mellett az ARR álnegatív lehet, amit nem „nem diagnosztikusként”, hanem – tévesen – negatívként interpretálunk. Mindez jelzi, hogy a PA-szűrés ezen sarkalatos pontja is mennyire sérülékeny.) Megjegyzendő az is, hogy az Amerikai Endokrinológiai Társaság egyes szakértőinek álláspontja a szűrés előtti ARR-t potenciálisan megmásító gyógyszer előzetes kihagyása vonatkozásában szigorúbb: valamennyi kihagyását javasolják (18). A szigorú szűrési premedikáció mellett foglal állást a Kaplan's Clinical Hypertension is (2).

A hypokalaemia rendezését javasolják az irányelvek, arra hivatkozva, hogy a hypokalaemia csökkenti az aldoszteronelv választást (2, 5, 6). Egyes adatok szerint azonban APA esetén a káliumszint és az aldoszteronkoncentráció között fordított összefüggés mutatható ki (16), ami az aldoszteronelv választás kálium szempontjából is autonóm voltára utal.

A szuppressziós tesztekéről

A PA diagnosztikus algoritmusában a következő lépés általában az aldoszterontermelés gátolhatóságának vizsgálata, amit az angiotenzin II (ATII) -szint mesterséges szuppressziójával tesztlünk, legelfogadottabban a sóinfúzió alkalmazásával. Az Amerikai Endokrinológiai Társaság szerint ettől el lehet tekinteni, ha hypokalaemia észlelhető, a renindetektálási küszöb alatt és az aldoszteronkoncentráció >20 ng/dl (6). PA esetén a fokozott aldoszterontermelés alapvetően független az ATII stimuláló hatásától, mégis az aldoszteronelv választás ATII-irányú érzékenysége megtartott szokott lenni (5, 6).

A szuppressziós tesztek „megerősítőnek” is szokás nevezni, de ez félrevezető lehet. Egyrészt az ebben a vonatkozásban is talán legmértékesebb vizsgálat, a PAPA szerzői a sóterheléses teszt érzékenységet és fajlagosságát *mérsékeltnek* találták (a primer aldosteronizmus melletti és nélküli értékek átfedése miatt) (19). Itt például a PA-esetek 10%-ában a sóinfúzió utáni aldoszteronérték az egyértelműen negatívnak tekintett 5 ng/dl küszöb alatti (tehát ezen kritérium álnegatív aránya is 10%) volt. Az 5 és 10 ng/dl közötti szuppressziós aldoszteronértéket bizonytalannak, a 10 ng/dl

felettit pedig PA-ra jellemzőnek hívják. A PA összességében alacsony prevalenciája azonban alapvetően befolyásolja a koncentrációtartományok interpretálását. Az igazán érdekes, műtétet indokoló APA vonatkozásában a PAPA-ban észlelt gyakoriságokat (19) a 2. ábrán foglaltuk össze, amiből külön kiemelendő az 5 és 10 ng/dl közötti szuppressziós aldoszterontartomány. Az ebbe eső leletek gyakorisága az első fázisban, a magasabb ARR alapján kiszűrtek 20%-át érinthette és ezek 15% körüli hányada volt APA-s. Viszont az APA-sok 45%-a ebbe a „bizonytalan” kategóriába esett. Ezek alapján nemcsak a 10 ng/dl feletti szuppressziós aldoszteronértékek további (CT-) vizsgálata indokolt, hanem ez megfontolandó az 5 és 10 ng/dl közé esőknél is (másként az APA-esetek közel felét elnézzük); 5 alatt – bár ez is az APA-sok 10%-át érinti, valószínűleg a CT már nem költségkímélő.

További bizonytalanságot keltenek, akik a sóinfúzió hatásának megítélésére 8,5 ng/dl határértéket tekintenek elválasztónak (20), legújabbban is (21). Ráadásul az utóbbi szerzők szerint a PA diagnózisához önmagában a nem megfelelően szupprimálódó aldoszteron – renintől és ARR-értéktől függetlenül – is elegendő (21). Ezen vizsgálat alapján az ARR mint szűrőmódszer megbízhatósága – 22%-os érzékenysége miatt – egészében és olyan mértékben megkérdőjeleződött, hogy ez a közlemény a Kaplan's Clinical Hypertension 2015-ös kiadását alapvetően tematizálja (2), már a bevezetőtől kezdve. Erre a kihívásra az Amerikai Endokrinológiai Társaság szakértői bizottsága 2016-ban nem reagált (6), magunk viszont igen (22).

Az aldosteronoma (APA) azonosítása

Szükséges-e a mellékvesevéna szelektív hormonjának meghatározása?

Mind az Amerikai Endokrinológiai Társaság, mind a Kaplan's Clinical Hypertension kivizsgálási algoritmusai szerint a PA-esetek nagy részében szükséges a mellékvesevénák szelektív hormonjainak (aldoszteron, kortizol) meghatározása (AVS), még akkor is, ha a mellékvesevénakatéterezés nehéz technikai veszélyeket rejt (2, 5, 6, 23). Ugyanis a hormonszintek alapján azonosított primer aldosteronizmusos esetekben negatív mellékvese-CT ellenére is előfordulhat féloldali autonóm folyamat. A Kaplan's Clinical Hypertension nem is javasolja a CT-t (2), de ezt egyesek az AVS tervezéséhez is alapvetőnek tartják (24). Megfelelően gyakorlott radiológus esetén is 63%-tól 97%-ig terjed az AVS sikerességének aránya (25, 26). Újdonság az Amerikai Endokrinológiai Társaság ajánlásában, hogy 35 évnél fiatalabbakon az AVS nem feltétlenül szükséges, ha a CT-n féloldali kérgi adenomára jellemző térfoglalás ábrázolódik, hypokalaemia és jelentős aldosteronemelkedés mutatható ki (6). Az AVS-t olyan centrumban kell végezni, ahol a kétoldali katéterezés sikeressége tartósan >70%.

Az AVS indokát azonban alapjaiban ásta alá egy friss, prospektív, randomizált diagnosztikai vizsgálat, ami az

első ilyen volt PA-ban (27). Ebben véletlenszerűen történt AVS vagy CT, és ezek eredménye alapján, önmagában történt a műtéti javaslat felállítása. Annak ellenére, hogy közel 50%-os eltérés volt a CT és az arany standardnak tekintett AVS diagnosztikai következtetései között (az adrenalectomia szempontjából ilyen arányban eltérő betegeket jelzett a két módszer), nem volt szignifikáns különbség a vérnyomáscsökkentés mértékében vagy a klinikai előnyökben. A szerzők véleménye szerint ez megkérdőjelezi a jelenlegi, (csaknem) „mindenkinél AVS” ajánlást, arra a következtetésre jutva, hogy mindkét módszer „tökéletlen, nagyrészt ismeretlen ok miatt”.

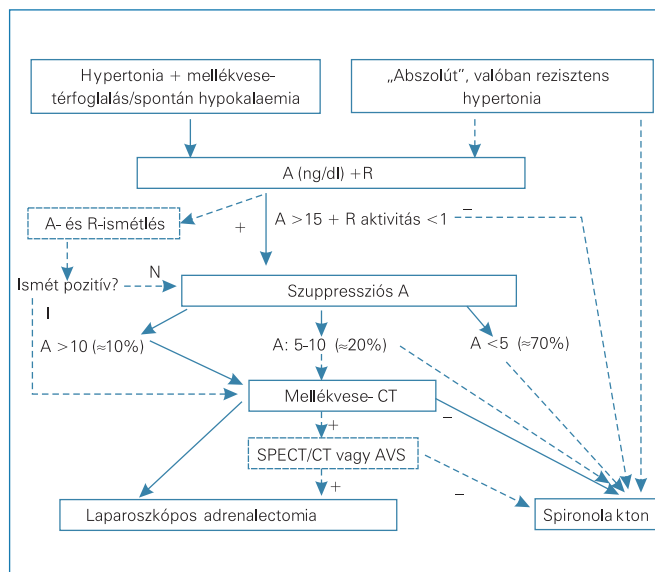
A mellékvese izotópos vizsgálatai

A mellékvese ^{131}I -norkoleszterin szcintigráfia drága (a radiofarmakonköltség is 300 000 Ft feletti) és a hagyományos, planáris formájában – az APA általánosan jellemző kicsiny mérete miatt – nem kellően érzékeny. Ez azonban SPECT/CT alkalmazásával jelentősen fokozható (28, 29). Amikor, mint esetünkben, az aldosterontermelés megítélése a célja a vizsgálatnak, az ACTH fenntartotta normális mellékvese-működést gátolni kell nagy adag glükokortikoiddal: magunk 3×8 mg metilprednizolont indítunk két nappal a radiofarmakon beadása előtt, az utolsó felvétel elkészültéig (összesen egy hétig) folytatva. A vizsgálat előtt két napig 3×30 csepp Lugolt is adunk (a pajzsmirigy sugárvédelmére). A C-11-metomidáttal végzett PET/CT is alkalmas lehet az APA kimutatására (30).

Az izotópos vizsgálatoknak akkor lehet létjogosultságuk, ha a CT-n ábrázolódik kérgi jellegű térfoglalás. Ilyenkor az autonóm működés igazolása elkerülhetővé teheti az AVS-t. Az előző alfejezetben tárgyalt vizsgálat nemcsak a CT utáni AVS létjogosultságát kérdőjelezi meg, hanem közvetve az izotópos módszereket is.

A primer aldosteronismus kezelése

A spironolakton általános hatékonysága rávilágít az idiopathiás hyperaldosteronismus (IHA) körüli viták relevanciájára: évtizedek óta jelen van az a vélemény, amely szerint az IHA és low-renin primer hipertonia elkülönítése önkényesnek tekinthető (38–40). Nincs olyan referencia-módszer, ami alapján IHA esetén az érzékenység és fajlagosság számolható lenne, mert csak az aldosteron és renin képezi a diagnózist, az MRA-ra adott válasz, mint fentebb láttuk, aspecifikus. Az IHA, illetve a szinonimaként használt bilaterális adrenalis hyperplasia diagnózist egészében kérdőjelezi meg az a tény, hogy az irodalom 99, egy- vagy kétoldali adrenalectomiával kezelt ilyen betegénél a hipertonia gyógyulási aránya csak 19% volt (6). Az IHA inkább a low renin hipertonia jéghegyének azon csúcsa, ami az APA-hoz hasonló



3. ábra. Lehetséges hazai algoritmus. A folyamatos vonal az egyértelműen javasolt, a szaggatott az alternatív, megfontolható diagnosztikus irány

A: aldosteron, R: renin, AVS: mellékvesevénák szelektív hormonjainak (aldosteron, kortizol) meghatározása, SPECT/CT: norkoleszterin SPECT/CT

mértékű aldosteronértékeket mutat (41). (Egy olyan szindróma, amelynek rendes kritériumai sincsenek.) Másrészt azonban a fenti eredmények arra utalnak, hogy az aldosteron gátlása – és akkor maga az aldosteron is – primer hypertoniában is kiemelt jelentőségű. (Rezisztens esetben meghaladva a szimpatikus idegrendszer α - vagy β -receptor-stimuláló hatását.)

A primer aldosteronismusra vonatkozó javaslatok

1. A betegség diagnosztikája valójában valószínűségi jellegű, amelyben valamely besorolás a következő lépcső teendőjét határozza meg, és alternatív utak is legitimek lehetnek. Egy lehetséges hazai algoritmus szerepel a 3. ábrán. Az 1. ábrával összehasonlítva feltűnő a több elágazás (kisebb determinizmus) és fakultatív (szaggatott vonallal jelölt) utak. A kiszűrt betegeket a további kivizsgálásra felkészült (endokrinológiai) centrumokba kell irányítani.

2. A szűrendők körét szűken, konzervatívan érdemes meghatározni (3. ábra) a limitált kapacitások miatt.

3. Megfontolandó az aldosteron és renin hányadosának képzése helyett a Kaplan szerinti szűrés kritériumok alkalmazása (reninaktivitás használata esetén: < 1 ng/ml/h, járó aldosteron: > 15 ng/dl), ami kellő egyensúlyt biztosíthat az érzékenység és fajlagosság között.

4. A szűrés érzékenysége a hormonvizsgálatok fakultatív ismétlésével fokozható.

5. Mellékvese-CT 10 ng/dl feletti szuppressziós aldosteronnál egyértelműen javasolt, de megfontolandó akkor is, ha ez 5–10 ng/dl közötti.

6. Következő lépésként megfontolható lehet a mellékvesevénák szelektív hormon-meghatározása, vagy pozitív mellékvese-CT esetén SPECT/CT.

7. Negyedik antihipertenzívumként válasszuk gyakrabban a spironolaktont!

Köszönetnyilvánítás

A jelen tudományos közleményt a szerző a Pécsi Tudományegyetem alapításának 650. évfordulója emlékének szenteli, és köszönetét fejezi ki Góth Miklós professzor úrnak, Tóth Miklós professzor úrnak és Kovács Gábor főorvos úrnak a kéziratral kapcsolatos és beépített észrevételeikért.

IRODALOM

- Bajnok L. Hogyan lehetne javítani az endokrin hypertoniák kezelésének a helyzetén? *Hypertonia és Nephrologia* 2009;13:11-21.
- Kaplan's Clinical Hypertension. Eleventh Edition. Wolters Kluwer 2015;11:320-40.
- Mulatero P, Monticone S, Bertello C, et al. Long-term cardio- and cerebrovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4826-33.
- Abdelhamid S, Blomer R, Hommel G, et al. Urinary tetrahydroaldosterone as a screening method for primary aldosteronism: A comparative study. *Am J Hypertens* 2003;16:522-30.
- Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3266-81.
- Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:1889-916.
- Funder JW. Ultimately we are in furious agreement. *J Hypertens* 2012;30:1903-5.
- Kaplan NM. Primary aldosteronism: evidence against a second epidemic. *Journal of Hypertension* 2012;30:1899-902.
- Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2293-3000.
- Barzon L, Sonino N, Fallo F, et al. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2003;149:273-85.
- Montori VM, Young WF Jr. Use of plasma aldosterone concentration to plasma renin activity ratio as a screening test for primary aldosteronism. A systematic review of the literature. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002;31:619-32.
- Rossi GP, Bisogni V, European Society of Hypertension Working Group on Endocrine Hypertension. A useful tool to improve the case detection rate of primary aldosteronism: the aldosterone-renin ratio (ARR)-App. *J Hypertens* 2016;34:1019-21.
- Magyar Endokrinológiai és Anyagszervi Társaság. Anyagszervi útmutató; Prímer Hyperaldosteronismus, 2010.
- Seiler L, Rump LC, Schulte-Mönting J, et al. Diagnosis of primary aldosteronism: Value of different screening parameters and influence of antihypertensive medication. *Eur J Endocrinol* 2004;150:329-37.
- Montori VM, Schwartz GL, Chapman AB, et al. Validity of the aldosterone-renin ratio used to screen for primary aldosteronism. *Mayo Clin Proc* 2001;76:877-82.
- Tanabe A, Naruse M, Takagi S, et al. Variability in the renin/aldosterone profile under random and standardized sampling conditions in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2489-94.
- Rossi GP, Seccia TM, Palumbo G, et al. With in-patient reproducibility of the aldosterone: Renin ratio in primary aldosteronism. *Hypertension* 2010;55:83-9.
- Young WF, Calhoun DA, Lenders JWM, et al. Screening for endocrine hypertension: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 2017;38:103-22.
- Rossi GP, A. Belfiore, G. Bernini, et al. Prospective evaluation of the saline infusion test for excluding primary aldosteronism due to aldosterone-producing adenoma. *Journal of Hypertension* 2007;25:1433-42.
- Streeten DH, Tomycz N, Anderson GH. Reliability of screening methods for the diagnosis of primary aldosteronism. *Am J Med* 1979;67:403-13.
- Jansen PM, van den Born BJ, Frenkel WJ, et al. Test characteristics of the aldosterone-to-renin ratio as a screening test for primary aldosteronism. *Journal of Hypertension* 2014;32:115-26.
- Hussein T, Mezösi E, Bódis B, et al. Renin és aldosteronvizsgálat hypertóniás betegekben. *Orv Hetil* 2016;157:830-5.
- Buffolo F, Monticone S, Williams TA, et al. Subtype diagnosis of primary aldosteronism: is adrenal vein sampling always necessary? *Int J Mol Sci* 2017;18:E848.
- Young W, Stanson A, Thompson G, et al. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery* 2004;136:1227-35.
- Rossi G, Sacchetto A, Chiesura-Corona M, et al. Identification of the etiology of primary aldosteronism with adrenal vein sampling in patients with equivocal computed tomography and magnetic resonance findings: results in 104 consecutive cases. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001;86:1083-90.
- Blumenfeld J, Sealey J, Schlusser Y, et al. Diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism. *Annals of Internal Medicine* 1994;121:877-85.
- Dekkers T, Prejbisz A, Kool LJS, et al. Adrenal vein sampling versus CT scan to determine treatment in primary aldosteronism: an outcome-based randomised diagnostic trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:739-46.
- Lu CC, Wu VC, Wu KD, et al. Prognostic value of semiquantification NP-59 SPECT/CT in primary aldosteronism patients after adrenalectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:1375-84.
- Yen RF, Wu VC, Liu KL, et al. 131I-6beta-iodomethyl-19-norcholesterol SPECT/CT for primary aldosteronism patients with inconclusive adrenal venous sampling and CT results. *J Nucl Med* 2009;50:1631-7.
- Mendichovszky IA, Powelson AS, et al. Targeted molecular imaging in adrenal disease – An emerging role for metomidate PET-CT. *Diagnostics (Basel)* 2016;6:E42.
- Rossi GP. Surgically correctable hypertension caused by primary aldosteronism. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006;20(3):385-400.
- Marzano L, Colussi G, Sechi LA, Catena C. Adrenalectomy is comparable with medical treatment for reduction of left ventricular mass in primary aldosteronism: meta-analysis of long-term studies. *Am J Hypertens* 2015;28:312-8.
- Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015;386:2059-68.
- Chapman N, Dobson J, Wilson S. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2007;49:839-45.
- Williams B, Poulter NR, Brown MJ, et al. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004-BHS IV. *J Hum Hypertens* 2004;18:139-85.
- Jeunemaitre X, Chatellier G, Kreft-Jais C, et al. Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1987;60:820-5.
- Parthasarathy HK, Ménard J, White WB, et al. A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. *J Hypertens* 2011;29:980-90.
- Ferris JB, Brown JJ, Fraser R, et al. Hypertension with aldosterone excess and low plasma renin: preoperative distinction between patients with and without adrenocortical tumour. *Lancet* 1970;2:995-1000.
- Rossi GP, Rossi E, Pavan E, et al. Screening for primary aldosteronism with a logistic multivariate discriminant analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;49:713-23.
- Padfield P. Prevalence and role of a raised aldosterone to renin ratio in the diagnosis of primary aldosteronism: a debate on the scientific logic of the use of the ratio in practice. *Clinical Endocrinology* 2003;59:422-6.
- McArdavey D, Murray GD, Lever AF, et al. Similarity of idiopathic aldosteronism and essential hypertension. *Hypertension* 1983;5:116-21.

TUDTA ÖN?

Milyen módszert alkalmaznak a szakmai irányelveknél az ajánlások megbízhatósága érdekében?

Az ajánlások ereje, a bizonyítékok szintje – 2010–2017

KÉKES Ede

nyugdíjas egyetemi tanár, Pécs

Először 2010-ben az amerikai ACCF/AHA a cardiovascularis kockázattal foglalkozó ajánlásában alkalmazott evidenciaalapú osztályozást, amelyben a dokumentumot elkészítő munkacsoport jelentős méretű adathalmazt gyűjtött össze és ennek alapján leírták, hogy az adott kockázati tényező milyen terápiás haszonnal jár (osztály: I, IIa/IIb, III), valamint azt, hogy a bizonyítékokat milyen vizsgálati módszerrel, milyen populációból nyerték (A, B, C szint) (1). Ezzel egy időben publikálták az ACCF/AHA módszertani összefoglalóját, amelyben rögzítették az irányelvekben alkalmazandó eljárásokat (2). Ettől kezdve a nemzetközi orvosi gyakorlatban – minden szakmai irányelv készítése során – ezeket az elveket alkalmazták.

Ugyanezt a módszert vette át az ESH (Európai Hypertonia Társaság) és ESC (Európai Kardiológus Társaság) is, amely az ESH/ESC 2013. évi – a hipertonia kezelésével foglalkozó – irányelvénél csúcsosodott ki (3). A legfontosabb alapelv az volt, hogy igen széles irodalmi adathalmazt gyűjtöttek össze; a randomizált, kontrollós vizsgálatok magasabb prioritást kaptak az értékelésnél, mint a metaanalízisek, a megfigyelésen alapuló vizsgálatok és a legalacsonyabb értékrendet kapták az egyedi szakér-

tői vélemények. Így alakulhatott ki adott kérdésekben a tudományos bizonyíték mértéke és az ajánlások erőssége. Az 1. és 2. táblázatban bemutatjuk az ESH/ESC fent említett irányelvénél alkalmazott ajánlások erősségét, valamint a tudományos bizonyítékok szintjeit.

A 2013. évi ESH/ESC fentiekben bemutatott módszert alkalmazta a Magyar Hypertonia Társaság is a 2015-ben kiadott „A hypertoniabetegség ellátása” című szakmai irányelvében (4).

2017-ben *Whelton* vezetése alatt az Amerikai Egyesült Államokban kiadtak egy, az orvosi gyakorlat számára szánt irányelvet, amely a magas vérnyomás megelőzésével, igazolásával, jelentőségével és kezelésével foglalkozik (5). A javaslatok kidolgozásakor a készítésben részt vevő bizottság a bizonyítékokon alapuló módszereket használta fel az összes rendelkezésre álló adat alapján, azonban az előzőekhez képest finomított, átalakított formában. A előkészítő bizottság felhasználta a randomizált, kontrollós vizsgálatokat, valamint regisztereket, nem randomizált összehasonlító és leíró tanulmányokat, metaanalíziseket, esetelemzéseket, csoportos tanulmányokat, összefoglaló elemzéseket és szakértői véleményeket. Egy független bizonyítékfelülvizsgáló bizottságot hoztak létre, amely a fontos diagnosz-

1. táblázat. Az ajánlások erőssége

Az ajánlások osztályai	Meghatározás	Javasolt szövegezés
I. osztály	Bizonyíték és/vagy általános egyetértés abban, hogy az adott kezelés vagy beavatkozás előnyös, hasznos, hatékony.	Ajánlott/indikált
II. osztály	Ellentmondó bizonyítékok és/vagy véleményeltérés az adott kezelés vagy beavatkozás hasznosságáról/hatékonyaságáról.	
IIa osztály	A bizonyíték/vélemény inkább a hasznosság/hatékonyaság mellett szól.	Megfontolandó
IIb osztály	A bizonyíték/vélemény kevésbé támasztja alá a hasznosságot/hatékonyaságot.	Esetleg megfontolandó
III. osztály	Bizonyíték vagy általános egyetértés arról, hogy az adott kezelés vagy beavatkozás nem hasznos/hatékony, és bizonyos esetekben ártalmas lehet.	Nem ajánlott

2. táblázat. A bizonyítékok szintjei

A szint	Az adatok több mint egy randomizált klinikai vizsgálatból vagy metaanalízisből származnak
B szint	Az adatok egy randomizált klinikai vizsgálatból vagy egy nagy létszámú nem randomizált vizsgálatból erednek
C szint	Szakértők egyetértésére és/vagy kis létszámú vizsgálatokra, retrospektív vizsgálatokra, regiszterekre alapozott vélemény szerint

3. táblázat. Egy nem randomizált vizsgálat felhasználási módja

Szerző, publikálás éve	Vizsgálat típusa, mérete	Betegpopuláció	Elsődleges végpont, eredmények (OR, RR, p-érték)	Következtetések
Berry JD, 2012	Nem randomizált, méret: 257 384 férfi és nő (17 metaanalízisből) és 189 494 beteg az MRFIT-ből	Beválasztás: 18 kohorszvizsgálatból metaanalízis	Elsődleges végpont: végzetes CHD, nem fatális MI, végzetes és nem fatális stroke. Eredmények: Optimális RF profilúak összehasonlítva ≥ 2 RF-ekkel kisebb CVD (4,7% vs. 29,6% férfiaknál, 6,4% vs. 20,5% nőknél), kisebb MI-kockázat (3,6% vs. 37,5% férfiaknál, <1% vs. 18,3% nőknél), kisebb stroke-kockázat (2,3% vs. 8,3% férfiaknál, 5,3% vs. 10,7% nőknél)	Nagyobb a CVD kockázata (élettartam vonatkozásában), ha több a rizikófaktor az adott egyénnel

CHD – coronary heart disease; MI – myocardial infarction; RF – risk faktor; OR – odds ratio; RR – relative risk; CVD – cardiovascularis disease

4. táblázat. A klinikai gyakorlat számára készített és az irányelveknél kialakított álláspontok igazolására szánt ajánlási osztályozás és a felhasznált bizonyítékok erejének szintjei

Ajánlás ereje (COR)	Bizonyítás szintje (LEO)
I. osztály – erős	A szint
Javasolt/indikált/hasznos/hatásos Végre kell hajtani Az A kezelési stratégia javallt a B stratégia előtt	Erős bizonyítékok több mint egy RCT-ből Metaanalízisek kiváló minőségű RCT-ből Egy vagy több RCT alátámasztva kiváló minőségű regisztertanulmányokkal
Ia osztály – mérsékelt Észszerű/hasznos, kedvező lehet Az A kezelési stratégia valószínűen javallt a B stratégia előtt	B-R SZINT (randomizáltak) Közepes erejű bizonyíték egy vagy több RCT-ből metaanalízisek közepes minőségű RCT-ből
Ib osztály – gyenge	B-NR SZINT (nem randomizáltak)
Esetleg észszerű/talán figyelembe vehető Hasznossága bizonytalan, nem ismert vagy nincs bizonyítva	Közepes erejű bizonyíték egy vagy több jól tervezett, nem randomizált, megfigyeléses vagy regisztervizsgálatokból/metaanalízis ilyen vizsgálatokból Metaanalízisek ilyen tanulmányokból
III. osztály – nincs előny (mérsékelt) (Általában LEO A és B esetén használható)	C-LD SZINT (LD=kevés adat)
Nem ajánlott/nem hasznos/nem indikált tervezési/kivitelezési hiányosságokkal Nem szabad végrehajtani	Randomizált/nem randomizált megfigyeléses, vagy regiszteres vizsgálatok Metaanalízisek ilyen vizsgálatokból
III. osztály káros (erős)	Fiziológiai vagy mechanikai vizsgálatok embereken
Kárt okozhat Több betegséggel/halálzással társul, nem szabad végrehajtani	C-EO SZINT (EO=szakértői vélemény) Szakértői vélemények egyeztetése klinikai tapasztalatok alapján

COR – class of recommendation; LEO – level of evidence; R – randomizált; NR – nem randomizált; LD – limited data; EO – expert opinion.

A COR és a LEO egymástól függetlenül kerül meghatározásra. Bármely COR párosítható bármely LEO-val.

tikus és terápiás kérdésekben a kialakított véleményt, ajánlásokat felülbírált. A felülvizsgáló bizottságban metodológiai szakemberek, epidemiológusok, biostatistikusok és az egészségügyi szolgáltatók szakértői vettek részt. Az ajánlási osztályok (COR) az ajánlás erősségére utaltak, figyelembe véve a haszon és kockázat arányát. A bizonyítékok szintje (LEO) a tudományos bizonyítékok minőségét méri, amely támogatja a beavatkozást a klinikai vizsgálatokból származó adatok és egyéb források típusától, mennyiségétől és következtetességétől függően (6).

A 3. táblázatban bemutatjuk, hogy az egyes vizsgálatokat hogyan rendszerezték és értelmezték.

A fentiekben túl még az is újítás, hogy minden egyes megtárgyalt kérdésnél azonnal a kérdéshez tartozó irodal-

mat kapta meg az olvasó és nem az irányelv végén volt egy óriási irodalmi adathalmaz, ami nehézséget jelentett az irányelv tanulmányozása során. Mindezek alapján minden fejezetre érvényes ajánlási erőt és a bizonyítás szintjét fogalmazták meg (4. táblázat).

Az irányelvek az 5. táblázatban vázolt formában valósultak meg, az ajánlásoknál fent részletezett módszer alapján.

Ez a jelölési mód azt jelentette, hogy akik cardiovascularis betegségben szenvednek és a szisztolés vérnyomás 130 Hgmm vagy nagyobb, ott egyértelmű a gyógyszeres kezelés indítása a másodlagos prevenció érdekében. Elsődleges prevenció érdekében azoknál javallt fel-tétlen a kezelés elindítása, akinél az ASCVD (atherosclerotic cardiovascular disease score) 10% vagy annál

nagyobb és a szisztolés vérnyomás 130 Hgmm vagy nagyobb. Ez a legerősebb ajánlás I. osztály A szint. A diasztolés vérnyomásra nem vonatkozik, mert csak C szint. A második táblasor szerint, akiknél nincs cardiovascularis betegség és az ASCVD-score 10% alatt van, ott bár az ajánlás ereje I, de a bizonyítékok nem látsza-

nak elegendőnek, így itt nem igazán érdemes a kezelést elindítani, csak egyedi mérlegelés alapján. Természetesen ez csupán egy példa, de nem követendő, mert nem az ESH-től származik.

Úgy gondoljuk, hogy hasznos az Olvasónak tudni, milyen óriási munka van egy irányelv elkészítése során.

5. táblázat. Ajánlás a gyógyszeres kezelés elindítására

Osztály	Bizonyításszint	Ajánlás
I.	SBP A, DBP C-EO	Gyógyszeres kezelés ajánlott másodlagos prevencióra, akik CVD-ben szenvednek és az átlagos SBP ≥ 130 Hgmm vagy a DBP ≥ 80 Hgmm és elsődleges prevenció azon felnőtteknek, akiknél az ASCVD-score $\geq 10\%$ és az átlagos SBP ≥ 130 Hgmm vagy a DBP ≥ 80 Hgmm
I.	C-LD	Gyógyszeres kezelés ajánlott a CVD elsődleges prevenciójára azon felnőtteknél, akiknél nincs CVD-előzmény és az ASCVD-score $< 10\%$ és az átlagos SBP ≥ 140 Hgmm vagy a DBP ≥ 90 Hgmm

IRODALOM

- Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults. J Am Coll Cardiol 2010;56(Suppl.):e50-e103.
- Methodology manual and policies from the ACCF/AHA Task Force on Practice Guidelines. American College of Cardiology and American Heart Association, 2010. <http://assets.cardio-source.com/MethodologyManualforACCF/AHAWritingCommittees>.
- 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) Task Force Members: Giuseppe Mancia (Chairperson) Robert Fagard (Chairperson) et al. Journal of Hypertension 2013;31:1281-357.
- A hypertoniabetegség ellátása. A Magyar Hypertonia Társaság irányelvei. (szerk. Kiss I.) Hypertonia és Nephrologia 2015;19(Suppl.1.):1-38.
- ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Writing Comm [Whelton PK (chair), Carey RM (vice chair) et al]. J Am Coll Cardiol 2017 Nov 13; [e-pub]. (<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.006>)
- Halperin JL, Levine GN, Al-Khatib SM, et al. For the revolution of the ACC/AHA clinical practice guideline recommendation classification system: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation 2016;133:1426-8.

REFERÁTUM

A húgysavszintet csökkentő szerek hatása az endothelialis funkcióra: Egy véletlenszerű betegbesorolásos, kettősvak, placebokontrollált tanulmány eredményei

[Effect of Uric Acid-Lowering Agents on Endothelial Function: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Borgi L, McMullan C, Wöhlhuter A, Curhan GC, Fisher ND, Forman JP. Hypertension 2017;69(2):243-8.

doi:<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08488>

A szérumban magasabb húgysavszintje független összefüggést mutat az endothelialis diszfunkcióval, ami a véletlenszerűen kialakuló magas vérnyomásnak az egyik fontos mechanizmusa. A túlsúlyos/elhízott személyek hajlamosabbak az endothel diszfunkcióra, mint a sovány páciensek. Ennek ellenére, a szérumban magas húgysavszint csökkentésének az endothelialis diszfunkcióra gyakorolt hatását a túlsúlyos/elhízott személyekben nem vizsgálták részletesen. A véletlenszerű betegbesorolásos, kettősvak, placebokontrollált tanulmányban nem hypertoniás, túlsúlyos vagy elhízott, magasabb húgysavszintű személyek vettek részt (testtömegindex ≥ 25 kg/m², húgysavszint ≥ 298 μ mol/l), akik probenecidet (500–1000 mg/nap), allopurinolt (300–600

mg/nap) vagy placebo kaptak. Az elsődleges kimeneteli mutató az endotheliumfüggő vasodilatatio változása volt, amit az a. brachialis ultrahangos vizsgálatával mértek az alapvizsgálatkor és nyolchetes kezelés után. A tanulmány végén 47 személy szedett probenecidet, 49 páciens allopurinolt, 53 egyén placebo. A szérumban magas húgysavszint szignifikánsan csökkent probenecidre (363 μ mol/l-ről 208 μ mol/l-re) és allopurinolra (363 μ mol/l-ről 173 μ mol/l-re), a placebo csoportban azonban nem (363 μ mol/l-ről 333 μ mol/l-re). Egyik kezelési csoportban sem változott szignifikáns mértékben az endotheliumfüggő vasodilatatio (probenecid mellett: az alapérték $7,4 \pm 5,1\%$, 8 hét után $8,3 \pm 5,1\%$; allopurinol mellett: $7,6 \pm 6,0\%$ a kezdeti érték, $6,2 \pm 4,8\%$ a 8. héten; a placebo csoportban $6,5 \pm 3,8\%$ az alapvizsgálatkor, $7,1 \pm 4,9\%$ a 8. héten). A véletlenszerű betegbesorolásos, kettősvak, placebokontrollált tanulmányban a húgysavszintet csökkentő kezelés nem befolyásolta az endothelialis funkciót a túlsúlyos vagy elhízott, nem hypertoniás személyekben. A vizsgálat eredményei nem igazolják azt a feltételezést, hogy ok-okozati összefüggés állna fenn a húgysavszint és az endothel diszfunkció között, ami a hypertonia kialakulásának egy lehetséges mechanizmusa.

dr. Vályi Péter

EGÉSZSÉGES ÉLET

Kávé és egészség

A kávé frissítő hatása, kellemes illata és íze miatt az egyik leggyakrabban fogyasztott ital. Több mint 1000 vegyületet tartalmaz, amelyek közül a koffein, a klorogénsav és a diterpének (kafesztol és kahweol) a legismertebbek.

A kávé kiemelkedik a többi frissítő hatású ital közül az igen jelentős polifenoltartalmával, antioxidáns-aktivitásával, ami nagyobb, mint a vörösbőr vagy a zöld teáé. A kávé hatóanyagai ezenkívül gyulladás- és fibrosizáló hatással is rendelkeznek. Az alapanyag, a kávészemek pörkölése, az elkészítés módja egyaránt befolyásolja a kávénak az egészségre gyakorolt hatását. Ma leggyakrabban két kávéfajtát fogyasztanak, az arabikát (*Coffea arabica*) és a robusztát (*Coffea canephora*). Az előbbinek kellemesebb az íze, illata, az utóbbinak nagyobb a koffeintartalma és az antioxidáns-kapacitása. Minél erősebben pörkölt a kávé, annál inkább elbomlik az erős antioxidáns hatású klorogénsav, ugyanakkor más típusú antioxidáns hatású anyagok (a Malliard-reakció termékei, elsősorban melanoidinok) is keletkeznek, amelyek antioxidáns hatása azonos az α -tokoferolével. A kávé szerves savakat is tartalmaz, amelyek közül a piroszólósav egyes kávéfajták gyümölcsös illatát, ízét, a csersav a „karcosságot” adja, de az utóbbi, különösen éhgyomorral, izgatja a gyomornyálkahártyát, ami kevés tejjel ellensúlyozható.

Az érzékszervi tulajdonságok mellett a jó minőségű kávé a frissítő hatása, a koffeintartalma miatt fogyasztjuk. Figyelembe kell azonban venni, hogy a kávé kívül más termékek is tartalmaznak koffeint, így például a tea, az energiatotalok, a csokoládé és bizonyos gyógyszerek (1. táblázat). Az Európai Élelmiszerbiztonsági Ügynökség 2015. évi állásfoglalása szerint egészséges felnőttek számára, a várandós és szoptató nők kivételével, a koffein egyszeri adagja 200 mg-ig, a napi adagja 400 mg-ig biztonságos. Várandós és szoptató nők legfeljebb naponta 200 mg koffeint fogyaszthatnak biztonsággal. Gyermek és serdülő számára a napi maximum 3 mg/ttkg koffein. Egy adag kávé 7 g őrölt kávéból készül. A két kávéfaj – az arabika és a robuszta – a koffeintartalmukban is különböznek. Az arabika kávénak 1,2-1,8%-os a koffeintartalma, míg a robuszta ennek a kétszeresét, közel 2,4-2,7% koffeint tartalmaz. A kávéitalok koffeintartalmát nemcsak a kávébabok fajtája, hanem elkészítésük módja is befolyásolja. Sokan a kávé erősségét, azaz a magas koffeintartalmát, a kávé testességével, a kávéíz intenzitásával azonosítják, holott ennek pont az ellenkezője igaz: attól függően, hogy milyen gyorsan az adott ital lefőzési módja, változik az „erőssége”. A koffein kioldódásához idő kell, ezért minél hosszabb ideig érintkezik a kávé a forró vízzel, minél hosszabb ideig ázik benne, annál több koffein oldódik ki belőle. Ennek megfelelően egy gyors, körülbelül 25-30 s alatt lefőzött eszpresszó vagy eszpresszóból készített tejeskávé koffeintartalma nem több, mint 30-50 mg/csésze. Ha ezt a kávé 100% arabika kávéból készítjük el, úgy nyugodtan akár napi nyolc csészével is megihatunk, nem fogyasztunk töb-

1. táblázat. Az egyes ételek és italok átlagos koffeintartalma

Étel/ital	Koffein (mg/100 g)
Mountain Dew	18,5
Coca-Cola	13,5
Coca-Cola light	13,5
Pepsi Cola	11
Pepsi light	10,5
Egyéb szénsavas üdítőitalok	0
Kávé (amerikai, hosszú)	40–80
Eszpresszó („dupla”)	50–175
Instant kávé (elkészítve)	30–50
Koffeinmentes kávé	1,5–2
Tea	15–20
Instant tea	20
Ice tea	2–3
Csokoládé (főző, ét)	70–80
Csokoládé (édes, ét)	62–65
Csokoládé (tej)	20–30
Csokoládészirup	14
Kakaóital (elkészítve)	2,5
Kakópor (holland)	78
Red Bull	32
Energiaitalok	25–80

bet a napi átlagos koffeinadagnál, míg robuszta kávéból ennek csak a felét ihatjuk meg. Ezzel szemben egy hosszabban lefőzött (például török kávé, „kutyogóval” készített vagy hosszú kávé) 100% arabika kávéital 75–130 mg/csésze koffeint is tartalmazhat, míg ugyanez a főzet robuszta kávéból elérheti akár a 200 mg/csésze koffeinmennyiséget is. Mint láthatjuk, a kávéfogyasztás mennyiségét nem lehet pusztán a csésze számával jellemezni, fontos, hogy mit és hogyan fogyasztunk. A boltok polcain kapható kávék nagy része keverék, és jelentős mennyiségben tartalmaznak robuszta kávé (Tchibo Family 100%, Douwe Egberts Paloma 100%, Lavazza Crema e Gusto 70%), így valóban ajánlott ezekből kevesebbet, például filteres kávénak lefőzve csak kettő-négy csészével fogyasztani egy nap.

Az irodalmi adatok összehasonlításához érdemes tudni, hogy egy adag kávé általában 100 mg koffeint tartalmaz, az amerikai kávé egy szimpla vagy dupla eszpresszó felöntve forró vízzel, ezért körülbelül 240 ml-ben van 50–100 mg koffein.

A cikknek nem célja a koffein farmakokinetikájának és farmakodinamikájának a tárgyalása.

A kávé hatása az egészségre

A kávénak az egészségre gyakorolt hatása jelentősen eltér az azt soha nem fogyasztó és a rendszeresen kávézó személyekben. A kávéfogyasztásnak az egészségre gyakorolt hatásával igen sok tanulmány foglalkozik, amelyek túlnyomó része nagyszámú személyt bevonó prospektív megfigyeléses tanulmány vagy kohorszvizsgálat, kis részük rövid ideig tartó, kisszámú pácienset bevonó véletlenszerű betegbesorolások tanulmány. A tanulmányok eredményét számos metaanalízisben összegezték, az utóbbi időben pedig a metaanalízisek eredményei átfogó elemzésekben jelennek meg. Nagyon fontos, hogy a kávéfogyasztás hatásának megítélésekor számos más, az egészséget befolyásoló tényezőt is figyelembe kell venni (életkor, nem, életmód, testtömegindex, dohányzás, alkoholfogyasztás, az egyén szociális-gazdasági helyzete, iskolázottsága, a kávéval fogyasztott ételek, a kávéfogyasztás időpontja stb.).

Halálozás

Egy 10 európai országból származó 521 330 részt vevő személy átlagosan 16 éves követésének adatait feldolgozó közlemény szerint a kávé nem fogyasztókkal összehasonlítva a felső negyedbe eső mennyiségű kávé fogyasztó férfiak teljes halálozása 12%-kal, a nőké 7%-kal, az emésztőrendszeri betegségekkel kapcsolatos mortalitás férfiakban 59%-kal, nőkben 40%-kal volt kisebb. Nőknél a kávéfogyasztás a keringési betegségek okozta halálozást 22%-kal, a cerebrovasculáris betegségekkel kapcsolatos halálozást 30%-kal csökkentette. Ugyanakkor a kávéfogyasztás a petefészekrákkal kapcsolatos mortalitást 31%-kal növelte. Valamennyi összehasonlításban a különbség statisztikailag szignifikáns mértékű volt. Az adatoknak a befolyásoló tényezőkkel történt korreláltatása nem befolyásolta az eredményeket.

Egy másik metaanalízis eredményei szerint a napi egy adag kávéfogyasztással összehasonlítva a napi négy adag kávé 14%-kal csökkenti a teljes, 15%-kal a cardiovascularis mortalitást, az ennél nagyobb mennyiségű kávénak már nem volt előnyös hatása. A csak a nem dohányzó személyek adatainak az elemzése azt mutatta, hogy minden egyes adag kávé az összhálózást 6%-kal, a cardiovascularis mortalitást 6%-kal, a rák okozta halálozást 2%-kal csökkentette abban az esetben is, ha az esetleges befolyásoló tényezőket is figyelembe vették.

Kávé és cardiovascularis kockázati tényezők

Vérnyomás

A kávé a vérnyomást komplex módon befolyásolja. A kávé nem fogyasztókban a kávé átmenetileg megemeli a vérnyomást, ugyanakkor a rendszeresen kávézó fogyasztók között a kávé, a tolerancia kialakulása miatt, nem befolyásolja a vér-

nyomást vagy minimálisan még csökkenti is. El kell különíteni a koffein és a kávé hatását a vérnyomásra. A koffein emeli a vérnyomást, amit a kávé egyéb komponensei ellensúlyoznak. Egy 15 önkéntes személyen (közülük hat rendszeresen fogyasztott kávézó, kilenc személy nem) végzett tanulmány azt mutatta, hogy a két vizsgálati csoportban az intravénásan adott koffein azonos mértékben növelte a vérnyomást és az izmok szimpatikus aktivitását. Ezzel szemben, a kávé elfogyasztása a rendszeresen kávézókat nem növelte a vérnyomást, annak ellenére, hogy az izmok szimpatikus aktivitása és a plazma koffeinszintje mindkét csoportban azonos mértékben emelkedett. Következésképpen, nem csak a koffein a felelős a kávénak a vérnyomásra rövid és hosszú távon gyakorolt hatásáért.

Inzulinérzékenység, 2-es típusú diabetes mellitus, metabolikus szindróma

Jelentős ellentmondás van a véletlenszerű betegbesorolások rövid tartamú vizsgálatok eredményei és a hosszú távú megfigyeléses tanulmányok következtetései között. Akut vizsgálatokban mind egészséges önkéntesekben, mind 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő személyekben a koffeinfogyasztás csökkentheti az inzulinérzékenységet, átmenetileg növelheti a plazma glükózszintjét. Koffeintartalmú kávé fogyasztása esetén is hasonlóak voltak az eredmények, amit nem tapasztaltak koffeinmentes kávé után. A kávé tartós fogyasztása csökkenti a 2-es típusú diabetes mellitus kialakulásának a kockázatát. Ezt elsősorban a kávé antioxidáns, adiponektinszintet emelő, az inzulinrezisztenciát csökkentő hatásával magyarázzák, ami annál kifejezettebb, minél több kávézót fogyaszt valaki. Egy kilenc kohorsztanulmány eredményeit áttekintő közlemény szerint a kisebb mennyiségű (naponta két adag vagy kevesebb) kávé fogyasztókkal összehasonlítva a több (hat vagy több adag) kávé fogyasztó személyekben kisebb a 2-es típusú diabetes mellitus kialakulásának a kockázata: >6 kávé esetén 35%-kal, 4-6 kávé fogyasztásakor 28%-kal csökken a rizikó. A koffeint tartalmazó és a koffeinmentes kávé kedvező hatása azonos mértékű, statisztikailag szignifikáns volt. Egy másik metaanalízis eredményei alapján a nagyobb mennyiségű kávé fogyasztása 30%-kal, minden egyes további adag pedig 6%-kal csökkenti a 2-es típusú diabetes kialakulásának veszélyét. A nagyobb mennyiségű kávé a metabolikus szindróma esélyét 9%-kal mérsékeli.

Lipidszintek

A kávéban a koleszterinszintet kifejezettebben, az LDL-koleszterin-szintet kisebb mértékben növelő vegyületek, diterpének (kafesztol és kahweol) találhatók. A kávéitalban ezeknek a mennyisége függ az elkészítés módjától: a főzött vagy a forró víz átáramoltatásával készülő kávé (török kávé, „kotyogóval” készített kávé) jobban emeli a lipidszinteket, mint a filteres kávé, mert a filter megkötö a diterpéneket, a nagy nyomással, gyorsan készülő eszpresszóba is kevés kerül ezekből a vegyületekből a rövid kontaktidő miatt. A koffeinmentes kávénak is elhanyagolható a lipidszinteket emelő

hatása. A rendszeresen koffeintartalmú kávé fogyasztó személyek összkoleszterinszintje átlagosan 0,19 mmol/l-rel, LDL-koleszterin-szintje 0,14 mmol/l-rel, trigliceridszintje 0,14 mmol/l-rel magasabb a kávé nem fogyasztókkal összehasonlítva. Nincs azonban arra utaló adat, hogy a lipidszint emelkedése gyakoribb atherosclerosisra járna.

Kávé és cardiovascularis betegségek

Coronariabetegség

Hosszú ideig tartotta magát az a vélemény, hogy a koffein fogyasztása, beleértve a kávé is, a cardiovascularis rendszerre kedvezőtlen hatású, növelheti az akut myocardialis infarktus kockázatát. Ezek a korai tanulmányok valószínűleg számos járulékos tényezőt (dohányzás, alkoholfogyasztás, elhízás, telített zsírok fogyasztása, fizikai tevékenység) nem vettek figyelembe. Egy 2009-ben publikált, 21 prospektív tanulmányban részt vett 407 806 személy adatait összefoglaló metaanalízis eredménye szerint a kávé egyáltalán nem vagy legfeljebb egy adagot fogyasztó személyekkel összehasonlítva a nagyobb mennyiségű kávé 13%-kal csökkentette a coronariabetegség gyakoriságát. További tanulmányok is alátámasztották a rendszeres kávéfogyasztás kedvező hatását a coronariabetegség előfordulására. Akut myocardialis infarktusban a kávéfogyasztás növeli a paraszimpatikus tónust, csökkenti a ritmuszavar kockázatát. Egy újabb vizsgálat szerint a koffein mind coronariabetegségben, mind annak hiányában csökkenti a CRP-szintet.

Szívelégtelenség

Egy 2012-ben megjelent metaanalízis 140 220 páciens követésének az eredményeit foglalta össze. A kávé fogyasztása és a szívelégtelenség előfordulása között U alakú összefüggést mutattak ki. A legkisebb volt a szívelégtelenség gyakorisága napi négy adag kávé fogyasztása-kor, az ennél kisebb és nagyobb mennyiségek növelték a szívelégtelenség kockázatát. Az eredményeket nem befolyásolta a nem, a kórelőzményben szereplő szívinfarktus vagy diabetes mellitus.

Szívritmuszavarok

A koffein fogyasztása és a szívritmuszavarok kockázata közötti összefüggések korábban ellentmondásosak voltak. Rendszeresen kávé nem fogyasztó személyekben a kávé tachycardiát, extrasystoliát okozhat. Az újabb vizsgálatok eredményei szerint a rendszeres kávéfogyasztás csökkenti a ritmuszavarok valószínűségét. 2011-ben közzétették a Kaiser Permanente tanulmány eredményeit, amelyben 130 054 egyént követtek átlagosan 17,6 évig. A kávéfogyasztás és a ritmuszavarok gyakorisága között fordított összefüggést mutattak ki, napi négy kávé fogyasztása ese-

tén volt a legkisebb a ritmuszavarok gyakorisága, beleértve a pitvarfibrilláció előfordulását is. A koffein hatását izoláltan vizsgálva, a kontrollált tanulmányok azt mutatták, hogy egészséges személyekben még jelentős mennyiségű koffein (napi 500 mg) rendszeres bevitele sem növeli sem a supraventricularis, sem a kamrai ritmuszavarok gyakoriságát. Bár a hatásmechanizmus nem teljesen tisztázott, feltételezhető, hogy a szív és az agy adozinreceptorainak a gátlása is szerepet játszhat a védőhatásban. Megjegyzendő, hogy a kávéban lévő koffein gátolhatja a paroxysmalis supraventricularis tachycardia kezelésére adott adozin hatását. Egy esetkontroll tanulmányban a négy órával korábban fogyasztott koffein jelentősen csökkentette a 6 mg adozin hatásosságát. Egy nagyszámú beteget bevonó prospektív megfigyeléses vizsgálatban jelentős mennyiségű kávé fogyasztása (≥ 6 adag) sem befolyásolta a QT-tartamot, nem növelte a ritmuszavarhajlamot. Több, nagyszámú páciens követő tanulmányban a koffein bevitele kávé, tea, kóla formájában nem növelte sem a pitvarfibrilláció, sem a pitvarlebegés kockázatát.

Szélütés

A rendszeres kávéfogyasztás csökkenti az ischaemiás eredetű szélütés gyakoriságát. Egy 2012-ben megjelent metaanalízisben hét tanulmány 442 098 páciensének 2–24 évig tartó követését összegezték. Napi egy–három kávé 18%-kal, három–hat kávé 21%-kal, szignifikáns mértékben csökkentette a szélütés kockázatát. Ugyanakkor, a napi > 6 kávé már nem befolyásolta a szélütés előfordulását. Egy 34 670 nő 10,4 éves követését elemző svéd tanulmány azt mutatta, hogy a napi < 1 kávéval összehasonlítva az egy–két kávé 22%-kal, a kettő–négy kávé 25%-kal, a ≥ 5 kávé 23%-kal csökkentette a szélütés gyakoriságát.

Kávéfogyasztás és rák

Egy 40 kohorsz tanulmány eredményét összefoglaló metaanalízisben a nagyobb mennyiségű kávé fogyasztása a kisebb mennyiséggel összehasonlítva 18%-kal, a bármilyen mennyiségű kávé fogyasztása a kávé mellőzéséhez képest 13%-kal, minden egyes adag kávé 3%-kal csökkenti a rákos betegségek incidenciáját. Dohányzó személyekben a kávéfogyasztás ugyanakkor növelheti a rák okozta halálozást, a növekedés napi > 4 kávé esetén válik szignifikáns mértékűvé. A nagyobb mértékű kávéfogyasztás a kisebb mértékűvel összehasonlítva, csökkenti a prosztatarák, az endometriumrák, a szájüregi rák, a melanoma, a leukémia, a nem melanoma típusú bőrrák és a májrák gyakoriságát. Úgy tűnhet, hogy a kávéfogyasztás növekedésével emelkedik a tüdőrák kockázata (mintegy 60%-kal), azonban, ha a dohányosoknál a dohányzást is figyelembe vesszük, ez nem szignifikáns mértékű, 3%-os, a nemdohányzóknál pedig a kávéfogyasztás 8%-kal csökkenti a tüdőrák incidenciáját. Egyéb típusú rákok és a kávéfogyasztás között nem találtak összefüggést.

Kávéfogyasztás és gastrointestinalis betegségek

A májrák kockázatának csökkentése mellett a bármilyen mértékű kávéfogyasztás a nem alkoholos zsírmáj rizikóját 29%-kal, a májfibrosist 27%-kal, a májcirrrosist 39%-kal, szignifikáns mértékben csökkenti. A nagyobb mértékű kávéfogyasztás a kisebb mértékűvel összehasonlítva 31%-kal, minden egyes adag kávé 17%-kal mérsékeli a májcirrrosis előfordulását. Minden egyes adag kávé a cirrhosis okozta mortalitást 26%-kal csökkenti. A kávéfogyasztás az epeköbetegség kockázatát is mérsékeli, a hatás napi hat kávéig egyre kifejezettebb. A nagyobb mértékű kávéfogyasztás a kisebb mennyiségűvel összehasonlítva nem szignifikáns mértékben növeli a gastrooesophagealis refluxbetegség előfordulását.

Kávéfogyasztás és neuropszichiátriai betegségek

A kávéfogyasztás mellett kisebb a kockázata a Parkinson-kórnak, a depresszióknak, a kognitív zavaroknak. A kohorsz-tanulmányok metaanalízise azt mutatta, hogy a kávéfogyasztás 27%-kal csökkenti az Alzheimer-kór gyakoriságát.

Kávéfogyasztás és musculoskeletalis betegségek

A nagyobb mennyiségű kávé fogyasztása a kisebb mennyiséggel összehasonlítva nőkben 14%-kal növelheti, férfiakban 24%-kal csökkentheti a csonttörések incidenciáját. A csípőtáji törések gyakoriságát a több kávé fogyasztása 27%-kal, de nem szignifikáns mértékben fokozhatja nőkben, ugyanakkor férfiakban 47%-kal csökkenti. Minden egyes adag kávé a csonttörések kockázatát nőkben 5%-kal növelheti, férfiakban 9%-kal csökkentheti. A kávének a csonttörési kockázatot növelő hatását nőkben az egy adag kávéhoz hozzáadott 30 ml tej ellensúlyozhatja.

Kávéfogyasztás a várandósság alatt

A jelentős mértékű kávéfogyasztás (naponta több mint 200 mg koffein, azaz két adag kávé) növeli a kis születési súly, az első és a második trimeszterben bekövetkező vetélés vagy koraszülés kockázatát. A harmadik trimeszterben már nem befolyásolja a kávé a koraszülési gyakoriságot. Nagyobb mértékű kávéfogyasztás nem növeli a velőcső-záródási rendellenességeknek, a szájhasadékoknak és a congenitalis szívhibáknak a kockázatát. Egyes

adatok szerint a várandósság alatti nagyobb mértékű kávéfogyasztás 57%-kal, a kávé mellőzéséhez képest a bármilyen mértékű kávéfogyasztás 44%-kal növelheti a gyermekkorban előforduló leukémia rizikóját. Koffeinentes kávé fogyasztásakor nem észlelhetők a kedvezőtlen hatások a várandósság alatt.

Kávéfogyasztás és gyógyszer-interakciók

A koffeint a citokróm P450 izoenzim metabolizálja, ezért több gyógyszerrel interakcióba léphet, amelyek közül a szerotonin-visszavételt gátlók közül a fluvoxamin, az antiarrhythmias szerek közül a mexiletin, az antipszichotikumok közül a klopazin, valamint a teofilin emelhetők ki.

A kávé számos gyógyszer felszívódását akadályozhatja, például a vaskészítményekét és az L-thyroxinét, ezért jobb ezeket a készítményeket legalább egy órával a kávé előtt vagy legalább két órával utána bevenni.

Összefoglalóan megállapítható, hogy a kávéfogyasztás az esetek túlnyomó részében kedvező hatású az egészségre, növeli a fizikai és szellemi teljesítőképességet, csökkenti a teljes és a cardiovascularis mortalitást, a szív- és érrendszeri betegségek kockázatát, számos rák gyakoriságát, kedvező hatású májbetegségekben, egyes neuropszichiátriai betegségekben. Bár nőkben fokozhatja a csonttörések rizikóját, ez jól ellensúlyozható tejfogyasztással. Várandósság alatt csak kis mennyiségben fogyasztható a koffeintartalmú kávé.

dr. Vályi Péter

VALYTERÁPIA Egészségügyi Bt., Győr

Érgondnok Szakrendelő, Sopron

e-mail: tabage@kabelnet.hu

JAVASOLT IRODALOM

1. Vignoli JA, Viegas MC, Bassoli DG, et al. Roasting process affects differently the bioactive compounds and the antioxidant activity of arabica and robusta coffees. Food Research International 2014;61:279-85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodres.2013.06.006>
2. European Food Safety Authority. Scientific opinion on the safety of caffeine. EFSA Journal 2015;13(5):4120. (<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/4102.pdf>)
3. Gunter MJ, Murphy N, Cross AJ, et al. Coffee drinking and mortality in 10 European countries: A multinational cohort study. Ann Intern Med 2017;167(4):236-47. DOI: 10.7326/M16-2945.
4. Grosso G, Micek A, Godos J, et al. Coffee consumption and risk of all-cause, cardiovascular, and cancer mortality in smokers and non-smokers: a dose-response meta-analysis. Eur J Epidemiol 2016;31(12):1191-205. DOI: 10.1007/s10654-016-0202-2.
5. O'Keefe JH, Bhatti SK, Patil HR, et al. Effects of habitual coffee consumption on cardiometabolic disease, cardiovascular health, and all-cause mortality. J Amer Coll Cardiol 2013;62(12):1043-51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.06.035>
6. Turnbull D, Rodricks JJ, Mariano GF, et al. Caffeine and cardiovascular health. Regulatory Toxicology and Pharmacology 2017;89:165-85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.07.025>
7. Poole R, Kennedy OJ, Roderick P, et al. Coffee consumption and health: umbrella review of meta-analyses of multiple health outcomes. BMJ 2017;359:j5024. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j5024>

HOZZÁSZÓLÁS, VÉLEMÉNYNYILVÁNÍTÁS

SPRINT vizsgálat

Újabb vélemények a SPRINT vizsgálatról, a Hypertonia és Nephrologia folyóiratban megjelent, „A SPRINT vizsgálat eredményeinek kritikája és gyakorlati értéke” közlemény (1) megjelenése óta

KÉKES Ede¹, KISS István²

¹nyugalmazott egyetemi tanár, Pécs

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Geriátriai Tanszéki Csoport, Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Nephrologia-Hypertonia Profil, Aktív Geriátriai Részleg és B. Braun Avitum 1. Sz. Dialízisközpont, Budapest

Levelezési cím: Prof. dr. Kékes Ede, e-mail: kekesede@gmail.com

Előzmények

A hypertonia kezeléséről szóló JNC-7 közzététele után (2) úgy tűnt, hogy teljes egyetértés van a célvérnyomás tekintetében, nevezetesen – az életkortól függetlenül – a legtöbb betegnél a cél 140/90 Hgmm-nél alacsonyabb vérnyomáserérték elérése, míg akiknél diabetes, vesebetegség vagy bizonyos cardiovascularis (CV) tényezők jelen vannak, azoknál a cél a 130/80 Hgmm alatti vérnyomás elérése. A következő időszakokban néhány új, nagy létszámú vizsgálatot publikáltak. Ezek eredményeképpen a JNC-8-ban módosítást javasoltak (3), amely szerint a 60 évnél idősebbeknél a szisztolés nyomást (SBP) 150 Hgmm alá javasolt vinni. A European Society of Hypertension/European Society of Cardiology együttesen (4) a 80 év feletti hypertóniásoknál a szisztolés nyomás célértékét 140–150 Hgmm közöttinek ajánlották. Az American Society of Hypertension/International Society of Hypertension együttesen 80 év felett a célértéket 150/90 Hgmm alattinak irányozta meg (5).

Ezután jött a SPRINT tanulmány, amelyet az NHLBI (National Heart, Lung and Blood Institute, Amerikai Egyesült Államok) egészségügyi alapítványa finanszírozott. Ennek eredményeit 2015-ben tették közzé (6). 9361, 130 Hgmm vagy annál magasabb szisztolés vérnyomású betegek teljes populációjában (diabetes, szívelégtelenség és előzetes stroke nélküli esetek kivételével) összehasonlították a standard célértékű kezelés és az intenzív kezelésre randomizált (120 Hgmm-nél alacsonyabb szisztolés nyomás) egyének eredményeit. Azt találták, hogy az intenzív kezelés mellett szignifikánsan alacsonyabbak voltak a halálos kimenetelű és nem halálos kimenetelű cardiovascularis események és a halál bármilyen okból, mint a standard kezelésnél, ahol a célpont kisebb, mint 140 Hgmm volt.

A vizsgálat teljes populációjában a 120 Hgmm alatti célértékre történő intenzív vérnyomáscsökkenés a pri-

mer kimenetel 25%-os relatív kockázatsökkenéssel társult (heveny szívizominfarktus, akut coronariaszindróma, stroke, akut dekompenzált szívelégtelenség és cardiovascularis halál). A kockázati arány (HR) 0,75 volt, a 95%-os konfidenciaintervallum (CI): 0,63–0,89. Jelentősen csökkent a nem cardiovascularis és az összes haláleset is. A vizsgálatot idő előtt (3,2 év) befejezték a jó eredmények miatt.

A tanulmány az értékelések és kritikák tömegét váltotta ki. Magunk 2017-ben kifejtettük a Magyar Hypertonia Társaság (MHT) véleményét és ezt újságunkban publikáltuk (1).

Újabb megfigyelések és vélemények

Az eltelt időszakban további nagyon hasznos és érdekes észrevételt publikáltak, ezek közül a legfontosabbakat bemutatjuk:

1. Már a 2016. évi ESC-kongresszuson *Harrington és Weiss* (7) felvetették, hogy „Miért nem vették át a klinikai gyakorlatban az alacsony BP-célt?” című véleménynyilvánításukban, hogy miért volt szükség ilyen korai befejezésre (3,2 év), amikor nagy jelentőségű megállapításokról van szó, súlyos mellékhatások mellett. Különösen az idősegyénekre és a vesefunkció romlására utaltak. Másrészt felvetették, hogy a vérnyomásmérés technikája, amelyet a vizsgálatban alkalmaztak, teljesen eltért attól a gyakorlattól, amit a mindennapos gyakorlatban használunk (ötperces nyugalmi helyzet után – személyzet nélküli szobában – egymást követő három mérés egyperces szünetekkel). Konklúziójuk az volt, hogy automatikusan minden betegükönél semmiképpen nem fogják ezt a módszert követni.

2. *Chobanian*, a JNC-7 szerkesztőbizottságának az elnöke közzétett egy véleményt, illetve javaslatot a *JAMA* 2017. január 30-ai számában (8), amelyet az alábbi pontokban foglaltunk össze:

1. táblázat. *Chobanian célértékjavaslata*

Célvérnyomás Hgmm-ben			
Populáció	<50 éves	50–75 éves	>75 éves
Általános populáció <120/80	<130 ^a	<140 ^b	
Nagy rizikójú populáció ^c	<130	<130	<140 ^b
Ha CVB vagy nagy CV-rizikó, vagy KVB ^a			
<140, ha diabetes van ^c			

^aElőször <140 Hgmm, majd ha a beteg tolerálja, akkor <130 Hgmm.

^bElső cél <140 Hgmm, ha lehet és a beteg jól tolerálja, akkor lehet lejjebb vinni, <130 Hgmm.

^cCV betegség vagy nagy CV rizikó, vagy KVB betegség, vagy diabetes.

CVB = cardiovascularis betegség, KVB = krónikus vesebetegség

– 50 év alatt általában a 120/80 Hgmm alatti cél javasolt, mert az epidemiológiai adatok szerint e felett lineárisan emelkedik a CV-kockázat. Ha ebben a csoportban magas rizikójú az egyén, akkor a 130 SBP alatti cél javasolt. Itt rendszerint I. stádiumú hypertóniások szerepelnek. Mindenképpen az életstílus-változtatással kell a kezelést kezdeni.

– 50–74 év között általában a 130 Hgmm alatti szisztolés célérték javasolt, bár a közölt adatok alapján van kis bizonytalanság, így felmerül, hogy előbb 140 Hgmm alá vigyük, s ha jól tolerálja, akkor lehet tovább csökkenteni a célvérnyomásértéket. 2-es típusú diabetesnél általában 140 Hgmm alá érdemes vinni az SBP-t, de az ACCORD vizsgálat alapján felmerül a stroke kivédése miatt az alacsonyabb szisztolés célérték.

– 75 év felett érdemes 140 Hgmm alá vinni, de itt ugyancsak van bizonytalanság, hogy ennyire szükséges-e, egyrészt az ortosztatikus hypotonia kialakulása miatt, másrészt a vesefunkció és a kognitív funkció esetleges romlása miatt. Így leghelyesebb az egyéni titrálás.

Legfontosabbnak tartják a megelőzést, foglalkozni kell a praehypertonia és a magas-normális vérnyomás időszakában is a betegekkel.

Mindezek alapján Chobanian gyakorlati javaslatát az 1. táblázatban mutatjuk be.

3. Wang és munkatársai a 2017. évi ESC-kongresszuson egy SPRINT post-hoc tanulmányt mutattak be (9). A SPRINT vizsgálat azon alcsoportjában, ahol az induló szisztolés vérnyomás ≥ 160 Hgmm volt és a 10 éves Framingham CV-rizikó-score alacsony volt, ott a primer végpont szempontjából az intenzív vérnyomáscsökkentés nem volt előnyös (HR 0,95, 95%-os CI 0,37–2,46). Másrészt a nem CV-halálozás két-háromszorosára növekedett (HR 2,6, 95%-os CI 0,81–8,31) és az összes halálozás vonatkozásában szignifikáns növekedést észleltek (HR 3,12, 95%-os CI 1,00–9,69). Tapasztalataikat úgy foglalták össze, hogy azoknál a betegeknél, akiknek a kiindulási szisztolés érték meghaladja a 160 Hgmm-t és magas a szív- és érrendszeri kockázat, az intenzív vérnyomáscsökkentés még mindig előnyös – az előnyök meghaladják az

2. táblázat. *A speciális „SPRINT mérési technika” melletti célvérnyomás-ajánlat*

Kategóriák	Célvérnyomás	Ajánlás szintje	Evidencia foka
Primer prevenció	<140/90	I	B
Szekunder prevenció			
Diabetes	<130/80	I	B
IHD	<120 SBP speciális mérés	I	B
Stroke	<140/90	I	A
KVB	<120 SBP speciális mérés	I	B
≥ 75 év	<120 SBP speciális mérés	I	B

IHD = ischaemiás szívbetegség, KVB = krónikus vesebetegség

ártalmakat, de az alacsony cardiovascularis kockázatú betegeknél a károk meghaladják az előnyöket. Nyilvánvaló, hogy ez nagyon kényes egyensúly, amelyet egyedileg értékelni kell.

4. Az ESC ugyanezen kongresszusán a kérdéshez hozzászólt Graham, aki a Joint European Societies Cardiovascular Prevention Committee elnöke: Minden post-hoc elemzést nagyon gondosan meg kell vizsgálni, különösen akkor, ha ilyen megdöbbentően jó eredményeket mutatnak. Ugyanakkor elsősorban idős vagy nagyon idős egyéneket nem lehet kényszeríteni arra, hogy súlyos szervkárosodásokat szenvedjenek, hiszen a tanulmányból tudjuk, hogy a mellékhatások jelentősen növekednek a túl agresszív vérnyomáscsökkentés mellett. Ez utóbbinak fő oka valószínűleg a posturalis hypotonia. Graham nagyon óvatosan értékeli a SPRINT „általános megállapításait”. Az eddigi agresszív vérnyomáscsökkentéssel foglalkozó tanulmányok egyike sem mutatott ilyen nagy hasznot 120 Hgmm szisztolés nyomásra csökkentés esetén, ezért „mindenképpen meg kell ismételni, mielőtt a klinikai gyakorlatban alkalmaznánk”.

5. 2017-ben a Tajvani Kardiológus és Hypertonia Társaság a hypertonia kezeléséről új irányelvet tett közzé (10), amely a mérési módszerek, az idős egyének és a vesebetegség vonatkozásában meghatározást jelentett. Itt különbséget tettek a speciális mérésük és a hagyományos rendelői mérés között. Módosított javaslatukat a 2. és 3. táblázat mutatja.

Összegezve: Az új szisztolés <120 Hgmm célvérnyomást szívkoszorúér-betegségben szenvedő betegeknél, krónikus vesebetegségben 20–60 ml/min/1,73 m² eGFR esetén, és idős betegeknél (75 év felett) felügyelet nélküli automatizált rendelői mérés alkalmazásával javasolják. Hagyományos mérés esetében jelentősen visszaléptek a javaslatban.

6. 2017 augusztusában a SPRINT munkacsoport közzétett egy már várt kiegészítő tanulmányt (11), amelyben közlik, hogy az intenzív, illetve standard kezelést kaptak között a fizikai aktivitás, a kognitív funkció szempontjából

3. táblázat. Hagyományos rendelői mérési technika melletti célvérnyomás-ajánlat

Kategóriák	Célvérnyomás	Ajánlás szintje	Evidencia foka
Primer prevenció	<140/90	I	B
Szekunder prevenció			
Diabetes	<130/80	I	B
IHD	<130/80	I	B
Stroke	<140/90	I	A
KVB	<140/90	I	A
KVB + fehérjeürítés	<130/80	IIb	C
≥75 év	<140/90	I	B

IHD = ischaemiás szívbetegség, KVB = krónikus vesebetegség

különbséget a megfigyelés három éve alatt nem találtak. Együttal leírták, hogy a gyógyszer-adherencia tekintetében sem volt a két csoport között különbség.

7. Ugyanebben az időszakban *Hajjar* és munkatársai (12) újraelmézték a Health Aging and Body Composition Studyban (1997–2007) alkalmazott célvérnyomásm adatokat (JNC-8) a SPRINT vizsgálat által javasolt célértékekkel idős, 75 év feletti betegeknél (fehér és afroamerikai egyének, $n=1657$) a kognitív funkció vonatkozásában. A csoportok <120, 120–140, 140–150 és >150 Hgmm SBP voltak. Azt találták, hogy a 120 Hgmm alatti célértékű csoportokban a 10 éves megfigyelési időszakban nem rosszabbodott a kognitív funkció, sőt az afroamerikai betegeknél inkább javult. Megjegyezzük, hogy a létszámok az egyes csoportokban rendkívül alacsonyak voltak.

8. Nagyon reális és fontos közlemény jelent meg *Bress* és munkatársai (13) tollából, akik egy elemzést végeztek a NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) 1999–2006 közötti adatainak és a nemzeti halálozási index felhasználásával. A céljuk az volt, hogy kivetítsék, mi lenne, ha az Amerikai Egyesült Államok teljes lakosságára vonatkozóan érvényesítenék a SPRINT-célértékeket. Meghatározták a SPRINT-kritérium szerinti szisztolés vérnyomás intenzív csökkentésével megelőzött lehetséges halálozások és szívelégtelenség-esetek számát, illetve a súlyos nemkívánatos események előfordulását. Az elemzés szerint az évente megelőzött halálozások száma megközelítően 107 500, az elkerülhető szívelégtelenség 40 100 lenne. Ugyanakkor a hypotóniás epizódok száma 56 100/év (95%-os CI 50 800–61 400), a syncopéké 34 400/év (95%-os CI 31 200–37 600), a súlyos elektrolitzavaroké 43 400/év (95%-os CI 39 400–47 500), az akut veseelégtelenség megjelenése 88 700/év (95%-os CI 80 400–97 000) lenne. Véleményük szerint a SPRINT-stratégia általános alkalmazásának haszna mellett nagymértékben nőne a súlyos mellékhatások száma.

9. Mivel krónikus vesebetegségben nem volt teljes mértékben tisztázott az intenzív vérnyomáscsökkentés előnye vagy hátránya, ezért *Malhotra* és munkatársai (14) 1950-ig visszamenően 18 randomizált, kontrollált vizsgálatot elemeztek. Vizsgálatukban mintegy 16 000 krónikus vesebetegnél az intenzív vérnyomáscsökkentést összehasonlították a kevésbé intenzív csökkentéssel. Elemzésük alapján 3,6 év alatt az intenzív csoportban 16 Hgmm-es, a kevésbé intenzívekben 8 Hgmm volt az átlagos szisztolés vérnyomás-csökkenés. A halálozás 7,8% volt az intenzív és 8,4 a nem intenzív csoportban. A változások nem voltak szignifikánsak. Véleményük szerint nem kaptak meggyőző bizonyítékokat ebben a vonatkozásban.

Saját véleményünk az újabb adatok tükrében

Itt adunk egyúttal visszajelzést Bajnok előző közleményünkre írt hozzászólására is (15).

– Nem lehet kihagyni a diabetes, valamint szívelégtelenség mellett jelentkező hypertonia kezelését egy antihipertenzív terápiával foglalkozó közleményből.

– Választ kaptunk arra, hogy a kognitív funkció nem romlik az alacsony célvérnyomás mellett, sőt az afroamerikai hypertóniásoknál még javult is.

– Változatlanul állítjuk, hogy az ilyen méretű intenzív vérnyomáscsökkentésnél a diasztolés vérnyomás jelentős csökkenése nem hasznos a szív és az agyi keringésre.

– Indokoltnak tarjuk, hogy nem lehet általánosítani és minden hypertóniás betegre vonatkoztatni a 120 Hgmm szisztolés nyomás alatti célértéket.

– Nagyon szellemes és hasznos volt a Bress-munkacsoport vizsgálata (13), miszerint a jelentős méretű halálozási szám csökkenése mellett igen magas a súlyos mellékhatások száma, így a „haszon/ártalom mérleg” billenése nagyon bizonytalan.

– A SPRINT vizsgálatban alkalmazott speciális vérnyomásmérés messze eltér a praxisban történő mindennapos módszertől.

– Mindezek alapján a leghasznosabbnak *Wang* és munkatársainak (9) új célvérnyomás-ajánlata tűnhet.

– Külön hangsúlyozzuk, hogy idős vagy nagyon idős betegeken semmiképpen nem megengedhető az alacsony, <120 Hgmm szisztolés célérték alkalmazása. Számolni kell azzal is, hogy ezen betegeknél az esetek 60–80%-ában izolált szisztolés hypertonia áll fenn, alacsony diasztolés értékkel, amelyet a szervek vérátáramlásánál figyelembe kell vennünk. Ha csökkentjük a szisztolés nyomást, ezzel együtt tovább csökken a diasztolés érték is.

– Indokolt újabb és hosszabb ideig tartó vizsgálat elvégzése „szélesebb vérnyomássávú” célvérnyomás alkalmazásával.

Mindezek alapján a mindennapos klinikai gyakorlat számára az alábbi tanácsokat adjuk a célvérnyomás

vonatkozásában – figyelembe véve a 2013. évi ESH hypertoniakezelési és a 2016. évi európai prevenciók ajánlását is (16, 17):

<140/90 Hgmm célvérnyomás javallt:

- Általánosságban, de lehetőség szerint az SBP 130–139 Hgmm közötti legyen.
- 80 év alatt (60–80 év között), ha jól tűri a kezelést és ha nagy vagy igen nagy a CV-kockázat, szóba jöhet <130 Hgmm SBP.

140–150 Hgmm közötti célérték javasolt:

- 80 év felett, ha a fizikai és mentális állapot megfelelő. Az igen idős és fizikailag gyenge állapotban, egyedi dön-

tés és vérnyomás-monitorozás mellett kell a gyógyszerelést alkalmazni.

Társbetegségek, szövődő betegségek szerint javasolt célérték:

1. Ischaemiás szívbetegség <130/80 Hgmm.
2. Stroke után <140/90 Hgmm.
3. Krónikus vesebetegség esetén általában <140/90 Hgmm. Ha proteinuria van, akkor <130/80 Hgmm.
4. DM2T esetén <140/85 Hgmm, de albuminuria vagy nagy rizikó esetén <130/80 Hgmm.
5. DM1T esetén <130/80 Hgmm általában. 75–80 év felett 140–150/80–85 Hgmm. Ha vesekárosodás van, <130/80 Hgmm, monitorozás mellett.

IRODALOM

1. Kiss I, Kékes E. A SPRINT vizsgálat eredményeinek kritikája és gyakorlati értéke. *Hypertonia és Nephrologia* 2017;21(1):34-6.
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003;289(19):2560-72.
3. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults. *JAMA* 2014;311(5):507-20.
4. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2013;31(7):1281-357.
5. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community. *J Hypertens* 2014;32(1):3-15.
6. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-16.
7. Harrington RA, Weiss EJ. SPRINT: Why hasn't the low BP goal been embraced in practice? www.medscape.com/viewarticle/870463
8. Chobanian AV. Hypertension in 2017 – What is the right target? *JAMA* 2017;317(6):579-80.
9. Wang TD, et al. Increased all-cause mortality with intensive blood-pressure control in patients with a baseline systolic blood pressure of ≥ 160 mmHg and a Lower Framingham risk score: a cautionary note from SPRINT. *European Society of Cardiology Congress*. 2017, Barcelona, Spain. Abstract 3828.
10. Chiang CE, Wang TD, Lin TH, et al. The 2017 Focused Update of the Guidelines of the Taiwan Society of Cardiology (TSOC) and the Taiwan Hypertension Society (THS) for the management of hypertension. *Acta Cardiol Sin* 2017;33:213-25.
11. Berlowitz DR, Foy CG, Kasis LE, et al. Effect of intensive blood-pressure treatment on patient-reported outcomes. *N Engl J Med* 2017;377:733-44.
12. Hajjar J, Rosenberger KJ, Kulshreshtha A, et al. Association of JNC-8 and SPRINT systolic blood pressure levels with cognitive function and related racial disparity. *JAMA Neurol* 2017;74(10):1199-205.
13. Bress AP, Kramer H, Khatib R, et al. Potential deaths averted and serious adverse events incurred from adoption of the SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) intensive blood pressure regimen in the United States. Projections from NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey). *Circulation* 2017;135(17):1617-28.
14. Malhotra R, Nguyen HA, Benavente O, et al. Association between more intensive vs less intensive blood pressure lowering and risk of mortality in chronic kidney disease stages 3 to 5: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2017;177(10):1498-505.
15. Bajnok L. Gondolatok a SPRINT vizsgálatról. Hozzájárulás, véleménynyilvánítás. *Hypertonia és Nephrologia* 2017;21(2):79-80.
16. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2013;34:2159-219.
17. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2016; 37:2315-81.

TÁRSASÁGI HÍREK

VI. Szegedi Hypertonia Napok

Időpont: 2018. március 2–3.

Helyszín: Hunguest Hotel Forrás (6726 Szeged, Szent-Györgyi Albert u. 16–24.)

A tudományos ülés a Szegedi Tudományegyetem által 30 kreditpontra akkreditált szabadon választott egyetemi tanfolyam.

Tudományos információ: Dr. Légrády Péter PhD, egyetemi adjunktus, Szegedi Tudományegyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika; 6720 Szeged, Korányi fasor 8.
E-mail: szegedihtnapok@gmail.com

Regisztráció, szállás: Veres Gabriella, e-mail: veres@eqcongress.hu

Magyar Tudós Ifjú Hypertonológusok és Ifjú Nephrológusok Értekezlete – V. Mathiné

Időpont: 2018. április 27.

Helyszín: Aesculap Akadémia (1115 Budapest, Halmi u. 20–22.)

Regisztrációs határidő: 2017. december 13–2018. április 23.

Absztrakt beküldési határidő: 2017. december 13–2018. február 11.

További információk:

<http://www.eqcongress.hu/kongresszusadat/magyartud-sifjuhypertonologusokeshifjunephrologusokertekezlete-v.mathine/>

A JÓ KLINIKAI GYAKORLAT AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

Az új amerikai és az érvényben lévő európai hypertoniakezelési ajánlás terápiás célértékeinek összehasonlítása

DOLGOS Szilveszter, KÉKES Ede

Mivel az ACC/AHA a 2017. évi hypertoniakezelési ajánlásában drasztikus változásokat vezetett be több vonatkozásban is (1), így indokoltnak tartjuk bemutatni az új amerikai és a jelenleg érvényben lévő ESH/ESC célvérnyomásra vonatkozó ajánlásait (2). Ez annál is inkább fontos, mert lapunk egyik nemrég megjelent közleménye után (3) számos hozzászólás és újabb publikált véleménynyilvánítások jelentek meg, másrészt ezzel összefüggésben jelenlegi lapszámunkban a SPRINT vizsgálat (4) visszhangjával részletesen foglalkozunk.

Az amerikai ACC/AHA 2017. évi célvérnyomás-ajánlásai

Általános hypertoniás populáció (1. táblázat)

Az ajánlások alátámasztása: Bundy és munkatársai (5) által elvégzett és 2017-ben a JAMA-ban publikált legutóbbi metaanalízis eredménye (42 vizsgálat és 144 200 bevont beteg) alapján lineáris összefüggés volt az elért szisztolés vérnyomáscsökkentés és a cardiovascularis halálozás kockázata között. Legalacsonyabb cardiovascularis (CV) kockázat a 120–124 Hgmm vérnyomástartományban volt. Metaanalízisek és rendszerezett összefoglalók hasonlították össze az intenzív vérnyomáscsökkentést a „standard” vérnyomáscsökkentéssel és azt találták, hogy az intenzívebb kezelés mellett kisebb lett a stroke, coronariaesemények, nagy CV történések, valamint a CV mortalitás kockázata (6). Ezeknek az adatoknak a részletes elemzése azt

1. táblázat. Javaslat a magasvérnyomás-betegség kezelési célértékére hypertoniás betegeknél

Ajánlás erőssége	Bizonyítékok szintje	Javaslat
I.	SBP: B-R DBP: C-EO	Igazoltan hypertoniás és ismert cardiovascularis betegséggel bíró vagy $\geq 10\%$ -os 10 éves ASCVD-kockázatú betegeknél a javasolt célvérnyomás $\leq 130/80$ Hgmm
IIb	SBP: B-NR DBP: C-EO	Igazoltan hypertoniás, de cardiovascularis kockázat nélküli betegeknél célszerű a $\leq 130/80$ Hgmm vérnyomás elérése

SBP: szisztolés vérnyomás; DBP: diasztolés vérnyomás; B-R: B szint randomizált vizsgálatokból; B-NR: B szint nem randomizált vizsgálatokból; C-EO: C szint szakértői vélemények alapján

jelezte, hogy a szisztolés vérnyomás (SBP) további 10 Hgmm-es csökkentése a CV kockázat esését eredményezi, amikor összehasonlították az átlagos 158/82 Hgmm-t a 143/76-os értékkel, a 144/85 Hgmm-es értéket a 137/81-es értékkel és a 134/79 Hgmm-es értéket a 125/76-os értékkel (2).

Idős hypertoniás betegek (2. táblázat)

Az ajánlások alátámasztása: Az életkor előrehaladtával mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomásérték lineárisan emelkedik az ötödik és hatodik évtizedig, ez után a szisztolés érték további növekedése mellett a diasztolés vérnyomásérték fokozatosan csökken. Ezért az időskori hypertonia fő formája az izolált szisztolés magas vérnyomás.

2. táblázat. Javaslat a magasvérnyomás-betegség kezelési célértékére idősebb betegeknél

Ajánlás erőssége	Bizonyítékok szintje	Javaslat
I.	A	Javasolt a szisztolés vérnyomás célértékét 130 Hgmm alá vinni azon idősebb, hypertoniás, nem szociális intézményben kezelt, közösségben élő (≥ 65 éves) járóbetegknél, akiknek az átlagvérnyomása ≥ 130 Hgmm
IIa	C-EO	Azon 65 évnél idősebb, hypertoniás, több társbetegséggel élő személyeknél, akiknél alacsony a várható élettartam, mérlegelni kell a vérnyomáscsökkentő terápia intenzitását, valamint a közös döntéshozatal során az antihipertenzív gyógyszerek megválasztásánál a klinikai döntés, a kockázat-haszon mérlegelése mellett a páciens preferenciáit is figyelembe kell venni

A: A szint; C-EO: C szint szakértői vélemények alapján

más. Az elmúlt három évtized azon randomizált, kontrollált tanulmányaiban, amelyekben nagy számban vettek részt időskorú személyek és ahol az SBP célértéke 120 Hgmm alatti volt, az intenzívebb kezelés csökkentette a CV halálozást a 65, a 75 és a 80 éves korcsoportokban. A HYVET (Hypertension in Very Elderly Trial) (7) és a SPRINT vizsgálatban (4) a vérnyomás intenzív csökkentése ellenére az igen esendő, idős betegek megőrizték önelátó képességüket. A vérnyomáscsökkentő terápia azon kevés beavatkozások egyike, amely csökkentette a mortalitás kockázatát az idős és nagyon idős betegek körében. Az egyébként összetettebb kezelést igénylő idősokban, a 80 év feletti hypertóniás betegekben az elérendő célvérnyomás értéke nem kell, hogy különbözzön a 65 év alatti populációban alkalmazottaktól. Ugyanakkor fontos a folyamatos és gondos ellenőrzés az orthostaticus hipotenzió kivédése végett, másrészt fennállhat az akut vesekárosodás kockázata.

Diabeteses hypertóniás betegek (3. táblázat)

Az ajánlások alátámasztása: A SPRINT vizsgálatba nem vontak be diabeteses (DM) betegeket, így az adatokat más tanulmányokból és metaanalízisekből vették, hiszen nem lehet elmenni amellett, hogy a DM a hypertóniás betegek közel 80%-ában jelen van és a hypertonia legalább kétszerte gyakoribb 2-es típusú DM-ben, mint a hasonló korú nem DM-es betegekben (8, 9). Megemlítik, hogy egy SPRINT-alvizsgálat igazolta, hogy praediabeteses hypertóniás betegekben az intenzív vérnyomáscsökkentés ugyanolyan kedvező hatású, mint a normális vércukorértékűknél (10). A hasonló metodikájú ACCORD tanulmány (11) – amelyben diabeteses, hypertóniás betegek CV eseményeit hasonlították össze két terápiás ágon – nem adott pozitív eredményt, amikor a <140 Hgmm-es célértéket (standard) összehasonlították a <120 Hgmm-rel (intenzív) a primer kimenettel vonatkozásában. Ugyanakkor az ACCORD egy másodlagos elemzése arra utalt, hogy a <120 Hgmm célértéknél a balkamra-hypertrophia csökkenése nagyobb volt, mint standard kezelés mellett (12). Ezért további metaanalízisekre támaszkodtak. Összesen 73 913 DM-es hypertóniás betegnél <130 Hgmm szisztolés nyomás mellett a stroke előfordulása 39%-kal csökkent, de a myocardialis infarktus (MI) nem mutatott szignifikáns csökkenést (13). Két másik randomizált, kontrollált tanulmánynál bár nem egyeztek a beviteli

3. táblázat. Célértékajánlás hypertóniában és diabetesben szenvedő betegek számára

Ajánlás erőssége	Bizonyítékok szintje	Ajánlás
I	SBP B-R DBP C-EO	A hypertóniás és krónikus vesebetegségben szenvedő betegeknek a vérnyomáscélérték 130/80 Hgmm

SBP: szisztolés vérnyomás; DBP: diasztolés vérnyomás; B-R: B szint randomizált vizsgálatokból; C-EO: C szint szakértői vélemények alapján

vérnyomásértékek, ennek ellenére 133/76 Hgmm átlagvérnyomáshoz a 140/81 Hgmm-es csoporttal szemben szignifikánsan kedvezőbb különbség volt a nagy CV események, az MI, a stroke, az albuminuria és a retinopathia progressziója között (14, 15).

Krónikus vesebetegek (4. táblázat)

Az ajánlás alátámasztása: A krónikus vesebetegek legalább kétharmadánál (67–92%) magasvérnyomás-betegség is fennáll, és a vesefunkció fokozatos csökkenésével együtt nő a hypertonia prevalenciája (16). A hypertonia kialakulhat a vesebetegség következményeként, de a fennálló magasvérnyomás-betegség egyben felgyorsíthatja a vesefunkció romlását, ezért az időben bevezetett terápia rendkívül fontos a további vesekárosodás megelőzése szempontjából (2, 17). Indokolt az ASCVD- (Atherosclerotic Cardiovascular Disease) kockázat felmérése (18) minden hypertóniás felnőtténél, beleértve a krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeket is, bár feltételezhető, hogy a krónikus vesebetegek túlnyomó többségénél a 10 éves ASCVD-kockázat $\geq 10\%$, amely magas kockázatú kategóriát jelent, és $\geq 130/80$ Hgmm vérnyomásérték esetén vérnyomáscsökkentő gyógyszeres terápia bevezetését indokolja. A SPRINT vizsgálatban az intenzív antihipertenzív terápiás ágba (szisztémás vérnyomás célértéke <120 Hgmm) randomizált, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél előnyös csökkenés jelentkezett a CV események és összhalálozás tekintetében, szemben a standard kezeléssel. Az intenzív vérnyomáscsökkentő kezelés még a ≥ 75 éves, fizikailag gyenge, legrosszabb járásvizsgálati eredménnyel bíró betegeknél is előnyös volt (9). Három másik randomizált, kontrollált vizsgálat különböző vérnyomáscélértékek – <140/90 Hgmm vs. 125–130/75–80 Hgmm – hatását vizsgálta a krónikus veseelégtelenség progressziójára nézve krónikus vesebetegekben. A vizsgálatok egyike sem jelezte az intenzívebb vérnyomáscsökkentés előnyét, ugyanakkor post-hoc utánkövetési elemzések az alacsonyabb célértékeket tartották kedvezőbbnek proteinuria fennállása esetén (19–21). Metaanalízisek és szisztematikus irodalmi áttekintések jelezték, hogy az intenzívebb vérnyomáskezelés mérsékelt GFR-csökkenést okozhat (22, 23).

4. táblázat. Célértékajánlás hypertóniás, krónikus vesebetegségben szenvedő betegek számára

Ajánlás erőssége	Bizonyítékok szintje	Ajánlás
I	SBP B-R DBP C-EO	A hypertóniás és diabeteses betegeknek gyógyszeres kezelést kell indítani, ha a vérnyomás 130/80 felett van, és a célérték kisebb legyen, mint 130/80 Hgmm

SBP: szisztolés vérnyomás; DBP: diasztolés vérnyomás; B-R: B szint randomizált vizsgálatokból; C-EO: C szint szakértői vélemények alapján

Az európai ajánlások

A jelenleg érvényben lévő európai hypertóniás kezelési célértékeket az ESH/ESC 2013. évi kiadványa rögzítette (3). Ez azóta nem változott és a Magyar Hypertonia Társaság is ennek megfelelően rögzítette a 2015. évi hivatalos kiadványában (24).

Az ESH/ESC 2013. évi ajánlás összefoglalója

Felnőtt hypertóniás betegek (5. táblázat)

5. táblázat. Célértékajánlás felnőtt hypertóniás betegek számára

Ajánlás erőssége	Bizonyítékok szintje	Ajánlás	Referencia
I	B	<140 SBP javasolt alacsony vagy közepes CV kockázatú (Heart SCORE) betegnél	25–28
IIa	B	<140 SBP megfontolni érdemes stroke-on vagy TIA-n átesett betegeknél	29–31
IIa	B	<140 SBP megfontolandó koszorúér-betegségben	32, 33

SBP: szisztolés vérnyomás; TIA: átmeneti agyi ischaemiás esemény; Heart SCORE: európai cardiovascularis kockázati pontrendszer

Az ajánlás alátámasztása: Három vizsgálatban (25–27), ahol az SBP-t 140 Hgmm alá csökkentették, a >140 Hgmm vérnyomású kontrollcsoporthoz képest szignifikánsan kevesebb lett a nemkívánatos CV események száma. Bár a vizsgálatok közül kettőben (26, 27) a kevésbé intenzíven kezelt csoportban a CV kockázat a nagy kockázatú tartományban volt (>20% CV morbiditás és mortalitás 10 év alatt). A FEVER vizsgálat analízise tíz év távlatában a CV események csökkentését mutatta ki, ha az SBP-t 142 Hgmm helyett 137 alá csökkentették nem diabeteses betegeknél, akiknél a CV kockázat 11–17% között volt (28). Korábbi stroke-on és coronariaeseményeken átesett betegek körében végzett két vizsgálatban (29, 30) az agresszív vérnyomás-terápia ugyan a stroke- és a CV események szignifikáns csökkenésével társul, azonban a célvérnyomásérték nem járt együtt 130 Hgmm alatti átlagos SBP-értékekkel. Egy harmadik, sokkal nagyobb vizsgálatban nem találtak a kezelt csoportok között különbséget 136 és 140 Hgmm SBP között (31). Az agyi és koszorúér-betegségre vonatkozó óvatos ajánlást további komplex újraértékelések is megerősítették (32, 33).

Idős hypertóniás betegek (6. táblázat)

Az ajánlás alátámasztása: Az idős (beleértve a 80 évnél idősebbeket is) vérnyomáscsökkentő kezelésére vonatkozó számos random besorolások vizsgálata (34) mindegyikében a CV események csökkentését mutatták ki a vérnyomáscsökkentés eredményeként, azonban az átlagosan elért SBP soha

6. táblázat. Célértékajánlás idős hypertóniás betegek számára

Ajánlás erőssége	Bizonyítékok szintje	Ajánlás	Referencia
I	A	Időseknek (>75 év), ha az SBP ≥ 160 Hgmm, az SBP-t leghelyesebb 140–150 Hgmm közé csökkenteni	32, 33
IIb	C	Jó állapotú, 80 évesnél fiatalabb betegnél, ha az SBP 140 Hgmm felett van, megfontolandó 140 Hgmm alá vinni az SBP-t	Szakértői vélemény
I	B	80 év feletti (jó fizikai, szellemi állapotú) betegnél, ha ≥ 160 Hgmm az SBP, indokolt az SBP-t 140–150 Hgmm közé vinni	34
I	C	Idős és gyenge fizikai állapot mellett leghelyesebb, ha a kezelőorvos dönt a célvérnyomás beállításáról	Szakértői vélemény
I	A	A DBP célértéke <90 Hgmm mindig javasolt (kivéve DM), de 80–85 Hgmm DBP biztonságos és jól tolerálható minden korban	27, 35, 36

nem érte el a <140 Hgmm értéket (33). Ezzel szemben két nemrég megjelent japán vizsgálatban kevésbé vagy nagyon intenzív vérnyomáscsökkentéssel sem tudtak nagyobb előnyt megfigyelni SBP 136–137 Hgmm-nél, mint 142–145 Hgmm-nél (37, 38). A FEVER vizsgálat idős betegekre vonatkozó alcsoportelemzése a CV események csökkentését mutatta ki 140 Hgmm alatti SBP esetén (összehasonlítva 145 Hgmm-rel) (28). A diasztolés vérnyomás tekintetében a 80–85 Hgmm közötti érték optimális idős embereknek (27, 35, 36).

Diabeteses hypertóniás betegek (7. táblázat)

Az ajánlás alátámasztása: Általánosságban nincs egyértelmű bizonyíték, hogy a gyógyszeres vérnyomáscsökkentő terápiát milyen szisztolés nyomásértéknél kell elindítani,

7. táblázat. Célértékajánlás diabeteses hypertóniás betegek számára

Ajánlás erőssége	Bizonyítékok szintje	Ajánlás	Referencia
I	A	Ha az SBP ≥ 160 Hgmm, akkor kötelező, ha ≥ 140 Hgmm, erősen ajánlott a gyógyszeres kezelés indítása	35, 36, 39, 40
I	A	Javasolt a <140 Hgmm SBP elérése	28, 39, 40
I	A	Javasolt a <85 Hgmm DBP elérése	35, 36

illetve mennyire hasznos a <130 Hgmm célvérnyomás fenntartása. Tisztázatlan az is, hogy diabetesben a microvascularis betegségek (vese, szem, idegrendszer) fennállásakor szükséges-e a terápia elkezdése alacsonyabb vérnyomásértéknél, illetve szükséges-e alacsonyabb célvérnyomásérték fenntartása. Ezért a bizonyítékokon alapú ajánlásokban javasolják minden diabeteses beteg esetében gyógyszeres antihipertenzív terápia megkezdését, ha az átlagos SBP >160 erősen javasolt diabeteses beteg esetében, ha az SBP >140 Hgmm, azzal a céllal, hogy következetesen 140 Hgmm alá csökkentjük a vérnyomást (35, 36, 39, 40). Nem tisztázott, hogy diabeteses beteg esetében az SBP célértékének mennyivel kellene ≥ 140 lennie, mivel csak két nagy vizsgálatban mutatták ki, hogy a diabetesben kevesebb CV esemény alakul ki az SBP <140 Hgmm-re csökkenésével (28, 39). A HOT és a UKPDG (United Kingdom Prospective Diabetes Study) (35, 36) alapján a DBP célértéke 80–85 Hgmm.

Diabeteses és nem diabeteses nephropathiás betegek (8. táblázat)

Az ajánlás alátámasztása: Diabeteses nephropathia esetén feltétlen indokolt a 140 Hgmm alatti célérték, proteinuria esetében még alacsonyabbra indokolt a célértéket vinni (41–44).

8. táblázat. Célértékajánlás diabeteses és nem diabeteses nephropathiás betegek számára

Ajánlás erős-sége	Bizonyítékok szintje	Ajánlás	Referencia
Ila	B	Javasolt és hasznos az SBP 140 Hgmm alá csökkentése	41, 42
Ilb	B	Proteinuria esetén érdemes az SBP-t 130 Hgmm alá csökkenteni	42–44

SBP: szisztolés vérnyomás

IRODALOM

- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2017 Nov 13. pii: HYP.0000000000000066. J Am Coll Cardiol 2017 Nov 7.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2013;31(7):1281-357.
- Kiss I, Kékes E. A SPRINT vizsgálat eredményeinek kritikája és gyakorlati értéke. Hypertonia és Nephrologia 2017;21(1):34-6.
- Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Engl J Med 2015;373:2103-16. DOI: 10.1056/NEJMoa1511939.
- Bundy JD, Li C, Stuchlik P, et al. Systolic blood pressure reduction and risk of cardiovascular disease and mortality: asystematic review and network meta-analysis. JAMA Cardiol 2017;2:775-81.
- Bangalore S, Toklu B, Ghanes E, et al. Optimal systolic blood pressure target after SPRINT: insights from a network meta-analysis of randomized trials. Am J Med 2017;30:707-19.e8.
- Warwick J, Falaschetti E, Rockwood K, et al. No evidence that frailty modifies the positive impact of antihypertensive treatment in very elderly people: an investigation of the impact of frailty on treatment effect in the HYpertension in the Very Elderly Trial (HYVET) study, a double-blind, placebo-controlled study of antihypertensive in people with hypertension aged 80 and over. BMC Med 2015;13:78.
- Kannel WB, Wilson PW, Zhang TJ. The epidemiology of impaired glucose tolerance and hypertension. Am Heart J 1991;121:1268-73.
- Tarnow L, Rossing P, Gall MA, et al. Prevalence of arterial hypertension in diabetic patients before and after the JNC-V. Diabetes Care 1994;17:1247-51.
- Bress AP, King JB, Kreider KE, et al. Effect of intensive versus standard blood pressure treatment according to baseline prediabetes status: a post hoc analysis of a randomized trial. Diabetes Care 2017;40:1401-8.
- Margolis KL, O'Connor PJ, Morgan TM, et al. Outcomes of combined cardiovascular risk factor management strategies in type 2 diabetes: the ACCORD randomized trial. Diabetes Care 2014;37:1721-8.
- Soliman EZ, Byington RP, Biggar JT, et al. Effect of intensive blood pressure lower in gon left ventricular hypertrophy in patients with diabetes mellitus: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Blood Pressure Trial. Hypertension 2015;66:1123-9.
- Reboldi G, Gentile G, Angeli F, et al. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients. J Hypertens 2011;29:1253-69.
- Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. Lancet 2016;387:435-43.
- Ly J, Ehteshami P, Sarnak MJ, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. CMAJ 2013;185:949-57.
- Muntner P, Anderson A, Charleston J, et al. Hypertension awareness, treatment, and control in adult with CKD: results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. Am J Kidney Dis 2010;55:441-51.
- James PA, Oparil S, Carter BL, et al. Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA 2014;311:507-20.
- Kékes E, Kiss I. Útvesztők és irányítók a cardiovascularis kockázati tényezők prognosztikai értékéről. LAM 2017;27(4-5):167-76.
- Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. N Engl J Med 1994;330:877-84.
- Ruggenti P, Perna A, Loriga G, et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. Lancet 2005;365:939-46.
- Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. JAMA 2002;288:2421-31.
- Ertedad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2016;387:957-67.
- Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels – updated overview and meta-analyses of randomized trials. J Hypertens 2016;34:613-22.
- A hypertoniabetegség ellátása. Hypertonia és Nephrologia 2015;19 (Suppl.1):1-72.
- Medical Research Council Working Party. MRC trial on treatment of mild hypertension: principal results. Br Med J 1985;291:97-104.
- Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. The effect of treatment on mortality in 'mild' hypertension: results of the Hypertension Detection and Follow-up Program. N Engl J Med 1982;307:976-80.
- Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. J Hypertens 2005;23:2157-72.
- Zhang Y, Zhang X, Liu L, Zanchetti A. Is a systolic blood pressure target <140 mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial. Eur Heart J 2011;32:1500-8.
- PATS Collaborating Group. Poststroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. Chin Med J (Engl) 1995;108:710-7.

30. *PROGRESS Collaborative Group*. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41.
31. *Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, et al*. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008;359:1225-37.
32. *Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al*. Re-appraisal of European guideline on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121-58.
33. *Zanchetti A, Grassi G, Mancia G*. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical re-appraisal. *J Hypertens* 2009;27:923-34.
34. *Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al*. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-98.
35. *Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al*. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *HOT Study Group*. *Lancet* 1998;351:1755-62.
36. *UK Prospective Diabetes Study Group*. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998;317:703-13.
37. *JATOS Study Group*. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertens Res* 2008;31:2115-27.
38. *Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, et al*. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension Study. *Hypertension* 2010;56:196-202.
39. *Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators*. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE sub-study. *Lancet* 2000;355:253-9.
40. *ADVANCE Collaborative Group*. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829-40.
41. *Lewis JB*. Blood pressure control in chronic kidney disease: is less really more? *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1086-92.
42. *Upadhyay A, Earley A, Haynes SM, Uhlig K*. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann Intern Med* 2011;154:541-8.
43. *Sarnak MJ, Greene T, Wang X, et al*. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 2005;142:342-51.
44. *Appel LJ, Wright JT Jr, Greene T, et al*. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010;363:918-29.

A JÓ KLINIKAI GYAKORLAT AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

A magas vérnyomás definíciójának változása Amerikában és Európában

KISS István¹, FARSANG Csaba², KÉKES Ede³

¹ Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Geriátriai Tanszéki Csoport, Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Nephrologia-Hypertonia Profil, Aktív Geriátriai Részleg és B.Braun Avitum 1. Sz. Dialízisközpont, Budapest

² Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Metabolikus Központ, Hypertonia Szakambulancia, Budapest

³ nyugalmazott egyetemi tanár, Pécs

Levelező szerző:

Prof. dr. Kiss István, B.Braun Avitum 1. Sz. Dialízisközpont; 1115 Budapest, Halmi u. 20–22. E-mail: drkissi@gmail.com

Tanulságos és a klinikai gyakorlat számára hasznos, ha végigkövetjük és összehasonlítjuk a hipertonia definíciójának változását az Amerikai Egyesült Államokban és Európában, a hypertoniával foglalkozó irányelvek tükrében.

Kezdjük az amerikai állásponttal és a definícióváltozással! A tradicionális amerikai hypertoniadefiníció már a JNC-6

(Joint National Committee, 6. kiadás, 1997) és a JNC-7 (2004) között jelentősen megváltozott. Az addigi optimális vérnyomásérték a normális kategóriába került, míg az addigi normális vérnyomásértéket és a határérték-hypertoniát praehypertoniának nevezték el (1. táblázat). A másik jelentős változás az volt, hogy a hipertonia három súlyossági fokozata helyett csak két fokozatot fogadtak el (1, 2).

1. táblázat. A magas vérnyomás definíciójának változása 1997 és 2004 között az Amerikai Egyesült Államokban

JNC-6 kategóriák	SBP/DBP (Hgmm)	JNC-7 kategóriák	SBP/DBP (Hgmm)
Optimális	<120/80		
Normális	120–129/80–84	Normális	<120/80
Határérték-hypertonia	130–139/85–89	Praehypertonia	120–139/80–89
Hypertonia	≥140/90	Hypertonia	≥140/90
1. fokozat	140–159/90–99	1. fokozat	140–159/90–99
2. fokozat	160–179/100–109	2. fokozat	≥160/≥100
3. fokozat	≥180/110		

2. táblázat. A hypertoniabetegség fokozatai a kockázat, prognózis szemszögének függvényében

Egyéb rizikófaktor és károsodás	1. fokozat 140–159/90–99	2. fokozat 160–179/100–109	3. fokozat ≥180/≥90
Nincs egyéb rizikófaktor	Kis rizikó	Közepes rizikó	Nagy rizikó
1-2 rizikófaktor	Közepes rizikó	Közepes rizikó	Nagy rizikó
3 vagy több rizikófaktor, vagy szervkárosodás, vagy társbetegség	Nagy rizikó	Nagy rizikó	Nagy rizikó

Ez a változtatás azért is érdekes, mert 2003-ban a WHO/ISH (World Health Organization/International Society of Hypertension) közös állásfoglalásában még a három hypertoniafokozatról írt, hiszen ezzel lehet legjobban kifejezni a hypertoniabetegség aktuális prognosztikai állapotát (2. táblázat) a rizikófaktorok, a szervkárosodások és a társbetegségek figyelembevételével (3).

A JNC-8, az amerikai irányelv 2014. évi terápiás ajánlása során ugyanezen osztályozáshoz ragaszkodott, de részletes felsorolás nem történt (4). Külön említjük meg, hogy egyik definícióban sem szerepelt az izolált szisztolés hypertonia (ISH) fogalma és értéke. Ettől függetlenül számos közleményben részletesen foglalkoztak és foglalkoznak az időskori hypertoniával. Úgy foglaltak állást, hogy az ISH a hypertonia egy külön alformája, amely 50 év felett a magas vérnyomás leggyakoribb változata (5). A NHANES 2005–2010 közötti felmérése alapján az Amerikai Egyesült Államokban a 60 év feletti populációban a prevalencia 25,1% (CI: 22,7–27,1) volt (6).

A 2017. évi ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) adta ki a következő irányelvet, amely a magas vérnyomás megelőzésével, előfordulásával, definiálásával, észlelésével és kezelésével foglalkozik. A munkában több amerikai tudományos társaság vett részt, beleértve az amerikai hypertonia- és gerontológiai, prevenció, farmakológiai társaságokat is (7). Az ajánlásban drasztikusan megváltoztatták a magasvérnyomás-betegség definícióját, hiszen már minden 130/80 Hgmm feletti érték esetében hypertóniát állapítanak meg. Ezt mutatja a 3. táblázat.

Az új beosztásra részletes magyarázatot is adtak. A vérnyomás emelkedése és a megnövekedett cardiovascularis kockázat között szoros az összefüggés, emiatt hasznos a vérnyomásszintek bemutatott kategorizálása a klinikai és közegészségügyi döntéshozatal számára. A négy szint bevezetését javasolják alkalmazni az egészségügyi ellátásban (rendelői vérnyomásmérés). A kategorizálás alapját azok a megfigyelések képezik, amelyek szerint a szisztolés vérnyomás/diasztolés vérnyomás, valamint a cardiovascularis betegség kockázata között szoros az összefüggés, és ezt szerintük alátámasztották az életminőség befolyásolásával és a gyógyszeres vérnyomáscsökkentéssel foglalkozó randomizált, kontrollált vizsgálatok. A CV betegség fokozott kockázata a 2. fokozatú hypertóniában szenvedő felnőttek körében jól ismert. Az egyedi vizsgálatok és a megfigyeléses vizsgálatokból nyert metaanalízisek azt mutatják, hogy a CV betegségek kockázata folyamatosan, logaritmikus skálán egyenesen, fokozatosan növekszik a normális vérnyomástól az emelkedett vérnyomáson keresztül

3. táblázat. Az új amerikai vérnyomás-kategóriák Hgmm-ben

Vérnyomás-kategóriák	Szisztolés vérnyomás	Diasztolés vérnyomás
Normális	<120 és	<80
Emelkedett	120–129 és	<80
Hypertonia		
1. fokozat	130–139 vagy	80–89
2. fokozat	≥140 vagy	≥90

az 1. stádiumú hypertóniáig (8–10). Ezen metaanalízisekben a coronariabetegség és a stroke veszélyességi aránya (HR) 1,1 és 1,5 volt a 120–129/80–84 Hgmm-es csoportban, szemben a <120/80 Hgmm-es csoporttal. 1,5 és 2,0 volt a HR a 130–139/85–89 Hgmm-es csoportban, szemben a <120/80 Hgmm-es vérnyomással. Az arányokat illetően a nemek között különbség nem volt. A vérnyomás emelkedésével járó CV kockázat növekedésének mértéke az idősebbeknél kisebb mértékű, de kimutatható volt. A 2. fokozatú hypertonia prevalenciája csökkenő tendenciát mutat az Amerikai Egyesült Államokban, jelenleg körülbelül 12,3%.

Az irányelv megjelenése óta számos értékelés és hozzászólás történt, most csak egyet idézünk az ISH egyik vezető reprezentánsától, Lars H. Lindholmtól, aki nyilatkozatában írja (11), hogy az új irányelvek szerint az Amerikai Egyesült Államok felnőtt lakosságának 46%-a lesz hypertóniás, a 65–74 év közöttieké ez már 87% és 75 év felett 82% (12). Szellemesen megjegyzi: „To avoid a diagnosis of hypertension in America you must die young.” (Hogy egy amerikai elkerülje a hypertóniát, fiatalon kell meghalnia.) Hozzá kell tennünk, hogy erre az irányelvre nagy hatást gyakoroltak a SPRINT vizsgálat eredményei (az első szerzők is azonosak...), azonban hangsúlyozzuk, hogy a vizsgálatban úgynevezett „non-attended” vérnyomásmérést (orvos jelenléte nélküli, a beteg által végzett vérnyomásmérést) alkalmaztak. Ugyanakkor az irányelvekben a rendelői (orvos/asszisztens által mért) vérnyomás alapján történt a fokozati beosztás. A két, különböző típusú vérnyomásmérés között – irodalmi adatok alapján – mintegy 5–10 Hgmm-es szisztolés vérnyomáskülönbség van! 2018 szeptemberében Pekingben lesz az ISH kongresszusa, ahol valószínűleg állást foglalnak a 2017. évi amerikai irányelvekkel kapcsolatban is.

Ezek után nézzük meg az európai irányelveket! 2003-ig az Európai Hypertonia Társaság (ESH)/Európai Kardiológus Társaság (ESC) még a WHO/ISH 1999. évi irányel-

4. táblázat. Vérnyomás-kategóriák a 2003. évi ESH/ESC irányelveiben

Vérnyomás-kategóriák	Szisztolés vérnyomás	Diasztolés vérnyomás
Optimális	<120	<80
Normális	120–129	80–84
Magas, normális	130–139	85–89
1. fokozatú	140–159	90–99
2. fokozatú	160–179	100–109
3. fokozatú	>180	>110
Izolált szisztolés hipertonia	>140	<90

5. táblázat. Változás a 2007. évi európai irányelvben

Súlyos hipertonia 3. stádium	≥180	≥110
Izolált szisztolés hipertonia	≥140	<90

veikhez tartotta magát (13). 2003-ig azonban számos jelentős, új bizonyíték jelent meg a korábbi, a WHO/ISH iránymutatásokban szereplő néhány fontos kérdésre vonatkozóan, amelyek az irányelvek frissítését igényelték. Másrészt a WHO/ISH irányelvben globális, világméretű adatokat használtak fel, amelyekben igen eltérő volt az egészségügyi ellátás és különbözőek voltak az erőforrások. Ehhez képest Európa sokkal homogénebb közösség, amelynek népessége hosszabb élettartamot élvez, ugyan-

akkor a cardiovascularis megbetegedések előfordulása gyakoribb a fejlett egészségügyi rendszerek, valamint a prevencióra fordított nagyobb erőforrások miatt. A fentiek figyelembevételével az ESH/ESC úgy döntött, hogy saját szakértőinek bevonásával önálló európai állásfoglalást alakít ki a hipertoniára vonatkozóan. Így jött létre az első ESH/ESC önálló, hipertoniával foglalkozó irányelve 2003-ban (14). A vérnyomás-kategóriák kialakítását mutatjuk be a 4. táblázatban.

Az izolált szisztolés hipertoniát is felosztották három kategóriára a hipertonia szisztolés fokozatai alapján.

A 2007. évi ESH/ESC irányelv csak minimális változtatást írt le a súlyos hipertonia és az izolált szisztolés hipertonia vonatkozásában, ahogy azt az 5. táblázatban mutatjuk (15).

A jelzett értékeknél nem az adott érték felett, hanem az adott érték és az a feletti értékek tartoznak a megfelelő kategóriába. A 2013. évi kezelési irányelvben az előzőhöz képest semmi változás nem történt a definíciókat illetően (16).

A Magyar Hypertonia Társaság (MHT) az előzőekben is, és most is az európai irányelvekhez tartotta magát. Az amerikai irányelvek megjelenését követően álláspontjáról az MHT külön MTI-sajtóközleményt adott ki (17). Nagy érdeklődéssel várjuk a 2018. évi európai (Barcelona, 2018. június) összejövetel véleményét ebben a kérdésben. Előzetes információink szerint nem lesz lényeges változtatás a hipertonia diagnózisa, illetve fokozatai tekintetében. Az új európai irányelv lesz az alapja a 2018-ban kiadásra kerülő magyar irányelvnek is.

IRODALOM

- The Sixth Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Arch Intern Med 1997;157(21):2413-46.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Hypertension 2003;42(6):1206-52.
- 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. Whitworth JA; World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. J Hypertens 2003;21(11):1983-92.
- James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA 2014;311(5):507-20.
- Liu X, Rodriguez CJ, Wang K. Prevalence and trends of isolated systolic hypertension among untreated adults in the United States. J Am Soc Hypertens 2015;9(3):197-205.
- Chobanian AV. Clinical practice. Isolated systolic hypertension in the elderly. N Engl J Med 2007;357(8):789-96.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension 2017 Nov 13. pii: HYP.0000000000000066. J Am Coll Cardiol 2017 Nov 7. pii: S0735-1097(17)41518-X.
- Guo X, Zhang X, Guo L, et al. Association between pre-hypertension and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Curr Hypertens Rep 2013;15:703-16.
- Huang Y, Cai X, Liu C, et al. Prehypertension and the risk of coronary heart disease in Asian and Western populations: a meta-analysis. J Am Heart Assoc 2015;4(2). pii: e001519.
- Wang S, Wu H, Zhang Q, et al. Impact of baseline prehypertension on cardiovascular events and all-cause mortality in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. Int J Cardiol 2013;168:4857-60.
- Lindholm L. "To avoid a diagnosis of hypertension in America you must die young!" International Society of Hypertension. Hypertension News. November 2017, Opus 51. ISSN: 2520-2782. http://ish-world.com/data/uploads/November_2017_HT_News_3.compressed.pdf
- Yoon SS, Gu Q, Nwankwo T, et al. Trends in blood pressure among adults with hypertension: United States, 2003 to 2012. Hypertension 2015;65:54-61.
- 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. Guidelines Subcommittee. J Hypertens 1999;17:151-83.
- 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. J Hypertens 2003;21(6):1011-53. Erratum in: J Hypertens 2003;21(11):2203-4. J Hypertens 2004;22(2):435.
- 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. Erratum in: J Hypertens 2007;25(8):1749. Eur Heart J 2007;28(12):1462-536. Blood Press 2007;16(3):135-232.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC task force for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2013;31(10):1925-38.
- Melléklet (MTI Sajtóközlemény, Magyar Hypertonia Társaság): Továbbra is 140/90 Hgmm a határérték Magyarországon. <http://hypertension.hu/hirek.aspx?nid=87485&cid=32#87485>

TÁRSSZAKMÁK ÉRDEKESSÉGEI

A CAVI (cardio-ankle vascular index) mint vérnyomástól független vascularis paraméter

BENCZÚR Béla

Tolna Megyei Balassa János Oktatókórház, I. Sz. Belgyógyászat-Kardiológia-Nephrológia, Szekszárd

Az artériák falának rugalmatlanná válása, az artériás „stiffening” a fokozott cardiovascularis kockázat előrejelzője és a későbbi vascularis események elfogadott köztes (surrogate) markere. Az életkor a stiffness egyik legfőbb meghatározója, függetlenül a vérnyomástól és egyéb kockázati tényezőktől. Több metaanalízis igazolta, hogy a pulzushullám-terjedési sebesség (PWV), mint az artériás stiffness legfőbb paramétere, erős és független prediktora a cardiovascularis eseményeknek és az össz-mortalitásnak (1, 2).

Mostanában japán kutatók egy újabb stiffnessparaméter használatát javasolják: a CAVI-t (cardio-ankle vascular index), mely magába foglalja a PWV és a stiffnessparaméter- β jelentését is egyetlen mérés segítségével (3). A CAVI a teljes artériás érpálya rugalmatlanságát méri, beleértve az aortát, valamint a femoralis és a tibialis artériákat is, és legfőbb előnye, hogy független az aktuális vérnyomástól. Mérése noninvazív, könnyen reprodukálható és néhány perc alatt elvégezhető (1. ábra). A beteg fekvő testhelyzetben van, méréséhez négy végtagi mandzsettára (a vérnyomás és a pulzushullám méréséhez), két végtagi EKG-elektrodára a csuklókon, és egy fonokardiográfiás mikrofonra van szükség.

A *Journal of Hypertension* hasábjain érdekes párbeszéd, szakmai vita bontakozott ki: valóban vérnyomástól független-e a CAVI értéke? Kohji Shirai professzor és munkacsoportja (Department of Vascular Function Sakura Hospital, Medical Center, Toho University, Chiba, Japan) az év elején ugyanitt megjelent cikke reagálva arra a következtetésre jutott, hogy a közlemény címe (*Bart Spronck* és munkatársai: „A stiffness paraméter β és a CAVI alapvetően vérnyomásfüggő, de ez egyszerűen korrigálható”) (4) és következtetései tévesek és a CAVI koncepciójának félreértelmezéséhez vezetnek.

A CAVI mérésének elméleti háttere

Érdekes ennek kapcsán a CAVI teóriájáról, mérésének gyakorlatáról részletesebben is megemlékezni. Az artériák mechanikus viselkedése egy komplex folyamat, köszönhetően

1. ábra.

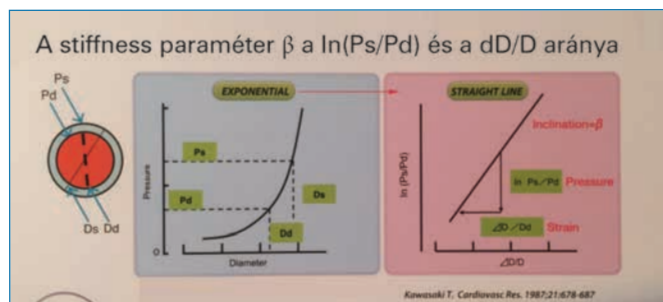
A CAVI mérése



az erek háromdimenziós mikrostruktúrájának. Ráadásul az artériák simaizomtónusa is befolyásolja az artériák tulajdonságait, melyeket a környező kötőszövet és oldalágai „horgonyoznak” a szervekhez. Az erek viselkedését bonyolult biomechanikai modellek segítségével vagyunk képesek leírni, a gyakorlatban azonban az artérián belül uralkodó nyomás (P) és az átmérőjének (D) vagy keresztmetszetének (A) a viszonyát tudjuk mérni. Ez az összefüggés nem lineáris, hiszen az artériák falának progresszív feszülése a növekvő nyomás hatására megfeszíti a kezdetben laza, hullámos kollagénrostokat. Ennek eredményeként egy artéria rugalmatlansága (stiffnesse) nem konstans, hanem annak függvénye, hogy mennyire van megfeszített állapotban, végső soron az intraluminaris nyomástól függ (pontosabban az artérián belüli és kívüli nyomások közötti transmuralis nyomástól). Minél feszesebben ki van töltve az ér, annál nagyobb a feszülése, a rugalmatlansága! (2. ábra). A nyomás és a keresztmetszet, vagy még inkább az átmérő viszonyát egy exponenciális összefüggés tudja leírni $[P = P_{ref} e^{[(D/D_{ref}) - 1]]$, ahol a P_{ref} egy önkényesen választott nyomásérték, a D_{ref} pedig a hozzá tartozó átmérő. Ebből az egyenletből származtatható a β -stiffnessindex (vagy stiffnessparaméter- β), mely az artériás stiffness vérnyomástól független jellemzője: $\beta = \ln(P/P_{ref}) / [(D/D_{ref}) - 1]$ (3. ábra). Feltételezve, hogy a szív-boka viszonylatában mért pulzushullám-terjedési sebesség egyetlen stiffnessindexbe konvertálha-

A kommentár az alábbi cikk alapján készült:

Kohji Shirai, Kazuhiro Shimizu, Masanobu Takata, Kenji Suzuki. Independency of the cardio-ankle vascular index from blood pressure at the time of measurement. *Journal of Hypertension* 2017;35:1521-6.



2. ábra. A nyomás és az érátmérő viszonya exponenciális

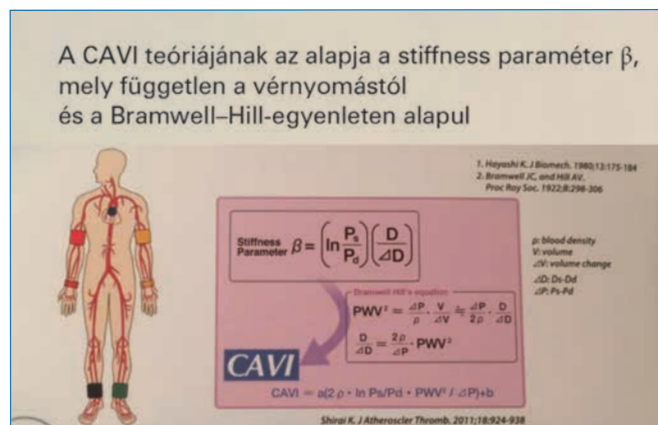
tó a Bramwell–Hill-egyenlet segítségével, megkapjuk a CAVI-t, a cardio-ankle stiffnessindexet, mely az ismertetett műszerrel mérhető. Tudományos körökben valóban elfogadott, hogy a β és ennek kiterjesztéseként a CAVI a vérnyomástól független, szemben a PWV-vel (5).

Amikor a stiffnessparaméter- β először leírásra került 1980-ban, referenciaként kezdetben a 100 Hgmm-es vérnyomásértéket választották (6), majd később a könnyebb használhatóság érdekében módosították a referenciát az aktuális diasztolés vérnyomásra, mondván, hogy gyakorlati okokból nem lehetséges minden betegnél a 100 Hgmm-es vérnyomáshoz társuló átmérőváltozásokat mérni (7). Így az utóbbi koncepció terjedt el a gyakorlatban, ezen alapul a CAVI mérése. Shirai munkacsoportjának álláspontja szerint (8) volt, aki először leírta a CAVI koncepcióját (8), még ha van is különbség a kétfajta β -érték között, mindkét matematikai modell a valódi artériás stiffnessst tükrözi, mely a mérés időpontjában független az aktuális vérnyomástól. Ezzel ellentétben Spronck és munkatársai januári cikkükben csak az eredeti elv szerinti β -értéket tekintik alapvetően igaznak (ezt jelölték β_0 -nak), és csak annyit mutattak ki, hogy a β a vérnyomásérték változásával különbözik a β_0 -tól.

Az eredeti cikk szerzői, reflektálva a Shirai-féle kritikára (Spronck: „A fizika nem megkérdőjelezhető”) (9), aláhúzták, hogy a CAVI azon a feltételezésen alapul, hogy a nyomás és az átmérő összefüggése exponenciális. Az ezt meghatározó egyenletben szereplő P_{ref} fix nyomásérték, a hozzátartozó átmérővel. Ha a β becslésénél ehelyett a fix nyomásérték helyett a diasztolés nyomást és a hozzátartozó átmérőt helyettesítjük be, akkor egy intrinsic módon változó nyomást használunk, ezáltal válik a Shirai-féle módszer szerint a β értéke is nyomásfüggővé.

Mi (lehet) a CAVI klinikai jelentősége?

A többi artériásstiffness-paraméterhez hasonlóan a CAVI is növekszik az életkorral, a férfi nemmel, igazolt atheroscleroticus betegségekben, halmozott szív-ér rendszeri rizikófaktorok, illetve dohányzás esetén (4. ábra). Egyelőre hiányoznak még az evidenciák a CAVI hasznosságát illetően a nyugati populációkban, ugyanakkor ismertek a normálértékei a távol-keleti, elsősor-



3. ábra. A stiffness paraméter β és a Bramwell–Hill-egyenlet



4. ábra. A CAVI klinikai haszna

ban a japán népességben. A CAVI mérése egyelőre keresi a helyét a klinikai gyakorlatban, de egyszerűsége, a vérnyomásértéktől való (viszonylagos) függetlensége vonzó lehetőség lehet a vascularis funkció megítélésében, amennyiben ismertté válnak a referenciaértékei és kemény végpontú adatokkal bizonyíthatóvá válik a haszna a kockázatbecslésben.

IRODALOM

1. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanidis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness. *J Am Coll Card* 2010;55:1318-25.
2. Ben-Shlomo Y, et al. Aortic Pulse Wave Velocity Improves Cardiovascular Event Prediction. *JACC* 2014;63:636-46.
3. Shirai K, Utino J, Otsuka K, Takata M. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI). *J Atheroscler Thromb* 2006;13:101-7.
4. Spronck B, Avolio AP, Tan I, Butlin M, Reesink KD, Delhaas T. Arterial stiffness index and cardio-ankle vascular index inherently depend on blood pressure but can be readily corrected. *J Hypertens* 2017;35:98-104.
5. Segers P. A lesson in vigilance: pressure dependency of a presumed pressure-independent index of arterial stiffness. *Journal of Hypertension* 2017;35:33-35.
6. Hayashi K, Handa H, Nagasawa S, Okumura A, Moritake K. Stiffness and elastic behavior of human intracranial and extracranial arteries. *J Biomech* 1980;13:175-84.
7. Kawasaki T, Sasayama S, Yagi S, Asakawa T, Hirai T. Noninvasive assessment of the age related changes in stiffness of major branches of the human arteries. *Cardiovasc Res* 1987;21:678-87.
8. Shirai K, Hiruta N, Song M, Kurosu T, Suzuki J, Tomaru T, et al. Cardioankle vascular index (CAVI) as a novel indicator of arterial stiffness: theory, evidence, and perspectives. *J Atheroscler Thromb* 2011;18:924-38.
9. Spronck B, et al. Reply: physics cannot be disputed. *Journal of Hypertension* 2017;35:1623-6.

TÁRSASÁGI HÍREK

I. Szekszárdi Hypertonia Napok

A hypertonia a vezető halálokoknak számító szív-ér rendszeri betegségek egyik legfőbb oka: hazánkban ma négymillió hypertoniás egyén él, akiknek alig 44%-a van jól kezelve. Ez az arány Tolna megyében még alacsonyabb, emiatt is létjogosultsága van a szekszárdi hypertonia-decentrumnak, amelyet a Magyar Hypertonia Társaság (MHT) támogatásával hoztunk létre 2017 elején. Célunk a nagy kockázatú, tünetmentes, vulnerábilis páciensek mielőbbi felismerése a vascularis katasztrófák megelőzése érdekében. Csatlakoztunk az ISH és az MHT felhívásához, az MMM17 programhoz, amelyben 2018 májusában is részt fogunk venni.

Ez irányú tevékenységünk azonban nemcsak a mindennapi munkában, hanem konferenciák megszervezésében is meg kell nyilvánuljon, így hagyományteremtő jelleggel első ízben szerveztük meg 2017. november 24–25-én az I. Szekszárdi Hypertonia Napokat, amely a Dunántúl jelenleg egyetlen regionális hypertonia-rendezvénye.

A rendezvényt megtisztelte Ács Résző, Szekszárd megyei jogú város polgármestere, dr. Németh Csaba főigazgató főorvos és dr. Szűcs Mária orvos igazgató is. Büszkéek vagyunk rá, hogy a Magyar Kardiológusok Társaságának elnöke, prof. dr. Tóth Kálmán, a Magyar Hypertonia Társaság elnöke, prof. dr. Járai Zoltán is az előadók között volt, mint ahogyan a Pécsi Tudományegyetem több klinikája is a legmagasabb, intézetvezetői szinten képviseltette magát (prof. Cziráki Attila – Szívgyógyászati Klinika, prof. Wittmann István – II. Belgyógyászati Klinika és Nefrológiai Centrum, aki egyben a Magyar Diabetológusok Társaságának leendő elnöke is). A pécsi mellett a Semmelweis Egyetemről (med. habil. Barna István), a Debreceni (prof. Páll Dénes) és a Szegedi Tudományegyetemről (dr. Légrády Péter) is érkezett előadó, és az MHT számos vezetőségi tagja szintén



Prof. dr. Tóth Kálmán, a Magyar Kardiológus Társaság elnöke beszélgetés közben



elfogadta felkérésünket (prof. Farsang Csaba, Farkas Katalin, Kolossváry Endre, prof. Kovács Tibor, Alföldi Sándor, Ádám Ágnes, Vályi Péter). Az Atherosclerosis Társaságot Márk László és prof. Bajnok László képviselte. A Balassa János Kórházból Józsa Jilling Mihály és Salamon Ágnes főorvosok tartottak előadást, és valamennyien az alkoholfogyasztás különböző aspektusait mutatták be a hypertonia, a vasculatura és az egyéb szervrendszerek oldaláról. Szinte valamennyi előadó annak a véleményének adott hangot, hogy a felkészülés alaposan „megdolgoztatta” őket!

A szervezők várakozásait a rendezvény népszerűsége, sikere messze meghaladta, hiszen 120 felett volt a regisztrált résztvevők száma, és egybehangzó vélemények szerint igen magas volt a szakmai színvonal, amit a tematika mellett („Alkohol és hypertonia”) az előadók személye és szakmai tudása garantált. Az első nap utolsó akkordját az „Inni vagy nem inni? – Ez itt a kérdés!” vitaszekció jelentette, amely után olyan jókedv uralkodott az előadóteremben, mintha már az az egy-két pohár orvosilag javasolt vörösbor lecsúszott volna a torkokon!

A jó hangulatú hozzászólások kiváló alkalmat teremtettek a hypertonia interdiszciplináris területe iránt érdeklő-

Benczúr Béla, a Szekszárdi Hypertonia Napok szervezője



Prof. dr. Farkas Katalin és prof. dr. Farsang Csaba üléselnökök

dő szakemberek számára a tartalmas diszkusszióra, és a társasági eseményeken az eddigi barátságok elmélyítésére, valamint újak kialakítására is lehetőség nyílt. Meggyőződésünk, hogy a rendezvény hozzájárult ahhoz, hogy a kórházunkban folyó szakmai munkára és tudományos törekvésekre irányítsa a figyelmet, amelyhez kiváló hátteret nyújtott Szekszárd. Remélhetően a rendezvény híre eljut régióink határain túlra is, és a II. Szekszárdi Hypertonia Napokon, 2018. november 23–24-én még több résztvevővel legalább ilyen színvonalas rendezvényt tudunk szervezni. A szervezés már szinte másnap megkezdődött, és a konferencián, amelynek címe „A rezisztens (renitens) hypertonia” lesz, határterületeket is érintünk,

hiszen lesz diabetológiai szekció, bemutatkozik a Dél-Dunántúl nefrológiai ellátása a Kaposvár–Szekszárd–Pécs tengely mentén. Kitűnő háziorvosi szekcióra van kilátás, akiknek a rezisztens hypertonia „legyőzésében” óriási szerepük van. Hallhatunk majd a szekunder hypertoniákról, a primer hyperaldosteronismusról és a renalis denerváció legfrissebb eredményeiről. Újításként két vitaszekciót is beiktatunk a programba, az egyiken az új amerikai ajánlás fő üzenetét, az alacsonyabb szisztolés célértéket állítjuk célkeresztbe, remélve, hogy addigra megjelenik az európai és ennek nyomán a magyar ajánlás is. A másik vitát az ACE-gátlók kontra ARB-k izgalmas kérdése köré szervezzük. Külföldi meghívott vendégünk lesz dr. Stefano Omboni személyében, aki a telemedicinális vérnyomásgondozás egyik legnagyobb, sokat publikáló nemzetközi szaktekin-télye.

Végezetül szeretnék köszönetet mondani a Balassa János Kórház vezetőinek, a Tudományos Tanácsnak a szakmai támogatásért, a CORA Alapítvány kuratóriumának a több hónapon át tartó előkészületekért és a rendezvény lebonyolításában nyújtott segítségükért, a támogatóknak nagyvonalú szponzorációjukért és a szépszámu hallgató-ságnak a részvételért.

Találkozunk ismét 2018 novemberében Szekszárdon!

dr. Benczúr Béla

osztályvezető főorvos,

a CORA Közhasznú Alapítvány kuratóriumának elnöke,
a Hypertonia Decentrum vezetője

REFERÁTUM

A kezelés melletti vérnyomás és a cardiovascularis kimenetel izolált szisztolés hypertoniában szenvedő idős személyekben

[On-Treatment Blood Pressure and Cardiovascular Outcomes in Older Adults With Isolated Systolic Hypertension. Yano Y, Rakugi H, Bakris GL, Lloyd-Jones DM, Oparil S, Saruta T, et al. *Hypertension* 2017;69(2):220-7.

doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08600>

A tanulmány során azt a kezelés melletti optimális vérnyomást keresték, amelynél a cardiovascularis betegségek és a teljes halálozás a minimálisra csökken izolált szisztolés hypertoniában szenvedő idős japán emberekben. A VALISH (Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension) tanulmány adatait használták fel, amelyben idős személyek (n=3035; átlagos életkor 76 év) vettek részt, akiknek a szisztolés vérnyomása ≥ 160 Hgmm, a diasztolés vérnyomása < 90 Hgmm volt. A betegeket valsartannal kezelték. A kezeléssel elért vérnyomás alapján a vizsgálati személyeket három csoportba sorolták: < 130 Hgmm (n=317), $130 - < 145$ Hgmm (n=2025), ≥ 145 Hgmm (n=693). Az elsődleges kimeneteli mutató az összetett cardiovascularis végpont volt, amit a coronariabetegség, a szélütés, a szívelégtelenség, a cardiovascularis eredetű halálozás, más vascularis betegségek és a vesebetegségek együttes gyakorisága képezett, a

másodlagos kimeneteli mutató a teljes halálozás volt. Cox-féle arányos kockázati modellben mérték fel a cardiovascularis rizikót az egyes vérnyomás-kategóriákban. A mediánértékben hároméves követési idő alatt (ami 8022 személy-évet jelentett) 93 cardiovascularis esemény és 52 halálozat következett be. A kezelés melletti $130-145$ Hgmm-es szisztolés vérnyomást tekintették a referenciatartománynak. A többváltozós illesztett kockázati arányok és a 95%-os konfidenciahatárok a cardiovascularis betegségek esetében a < 130 Hgmm-es szisztolés vérnyomású személyek között 2,08 (1,12–3,83), a ≥ 145 Hgmm-es szisztolés vérnyomású egyének között 2,29 (1,44–3,62), a teljes halálozás esetében a < 130 Hgmm-es szisztolés vérnyomású páciensek között 2,09 (0,93–4,71), a ≥ 145 Hgmm-es szisztolés vérnyomású betegek között 2,51 (1,35–4,66) voltak. A kezelés melletti diasztolés vérnyomás nem mutatott összefüggést sem a cardiovascularis betegségek együttes gyakoriságának, sem a teljes halálozásnak a kockázatával. Következésképpen, izolált szisztolés hypertoniában szenvedő idős japán betegekben a kezeléssel elért $130-144$ Hgmm-es szisztolés vérnyomás esetén volt a legkisebb a mellékhatások gyakorisága, a cardiovascularis betegségek és a teljes halálozás kockázata. A megfigyelt vérnyomástartományt véletlenszerű betegbesorolásos tanulmányokban is igazolni kell.

dr. Vályi Péter

AZ ORVOSTUDOMÁNY TÖRTÉNETE

In memoriam dr. Kovács László professzor

Életének 67. évében, 2017. szeptember 17-én elhunyt dr. Kovács László professzor, a pozsonyi Comenius Egyetem Gyermekgyógyászati Klinika igazgatója, a Szlovákiai Magyar Akadémiai Tanács alelnöke, újságunk Nemzetközi Szerkesztőbizottságának tagja.

Kovács László professzor 1950. október 16-án született Budapesten. Orvosi diplomáját 1975-ben szerezte meg a Sechenov Első Moszkvai Állami Orvosi Egyetemen. Ezt követően rezidensként két évet töltött a Heim Pál Gyermekkórházban Budapesten. 1979-től a Comenius Egyetem I. Számú Gyermekgyógyászati Klinikájának tanársegédje lett Bircsák professzor mellett. Három szakorvosi diplomával rendelkezett: gyermekgyógyászat, nefrológia és klinikai genetika. Tudományos tevékenységének alapjait akkor rakta le, amikor lehetősége nyílt három évig Chicagóban (University of Chicago, Northwestern University) kutatómunkát végezni, majd vendégprofesszorként dolgozott az aarhusi (Dánia) és a pécsi egyetemen.

Tagja volt a diabetes insipidus genetikai hátterét kutató csoportnak. Tanulmányozta a vazopresszin hatását bizonyos betegségben szenvedő gyermekeknél, és szerepét az enuresis nocturna patofiziológiájában.

Szlovákiába történő visszatérése után, 1987-ben elkészítette és megvédte PhD-munkájának téziseit (Vasopressin: disturbed secretion and its effects), és Szlovákiában egyedülként azonnal a tudományok doktora címet kapta. Ezt követően, 2000-ben professzori kinevezést kapott és a pozsonyi Comenius Egyetem 2. Számú Gyermekgyógyászati Klinikájának igazgatója lett, amelyet 16 éven keresztül vezetett. 2000-től három éven keresztül a Comenius Egyetem Orvostudományi Karának dékánhelyettese volt.

Több nemzetközi társaság vezetőségi tagja volt: 1993–1996-ig az Európai Gyermeknefrológus Társaságnak (ESPN), 1998–2004 között pedig a Nemzetközi Gyermeknefrológiai Társaságnak (IPNA). 1994-től 10 éven keresztül a Szlovák Nefrológiai Társaság elnökhelyettese és a Gyermeknefrológiai Szekció főtítkára. 2002-től élete végéig a Szlovák Gyermekorvosok Társaságának vezetőségi tagja. Tiszteletbeli tagja volt az Orosz Gyermeknefrológus Társaságnak, a Magyar Gyermekorvosok Társaságának és a Cseh Gyermekorvosok Társaságának.



Több mint 300 közleménye jelent meg angol, magyar, illetve szlovák nyelven. 1999-ben elindította a ma legismertebb szlovákiai gyermekgyógyászati szaklapot *Pediatrica pre prax* néven, amelynek haláláig a főszerkesztője volt. 2015-től a nemzetközileg is elismert szaklap, a *Cseh–Szlovák Gyermekgyógyászat* (Česko-slovenska pediatrie) szerkesztőhelyettese.

Számos jelentős kutatási területét jellemezte, hogy nemzetközi értékű monográfiák társszerzője volt, valamint részt vett terápiás irányelvek elkészítésében. Szlovákiában tankönyveket írt, a legutolsó *Pediátria* címen

2014-ben jelent meg.

Munkásságát több kitüntetéssel is díjazták. A szlovákiai egészségügyi miniszter Dérer-díja mellé (2002) megkapta a Comenius Egyetem Aranymédálját (2007) és Hynek-díját (2010). Munkásságának ékes elismerése volt, amikor 2013-ban Áder János, Magyarország köztársasági elnöke a Magyar Érdemrend tisztí keresztjével tüntette ki.

Emberi magatartására jellemző volt a finom humor, a tudományos lelkesedés, a beteg gyermekek és a szüleik iránti szeretet és megértés. Jellemre utal, hogy amikor interjút készítettek vele s megkérdezték, mit tart fontosnak egy orvos számára, azt felelte: „*Három dolgot tartok fontosnak. Első mindig a beteg érdeke legyen, a latin szólás szerint: »Salus aegroti suprema lex esto!« A második, a tudományos érdeklődés nem elég, ha az orvos megoldja az adott feladatot, fontos, hogy el tudjon mélyülni a probléma felderítésében, és képes legyen abból általános, a többi betegre is érvényes következtetést levonni. A harmadik követelmény a széles körű ismeretek megléte. Az orvostudomány még ma is részben művészet, ezért nem jó, ha az orvos szakbarbár.*”

Emlékét örökre megőrizzük.

prof. dr. Reusz György,
a Magyar Nefrológiai Társaság elnöke

prof. dr. Kékes Ede,
a Hypertonia és Nephrologia felelős szerkesztője

REFERÁTUMOK

Az intenzív vérnyomáscsökkentés következményei idősebb hypertóniás betegekben

[Outcomes of Intensive Blood Pressure Lowering in Older Hypertensive Patients. Bavishi C, Bangalore S, Messerli FH. *Journal of the American College of Cardiology* 2017;69(5):486-93. doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.077]

A „2014 Eighth Joint National Committee” szakértői bizottsága a ≥ 60 éves személyek számára terápiás célként a < 150 Hgmm-es szisztolés vérnyomás elérését javasolta, a korábbi javaslatban szerepelt < 140 Hgmm-es célérték helyett. A közleményben az intenzív vérnyomáscsökkentő stratégia hatékonyságát és biztonságosságát elemzik idősebb, ≥ 65 éves páciensekben. A MEDLINE, Scopus, EMBASE és Cochrane adatbázisokat tekintették át, az 1965–2016. július 1. között közölt valamennyi releváns véletlenszerű betegbesorolós, kontrollált klinikai vizsgálatot kikeresve. A cardiovascularis (súlyos cardiovascularis események, a cardiovascularis halálozás, a szélütés, a szívinfarktus és a szívelégtelenség) és a biztonságossági (súlyos nem kívánatos események, veseelégtelenség) mutatók gyakoriságát vizsgálták. Véletlenszerű és fixpontú eseményelemzést alkalmaztak az összesített relatív kockázatok (relative risks – RRs) és a 95%-os konfidenciaintervallumok (CI) kiszámításakor. Négy jó minőségű klinikai tanulmányt azonosítottak, amelyekben 10 857 magas vérnyomásban szenvedő idősebb személy vett részt, akiknek az átlagos követési ideje 3,1 év volt. Három tanulmányban < 140 Hgmm-es szisztolés célvérnyomást a > 140 Hgmm-es szisztolés célvérnyomással, egy tanulmányban a < 120 Hgmm-es célvérnyomást a < 140 Hgmm-es célvérnyomással hasonlították össze. A vérnyomás intenzív csökkentése 29%-kal csökkentette a súlyos cardiovascularis események gyakoriságát (RR: 0,71; 95% CI: 0,60–0,84), 33%-kal a cardiovascularis mortalitást (RR: 0,67; 95% CI: 0,45–0,98), 37%-kal a szívelégtelenség gyakoriságát (RR: 0,63; 95% CI: 0,43–0,99) a hagyományos vérnyomáscsökkentő stratégiával összehasonlítva. A szívinfarktus és a szélütés előfordulásában nem volt szignifikáns különbség az intenzívebb és a hagyományos vérnyomáscsökkentési stratégiát alkalmazó csoportok között. A két csoport között nem volt szignifikáns különbség a súlyos nemkívánatos események gyakoriságában (RR: 1,02; 95% CI: 0,94–1,09) vagy a veseelégtelenség előfordulásában (RR: 1,81; 95% CI: 0,86–3,80). A fixpontú eseményelemzés során az eredmények nagyrészt hasonlóak voltak, kivéve, hogy fokozott volt a veseelégtelenség kockázata az intenzív vérnyomáscsökkentési stratégia alkalmazásakor (RR: 2,03; 95% CI: 1,30–3,18). Következésképpen, idősebb, magas vérnyomásban szenvedő betegekben a vérnyomás intenzív csökkentése (szisztolés vérnyomás < 140 Hgmm) mérsékeli a súlyos cardiovascularis események gyakoriságát, beleértve cardiovascularis mortalitást és a szívelégtelenség kockázatát is. A nemkívánatos eseményekre vonatkozó adatok korlátozottak voltak, de a veseelégtelenség fokozott kockázatára

utaltak. Intenzív vérnyomáscsökkentő stratégia követése esetén tekintettel kell lennünk a várható előnyös hatás mellett a lehetséges kockázatokra is.

Hosszú távú összefüggés a szérumhúgysavszint és az artériás merevség között. A „Baltimore Longitudinal Study of Aging” tanulmány eredményei

[Longitudinal Association Between Serum Uric Acid and Arterial Stiffness. Results From the Baltimore Longitudinal Study of Aging. Canepa M, Viazzi F, Strait JB, Ameri P, Pontremoli R, Brunelli C, et al. *Hypertension* 2017;69(2):228-35. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08114>]

A szérumhúgysavszintet (serum uric acid, SUA), mint közvetítő tényezőt, régóta hozzák összefüggésbe a fokozott cardiovascularis kockázattal, az artériás merevség növekedésével. Ugyanakkor, a SUA és az artériás merevség közötti összefüggésre vonatkozó bizonyítékok szegényesek, és azok is ellentmondásos lakossági keresztmetszeti tanulmányokon alapulnak. A közleményben a SUA és a pulzushullám terjedési sebessége (az artériás merevség egyik mérőszáma) közötti hosszmetzeti összefüggést vizsgálták egy általános lakossági mintán. A BLSA (Baltimore Longitudinal Study of Aging) tanulmányban részt vevő 446 nő és 427 férfi 1409, illetve 1434 vizsgálatot végeztek az átlagosan hatéves követés alatt. Az alapvizsgálatkor a nők átlagos életkora 65 ± 13 év, a férfiaké 68 ± 13 év; a nők átlagos húgysavszintje $274 \pm 65 \mu\text{mol/l}$, a férfiaké $339 \pm 77 \mu\text{mol/l}$; a pulzushullám terjedési sebessége nőkben $8,1 \pm 1,7$ m/sec, férfiakban $8,6 \pm 1,9$ m/sec volt ($p < 0,0001$). A nem alapján történő kockázatelemzéskor, figyelembe véve az életkort, a vérnyomást, a vesefunkciót, az anyagcsere-paramétereket és a gyógyszereket, szignifikáns mértékű kölcsönhatást tapasztaltak a SUA és a követési időtartama között a férfiakban ($\beta = 0,69$; $p = 0,0002$), nőkben azonban nem. Amennyiben az alapvizsgálatkor a nemre specifikus SUA a felső tercilisbe esett (SUA férfiakban $\geq 369 \mu\text{mol/l}$, SUA nőkben $292 \mu\text{mol/l}$), a férfiakban (nőkben nem) a pulzushullám terjedési sebesség növekedésének az üteme nagyobb volt a követési idő alatt, mint a legalsó tercilisbe eső SUA esetében ($\beta = 0,997$; $p = 0,012$). A nemek közötti különbség eltűnt, ha a SUA eloszlása férfiakban és nőkben összehasonlítható volt, kizárva a hyperuricaemiás (SUA $\geq 369 \mu\text{mol/l}$) férfiakat. Következésképpen, csak a férfiakban mutatott összefüggést a SUA magasabb szintje a pulzushullám terjedési sebességének a növekedésével, nőkben nem. Nem volt a nemek közötti különbség észlelhető, ha az elemzéskor nem vették figyelembe a SUA $\geq 369 \mu\text{mol/l}$ értékét, ami arra utal, hogy a SUA és az artériás merevség közötti összefüggés csak egy bizonyos küszöbérték felett áll fenn, amit a SUA férfiakban gyakrabban halad meg.

dr. Vályi Péter