



A Magyar
Hypertonia
Társaság

és a



Magyar
Nephrologiai
Társaság
lapja

HYPERTONIA — ÉS — NEPHROLOGIA



Magasvérnyomás-betegség kezelése:
változatlanul a 2018-as európai ajánlás követendő

Thrombocytaaggregáció-gátló kezelés
perifériás érbetegségben
– Paradigmaváltás a gyakorlatban?

A cannabinoidok lehetséges szerepe
az obstruktív alvási apnoe kezelésében

Papillorenalis szindróma:
a PAX2 békétlen mutációi

Az artériás érfalmerevség szerepe
az IgA-nephropathia progressziójában

A táplálkozás szerepe a cardiovascularis
betegségek prevenciójában és kezelésében
– tények és ellentmondások. 1. rész

A stroke-kockázat becslése pitvarfibrillációban

Elhízás és cardiovascularis kockázat.
Az ESH és az EASO közös cselekvési programja

A legújabb (2018) európai ESH/ESC irányelvekről
– III. rész. A nagy cardiovascularis kockázatú
betegek gyógyszerelésének szempontjai

Hypertonia és pitvarfibrilláció – II. rész.
A pitvarfibrilláció szűrési módszereinek
alapelvei és értéke

Kiadja:

LITERATURA  MEDICA
ANNO 1990



Nebivolol Sandoz®
5 mg tabletta, 30x

Kizárólag egészségügyi szakemberek célú kommunikáció. Kérjük, ne tegyék a fogyasztók részére elérhetővé vagy láthatóvá!
Sandoz Hungária Kft. • 1114 Budapest, Borókás út 43-47. • Tel.: 430 2890 • Fax: 430 2899 • www.sandoz.hu

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 + postaköltség
Példányonkénti ár: 2250 Ft + postaköltség

© 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
Kézirat-előkészítés: dr. Ácsné Tamás Éva
Korrekter: 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:
ALFÖLDI SÁNDOR

FELELŐS SZERKESZTŐ:
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, Tóty 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 Wiecek

ALAPÍTÓ FŐSZERKESZTŐK:
FARSANG CSABA
NAGY JUDIT

EMERITUS FŐSZERKESZTŐ:
RADÓ JÁNOS

Tartalomjegyzék/Contents

TÁRSASÁGI KÖZLEMÉNY

Magasvérnyomás-betegség kezelése: változatlanul a 2018-as európai ajánlás követendő	245
---	-----

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK/REVIEW ARTICLES

Thrombocytaaggregáció-gátló kezelés perifériás érbetegségben – Paradigmaváltás a gyakorlatban?	246
--	-----

Antiplatelet therapy in peripheral arterial disease – Changing paradigm in practice?

Farkas Katalin, Szőke Vince Bertalan, Járai Zoltán

A cannabinoidok lehetséges szerepe az obstruktív alvási apnoe kezelésében	252
---	-----

Possible importance of cannabinoids in the treatment of obstructive sleep apnea

Kiss Zoltán, Alföldi Sándor

EREDETI KÖZLEMÉNYEK/ORIGINAL ARTICLES

Papillomavírus szindróma: a PAX2 békétlen mutációi	255
--	-----

PAX2: lotium et visus sine pace

Antal Violetta, Kerti Andrea, Jávorszky Eszter, Mátyus István, Reusz György, Szabó Attila, Várkonyi Ildikó, Maka Erika, Tóty Kálmán

Az artériás érfalmerevség szerepe az IgA-nephropathia progressziójában	260
--	-----

Prognostic role of arterial stiffness in IgA nephropathy

Sági Balázs, Késői István, Vas Tibor, Csiky Botond, Kovács Tibor, Nagy Judit

EGÉSZSÉGES ÉLET

A táplálkozás szerepe a cardiovascularis betegségek prevenciójában és kezelésében – tények és ellentmondások. 1. rész	268
---	-----

dr. Vályi Péter

TUDTA ÖN?

A stroke-kockázat becslése pitvarfibrillációban	272
---	-----

Kékes Ede

KOMMENTÁR

Elhízás és cardiovascularis kockázat. Az ESH és az EASO közös cselekvési programja	274
--	-----

Simonyi Gábor

A KLINIKAI MUNKA AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

A legújabb (2018) európai ESH/ESC irányelvekről – III. rész.	
A nagy cardiovascularis kockázatú betegek gyógyszerelésének szempontjai	276

The new European ESH/ESC guidelines. Part III.

Pharmacotherapeutic strategies on treatment of patients with high cardiovascular risk based

Farsang Csaba

HÁZIORVOSI KÉPZÉS, TOVÁBBKÉPZÉS

Hypertonia és pitvarfibrilláció – II. rész. A pitvarfibrilláció szűrési módszereinek alapelvei és értéke	280
--	-----

Hypertension and atrial fibrillation – Part II. Basic methods of screening atrial fibrillation

Kékes Ede

REFERÁTUMOK	283
-------------	-----

TÁRSASÁGI HÍREK

A Magyar Gyermekegyógyászati Társaság 2018. évi kongresszusa	285
--	-----

Beszámoló a Magyar Nephrologiai Társaság 2018. évi nagygyűléséről	286
---	-----

AKKREDITÁLT TOVÁBBKÉPZÉS	288
--------------------------	-----

Kedves Olvasóink!

A 2018. évi utolsó számunkban a Magyar Hypertonia Társaság fontos állásfoglalásával indítunk. Ebben társaságunk leszögezi, hogy az ACE-inhibitorok továbbra is nélkülözhetetlen részei az antihipertenzív kezelésnek, és a 2018-ban megjelent európai hypertoniaajánlás változatlan követését tartja szükségesnek. *Farkas, Szőke és Járai* összefoglalójukban a *thrombocytaaggregáció-gátló kezeléssel foglalkoznak perifériás érbetegségben*. Utalnak arra, hogy a terápiás gyakorlatban új előrelépést jelenthet a Xa faktort gátló rivaroxaban kis dózisának és az acetilszalicilátnak az együttes alkalmazása. *Kiss és Alföldi* az obstruktív alvási apnoe terápiájában egy új cannabinoideanalóg hatóanyaggal, a dronabinollal nyert eddigi kutatásokról és eredményekről számolnak be. *Antal* és munkatársai öt családban papilllorenalis szindróma PAX2 gén mutációjának klinikai következményeit (vese- és szemérintettség) mutatták be. *Sági* és munkatársai fotopletizmográfiás módszerrel meghatározott artériás stiffnessindexet használtak az IgA-nephropathia prognózisának becslésére, a renalis és cardiovascularis kockázatú betegek azonosítására. *Vályi* „A táplálkozás szerepe a cardiovascularis prevencióban és kezelésben” című elemzésének 1. részében rendkívül izgalmas, mindennapi életünket érintő kérdéseket boncolgat a tőle megszokott stílusban. Érdeemes elolvasni, mert a mai világunkban a korszerű szemléletű táplálkozás az egészség megőrzésének, a krónikus betegségek megelőzésének, a betegségekkel kapcsolatos testi és működésbeli károsodás minimalizálásának a kulcskérdése. A Tudta ön? rovatban bemutatjuk a stroke-kockázat korai felismerését szolgáló három becslési „score”-t pitvarfibrillációban. Közzöljük *Simonyi* véleménynyilvánítását az ESH és EASO – az elhízás és cardiovascularis kockázattal foglalkozó – cselekvési programjáról. *Farsang* a 2018. évi ESH/ESC hypertonia terápiás irányelvét bemutató összefoglalójának 3. részében a nagy cardiovascularis kockázatú betegek gyógyszerelésének szempontjairól ad tájékoztatást számunkra. *Kékes* a „Hypertonia és pitvarfibrilláció” 2. részében a szűrési módszereket taglalja. Képes beszámolót nyújtunk a Magyar Nephrologiai Társaság 2018. évi 35. Nagygyűléséről, valamint a Magyar Gyermeknefrologiai Egyesület pécsi kongresszusáról. Most sem nélkülözhetjük *Vályi* kitűnő referátumait.

Lapunk szerkesztősége minden Olvasónknak kellemes karácsonyi ünnepeket és boldog új évet kíván!

Alföldi Sándor
főszerkesztő

Kékes Ede
felelős szerkesztő

TÁRSASÁGI KÖZLEMÉNY

A Magyar Hypertonia Társaság közleménye

**Magasvérnyomás-betegség kezelése:
változatlanul a 2018-as európai ajánlás követendő**

A napokban jelent meg *Hicks* és munkatársainak tudományos cikke egy angol folyóiratban (BMJ), amely a leggyakrabban alkalmazott vérnyomáscsökkentők, az angiotenzinkonvertálózim-gátlók (ACE-gátlók) használatával összefüggő tüdőrákkockázatot elemzi. A közel egymillió betegen tett megfigyelés legfontosabb megállapítása, hogy a tartós ACE-gátló-használat mellett az angiotenzinreceptor-blokkolók (ARB) alkalmazásánál észlelthez képest 14%-kal nagyobb a tüdőrák kialakulásának kockázata.

Ezzel kapcsolatban – különös tekintettel a fokozott médiaérdeklődésre – az MHT a következőket kívánja leszögezni:

1. Ez egy régóta vizsgált és ellentmondásos eredményeket mutató terület. Ugyanakkor az ACE-gátlók hasznát az összhalálozás markáns csökkentésében számos eddigi vizsgálat igazolta.

2. A 2018. évi, a hipertonia ellátásáról szóló ESH/ESC irányelv alapján az ACE-gátlók és az ARB-k egyformán alkalmasak a vérnyomás csökkentésére, és ezzel együtt mind a halálozást, mind a szív- és érrendszeri betegségek gyakoriságát jelentősen csökkentik.

3. Az elemzésnek – mint minden tudományos eredménynek – vannak korlátai:

- A további jellemzők figyelembevételének a hiánya (családban előforduló tüdőrák, szocioökonómiai státusz, diéta, sugárzás- vagy azbesztexpozíció).

– Kevés az adat a dohányzásról. Csak az ismert, hogy aktív, korábbi vagy nem dohányzó a vizsgálatban résztvevő; a dohányzás mértéke és időtartama nem.

– Lehetséges, hogy az ARB-k alkalmazása esetén csökken a kockázat (és nem az ACE-gátlók alkalmazása esetén nő).

– Az ACE-gátló-intolerancia miatt megjelenő köhögés a tüdőrák korai felismerésében szerepet játszhat.

Összefoglalva: A jelen vizsgálat bár felveti a hosszú távon alkalmazott ACE-gátló kezelés hatását a tüdőrák rizikójának emelkedésére, de azt egyértelműen nem igazolja. A szerzők szerint is további vizsgálatok szükségesek a kérdés pontosabb megítéléséhez.

Mindezek alapján a Magyar Hypertonia Társaság leszögezi, hogy jelenleg semmilyen változtatást nem tart szükségesnek a betegek kezelését illetően, a 2018-ban megjelent európai hipertoniaajánlás változatlan követését tartja szükségesnek.

Az MHT napi szinten követi a híreket és tájékoztatással lesz újabb információ birtokában.

2018. november 5.

Magyar Hypertonia Társaság

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

Thrombocytaaggregáció-gátló kezelés perifériás érbetegségben – Paradigmaváltás a gyakorlatban?

FARKAS Katalin^{1, 2}, SZÓKE Vince Bertalan³, JÁRAI Zoltán^{2, 3}

ÖSSZEFOGLALÁS A perifériás verőérbetegség (PAD) a társuló multilocalis atheroscleroticus betegségek következtében igen nagy mortalitású betegség. Tünetes PAD esetén a jól megválasztott antithromboticus kezelés nemcsak az alsó végtagi vascularis események, hanem a cardiovascularis halálozás, stroke és myocardialis infarctus kompozit végpont előfordulási arányának csökkentése szempontjából is kulcsfontosságú. Ezen a területen a thrombocytaaggregáció-gátló acetilszalicilátnál jobb eredményt lehetett elérni clopidogrellel, de a két szer kombinációja már nem jár a cardiovascularis major események számának csökkenésével. Az elmúlt évek vizsgálatai alapján számos, egyéb hatóanyagról bizonyosodott be, hogy a PAD-betegek csoportjában nem előnyösebb alkalmazásuk a hagyományos thrombocytaaggregáció-gátló szereknél. Terápiás gyakorlatunkban változást jelenthet azonban a Xa-faktor-gátló rivaroxaban kis dózisának és az acetilszalicilátnak a fix kombinációja, amely a monoterápiánál jobb eredményeket tudott felmutatni a kombinált cardiovascularis végpontot illetően, elfogadható vérzéses kockázattal növekedés mellett.

Kulcsszavak: perifériás verőérbetegség, PAD, thrombocytaaggregáció-gátlás, Xa-faktor-gátló

Antiplatelet therapy in peripheral arterial disease – Changing paradigm in practice?

Farkas K, MD, PhD; Szóke VB, MD; Járai Z, MD, PhD

SUMMARY Peripheral arterial disease (PAD) has a high mortality rate due to accompanying atherosclerotic disease. In case of symptomatic PAD proper antithrombotic therapy reduces not only the rate of lower extremity vascular events but the composite endpoint of cardiovascular death, stroke and myocardial infarction. In this indication clopidogrel was proven to be more effective compared to acetylsalicylic acid. The combination of the two agent was not superior to monotherapy. Studies from recent years showed that currently none of the candidate drugs are associated with a better outcome when compared to acetylsalicylic acid or clopidogrel. Combination of low dose factor Xa inhibitor rivaroxaban with acetylsalicylic acid is a novel therapeutic approach that has better results in reducing the occurrence of combined cardiovascular endpoint than antiplatelet monotherapy, with an acceptable increase in the risk of bleeding events.

Keywords: peripheral arterial disease, PAD, antiplatelet therapy, factor Xa inhibitor

- ¹ Szent Imre Egyetemi Oktató Kórház, Angiológia Profil, Budapest
- ² Semmelweis Egyetem, Érsebészeti Tanszék, Angiológiai Tanszéki Csoport, Budapest
- ³ Szent Imre Egyetemi Oktató Kórház, Kardiológiai Profil, Budapest

Levelező szerző:

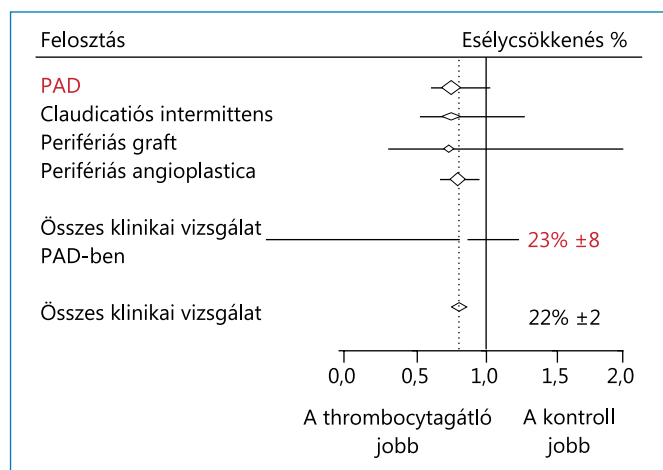
Dr. Farkas Katalin
Szent Imre Egyetemi Oktató Kórház,
Angiológia Profil;
1115 Budapest, Tétény út 12-16.

Hypertonia és Nephrologia
2018;22(6):246-50.

A perifériás érbetegség mint nagy cardiovascularis kockázatú állapot

A perifériás verőérbetegség (PAD) az egész szervezetet érintő, generalizált atherosclerosis egyik megjelenési formája. A PAD a teljes populáció 12-14%-át érinti, prevalenciája a korrall nő és 65 éves kor felett elérheti a 20%-ot (1). Több nagy epidemiológiai vizsgálat is igazolta, hogy a PAD nagy cardiovascularis mortalitással jár együtt, amely a claudicatio intermittensben szenvedő, illetve a tünetmentes PAD-betegekben is, öt év alatt elérheti a 30%-ot (2). Ez a magas mortalitás az érbetegség multilocalis jellegével függ össze, egy betegben az érelváltozások gyakran egyidejűleg több érterületet is érintenek, ahogy ezt több vizs-

gálatban, például a REACH Regiszterben is igazolták (3). A szív- és érrendszeri események számát jelentősen fokozza, ha több érterület érintett. A REACH Regiszter három éves utánkövetésének adatai azt mutatták, hogy a perifériás érbetegek halálozása meghaladta a vizsgálat kezdetekor koszorúér-betegséggel vagy agyi érbetegséggel beválasztott betegek halálozását. A magas halálozás mellett az érbetegséggel összefüggő rehospitalizációk száma is kiemelkedően magasnak bizonyult perifériás érbetegekben (4). A perifériás érbetegség egyidejű jelenléte negatívan hat a coronariabetegek prognózisára. A CASS Regiszterben CABG-műtét után szignifikánsan magasabb volt a halálozás az egyidejűleg perifériás érbetegségben is szenvedő egyéneknél (5), és hasonló eredményeket igazoltak percutan coronariaintervenciók után is (6).



1. ábra. Az aggregációgátló kezelés hatása a vascularis eseményekre* perifériás artériás betegségben (9)

*Vascularis esemény = myocardialis infarctus, stroke vagy vascularis halál.

A perifériás érbetegség mindezek alapján nagy vagy nagyon nagy cardiovascularis kockázattal járó állapot, a betegek túlélését alapvetően befolyásolja a rizikót csökkentő kezelés.

Thrombocytaaggregáció-gátló kezelés hatása a cardiovascularis eseményekre perifériás érbetegségben

A különböző cardiovascularis események kialakulásában, a thrombosis következtében fellépő érelzáródásban a vérlemezék és az aladási faktorok központi szerepet játszanak. Perifériás érbetegségeken kimutatták a vérlemezék fokozott aktivációját, a P-szelektin-expresszió a betegség súlyosságával arányos növekedést mutatott, az alkalmazott aspirinkezelés ellenére (7). Hasonló összefüggést igazoltak az arachidonsav, illetve a TRAP (trombinreceptor-aktíváló peptid) mediálta thrombocytaaggregáció és a PAD súlyossága között (8). Mindezek alapján a thrombocytagátló kezelés kiemelt jelentőséggel bír a PAD-betegek kezelésében. Egy 2002-ben megjelent nagy metaanalízisben (Antithrombotic Trialists' Collaboration) 195 tanulmány adatait dolgozták fel, köztük 42, perifériás érbetegségeken TAG-kezeléssel foglalkozó randomizált vizsgálatot (9). Egyértelműen igazolódott, hogy a TAG-kezelés csökkenti a vascularis események esélyét nagy rizikójú betegekben. A metaanalízis azt is igazolta, hogy a TAG-kezelés a tünetekkel járó perifériás érbetegség minden stádiumában szignifikánsan (23%-kal) csökkenti a cardiovascularis események esélyét (1. ábra), ezekben a vizsgálatokban a betegek közel 60%-a nem aspirin-, hanem egyéb TAG-kezelést kapott. 12, perifériás bypassgraftműtétet követően végzett prospektív vizsgálat metaanalízise azt mutatta, hogy a TAG-kezelés 22%-kal csökkentette a vascularis halál, nem fatális myocardialis infarctus és nem fatális stroke relatív rizikóját.

Thrombocytaaggregáció-gátló kezelés hatása az alsó végtagi ischaemiára perifériás érbetegségben

Fontos kérdés, hogy a szív- és érrendszeri események csökkentése mellett a TAG-kezelés hatással van-e az alsó végtagi ischaemia progressziójára. Vizsgálatok bizonyítják, hogy a TAG-kezelés csökkenti az artériás occlusio kialakulásának esélyét PAD-betegekben, és fontos szerepet játszik az alsó végtagi verőerek infrainguinalis bypassműtét, illetve percutan endovascularis beavatkozások utáni átjárhatóságának megőrzésében is (10). A Physician's Health Study igazolta, hogy a kis dózisu aspirinkezelés csökkenti a claudicatio intermittens progresszióját, illetve az érsebészeti beavatkozás rizikóját (11).

Thrombocytaaggregáció-gátló szerek

A klinikai gyakorlatban alkalmazott TAG-gyógyszerek különböző hatásmechanizmussal befolyásolják a vérlemezék működését. Az aspirin a vérlemezke ciklooxygenáz enzim (COX-1) nem szelektív, irreverzibilis gátlása révén fejt ki hatását, a legrégebben alkalmazott, olcsó és hatékony szer. Az aspirin különböző dózisaival végzett tanulmányok metaanalízise alapján kimondható, hogy a kis dózisu (75–325 mg) aspirinkezelés a nagy dózissal megegyező hatékonyságú, kevesebb gastrointestinalis vérzés mellett (9). A thienopiridinek (ticlopidin, clopidogrel) az adozin-difoszfát (ADP) indukálta thrombocytaaggregációt gátolják a vérlemezke ADP-receptorának szelektív, irreverzibilis gátlása révén. A ticlopidin alkalmazása a clopidogrel megjelenését követően háttérbe szorult, elsősorban kedvezőtlen vérképző rendszeri mellékhatásai (neutropenia, thrombocytopenia) miatt. A vérlemezke GP IIb/IIIa receptorgátlók a thrombocytaaggregáció végső, közös lépését gátolják, ezáltal hatásuk a legkifejezettebb. Alkalmazásuk elsősorban coronariaintervenciók kapcsán bizonyult előnyösnek, gyakori vérzéses mellékhatások miatt széles körben nem terjedtek el.

A CAPRIE tanulmányban a clopidogrel hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták aspirinnal összehasonlítva, igazolt érbetegségben (12). Ez volt az első nagy vizsgálat a perifériás érbetegségeken TAG-kezelésének vonatkozásában. A CAPRIE vizsgálat elsődleges összetett végpontjának tekintetében a clopidogrel hatékonyabbnak bizonyult az aspirinkezelésnél, és az AMI, ischaemiás stroke és vascularis eredetű halálozás alkotta elsődleges összetett végpontban a relatív kockázat szignifikáns mértékű, 8,7%-os csökkenését eredményezte ($p=0,043$). A CAPRIE vizsgálatban a perifériás verőérbetegségeken a clopidogrelterápia különösen hatékonynak bizonyult, 24%-os szignifikáns relatív rizikócsökkenést eredményezett az aspirinterápiához képest az elsődleges összetett végpontban, vagyis a cardiovascularis halálozás, a myocardialis infarctus és a stroke tekintetében (2. ábra). A clopidogrelcsoportban alacsonyabb volt a hospitalizációt igénylő ischaemiás események száma is. A nagy rizikójú PAD-betegekben a clopidogrelkezelés csökkentette a

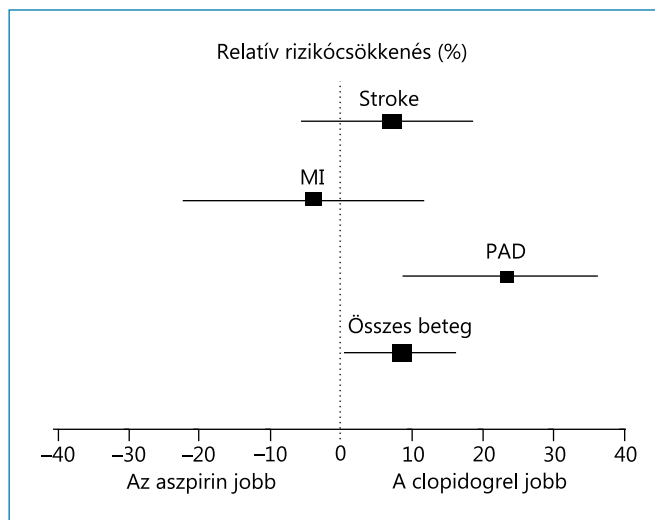
coronaria-, illetve cerebrovascularis események gyakoriságát. A két kezelési csoportban a mellékhatásrata hasonló volt, de a gastrointestinalis mellékhatások tekintetében a clopidogrel szignifikánsan biztonságosabbnak bizonyult. Összességében a CAPRIE vizsgálat azt igazolta, hogy perifériás érbetegek szekunder prevenciójában a clopidogrel hatékonyabb, mint az aszpirin, kevesebb gastrointestinalis mellékhatással.

A CHARISMA vizsgálatban a clopidogrel és aszpirin kombináció nem bizonyult hatékonyabbnak az aszpirinkezelésnél az elsődleges végpontok (myocardialis infarctus, stroke, cardiovascularis halál) vonatkozásában, bár ismert érbetegekben, a másodlagos végpontokban (myocardialis infarctus, stroke, cardiovascularis halál, instabil angina, TIA vagy revascularisatio) szignifikáns előny volt igazolható. Tünetmentes betegekben a kombinált kezelés növelte a halálozást (13).

18 kontrollált, randomizált vizsgálat metaanalízise alapján az aszpirin és dipyridamol kombinációja perifériás verőérbetegekben szignifikánsan csökkentette a nem fatális stroke kockázatát, de nem volt szignifikáns különbség a primer végpont cardiovascularis események tekintetében, az aszpirin-monoterápiához képest (14).

A cilostazol thrombocytagátló és vasodilatator hatással rendelkezik, amely a foszfodiészteráz-3 enzim (PDE3) gátlásán keresztül valósul meg, a következményes intracelluláris cAMP-koncentráció emelkedése révén (15). A cilostazol gátolja a primer és szekunder thrombocytáaggregációt, valamint a high-shear stress thrombocytáaggregációt *in vivo* és *in vitro* (16). A terhelés kiváltotta shear stress fontos mechanizmus az atherothromboticus betegekben észlelt thrombocytaktiváció létrejöttében, amely hatékonyabban gátolható cilostazollal, mint aszpirinnel (16). A cilostazol növeli a simaizomsejtekben is a cAMP-koncentrációt és ennek révén fejti ki vasodilatator hatását. A cilostazol több irányelvben is IA ajánlással rendelkezik a claudicatio intermittens kezelésében, mivel bizonyítottan, szignifikánsan növeli a betegek járástávolságát. Több vizsgálatban is igazolták, hogy az aszpirin mellé adott cilostazol csökkenti a restenosis, az ismételt revascularisatio, valamint a cardiovascularis események számát (17, 18), de a kis betegszámú vizsgálatok eredményei alapján az ajánlások szintjén ez még nem jelent meg.

A ticagrelor egy ciklopentil-triazolopirimidin, amely elmentétben a thienopiridinekkel, reverzibilisen kötődik a vérlemezke ADP P2Y₁₂ receptorához. A ticagrelor citokróm P450 3A4/5 enzim révén metabolizálódik, metabolitja, az AR-C124910XX ugyanolyan aktív, reverzibilisen kötődik a thrombocyt P2Y₁₂ ADP receptorhoz, ami a vérlemezkegátló hatáshoz vezet. A ticagrelor hatása a clopidogrelhez képest gyorsabban kialakul és a prasugrelhez hasonlóan erősebb vérlemezkegátló hatást fejt ki. A PLATO vizsgálat akut coronariaszindrómás (ACS) populációban igazolta a ticagrelorkezelés előnyeit a clopidogrelkezeléshez képest. Ebben a tanulmányban 18 624 ACS-beteg (ST-eleváció nélkül) véletlenszerűen kapott ticagrelort (napi kétszer 90 mg) vagy clopidogrelt (300–600 mg terhelési dózis, majd 75 mg naponta). Jelentős csökkenés volt igazolható a vascularis halál, az MI vagy a stroke előfordulásában a ticagrelorkezeltekben a clopidogrelhez képest (9,8% vs. 11,7%, $p < 0,001$), bár a vérzések előfordulása nőtt (4,5% vs. 3,8%, $p=0,03$) (19). A PLATO-populáción belül ($n=1144$), az egyidejűleg



2. ábra. Az elsődleges összetett végpontra* vonatkozó relatív rizikó csökkenése az érbetegség különböző lokalizációja szerint a CAPRIE vizsgálatban (12)

*Elsődleges összetett végpont: cardiovascularis halálozás, myocardialis infarctus és stroke.

Stroke = stroke-on átesett betegek; MI = myocardialis infarctuson átesett betegek; PAD = érbetegek

PAD-ban is szenvedő betegekben, hasonló eredményeket találtak, bár ebben a csoportban a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns. Ebben a vizsgálatban is igazolódott, hogy PAD-betegekben jelentősen magasabb volt az elsődleges végpontok előfordulása összehasonlítva a PAD nélküli betegekkel (20).

A 2017-ben befejeződött EUCLID vizsgálatban a ticagrelor és clopidogrel direkt összehasonlítása történt PAD-betegekben (21). A nagy multicentrikus, randomizált, parallel vak tanulmányban 13 885, 50 éves vagy idősebb PAD-beteg ($BKI \leq 0,80$ vagy korábbi alsó végtagi revascularisatio) vett részt. A betegek randomizálást követően átlagosan 30 hónapig 2×90 mg ticagrelort vagy naponta 1×75 mg clopidogrelt kaptak. A vizsgálat elsődleges végpontja a cardiovascularis halál, MI vagy stroke előfordulása volt, ami a ticagrelorcsoportban 10,8%, a clopidogrelcsoportban 10,6% volt ($P = 0,65$). Nem volt különbség a másodlagos végpontok tekintetében (beleértve az akut végtagi ischaemiát és a major vérzéseket) sem, így a vizsgálat nem igazolta a ticagrelorkezelés superioritását a clopidogrelkezeléssel szemben. A vizsgálat eredményét befolyásolhatta, hogy a betegbeválasztáskor kizáró ok volt a clopidogrelrezisztenciát okozó CYP2C19 genetikai eltérés, amely különböző vizsgálatok szerint átlagosan 10-30%-ban mutatható ki.

Vorapaxar

A fentiekben részletezett, ADP P2Y₁₂ receptorgátláson kívül a vérlemezke-aktiváció gátlása a trombin legfőbb receptorának, a PAR-1 (proteázaktivált receptor-1) blokkolásával is megvalósítható, ezért került kifejlesztésre a vorapaxar. A vorapaxar egy orálisan alkalmazható, reverzibilis, kompetitív PAR-1-antagonista. A TRA2°P-TIMI 50 elnevezésű, multicentrikus, placebokontrollált, kettős vak

vizsgálat a különböző atheroscleroticus megbetegedésben (korábbi ACS, stroke, PAD) szenvedő betegeknél vizsgálta a cardiovascularis események és mortalitás előfordulását vorapaxar alkalmazása mellett. A PAD-alcsoportban (n=3787) a vorapaxar nem csökkentette szignifikánsan a cardiovascularis halálozás, stroke, myocardialis infarctus primer kompozit végpontot (11,3% vs. 11,9%, P=0,53). Előnyösnek mutatkozott azonban az alsó végtagi ischaemiás eseményeket illetően. A perifériás revascularisatio (18,4% vs. 22,2%, P=0,017), valamint a heveny alsó végtagi ischaemia miatti hospitalizáció (2,3% vs. 3,9%, p = 0,006) aránya is alacsonyabb volt a PAR-1-gátlóval kezelt betegek csoportjában. A GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries) osztályozás szerinti közepes és súlyos vérzések (7,4% vs. 4,5% p = 0,001), továbbá az intracranialis vérzések (0,9% vs. 0,4%, p = 0,13) tekintetében szignifikánsan rosszabbul teljesített a vorapaxarág, bár a fatális kimenetelű vérzések között nem volt különbség. Az utánkövetési idő mediánja 36 hónap volt. A PAD-alcsoport csupán 3,4%-a nem részesült antiaggregáns kezelésben, 28%-uk viszont kettős thrombocytagátló kezelést kapott (22). Mivel a nettó klinikai előny a fentiek ismeretében nem egyértelmű, így a vorapaxarterápia egyelőre a 2016-os AHA/ACC által kiadott PAD-irányelv szerint is csak IIb ajánlást kapott (23), az európai ajánlásban (24) pedig nem szerepel. A PAR-1-gátlók közül a vorapaxarnál kedvezőbb farmakokinetikával rendelkező PZ-128 nevű vegyület az I. fázisú vizsgálatokban kedvező eredményeket mutatott, ígéretes hatóanyagának tűnik (25).

Rivaroxaban

A rivaroxaban egy Xa-inhibitor direkt orális antikoaguláns vegyület, amelyet elektív térd- és csípőprotézis-műtétek kapcsán tromboprofilaxisként, pitvarfibrillációban szisztémás embolisatio és stroke-prevencióként, valamint mélyvénás thrombosis és tüdőembólia kezelésére és recidívamegelőzésre törzskönyveztek. A közelmúltban publikált COMPASS vizsgálatban arra a kérdésre keresték a választ, hogy kis dózisu (2×5 mg) rivaroxaban önmagában vagy aspirinnel kombinálva (ebben az esetben 2×2,5 mg rivaroxaban) stabil koszorúér-betegekben és/vagy igazolt perifériás verőérbetegekben előnyösebb-e az aspirin-monoterápiánál (100 mg) az összetett végpontot (cardiovascularis halálozás, myocardialis infarctus és stroke) illetően. A perifériás verőérbetegekben (n=7470) a kombinált végpont tekintetében a kis dózisu rivaroxaban és aspirin kombinációja szignifikánsan jobb eredményt mutatott az aspirinhez képest (5,1% vs. 6,9%, P=0,005). Hasonlóan meggyőző eredményt kaptak az akut végtagischaemia és major amputáció kombinált végpontokat vizsgálva is (1% vs. 2%, p=0,0037). Ezzel párhuzamosan a kombinációs kezelést alkalmazó ágon ugyan megnőtt a major vérzések aránya (3% vs. 2%, p=0,0089), de itt döntően gastrointestinalis vérzésekről volt szó (1,6% vs. 0,7%, P=0,03), nem pedig intracranialis vagy fatális vérzésekről. A rivaroxaban-monoterápia a major cardiovascularis esemény végpontra

1. táblázat. A 2017-es ESC/ESVS ajánlás az érbetegen thrombocytáaggregáció-gátló kezeléséről (24)

Perifériás verőérbetegségekben szenvedő betegek antithromboticus kezelésére vonatkozó ajánlások	Osztály	Szint
Ajánlások		
Arteriocarotis-érbetegség		
Tünetes carotisstenosisos betegeknél javasolt a hosszú távú SAPT	I	A
CAST követően javasolt legalább egy hónapig a DAPT, aspirin és clopidogrel alkalmazásával	I	B
Tünetmentes, >50%-os arteria carotis stenosisos betegeknél, amennyiben a vérzési rizikó kicsi, megfontolandó a hosszú távú thrombocytáaggregáció-gátló kezelés (általában kis dózisu aspirin)	IIa	C
Alsó végtagi obliteratív verőérbetegség		
Hosszú távú SAPT-kezelés javasolt a tünetes betegeknél	I	A
Hosszú távú SAPT-kezelés javasolt minden, revascularisatió átesett betegnél	I	C
SAPT javasolt infrainguinalis bypassműtét után	I	A
Thrombocytáaggregáció-gátló kezelést igénylő betegeknél a clopidogrel előnyben részesíthető az aspirinnel szemben	IIb	B
A K-vitamin-antagonista kezelés megfontolható az infrainguinalis autológ vénás bypass után	IIb	B
Infrainguinalis stentimplantációt követően legalább egy hónapig megfontolandó a DAPT, aspirin és clopidogrel alkalmazásával	IIa	C
Térd alatti, műér felhasználásával készült bypass esetén megfontolható a DAPT, aspirin és clopidogrel alkalmazásával	IIb	B
Nem igazolt előnyössége miatt tünetmentes LEAD-ben szenvedő betegek esetén rutinszerűen nem javasolt thrombocytáaggregáció-gátló kezelés	III	A

SAPT = egyszeres vérlemezkegátló kezelés; CAST = carotisarteria-stentelés; DAPT = kétszeres vérlemezkegátló kezelés; LEAD = alsó végtagi verőérbetegség

nem volt hatással, összehasonlítva az aspirinnel (6% vs. 7%, p=0,19), ugyanakkor statisztikailag jelentősen csökkent az akut végtagischaemia és a major amputáció aránya, valamint nőtt a vérzések száma (26).

A rivaroxaban elsősorban a PAR (proteázaktivált receptor) -aktiváció gátlása révén járul hozzá az atherogenesis mérsékléséhez (27, 28). Az, hogy a kombinációs kezelés superioritása már az elejétől fogva megmutatkozott az aspirin-monoterápiával szemben, az egyfajta plakkstabilizáló mechanizmusra enged következtetni. Az idő elteltével egyre kifejezettebbé váló előny pedig valószínűleg az atherosclerosis kialakulásában szerepet játszó proinflammatorikus folyamatok gátlásával magyarázható. Ezen teóriák elméleti háttere állatkísérletes vizsgálatokkal is alátámasztott (29). A fentiek alapján a koszorúér-betegség és a PAD prevenció stratégiájában a napi gyakorlatot érintő változások várhatóak.

Összefoglalás

A perifériás verőérbetegség kezelésében alapvető az anti-thromboticus terápia nemcsak a lokális, végtagi következmények és a progresszió csökkentése céljából, hanem a nagyon gyakran egyidejűleg fennálló atheroscleroticus társbetegségek (coronariabetegség és/vagy cerebrovascularis betegség) okozta major szövődmények (mortalitás, coronariaesemények és stroke) kockázatának csökkentése céljából. A 2017-ben publikált, perifériás verőérbetegségről szóló, európai (ESC/ESVS közös) ajánlás vérlemezkegátló kezeléssel kapcsolatos legfontosabb javaslatait az 1. táblázat foglalja össze. A legerősebben alkalmazott vérlemezkegátló szerhez, az aszpirinhez képest a clopidogrel alsó végtagi lokalizáció esetén, egy tanulmány alapján, hatékonyabbnak tűnik, ugyanakkor az ugyancsak ADP-receptor-gátló, újabb

fejlesztésű ticagrelor egy másik nagy tanulmány alapján nem volt előnyösebb a clopidogrelnél. Claudicatio intermittensben előnyösen alkalmazható a cilostazol, amelynek vasodilatációt okozó hatása mellett jelentős vérlemezkegátló tulajdonsága van. A vorapaxar esetében – bár ígéretes készítménynek tűnt a hatásmechanizmus alapján –, az alkalmazásakor észlelt vérzéses kockázat miatt, a nettó klinikai előny nem egyértelműen igazolható, így az ajánlások alkalmazását perifériás verőérbetegség indikációjában nem, vagy csak nagyon alacsony szintű ajánlással javasolja. Az antithromboticus fegyvertár ugyanakkor, úgy tűnik, erősödik a nem K-vitamin-antagonista típusú orális antikoagulánsokkal, hiszen ezen szerek egyik képviselője, a Xa-gátló rivaroxaban egy nagy, többközpontú vizsgálatban aszpirinnel kombinálva jobbnak bizonyult az aszpirin- vagy rivaroxaban-monoterápiához képest a végtagi végpontok megelőzésében.

IRODALOM

1. *Hiatt WR, Hoag S, Hamman RF.* Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral arterial disease. The San Luis Valley Diabetes Study. *Circulation* 1995;91:1472-9.
2. *Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, Browner D.* Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992;326(6):381-6.
3. *Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, D'Agostino R Sr, Ohman EM, Röther J, et al.* Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992;326(6):381-6.
4. *Alberts MJ, Bhatt DL, Mas JL, Ohman EM, Hirsch AT, Röther J, et al.* Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry Investigators. Three-year follow-up and event rates in the international Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry. *Eur Heart J* 2009;30(19):2318-26.
5. *Eagle KA, Rihal CS, Foster ED, Mickel MC, Gersh BJ.* Long-term survival in patients with coronary artery disease: importance of peripheral vascular disease. The Coronary Artery Surgery Study (CASS) Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1091-5.
6. *Singh M, Lennon RJ, Darbar D, Gersh BJ, Holmes DR Jr, Rihal CS.* Effect of peripheral arterial disease in patients undergoing percutaneous coronary intervention with intracoronary stents. *Mayo Clin Proc* 2004;79:1113-8.
7. *Cassar KJ, Bachoo P, Ford I, Greaves M, Britten J.* Platelet activation is increased in peripheral arterial disease. *Vasc Surg* 2003;38:99-103.
8. *Rajagopalan S, McKay I, Ford I, Bachoo P, Greaves M, Britten J.* Platelet activation increases with the severity of peripheral arterial disease: implications for clinical management. *J Vasc Surg* 2007;46(3):485-90.
9. *Antithrombotic Trialists' Collaboration.* Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
10. *Antiplatelet Trialists' Collaboration.* Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. II. Maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy. *BMJ* 1994;308:159-68.
11. *Goldhaber SZ, Manson JE, Stampfer MJ, LaMotte F, Rosner B, Buring JE, Hennekens CH.* Low-dose aspirin and subsequent peripheral arterial surgery in the Physicians' Health Study. *Lancet* 1992;340(8812):143-5.
12. *CAPRIE Steering Committee.* A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348(9038):1329-39.
13. *Cacoub PP, Bhatt DL, Steg PG, Topol EJ, Creager MA.* Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *Eur Heart J* 2009;30:192-201.
14. *Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, Hiatt WR.* Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2009;301(18):1909-19.
15. *Bradbury AW.* The role of cilostazol (Pletal) in the management of intermittent claudication. *Int J Clin Pract* 2003;57(5):405-9.
16. *Reilly MP, Mohler ER 3rd.* Cilostazol: treatment of intermittent claudication. *Ann Pharmacother* 2001;35(1):48-56.
17. *Soga Y, Yokoi H, Kawasaki T, et al.* Efficacy of cilostazol after endovascular therapy for femoropopliteal artery disease in patients with intermittent claudication. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:48-53.
18. *Iida O, Yokoi H, Soga Y, et al.* STOP-IC investigators. Cilostazol reduces angiographic restenosis after endovascular therapy for femoropopliteal lesions in the Sufficient Treatment of Peripheral Intervention by Cilostazol study. *Circulation* 2013;127(23):2307-15.
19. *Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.
20. *Patel MR, Becker RC, Wojdyla DM, Emanuelsson H, Hiatt WR, Horrow J, et al.* Cardiovascular events in acute coronary syndrome patients with peripheral arterial disease treated with ticagrelor compared with clopidogrel: Data from the PLATO Trial. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:734-42.
21. *Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Held P, et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. *N Engl J Med* 2017;376:32-40.
22. *Bonaca MP, Scirica BM, Creager MA, et al.* Vorapaxar in patients with peripheral artery disease: results from TRA2P-TIMI 50. *Circulation* 2013;127:1522-9, 9e1-6.
23. *Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al.* 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2017;135:e726-79.
24. *Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al.* ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018;39(9):763-816. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx095.
25. *Grover SP, Bergmeier W, Mackman N.* Platelet signaling pathways and new inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018;38(4):e28-e35.
26. *Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P, et al.* COM-PASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;S0140-6736(17):32409-1.
27. *Borissoff JJ, Spronk HM, ten Cate H.* The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364(18):1746-60.
28. *Posma JJ, Posthuma JJ, Spronk HM.* Coagulation and non-coagulation effects of thrombin. *J Thromb Haemost* 2016;14(10):1908-16.
29. *Hara T, Fukuda D, Tanaka K, Higashikuni Y, Hirata Y, Nishimoto S, et al.* Rivaroxaban, a novel oral anticoagulant, attenuates atherosclerotic plaque progression and destabilization in ApoE-deficient mice. *Atherosclerosis* 2015;242(2):639-46.

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

A cannabinoidok lehetséges szerepe az obstruktív alvási apnoe kezelésében

KISS Zoltán¹, ALFÖLDI Sándor²

ÖSSZEFOGLALÁS Az egyik leggyakoribb alvásfüggő légzőszavar az obstruktív alvási apnoe, amely számos megbetegedés kockázati tényezője és ezáltal nemcsak az életminőséget és életkilátást rontja jelentősen, hanem komoly mértékben hozzájárul az egészségügyi terhekhez is. Ezért is bír nagy jelentőséggel a betegség megfelelő kezelése. A terápiás lehetőségek között, a kutatások ellenére, a gyógyszeres megközelítés jelenleg még nem hozott áttörő sikert. Azonban nemrégiben reményt keltő vizsgálati eredmények születtek az egyik cannabinoidanalóg hatóanyaggal, a dronabinollal az OSA kezelésében. Közleményünk célja ezeknek a kutatásoknak és eredményeiknek a bemutatása, valamint az ezekből levonható és az OSA-betegség esetleges kezelésére vonatkozó következtetések részletezése.

Kulcsszavak: cannabinoid, dronabinol, OSA, obstruktív alvási apnoe

Possible importance of cannabinoids in the treatment of obstructive sleep apnea

Kiss Z, MD, PhD; Alföldi S, MD, PhD

SUMMARY One of the most frequent sleep-related breathing disorder is the obstructive sleep apnea, which is a risk factor of several diseases. Consequently, it not only impairs the quality of life and the life expectancy but it significantly increases the health care burden. Therefore, the effective treatment of the disease is essential, however, in spite of research efforts the breakthrough drug treatment is still lacking. Some studies with promising results were published recently with the cannabinoid dronabinol in the treatment of OSA. These studies and their implication in the treatment of OSA are presented and discussed.

Keywords: cannabinoid, dronabinol, OSA, obstructive sleep apnea

¹ Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Hypertonia-Nephrologiai Profil, Budapest

² Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Anyagcsereközpont, Budapest

Levelező szerző:

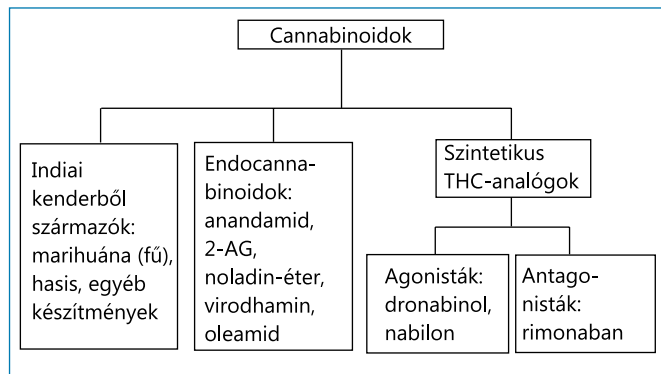
Dr. Kiss Zoltán PhD,
Szent Imre Egyetemi Oktatókórház,
Hypertonia-Nephrologiai Profil;
1115 Budapest, Tétényi út 12–16.
E-mail: kisszoltan1210@gmail.com

Hypertonia és Nephrologia
2018;22(6):252-4.

Az alvásfüggő légzőszavarok közé tartozó OSA (obstructive sleep apnoe) betegség jellemzője az ismétlődően és kórosan előforduló teljes vagy részleges felső légúti obstrukció az alvás folyamata alatt (1). A kezeletlen esetek különösen nagy terhet jelentenek a betegek és a társadalom számára egyaránt. A hosszú távú, akár 20 éves időtartamú követéses vizsgálatok feltárták, hogy az OSA független kockázati tényezője a halálozásnak, valamint a hypertonia, a cukorbetegség, a stroke, a depresszió kialakulásához és progressziójához is hozzájárul. Ezen túlmenően adatok bizonyítják, hogy a kezeletlenül hagyott esetekben a szívelégtelenség, pitvarfibrilláció és az idült ischaemiás szívbetegség előfordulása is gyakoribbá válik. Így jól érthető az is, hogy az egészségügyi kiadások az OSA-betegségben szenvedők között kétszeres nagyságot érnek el, összehasonlítva a kontrollcsoport (illesztés szempontjai: életkor, BMI, nem) adataival (2–4). Mindezek miatt is az OSA-betegségben szenvedők időben történő diagnosztizálása, megfelelő kezelése és a későbbiekben gondozása sürgető népegészségügyi feladat. Jelenleg a betegség ugyan hatásos, de számos nehézséggel

járó kezelését a pozitív légúti nyomás (CPAP) terápia jelenti, mivel az eddigi kutatások nem hoztak igazi áttörést a gyógyszeres terápiát illetően (1, 5). Jelen közlemény célja az obstruktív alvási apnoe betegségben a cannabinoidokkal folytatott vizsgálatok és az ezek eredményei alapján megjelentetett AASM (6) állásfoglalás ismertetése.

A cannabinoidokat már évezredek óta ismeri és használja az emberiség, amelyre vonatkozó történelmi nyomok elsősorban a távol-keleti országokban lelhetők fel. A természetben megtalálható cannabinoidhatásért az indiai kender (*Cannabis sativa*) növényből kinyerhető hatóanyagok a felelősek. A növényben zajló bioszintézis során több mint százféle, többségükben vízben oldhatatlan, különböző hatással rendelkező cannabinoid vegyület található, azonban ezek közül farmakológiai, illetve tudományos kutatás szempontjából is a legjelentősebb hatásért felelős THC (Δ^9 -tetrahydrocannabinol) és a CBD (cannabidiol) pszichoaktív alkaloidok emelhetők ki, amelyek eltérő mennyiségben találhatóak nemcsak a növény különböző részeiben, hanem az azonos növényi részekben is változik az előfordulásuk az érési időszakok során. A növény leveleiből készül a



1. ábra. A főbb cannabinoidok

dohányzásra alkalmas marihuána vagy fű, míg a THC-alkaloidot legnagyobb koncentrációban tartalmazó gyantából a hasis (7, 8). A hatóanyagok a közelmúltban felfedezett két-féle G-proteinnel kapcsolódó, enantiomerszelektív receptorok osztályába tartozó cannabinoidreceptorokon (CB₁- és CB₂-receptorok) keresztül fejtik ki a hatásukat. Az idegrendszeri fő hatások elsősorban a striatumban és a hippocampusban található CB₁-receptorokhoz történő kötődés után alakulnak ki, míg a CB₂-receptorok a központi idegrendszeren kívül az immunrendszerben találhatók (9). A receptorok felfedezése vezetett a glutamát- vagy GABA-felszabadulást gátló, úgynevezett retrográd transzmitter folyamatot kiváltó endogén ligandok (endocannabinoidok) kutatásához, amelynek eredményeként a ma már számos ismert ligand közül elsőként az agonista anandamid, majd a 2-AG (2-arachidonoyl glycerol), a noladin-éter és bizonyos körülmények esetén az antagonistá hatású virodhamin kerültek leírásra (10). A szervezetünk által termelt endogén ligandoknak fontos szerepe van az agy szinaptikus plaszticitásának szabályozásában, és a rendszer elégtelen működése hozzájárul számos neuropszichiátriai kórkép (depresszió, autizmus, szkizofrénia, addikció, stressz, szorongás) kialakulásához (11). A cannabinoidok jelentősége azért is rendkívül nagy, mert manapság a marihuána az egyik legnépszerűbb, talán legelterjedtebb kábítószer, és széles társadalmi vita tanúi is lehetünk a rekreációs, valamint bizonyos indikációkban orvosi terápiás célú használatával kapcsolatosan (6, 12).

A cannabinoidokkal folytatott kutatások alvásfüggő légzészavarban

Az egyik legkutatottabb és egyben a CB₁-receptoron keresztül kifejtett legerősebb pszichoaktív hatásért (eufória, hallucinációk, szorongás és tachycardia) a THC hatóanyag felelős, míg a CB₂-receptoron keresztül kialakuló hatást (fájdalomcsillapítás, neuroprotekción és gyulladáscsillapítás) a CBD vegyülettel lehet kiváltani. Éppen ezért ezek a hatóanyagok kerültek az érdeklődés előterébe, és hamarosan elérhetővé váltak a THC szintetikus analógjai (dronabinol, nabilon) is, amelyeket az orvosi kutatásban és néhány országban a gyógyításban is felhasználnak (1. ábra). Ez utóbbi célú felhasználás egyike az alvásfüggő légzésza-

var kórfolyamatában a dronabinol hatásának kutatása pre-klinikai és humán vizsgálatok keretében (6).

Az első vizsgálat (13) rágcsálóknál történt, amely során a kutatók intraperitonealisan adagolt dronabinol mellett az egyik endocannabinoidot, az oleamidot is vizsgálták. Az eredmények szerint a szintetikus és az endogén hatóanyag is képes volt stabilizálni a légzést az alvás összes stádiumában, azaz szignifikánsan csökkentette az alvásfüggő apnoe számát a REM- és az NREM-fázisokban (dronabinol: -42%, $p = 0,04$; oleamid: -58%, $p = 0,04$) a kontrollcsoportéhoz képest. A hatásmechanizmust illetően a kutatók a megelőző vizsgálatok alapján feltételezték a cannabinoidok saját receptorukon iniciált és a receptorok interakcióján keresztül kialakuló, elsősorban a szerotonin-(5-HT₃) receptorok működésében kifejtett gátlóhatást. Azonban az eredmények magyarázatát bonyolította, hogy amíg a dronabinol csökkentette patkányokban a légzésszámot, addig az oleamid dózisfüggően emelte azt, és az alvás/ébrenlét, valamint a REM/NREM fázisok arányát is eltérően befolyásolták. Az itt felsorolt pozitív eredmények reményeket keltettek, és ezért hozzájárultak a humán vizsgálatok indításához.

Az első humán vizsgálat 2013-ban jelent meg (14), amelyben súlyos OSA-betegségben szenvedő, magas AHI- (apnoe-hypopnoe index) értékkel bíró (AHI: $48,8 \pm 24,9$ /óra) 17 felnőtt (életkor: $51,6 \pm 7,9$ év) vontak be, és a szájon át, napi egyszer adagolt, három különböző dózisú dronabinol (2,5/5/10 mg) hatóanyag biztonságosságát és hatékonyságát tanulmányozták. A vizsgálatban súlyos nemkívánatos hatás nem fordult elő, és a leggyakoribb nemkívánatos hatás az aluszékonyosság volt. A teljes vizsgálati időtartamot (21 nap) 15 beteg teljesítette, akiknél szignifikánsan ($p=0,003$) csökkent, átlag 32%-kal az OSA súlyosságát jelző AHI ($-14,1 \pm 17,5$ /óra) -érték mind a három alkalmazott dózis esetén. Az itt bemutatott vizsgálatok kedvező eredményei után a kutatók munkájukat tovább folytatták és egy nagyobb, randomizált klinikai vizsgálatot (Pharmacotherapy of Apnoe by Cannabimimetic Enhancement – PACE) indítottak az összefüggések pontosabb feltárása érdekében (15). A PACE vizsgálatba összesen 73 mérsékelt ($15 \leq \text{AHI} < 30$) vagy súlyos ($30 \leq \text{AHI} \leq 50$) fokú OSA-betegségben szenvedő felnőtt (életkor: $53,6 \pm 9,0$ év) vizsgálati alanyt vontak be, akik közül 25 fő a placebo, 21 fő a 2,5 mg dronabinol és 27 fő a 10 mg dronabinol hatóanyagú vizsgálati karba került randomizálásra. A vizsgálati készítményeket naponta és lefekvés előtt hat héten keresztül szájon át, kapszula formájában adagolták. A vizsgálati adatbázis statisztikai elemzése alapján a vizsgálati karok között a nemkívánatos események előfordulása és súlyossága, valamint a kezelési adherencia lényegében azonosnak bizonyult. Ugyanakkor a betegek kezeléssel kapcsolatos és TSQM (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication) kérdőívvel mért elégedettsége a 10 mg dronabinol csoportban volt a legnagyobb ($P=0,04$). Az elsődleges végpontnak számító AHI a placebo-karban szignifikánsan emelkedett, míg az aktív hatóanyagot kapók között már a 2,5 mg dronabinol hatóanyagot kaptak között is ($P=0,02$) szignifikánsan csökkent (10 mg dronabinol: $P=0,003$) és szignifikánsan maradt az adatok korrigálását (életkor, nem, rassz, etnikum) követően is. A szin-

tén elsődleges vizsgálati végpontnak számító nappali aluszékonyság mértéke az ESS (Epworth Sleepiness Scale) kérdőívvel mérve nem változott a placebo és a 2,5 mg dronabinolt kapók között, míg a 10 mg dronabinol hatóanyagot kapóknál a kiinduláshoz ($P < 0,0001$) és a placebohoz ($P = 0,05$) képest is szignifikánsan mérséklődött. Az ugyancsak elsődleges végpontnak számító elalvási latenciáidő MWT (maintenance of wakefulness testing) kérdőívvel mérve lényegesen nem változott egyik csoportban sem. Nem változott a csoportokban a vizsgálati alanyok összesített alvási struktúrája és az éjszakai oxigenizációt jelző paraméterei sem. Bár a PACE vizsgálatban a dronabinol légzésre, illetve a felső légútra kifejtett hatásmechanizmusát nem vizsgálták, a szerzők felvetik a vizsgálati készítmény az OSA-betegségben tapasztalt emelkedett vagusafferens-aktivitás mérséklésére kifejtett lehetséges előnyös hatását. Az afferens vagus neuronokon az apnoe kialakulásában szerepet játszó gátlóhatású CB_1 és excitatorikus hatású $5-HT_3$ is megtalálhatóak, amelynek alapján a kutatók az ez idáig megjelent tudományos bizonyítékokat is figyelembe véve feltételezik, hogy a CB_1 -receptor aktivációjának lehet szerepe az apnoefrekvencia mérséklésében. Ezt a feltételezést támasztja alá a PACE vizsgálati eredmény is, amely szerint a napi és hat héten keresztül adagolt 10 mg dronabinol az AHI-indexet a placebohoz képest 12,9/h értékkel tudta csökkenteni. Viszont nem ismert, hogy a dronabinolkezelés határfoka változik-e hosszabb távon, különösen a szinaptikus plaszticitásért felelős endocannabinoidrendszer belső szabályozása révén. További fontos szempont, hogy az alvásfüggő légzésszavarok előfordulása az alvás összes stádiumában jelentkezhet. Ezért a kutatók felhívják arra is a figyelmet, hogy a jelen vizsgálatban a dronabinolkezelés a REM- és az NREM-stádiumokban is szignifikáns hatást gyakorolt a tünetekre. Szükséges azonban itt megemlíteni, hogy az alvásstruktúra-elemzések során a dronabinol a REM-fázisok arányát enyhén megnövelte. Végül a kutatók arra is felhívják a figyelmet, hogy az OSA multifaktoriális megbetegedés, ezért a jövőben szükséges a betegség további alcsoportjainak meghatározása is, hiszen a különböző betegek az egyes gyógyszeres kezelésekre különbözőképpen reagálhatnak. A

bemutatott eredményekre hivatkozva a kutatók felvetik, hogy a dronabinol lehetséges alternatív kezelési mód vagy adjuváns terápia lehet az OSA-betegségben szenvedők számára. Azonban kiemelték, hogy a bemutatott eredmények megerősítése és a kezelésre legmegfelelőbb betegcsoport kijelölésének céljából további klinikai vizsgálatokra van szükség (15).

Az AASM állásfoglalása az OSA cannabinoidkezelésével kapcsolatban

A téma fontosságára hívja fel a figyelmet, hogy a közelmúltban az AASM külön állásfoglalást tett közzé a cannabinoidok OSA-ban történő alkalmazásáról (6). A szerzők felhívják a figyelmet arra, hogy a különböző cannabis-hatóanyagok hatása lényegesen eltérhet egymástól nemcsak a molekulák különbözősége és receptorokhoz való kötődésük eltérő dinamikája miatt, hanem egyéb szempontok következtében is. Ez utóbbihoz tartozik, hogy a hatóanyag más hatást válthat ki egy-egy alkalommal adagolva, összehasonlítva a hosszú távú, rendszeres adagolással, illetve krónikus használatot követő megvonás után alkalmazva. Ezzel kapcsolatosan fontos szempont, hogy a hosszú távú alkalmazás során kialakuló tolerabilitási és biztonságossági kérdések még megválaszolatlanok. Ugyancsak különböző farmakológiai hatás jelentkezhet az eddig még nem vizsgált eltérő adagolási módoktól (légutakon keresztül vagy szájon át) függően. Általános véleményt alkotni a cannabinoidok OSA területén való alkalmazásáról azért is nagyon nehéz, mert jelenleg ebben a betegségben az egyedüli cannabinoid vegyület a dronabinol, amellyel klinikai vizsgálatot folytattak. További kérdéseket von maga után az a tény is, hogy nem teljesen tisztázott a cannabinoidok OSA-betegek kórélettani folyamataiban betöltött pontos hatásmechanizmusa sem. Mindezek alapján az AASM jelenleg nem támogatja a cannabinoidok egyetlen formáját sem az OSA kezelésében, hanem további kutatásokat sürget ezen a területen (6).

IRODALOM

1. Szakács Z, Köves P. Az alvásmedicina kézikönyve. SpringMed Kiadó, 2017.
2. Young T, Palta M, Dempsey J, Peppard PE, Nieto FJ, Hla KM. Burden of sleep apnea: rationale, design, and major findings of the Wisconsin Sleep Cohort study. *WMJ* 2009;108(5):246-9.
3. Pagel JF. Obstructive sleep apnea (OSA) in primary care: evidence-based practice. *J Am Board Fam Med* 2007;20(4):392-8.
4. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5(2):136-43.
5. European Sleep Research Society. Sleep Medicine Textbook, 2014.
6. Ramar K, Rosen IM, Kirsch DB, Chervin RD, Carden KA, Aurora RN, et al; American Academy of Sleep Medicine Board of Directors. Medical cannabis and the treatment of obstructive sleep apnea: An American Academy of Sleep Medicine Position Statement. *J Clin Sleep Med* 2018;14(4):679-81.
7. Aizpurua-Olaizola O, Soydaner U, Öztürk E, Schibano D, Simsir Y, Navarero P, et al. Evolution of the cannabinoid and terpene content during the growth of cannabis sativa plants from different chemotypes. *J Nat Prod* 2016;79(2):324-31.
8. Gyires K, Fürst Zs. A farmakológia alapjai. Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt.; 2011.
9. Pachter P, Bártai S, Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev* 2006;58(3):389-462.
10. Porter AC, Sauer JM, Knierman MD, Becker GW, Berna MJ, Bao J, et al. Characterization of a novel endocannabinoid, virodhamine, with antagonist activity at the CB_1 receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;301(3):1020-4.
11. Araque A, Castillo PE, Manzoni OJ, Tonini R. Synaptic functions of endocannabinoid signaling in health and disease. *Neuropharmacology* 2017;124:13-24.
12. Peters J, Chien J. Contemporary routes of cannabis consumption: A primer for clinicians. *J Am Osteopath Assoc* 2018;118(2):67-70.
13. Carley DW, Pavlovic S, Janelidze M, Radulovacki M. Functional role for cannabinoids in respiratory stability during sleep. *Sleep* 2002;25(4):391-8.
14. Prasad B, Radulovacki MG, Carley DW. Proof of concept trial of dronabinol in obstructive sleep apnea. *Front Psychiatry* 2013;4:1. DOI: 10.3389/fpsy.2013.00001. eCollection 2013.
15. Carley DW, Prasad B, Reid KJ, Malkani R, Attarian H, Abbott SM, et al. Pharmacotherapy of apnea by cannabinoid enhancement, the pace clinical trial: effects of dronabinol in obstructive sleep apnea. *Sleep* 2018;41(1). DOI: 10.1093/sleep/zsx184.

EREDETI KÖZLEMÉNY

Papillorenalis szindróma: a PAX2 békétlen mutációi

ANTAL Violetta^{1, 2*}, KERTI Andrea^{1, 2*}, JÁVORSZKY Eszter^{1, 2}, MÁTTYUS István², REUSZ György², SZABÓ Attila^{2, 3}, VÁRKONYI Ildikó², MAKÁ Erika⁴, TORY Kálmán^{1, 2}

ÖSSZEFOGLALÁS Az autoszomális domináns papillorenalis szindróma a *PAX2* gén döntően *de novo* mutációinak következménye. A *PAX2* egy transzkripciósfaktor kódolója, amely főként a vese, a húgyutak, az idegrendszer, a szem és a fül szöveteiben expresszálódik. Haploinsufficienciájának következtében a vese jellemzően hypoplasiás és hiperreflektív, de kialakulhat más fejlődési rendellenessége is. A klinikai megjelenést dominálhatja a nephroticus proteinuria, szövettanilag fokális szegmentális glomerulosclerosis. Az okozott veseérintettség súlyossága rendkívül változó, a felismert esetek nagy részében az első négy évtizedben vezet végstádiumú veseelégtelenséghez. A *PAX2*-mutációk jellegzetes látóidegfő-eltérésekhez vezetnek, amelyek közül a leggyakoribb a látóidegfő (papilla) dysplasiája. A szindróma nevét meghazudtolva a *PAX2*-mutációt hordozó betegek negyedében nem alakul ki szemérintettség. Halláskárosodás ritkán, az esetek kevesebb mint 10%-ában társul. Az általunk azonosított öt családban az érintettek a második-negyedik évtizedben szorultak vesepótló kezelésre, teljes funkcióvesztést okozó mutációk következtében.

Kulcsszavak: vese-hypoplasia, látóidegfő, FSGS, krónikus veseelégtelenség

PAX2: lotium et visus sine pace

Antal V, MD; Kerti A, MD; Jávorszky E, MD; Mátyus I, MD, PhD; Reusz Gy, MD, PhD; Szabó A, MD; Várkonyi I, MD; Maka E, MD; Tory K, MD, PhD

SUMMARY The autosomal dominant papillorenal syndrome results from primarily *de novo* mutations of *PAX2*. It encodes a transcription factor expressed in the kidney, urinary tract, nervous system, eye and the ear. Its haploinsufficiency causes primarily hypoplastic and hyperreflective kidney, or other forms of CAKUT. The clinical appearance may be dominated by nephrotic-range proteinuria with focal segmental glomerulosclerosis. The renal survival rate is highly variable: most of the recognized cases lead to ESRD during the first four decades of life. *PAX2* mutations cause typical optic papillary alterations, most frequently papillary dysplasia. In contrast to the name of the syndrome, one fourth of the affected patients do not develop ocular involvement. Hearing impairment is associated in less than 10% of the patients. The affected members of the five families that we identified with *PAX2* loss-of-function mutations, developed end-stage renal disease during the 2-4. decades of life.

Keywords: renal hypoplasia, papillary dysplasia, FSGS, chronic renal failure

- ¹ MTA-SE Lendület Nefrogenetikai Kutatócsoport, Budapest
- ² Semmelweis Egyetem, I. Sz. Gyermekklinika, Budapest
- ³ MTA-SE Gyermekgyógyászati és Nefrológiai Kutatócsoport, Budapest
- ⁴ Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika, Budapest

*Társszerzőként első szerzők.

Levelező szerző:

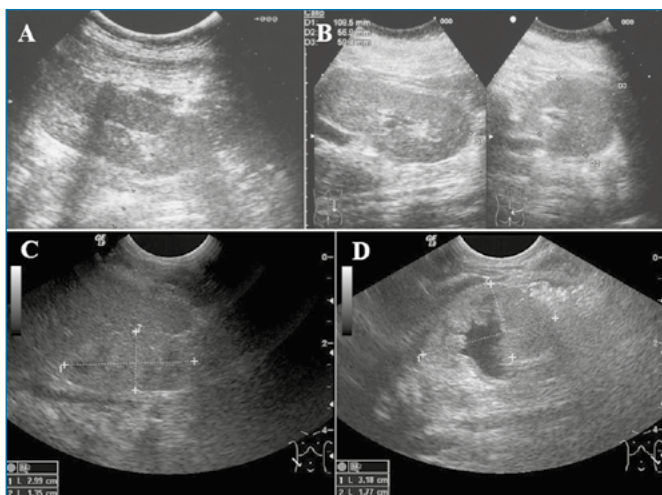
Dr. Tory Kálmán,
MTA-SE Lendület Nefrogenetikai
Kutatócsoport,
Semmelweis Egyetem,
I. Sz. Gyermekklinika;
1083 Budapest, Bókay J. u. 53.
E-mail: tory.kalman@med.semmelweis-
univ.hu

Hypertonia és Nephrologia
2018;22(6):255-9.

Bevezetés

A *PAX2* gén mutációit 1995-ben azonosították látóidegfő-dysplasia és vese-hypoplasia miatt gondozott betegekben (1). Ezen érintettségek domináltak a később azonosított betegek esetében is, ezért a *PAX2* mutációi által okozott betegséget papillorenalis szindrómának nevezték (OMIM #120330) (1–4). A betegség autoszomális dominánsan

öröklődik, ami a gén haploinsufficienciájából fakad. A *PAX2*-mutációk 65%-a (53/81) *de novo* alakul ki (5), a családi anamnézis ezért a domináns öröklésment ellenére gyakran negatív. Csírasejt-mozaikosság következtében leírták két testvér érintettségét is (5), ami *de novo* mutációk esetén igen ritka. Ebben a családban az édesapa mindkét szemén látóideg-dysplasiát találtak, amely valószínűsíti a mozaikosságát.



1. ábra. PAX2-mutációt hordozó betegek vesemorfológiája

A–B: BA469 beteg hiperreflektív jobb veséje elmosódott szerkezettel, hét- (A) és kilencéves korban (B). A vese az átlagosnál hosszabb (+1,5 SD). C–D: BA254 beteg jobb (C) és bal veséje (D) héthetős korban. A vesék hypoplasiások (–3,6 SD), hiperreflektívek, szerkezetük kóros. A bal vesemedence és az ureter kezdeti szakasza kitágult.

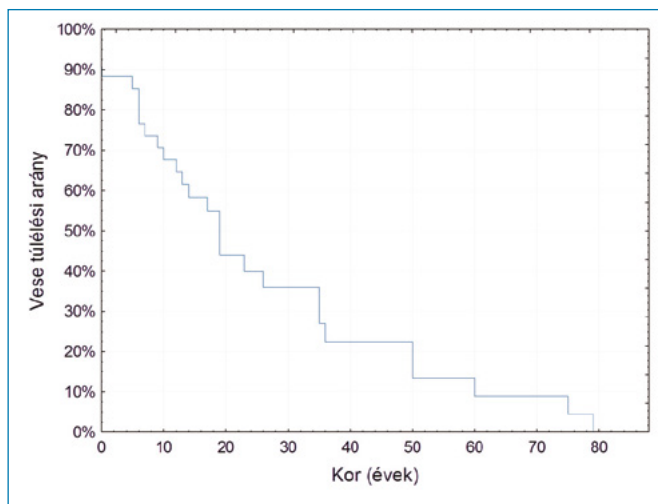
A *PAX2* gén egy transzkripciós faktort (paired box containing protein 2) kódol, amely főként a vese, a húgyutak, az idegrendszer, a szem és a fül szöveteiben expresszálódik. A transzkripciós faktor fontos szerepet játszik e szervek fejlődésének szabályozásában, ami magyarázza a gén mutációi által okozott fenotípust (1).

A PAX2 mutációi által okozott szervi érintettségek

Mára több mint 200 betegben írtak le *PAX2*-mutációkat. Ezeknek a betegeknek a negyedében (23%) nem találtak szemérintettséget (5), illetve ritkábban (8%) nem alakult ki veseérintettség. A szem- és veseérintettség mellett a vizsgált betegek 8%-ában szenzorineurális hallásvesztést is diagnosztizáltak (5).

A PAX2 mutációi által okozott veseérintettség

A vese jellemzően hypoplasiás és hiperreflektív (1. ábra). Mindazonáltal a veseérintettség számos formáját írták le *PAX2*-mutációkhoz társultan: multicisztás dysplasiás vesét (az érintettek 6-10%-ában) (5, 6), oligomeganephroniát (7), vesicoureteralis refluxot (14%) (5), fokális szegmentális glomerulosclerosist (8, 9) és más urogenitalis fejlődési rendellenességeket (5). Az irodalmi esetek alapján – amelyek között általában felülreprezentáltak a súlyosak – 20 éves korra az esetek felében végstádiumú veseelégtelenségig progrediál a betegség, de ez igen széles határok között változik, az újszülöttkortól 80 éves korig bármikor bekövetkezhet (2. ábra) (5).



2. ábra. A vese túlélési aránya PAX2-mutációt hordozó betegek körében (5)



3. ábra. Jellemzőes szemfenéki kép papillorenalis szindrómában. Kóros pigmentáció figyelhető meg a normális méretű látóidegfő körül, illetve multiplex cilioretinalis ér ered a látóidegfő perifériájáról

A PAX2 mutációi által okozott szemérintettség

A *PAX2* haploinsufficienciája jellegzetes látóidegfő-eltérésekhez vezet, ezek közül a leggyakoribb eltérés a látóidegfő (papilla) dysplasiája (5). Nem záródási rendellenességgel (coloboma) állunk szemben. Normális méretű papilla figyelhető meg centrálisan elhelyezkedő bemélyedéssel. Coloboma esetén a bemélyedés nasalisán alul kifejezettebb. A bemélyedés előtt előfordulhat felszínes glioticus szövet jelenléte is. A látóidegfőt pigmentzavar övezi. Multiplex cilioretinalis ér ered a látóidegfő perifériájáról (3. ábra) (5). Color-Doppler-felvételek alapján ismert, hogy a betegeknél a centrális retinalis keringés hiányzik vagy abnormalis. Ez az angiogenesis primer zavarára utal, amelyben a hyaloideális keringés centrális retinalis kerin-

géssé történő átalakulása szenved zavart. A látóélesség különböző lehet (gyengénlátástól a teljesen épig), amelyet a maculatáj hypoplasiájának mértéke határoz meg. Kétoldali súlyos látásromlás nem jellemző. A betegeknél jellemzően nystagmus is észlelhető. Perifériás (általában superonasalis) látótérdefektust találhatunk, amely a retina hypoplasiájával magyarázható. Retrobulbaris látóideg-cisztát, nagyfokú rövidlátást, hátsó staphylomát is leírtak néhány betegen. Előfordulhat késői szövődmenyként serosus retinaleválás (10–12). Iriscoloboma nem fordul elő a papillorenalis szindrómában, így annak jelenléte a *PAX2* mutációja ellen szól (13).

A papillorenalis szindróma változatos expresszivitása

A betegség megjelenése akár családon belül is nagyon változatos, különböző formában és súlyosságban jelenhet meg; lehetséges, hogy a család egyes tagjainál csak vese-, másoknál csak szemérintettség jelentkezik. Míg egyes veseérintett betegeknél alapos szemészeti kivizsgálás is szükséges lehet a szemészeti eltérések feltárásához (7, 14, 15), addig a szemérintettség miatt gondozott betegek veseérintettsége maradhat észrevétlen célzott vizsgálatok hiányában (12). A családon belüli változatos megjelenés alapján a betegség változatos expresszivitása más gének vagy környezeti faktorok hatásából és nem a *PAX2*-mutációk különböző voltából fakad.

A pozitív esetek 95%-ában (16) pontmutációk vagy pár bázispárt érintő mutációk okozzák a megbetegedést, ezért klinikai gyanú esetén a *PAX2* gén szekvenálása javasolt. Az esetek öt százalékában nagyobb deléciók állnak a háttérben, amelyek célzott vizsgálata szemikvantitatív PCR segítségével (MLPA, QMPFS) mutatható ki (17). A papillorenalis szindrómában szenvedő betegek jelentős részében (50%) azonban nem találunk *PAX2*-mutációkat (5, 18). Jóllehet, nem zárható ki annak lehetősége, hogy *PAX2* introni vagy promoter mutációk állnak ezen esetek hátterében, a papillorenalis szindróma valószínűleg genetikailag heterogén.

Betegek, módszer

Vizsgált betegcsoport

Vizsgálatunkba 43 családból származó 52, vesehypoplasia miatt az I. Gyermekklinika nefrogenetikai ambulanciáján konzultált beteget vontunk be, akiknél nem észleltünk más betegségre utaló extrarenalis érintettséget.

A *PAX2* gén szekvenálása

A *PAX2* gén (transzkriptumok: ENST00000370296, ENST00000355243, ENST00000428433) kódoló exonja-

it és határoló introni szakaszait Sanger-szekvenáltuk. Mind vese-, mind szemérintettséget mutató betegeknél ($n = 9$) a teljes gént, a nem típusos (izolált veseérintettség miatt gondozott) betegeknél ($n = 34$) csak a gyakran érintett második és harmadik exonokat szekvenáltuk. A mutáció öröklött/*de novo* eredetének vizsgálata céljából a szülők DNS-mintáját szekvenáltuk.

Eredmények

A 43 családból ötben (12%) találtunk *PAX2*-mutációt, mind az öt esetben frameshift mutációt. Négy család (F1, F3, F4, F5) (1. táblázat) hordozta a gyakori c.76dupG (p.Val26Glyfs*28) -mutációt, egy család (F2) egy eddig le nem írt mutációt (c.385insA, p.V129Sfs*52). Három betegen találtunk *de novo* mutációt. Egy gyermek (B254) az édesanyjától (B255) örökölte, akinek a nővére (B517) is érintett volt. Egy beteg (B401) esetében nem álltak rendelkezésre szülői minták, az öröklődés mechanizmusa ismeretlen maradt (1. táblázat).

A betegek kezdeti tünetei a papillorenalis szindrómának megfelelően igen változatosak voltak. Míg a szemérintettség többnyire már újszülött/kisded korban felismerésre került, a veseérintettség diagnózisára jellemzően később került sor.

A hat felnőtt beteg közül négy 13 és 33 éves kor között vesepótló kezelésre szorult, egy beteg 33 éves korban még nem (1. táblázat). A legfiatalabb általunk vizsgált betegnél (B254) a veleszületett vesehypoplasia miatt merült fel a papillorenalis szindróma lehetősége.

A szemészeti eltérésekről kevesebb adat áll rendelkezésre. A harmadik család esetében az érintett tagoknál nem történt szemészeti vizsgálat. Azoknál a betegeknél (B10, B73, B401, B469) viszont, akiknél történt ilyen irányú vizsgálat, a *PAX2*-kapcsolt rendellenességnek megfelelő eltéréseket találtak, aminek következtében rendszeres szemészeti kontrollra szorulnak. Kétoldali súlyos látásromlás egy esetben sem alakult ki.

Diszkusszió

A *PAX2* mutációi által okozott papillorenalis szindróma expresszivitása változó. A veseérintettség megjelenésében dominálhat az intrauterin vagy újszülöttkorban felismert hypoplasia, illetve a proteinuria szövettanilag FSGS-sel. Autoszomális dominánsan öröklődő hypoplasia és társuló szemérintettség esetén mindenképpen gondolni kell rá. Miután azonban a mutációk nagyobb része *de novo* alakul ki, és a szem az esetek negyedében nem érintett, domináns öröklésment és szemérintettség hiányában is felmerülhet a *PAX2* kóroki szerepe (5). Vesehypoplasia esetén szemfenékvizsgálatot érdemes végezni. A diagnózis nehézségét mutatja, hogy az általunk azonosított hét betegből öt esetében csak a végstádiumú veseelégtelenség kialakulását követően született genetikai diagnózis.

1. táblázat. A PAX2-mutációt hordozó betegek adatai

Család	Beteg	Nem	Kor (év)	Mutáció	Öröklődés (de novo=0, öröklött=1)	Kor a genetikai diagnózis idején (év)	Veseérintettség (kor)	Szemérintettség (kor)
F1	B10	férfi	42	c.76dupG p.Val26Glyfs*28	0	37	PU (15 év), FSGS (23 év), VVE (33 év)	nystagmus (0 év), bal oldalon tompalátó, mindkét oldalon papilladysgenesis
F2	B73	nő	31	c.385insA p.V129Sfs*52	0	26	poliuria (0 év), PU (8 év), VVE (17 év)	mindkét oldalon papilladysgenesis (21 év)
F3	B254	férfi	8	c.76dupG p.Val26Glyfs*28	1	3	iu. hyperechogen vese, hypoplasia	nincs adat
	B255	nő	41		1	35	KVE (33 év)	nincs adat
	B517	nő	42		1	36	VVE	nincs adat
F4	B401	férfi	33	c.76dupG p.Val26Glyfs*28	NA	27	VVE (21 év) hypoplasiás vesék	jobb oldalon tompalátó (2 év), mindkét oldalon excavált papilla, látóideg-sorvadás (27 év)
F5	B469	nő	19	c.76dupG p.Val26Glyfs*28	0	13	bal oldalon hypodysplasia (5 év), jobb oldalon FSGS, VVE (13 év)	bal oldalon tompalátó (0 év), bulbusdysgenesis, strabismus, jobb oldalon myopia

FSGS: fokális szegmentális szklerózis, GN: glomerulonephritis, iu.: intrauterin, KVE: krónikus veseelégtelenség, PU: proteinuria, VVE: végstádiumú veseelégtelenség

2. táblázat. A PAX2-kapcsolt rendellenességhez hasonló fenotípussal járó genetikai szindrómák

Betegség	Kóroki gének (öröklődés)	Veseérintettség	Szemérintettség	Egyéb eltérések
CHARGE-szindróma (19)	CHD7 (AD)	dysgenesis, patkóvese vagy ektópiás vese	egy- vagy kétoldali iriscoloboma, retinachoroid, microphthalmia	choana atresia, craniofacialis eltérések, ajak- és szápad- hasadék, külső fül malformációi, halláscsökkenés, szív- és érrendszeri eltérések, cryptorchismus, hypogonadismus
Joubert–Senior–Loken-szindróma (20)	> 30 lehetséges gén (AR/XL)	nephronophthisis	retinitis pigmentosa, látóideg-coloboma	Joubert-szindrómában cerebellaris vermis hypoplasia, ataxia, izomhypotonia
A vese és a húgyúti rendszer veleszületett rendellenességei (CAKUT) (21)	> 20 lehetséges gén (AD/AR)	a vese és a húgyúti rendszer különböző rendellenességei	nem jellemző	az eltérések rendszerint csak a vesére és a húgyutakra korlátozódnak

A szemérintettség gyakori társulásával (77%) összhangban (5) a hétből három beteg ismerten tompalátó az egyik szemére, illetve azon betegeknél, akikről szemészeti vizsgálati eredmény áll rendelkezésre, megfigyelhető a szindrómának megfelelő eltérés.

Vese- és szemérintettséget más gén mutációja is okozhat. Ezen betegségek a részletes klinikai megjelenés alapján rendszerint jól elkülöníthetők. A differenciáldiagnó-

zis során figyelembe veendő genetikai betegségeket a 2. táblázat tartalmazza (17).

A PAX2-kapcsolt veseérintettségnek, mint a monogénes vesebetegségek többségének, nincs kóroki terápiája. Kezelése ezért a szövődmények megelőzésére irányul. A diagnózist követően első lépésként meg kell állapítani a szervi manifesztációk jelenlétét és súlyosságát, amihez a következő vizsgálatok javasoltak (17): a proteinuria mérté-

kének megállapítása (nephroticus tartományba emelkedhet); az esetleg társuló vesicoureteralis reflux mértékének meghatározása; hallás- és szemészeti vizsgálat, genetikai tanácsadás. Javasolt a páciens további kezelésébe bevonni egy nefrológust, oftalmológust, audiológust és klinikai genetikust (17).

Mérlegelendő a potenciálisan érintett családtagok genetikai vizsgálata tünetmentesség esetén is. Az autoszomális domináns öröklődés miatt a szülőket (a PAX2-kapcsolt rendellenességben szenvedők 35%-ának volt érintett szülője) és a testvéreket érdemes vizsgálni, az ő érintettségüktől függően lehet szükséges a tágabb

család szűrése (5, 17, 22, 23). Családtervezésnél javasolt nefrogenetikai tanácsadás igénybevétele, amit különösen nehezít a veseérintettség széles határok között változó súlyossága (17).

Összefoglalva: A PAX2-kapcsolt vesehypoplasia egy igen változó súlyosságú betegség, amely az élet bármely szakaszában vezethet veseelégtelenséghez. Családi halmozódás hiányában is fontos rá gondolni. Társuló nystagmus, tompalátás fel kell vesse a lehetőségét. A klinikai megjelenés az esetek jelentős részében nem egyértelmű, ezért valószínűleg számos esetben nem születik genetikai diagnózis.

IRODALOM

1. Sanyanusin P, et al. Mutation of the PAX2 gene in a family with optic nerve colobomas, renal anomalies and vesicoureteral reflux. *Nat Genet* 1995;9(4):358-64.
2. Sanyanusin P, et al. Mutation of PAX2 in two siblings with renal-coloboma syndrome. *Hum Mol Genet* 1995;4(11):2183-4.
3. Schimmenti LA, Manligas GS, Sieving PA. Optic nerve dysplasia and renal insufficiency in a family with a novel PAX2 mutation, Arg115X: further ophthalmologic delineation of the renal-coloboma syndrome. *Ophthalmic Genet* 2003;24(4):191-202.
4. Schimmenti LA, et al. Autosomal dominant optic nerve colobomas, vesicoureteral reflux, and renal anomalies. *Am J Med Genet* 1995;59(2):204-8.
5. Bower M, et al. Update of PAX2 mutations in renal coloboma syndrome and establishment of a locus-specific database. *Hum Mutat* 2012;33(3):457-66.
6. Fletcher J, et al. Multicystic dysplastic kidney and variable phenotype in a family with a novel deletion mutation of PAX2. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(9):2754-61.
7. Salomon R, et al. PAX2 mutations in oligomeganephronia. *Kidney Int* 2001;59(2):457-62.
8. Barua M, et al. Mutations in PAX2 associate with adult-onset FSGS. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(9):1942-53.
9. Okumura T, et al. Association of PAX2 and other gene mutations with the clinical manifestations of renal coloboma syndrome. *PLoS One* 2015;10(11):e0142843.
10. Galvez-Ruiz A, et al. Three new PAX2 gene mutations in patients with papillorenal syndrome. *Neuroophthalmology* 2017;41(5):271-8.
11. Parsa CF, Goldberg MF, Hunter DG. Papillorenal syndrome in a Brazilian family. *Arch Ophthalmol* 2002;120(12):1772-3; author reply 1773.
12. Parsa CF, et al. Redefining papillorenal syndrome: an underdiagnosed cause of ocular and renal morbidity. *Ophthalmology* 2001;108(4):738-49.
13. Cunliffe HE, et al. The prevalence of PAX2 mutations in patients with isolated colobomas or colobomas associated with urogenital anomalies. *J Med Genet* 1998;35(10):806-12.
14. Chung GW, et al. Renal-coloboma syndrome: report of a novel PAX2 gene mutation. *Am J Ophthalmol* 2001;132(6):910-4.
15. Nishimoto K, et al. PAX2 gene mutation in a family with isolated renal hypoplasia. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(8):1769-72.
16. Leiden Open Variation Database. 2017; Available from: https://grenada.lumc.nl/LOVD2/PAX2/home.php?select_db=PAX2.
17. Bower MA, Schimmenti LA, Eccles MR. PAX2-related disorder. 2018, © 1993–2018, University of Washington, Seattle.
18. Dureau P, et al. Renal coloboma syndrome. *Ophthalmology* 2001;108(10):1912-6.
19. Tellier AL, et al. Expression of the PAX2 gene in human embryos and exclusion in the CHARGE syndrome. *Am J Med Genet* 2000;93(2):85-8.
20. Parisi M, Glass I. Joubert syndrome. 2017, © 1993–2018, University of Washington, Seattle.
21. Renkema KY, et al. Novel perspectives for investigating congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(12):3843-51.
22. Amiel J, et al. PAX2 mutations in renal-coloboma syndrome: mutational hotspot and germline mosaicism. *Eur J Hum Genet* 2000;8(11):820-6.
23. Cheong HI, et al. A clinico-genetic study of renal coloboma syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2007;22(9):1283-9.

EREDETI KÖZLEMÉNY

Az artériás érfalmerevség szerepe az IgA-nephropathia progressziójában

SÁGI Balázs¹, KÉSŐI István², VAS Tibor¹, CSIKY Botond¹, KOVÁCS Tibor¹, NAGY Judit¹

ÖSSZEFOGLALÁS *Bevezetés:* Az artériás érfalmerevség prognosztikai szerepe ismert krónikus szív- és érrendszeri betegségekben. A carotis-femorális pulzus mérésével meghatározott pulzushullám-terjedési sebesség (PWV) az elfogadott aranystandard módszer. További diagnosztikai eljárásokat is alkalmaznak az artériás érfalmerevség mérésére, beleértve az ujj-fotopletizmográfiát is. E módszer prognosztikai szerepéről azonban kevés adat áll rendelkezésre krónikus vesebetegségekben. Vizsgálatunk célja IgA-nephropathiában a fotopletizmográfiás módszerrel mért stiffnessindex (SIDVP) prognosztikai szerepének vizsgálata volt. *Betegek és módszerek:* 103, szövettanilag igazolt IgA-nephropathiás (CKD 1–4. stádiumában lévő) beteget vizsgáltunk (67 férfi, 36 nő, 45 ± 11 év) és átlagosan 65 (6–107) hónapig követtük őket. A stiffnessindexet egy szív ciklus során a digitális artéria volumenváltozása határozta meg (Pulse Trace rendszer, Micro Medical, Gillingham, Kent, Egyesült Királyság). A prognosztikai vizsgálatban a primer, kombinált végpont a teljes mortalitás, a legfontosabb cardiovascularis események (stroke, myocardialis infarctus vagy cardiovascularis beavatkozások, például revascularisatio) és a végstádiumú vesebetegség elérése volt. A szekunder végpontok a cardiovascularis és a vesevégpontok külön-külön voltak. *Eredmények:* A fokozott érfalmerevségű (> 10 m/s) betegeknél szignifikánsan több primer, kombinált végpont fordult elő (10/60 vs. 19/43, $p = 0,015$). A szekunder végpontok esetén csak a vesevégpontok voltak szignifikánsan gyakoribbak a magasabb stiffnessindexű betegeknél, a cardiovascularis végpontok nem. Cox regressziós modellben vizsgálva a stiffnessindexet, igazolódott, hogy más cardiovascularis rizikófaktoroktól (életkor, hypertonia, cukorbetegség, elhízás, hyperlipidaemia és vesefunkció-csökkenés) független paraméter IgA-nephropathiában. A stiffnessindex 1 m/s-os emelkedése a primer, kombinált végpont 17%-os előfordulásának a növekedésével járt. *Következtetések:* A fotopletizmográfiás módszerrel meghatározott stiffnessindex alkalmasnak tűnik az IgA-nephropathia prognózisának a becslésére. Az emelkedett stiffnessindex IgA-nephropathiában jó prognosztikai eszköz lehet a magasabb renalis és cardiovascularis kockázatú betegek azonosítására.

Kulcsszavak: artériás stiffness, cardiovascularis rizikófaktorok, krónikus vesebetegség, IgA-nephropathia, vesefunkció

Prognostic role of arterial stiffness in IgA nephropathy

Sági B, MD; Késői I, MD, PhD; Vas T, MD, PhD; Csiky B, MD, PhD; Kovács T, MD, PhD; Nagy J, MD, PhD, DS

SUMMARY *Background:* Arterial stiffness has a prognostic role in chronic cardiovascular diseases. Pulse wave velocity (PWV) determined by the carotid-femoral pulse detection is accepted as a gold standard method. Further diagnostic procedures are in use to assess the arterial stiffness including the finger photoplethysmography. The prognostic role of this method is limited in chronic renal diseases. The goal of our investigation was to determine the prognostic significance of the stiffness index (SIDVP) measured by the photoplethysmographic method in IgA nephropathy. *Patients and methods:* One hundred and three histologically proved IgA nephropathy patients with chronic kidney disease stage 1–4 were investigated (67 male, 36 female, 45 ± 11 years) and followed for an average 65 (6–107) months. The stiffness index was determined by the volume alteration of the digital artery during the cardiac cycle (Pulse Trace system, Micro Medical, Gillingham, Kent, UK). The primary combined end point was total mortality, major cardiovascular events (stroke, myocardial infarction or cardiovascular procedure, for example revascular-

¹ Pécsi Tudományegyetem, Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, II. Sz. Belgyógyászati Klinika és Nefrológiai Centrum, Pécs

² Komlói Egészségcentrum, Bányászati Utókezelő és Éjjeli Szanatórium, Komló

Levelező szerző:

Dr. Nagy Judit
Pécsi Tudományegyetem,
Orvostudományi Kar, Klinikai Központ,
II. Sz. Belgyógyászati Klinika és
Nefrológiai Centrum;
7624 Pécs, Pacsirta u. 1.
E-mail: judit.nagy@aok.pte.hu.

isation) plus achieving end stage renal disease. The secondary end points were cardiovascular and renal end points alone. *Results:* The patients with increased stiffness index (> 10 m/s) had significantly more combined primary end point events (10/60 vs. 19/43, $P = 0.015$). In case of the secondary end points the renal end points were significantly more frequent in patients with higher stiffness index. Stiffness index has also proved to be an independent predictor on survival from other cardiovascular risk factors (age, hypertension, diabetes, obesity, lipid disturbances and decrease of renal function) using the Cox regression model in IgA nephropathy. Every 1 m/s increase in stiffness index resulted a 17% gain in the occurrence of the combined primary end point. *Conclusions:* Stiffness index determined by finger photoplethysmography is an eligible parameter to assess the prognosis in IgA nephropathy. Increased stiffness index in IgA nephropathy seems to be a good prognostic tool for identification of higher risk patients.

Keywords: arterial stiffness, cardiovascular risk factors, chronic kidney disease, IgA nephropathy, renal function

Hypertonia és Nephrologia
2018;22(6):260-7.

Bevezetés

A krónikus vesebetegek gyakran előbb halnak meg cardiovascularis betegségben, mintsem, hogy vesepótló kezelésre kerülnének (1, 2). Habár jól tudjuk, hogy bármely fokú vesefunkció-beszűkülés vagy proteinuria meglete fokozza a cardiovascularis betegség rizikóját, a krónikus vesebetegséget (chronic kidney disease – CKD) és a cardiovascularis betegséget összekötő mechanizmus még nem teljes egészében tisztázott. Valószínű, hogy mindebben szerepet játszanak a tradicionális és nem tradicionális cardiovascularis rizikófaktorok. Figyelmünket a károsodott vascularis funkció vizsgálatára fókuszáltuk, ami egy nem tradicionális mechanizmus lehet a CKD-ban szenvedő betegek gyakoribb cardiovascularis betegségének előfordulásában. Nem invazív módon mérve a vascularis funkciót az úgynevezett artériás stiffnessparaméter segítségével a cardiovascularis mortalitás rizikóját előre jelző paramétert kapunk (3).

Az atherosclerosis (amely főleg a nagyobb verőerek intímáját érinti) és az arteriosclerosis (amely inkább a kisebb verőerek mediáját érinti) egyaránt fontos szerepet játszik a krónikus vesebetegek csökkent életkilátásaiban. Az arteriosclerosis csökkent artériás elaszticitás vagy compliance jellemzi, amely szoros kapcsolatban van az artériás stiffnessszel.

Longitudinális epidemiológiai vizsgálatok azt mutatták, hogy a különböző populációkban az artériás stiffnessnek független prediktív értéke van a cardiovascularis kimenetel tekintetében (4–7). Közismert tény, hogy az artériás stiffness jelentősen fokozott végstádiumú vesebetegség esetén (end stage renal disease – ESRD) (8–13). A közelmúltban megjelent adatok alapján CKD-ban – enyhétől a közepes fokig beszűkült vesefunkció vagy microalbuminuria esetén már – fokozottabb az artériák merevebbé válása (14–17). Az artériák merevebbé válásának mechanizmusa CKD esetén nem teljes mértékben ismert, de szerepet

játszhat benne a krónikus hypervolaemia, krónikus microinflammatio, lipidperoxidáció, a nitrogén-monoxid-rendszer csökkent működése, a szimpatikus idegrendszer túlműködése, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) túlműködése, a hypertonia és a kalcifikált artériával okozta fokozottabb mechanikai stressz (18, 19). Ugyanakkor a vesebetegség etiológiájának szempontjából általában nem voltak homogének a vizsgált betegek a korábbi stiffnessvizsgálatokban.

Az IgA-nephropathia (IgAN) a leggyakoribb immunológiai eredetű glomerularis vesebetegség világszerte (20). IgAN-betegekben a lefolyás során gyakran alakul ki ESRD, 20 évvel a diagnózis felállítását követően a betegek több mint 40%-a már végstádiumú vesebeteg (21–24). Egy finn, IgAN-betegek bevonásával történt vizsgálatban azt találták, hogy az átlag finn populációhoz képest sokkal több cardiovascularis betegség alakul ki IgAN-ban (23).

Munkacsoportunk korábbi vizsgálatában elsőként hasonlította össze két homogén, különböző etiológiájú, egy immunkomplex-eredetű (IgAN) és egy genetikai eredetű (polycystás vesebetegség – PKD) krónikus vesebetegben szenvedő betegek artériásstiffness-értékeit (25). Azt találtuk, hogy az artériás stiffness mindkét vesebetegcsoportban fokozottabb volt az egészséges kontrollokhoz viszonyítva, de a PKD-betegek érfalmerevsége fokozottabb volt az IgAN-betegekhez viszonyítva (25).

Célkitűzés

Jelen vizsgálatunkban IgAN-betegek vascularis funkcióját (artériás stiffness) határoztuk meg, majd rendszeresen kontrolláltuk a betegek vesefunkcióját, illetve cardiovascularis eseményeik előfordulását. Vizsgálatunk célja az artériás érfalmerevség prognosztikai jelentőségének felmérése volt IgAN-ban. Vizsgáltuk, hogy a fokozott érfalmerevség önálló jósoló tényező-e a klasszikus

1. táblázat. A vizsgált betegek főbb klinikai adatai

Férfi/nő (n=/%)	67/36	39/21 (65/35)	28/15 (70/30)	NS
Átlagéletkor (év) ± SD	45 ± 11	40,4 ± 10,5	51,4 ± 9,9	0,001
SIDVP (m/s)	9,98 ± 2,48	8,35 ± 0,94	12,25 ± 2,26	0,001
Metabolikus szindróma (n, %)	27 (27)	11 (18)	16 (37)	0,01
Átlagvérnyomás (Hgmm)	128/81	128/80	130/82	NS
Hypertonia (n, %)	75 (74)	38 (63)	39 (91)	0,001
Dyslipidaemia (n, %)	49 (48)	23 (38)	26 (60)	0,013
Obesitas (n, %)	28 (27)	14 (23)	14 (32)	NS
Szénhidrátanyagcsere-zavar (n, %)	30 (29)	13 (22)	17 (39)	0,02
eGFR (ml/min)	87 ± 35	95,9 ± 35,7	75,0 ± 32,3	0,001
Dohányzás (n, %)	16 (16)	9 (15)	7 (16)	NS
ACEI/ARB terápia (n, %)	84 (83)	43 (72)	41 (95)	<0,001

rizikófaktoroktól függetlenül a major cardiovascularis (myocardialis infarctus, stroke, cardiovascularis beavatkozások, például revascularisatio, szíveredetű halálozás) eseményekre és az ESRD kialakulására nézve. Adataink alapján továbbá szerettük volna meghatározni azt a stiffnessértéket, amely „cut-off” pontként a normális, illetve kóros közötti határvonalat képezheti a prognózis tekintetében, ugyanis az irodalomban ez az adat nem állt rendelkezésre fotopletizmográfiás módszerrel vizsgált vesebetegekben.

Betegek

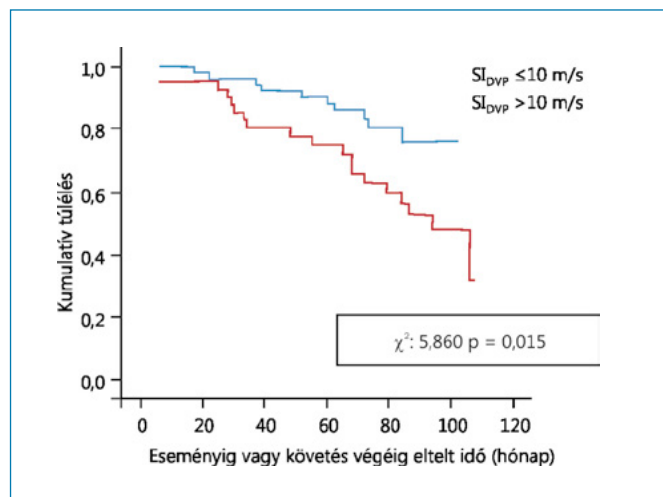
Vizsgálatunkba a Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, II. Sz. Belgyógyászati Klinika és Nefrológiai Centrumban gondozott 108, szövettanilag igazolt IgAN-vesebeteget vontuk be, akiket átlagosan 65 (6–107) hónapig követtünk. A követés során öt beteg ellenőrző vizsgálatokon nem jelent meg, ezért csak 103 beteg adatait dolgoztuk fel. A betegbevonás alkalmával a klasszikus rizikófaktorokat is felmértük (hypertonia, szénhidrátanyagcsere-zavar, obesitas, lipideltérések, dohányzás) és a betegek gyógyszerelése is rögzítésre került. A metabolikus szindróma diagnózisát az ATP III (Adult Treatment Panel III) kritérium alapján állítottuk fel. A vesefunkció (eGFR, ml/min/1,73 m²) becslésére az MDRD-formulát használtuk. Betegbevonáskor a súlyos kísérő betegség (NYHA III–IV. stádiumú szívelégtelenség, három hónapon belül lezajlott stroke, myocardialis infarctus, aktív kezelést igénylő malignus betegség, zajló lázas infekciók), valamint a kontrollálatlan szívritmuszavar is a bevonás ellenjavallatát képezte. Végstádiumú veseelégtelenség (CKD-5), illetve vesepótló kezelés vagy vesetranszplantáció az anamnézisben szintén kizáró tényező volt. A betegeket ezt követően rendszeresen észleltük ambulanciánkon, három-hat havonta (szükség esetén gyakrabban) történtek az ellenőrző vizsgálatok. Ezek alkalmával

a legutóbbi vizit óta lezajlott eseményekről tájékozódunk, a fizikális státuszon túlmenően mindig részletes laboratóriumi vizsgálatok is történtek. A vérnyomásértékeket 10 perc nyugalom után mért három mérés átlagából határoztuk meg. A panaszok alapján szükség szerint részletes cardiovascularis vizsgálatok (echokardiográfia, ergometria, koronarográfia stb.) is történtek. A vizsgálat primer kombinált végpontjaként a bármilyen eredetű halálozás, akut coronariaesemény miatti intervenció, akut myocardialis infarctus, továbbá stroke bekövetkezése mint cardiovascularis végpontok, valamint az ESRD elérése mint renalis végpont együttesen szolgáltak. Ezt követően külön-külön is elemeztük szekunder végpontként a cardiovascularis és renalis végpontokat.

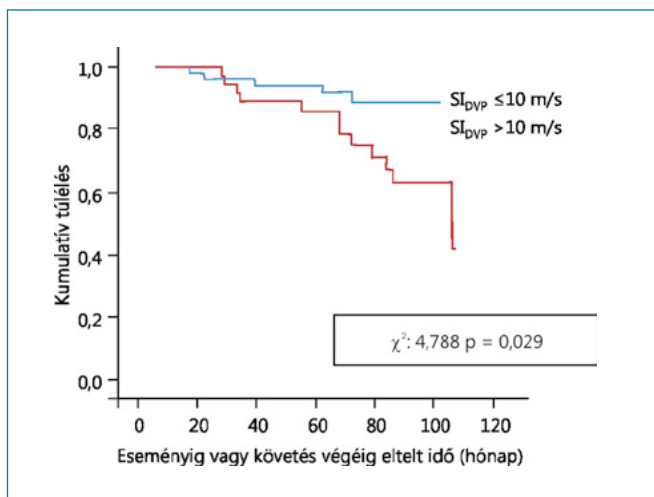
Érfalmerevség-meghatározás

A pulzushullám-terjedési sebesség (PWV) mérésére a korábbi cikkünkben részletesen leírt ujj-fotopletizmográfiás módszert (a Pulse Trace System, Micro Medical Ltd., Rochester, Egyesült Királyság) alkalmaztuk (25–30). A módszer lehetővé teszi a stiffnessindex (SI) meghatározását, amely a digitális pulzus (DVP) térfogatából származtatott paraméter és SI_{DVP} formájában jelenik meg (28). A betegek a szokásos gyógyszereiket a korábban előírtaknak megfelelően vették be.

A résztvevőket arra kértük, hogy ne dohányozzanak, és ne fogyasszanak kávé a vizsgálat napján, valamint a betegeket legalább 10 perces pihenés után, fekvő helyzetben vizsgáltuk. Egy hullámformát kapunk a DVP-kontúrok átlagolásával 30 s időtartam alatt. Az SI_{DVP} pontosságának növelése érdekében esetenként öt mintát vettünk, és a felső és alsó értéket töröltük. A fennmaradó három értéket átlagoltuk és további elemzésre használtuk. Minden mérést a reggeli órákban, 9 és 11 óra között végeztünk, ezzel kiküszöbölve a cirkadián variabilitás hatásait. A méréseket végző személy nem volt tudatában a vizsgálattal kapcsolatos klinikai információknak.



1. ábra. A primer kombinált végpont Kaplan–Meier-görbéi a stiffnessindex alapján



2. ábra. Másodlagos végpont: végstádiumú veseelégtelenség vagy vesepótló kezelés Kaplan–Meier-görbéi a stiffnessindex alapján

Statisztikai analízis

Az artériás stiffness értéke az egyes vizsgálómódszerek-től bizonyos mértékben függhet. A statisztikai elemzés alkalmával a nemzetközi irodalomban elfogadott 10 m/s-os határérték mentén osztottuk betegeinket két csoportba (31).

Az összes értéket átlag $\pm$ SD formában adtuk meg, hacsak nem jeleztük másképpen. A túlélést Mantel–Cox-féle log-rank teszttel vizsgáltuk. Cox-féle regresszióanalízissel elemeztük a túlélést befolyásoló tényezők hatását.

ROC-analízist is végeztünk azon célból, hogy az általunk végzett vizsgálómódszerrel melyik az az SI_{DVP} -határérték, amely a lehető legjobban elkülöníti a két csoportot a kimenetelre vonatkozóan.

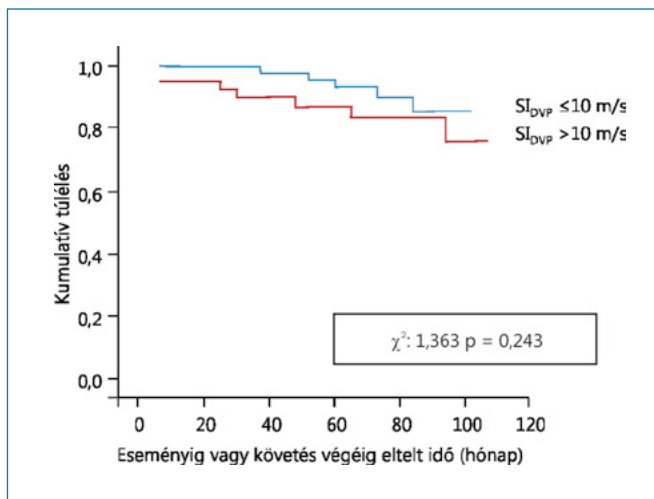
Multivariancia-analízissel vizsgáltuk a cardiovascularis eseményeket vagy a vesefunkció romlását befolyásoló tényezőket.

A $p < 0,05$ értéket tartottuk statisztikailag szignifikánsnak. A számításokat SPSS programcsomag 22.0 verziója segítségével végeztük.

A vizsgálatokat megelőzően a területileg illetékes etikai bizottság a vizsgálati protokollt jóváhagyta; azok megkezdésekor valamennyi résztvevő az elvégzésükbe írásos beleegyezését adta.

Eredmények

A vizsgálatunkba bevont 103 IgAN-beteg közül 67 férfi volt, az átlagéletkor 45 ± 11 év. A követési idő átlagosan 65 ± 32 hónap volt. A betegek túlnyomó része (74%) hypertoniás volt, és közel egyharmada diabeteses (29%). Az SI_{DVP} átlagos értéke 9,98 m/s-nak adódott. A főbb klinikai adatokat és a rizikófaktorok előfordulását az 1. táblázat részletezi.



3. ábra. Másodlagos végpont: cardiovascularis események és bármilyen eredetű halál Kaplan–Meier-görbéi a stiffnessindex alapján

A betegeket az SI_{DVP} alapján két csoportba osztva az 1. táblázatban felsorolt klinikai adatokból látható, hogy az $SI_{DVP} < 10 \text{ m/s}$ alatti és $SI_{DVP} \geq 10 \text{ m/s}$ feletti IgAN-csoport szignifikánsan különbözött egymástól életkorban, vesefunkcióban, metabolikus paraméterekben (úgy mint hypertonia, dyslipidaemia, szénhidrátanyagcsere-zavar), valamint a metabolikus szindróma előfordulásában, illetve az ACEI vagy az ARB használatában. Nem volt különbség a nem, az aktuális átlagvérnyomás, a dohányzás és az obesitas tekintetében a két csoport között.

A fokozott érfalmerevségű csoport esetében ($SI_{DVP} > 10 \text{ m/s}$) a primer kombinált (cardiovascularis + renalis) végpont bekövetkezésének valószínűsége szignifikánsan nagyobb volt ($\chi^2 = 5,860$; $p = 0,015$) (1. ábra). De a végpontokat külön vizsgálva, a másodlagos végpontok tekintetében (cardiovascularis, illetve renalis) csak a vesevégpont ($\chi^2 = 4,788$; $p = 0,029$) esetén találtunk szignifikáns különbséget (2. ábra), a cardiovascularis végpont esetén a különbség nem volt szignifikáns ($\chi^2 = 1,363$; $p = 0,243$) (3.

2. táblázat. Végpontok előfordulása IgAN-betegekben

Összes beteg	Betegszám n=103	Primer, kombinált végpont n (%)	Szekunder végpontok n (%)
SIDVP $\leq$ 10 m/s	60	9 (15)	5 (8) 4 (7)
SIDVP $>$ 10 m/s	43	20 (46)	13 (30) 7 (16)
Összes esemény (n,%)		29 (28)	18 (17) 11 (11)

3. táblázat. Az elsődleges kombinált végponttal összefüggő változók

Változók	RR (95%-os CI)	p-érték
SIDVP	1,17 (1,01–1,37)	0,039
Életkor	1,04 (0,98–1,10)	0,232
Dyslipidaemia	1,37 (0,56–3,35)	0,496
Obesitas	0,73 (0,30–1,79)	0,487
Hypertonia	3,15 (0,04–2,68)	0,290
Szénhidrátanyagcsere-zavar	3,15 (1,27–7,75)	0,013
eGFR (ml/min)	1,03 (1,01–1,05)	0,003

ábra). A végpontok előfordulását az egyes csoportokban a 2. táblázat mutatja.

Cox-féle regressziós modellben vizsgálva az SI_{DVP} minden egyes 1 m/s-os emelkedése az összesített végpont bekövetkezésének valószínűségét 17%-kal növelte.

Multivariancia-analízissel vizsgálva a primer kombinált végpontot (vese + cardiovascularis) befolyásoló változónak a kiindulási vesefunkció, a szénhidrátanyagcsere-zavar és az SI_{DVP} bizonyult (3. táblázat).

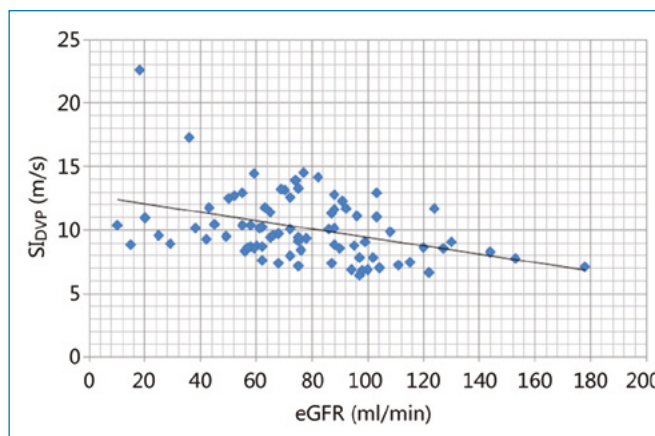
ROC-analízis alapján 9,58 m/s volt az az SI_{DVP} -határérték, amely a legjobban elkülönítette a két csoportot a kimenetelre vonatkozóan.

Szignifikáns negatív korrelációt találtunk az SI_{DVP} és az eGFR között ($r = -0,39$; $p < 0,01$) (4. ábra).

Megbeszélés

Követéses vizsgálatunkban IgAN-ban, egy típusos CKD-ban elemeztük az artériás érfalmerevség prognosztikai szerepét a cardiovascularis és renalis végpontok vonatkozásában. Vizsgálati eredményeink alapján IgAN-ban az emelkedett SI_{DVP} még az ESRD elérését megelőzően előre jelezheti az erek merevségének fokozódásával párhuzamosan a vesebetegség progresszióját, valamint a cardiovascularis események bekövetkeztét is.

Korábbi irodalmi adatokból ismert, hogy az aranystandardnak számító pulzushullám-terjedési sebességhez (PWV) viszonyítva az SI_{DVP} mást mér, mégis szignifikáns korrelációt találtak az SI_{DVP} és a PWV között egészséges személyekben, végstádiumú vesebetegekben és koszorúér-betegség esetén (26, 28, 32). Az SI_{DVP} jól használhatósága abból adódik, hogy noninvazív módon képes meghatározni az artériás érfalmerevséget, amit sikeresen teszteltek hipertóniás, diabeteses és gyermek páciense-

**4. ábra.** A stiffnessindex és a vesefunkció (eGFR) összefüggése

ken (30, 33, 34). Továbbá az SI_{DVP} segítségünkre lehet a rizikóbecslés során mind a hipertóniás, mind a látszólag egészséges, de különböző cardiovascularis rizikófaktorokkal bíró egyének esetén (35–38), és egyes szerzők szerint a „vascularis öregedés” markerének is tekinthető (39).

Munkacsoportunk korábbi keresztmetszeti jellegű vizsgálatai igazolták, hogy egy homogén vesebetegcsoportban, az IgAN-ban a vesefunkció csökkenése során már CKD-3 stádiumban fokozódik a stiffness (25). Ugyanakkor az IgAN-t a PKD-vel összehasonlítva arra a megállapításra is jutottunk, hogy a vesebetegség oka is befolyásolhatja a stiffness: PKD-ben az artériás érfalmerevség hamarabb jelentkezik, mint a hasonló vesefunkciójú IgAN-betegekben (25). Mindemellett egy inverz szignifikáns korrelációt találtunk az SI_{DVP} és az eGFR között az IgAN-vesebetegekben.

Jelen követéses vizsgálatunkban az Európai Kardiológus és Hypertonia Társaság (ESC/ESH) szakmai ajánlása szerint a 10 m/s-os pulzushullám-terjedési sebesség értékét választottuk cut-off pontként, amely több, nagy betegszámú, multicentrikus vizsgálat eredményei alapján került meghatározásra (31). Ugyanakkor kisebb esetszámon, ujjpletizmográfia végzett jelen vizsgálatunk során a ROC-analízis ehhez nagyon hasonló eredményt adott, amellyel a 9,58 m/s érték lett a cut-off pont.

Kutatásunkban azt találtuk, hogy IgAN-betegeinkben a 10 m/s-os határértéken elkülönítve a betegeket az artériás érfalmerevség nagysága szignifikánsan befolyásolta mind a kombinált, mind a vese- és cardiovascularis kimenetelt. Mindez megerősítette munkacsoportunk korábbi vizsgálati eredményeit, ugyanis IgAN-ban már korai stádiumban fellépő fokozott artériás érfalmerevséget találtunk a nem vesebeteg kontrollcsoporthoz hasonlítva (25).

Tanulmányunkban a betegek 74%-a volt hypertoniás, 29%-a diabeteses, obesitas 27%-ban fordult elő és a betegek 16%-a volt dohányzó. Tehát egy jelentős cardiovascularis rizikóval bíró betegcsoportot vizsgáltunk, amelyben mind a kombinált (vese és cardiovascularis), mind a vesevégpont tekintetében statisztikailag szignifikáns összefüggést tudtunk igazolni az érfalmerevséggel. Ugyanakkor szekunder végpontként, a cardiovascularis végpont esetén csak a tendencia volt észrevehető, a két csoport közti különbség nem volt szignifikáns (3. ábra).

CKD-ben az artériás érfalmerevség cardiovascularis kimenetelre vonatkozó prognosztikai jelentőségét epidemiológiai hosszmetzeti vizsgálatokban először végstádiumú vesebetegekben igazolták (40). Korábbi tanulmányokból ismert, hogy krónikus veseelégtelenségben a cardiovascularis mortalitás sokszorosan felülmúlja az átlagpopulációét, illetve hogy az érfalmerevség független prediktora az össz- és cardiovascularis mortalitásnak hypertoniás és krónikus veseelégtelen betegekben (41, 42). Szoros összefüggés mutatható ki uraemiás betegekben a centrális PWV, valamint a cardiovascularis és az öszmortalitás között egyaránt (41). Blacher és munkatársai vizsgálatai során minden 1 m/s PWV-emelkedés 14%-os cardiovascularis és öszmortalitással járt a populációban (43). Jelen vizsgálatunkban hasonló eredményt észleltünk, mert az érfalmerevség fokozódása, az SI_{DVP} 1 m/s-os emelkedése az összesített végpont bekövetkezésének valószínűségét 17%-kal növelte. A mechanizmus, amely krónikus vesebetegségben a stiffness fokozódásához vezet, egyértelműen mindmáig nem tisztázott. Wang és munkatársai mutatták ki először (kevert vesebeteg populációban), hogy a vesefunkció fokozatos beszűkülésével az érfalmerevség fokozódik (44).

A CKD-ban jelentkező korai RAAS-aktivitás fokozódása és a hypertonia is befolyásolhatta a vascularis események előfordulását CKD-ban szenvedő betegekben (45). Néhány kutató azt gondolja, hogy a RAAS fontos szerepet játszik az artériás stiffness kialakulásában vesebetegség esetén (41). Gusbeth-Tatomir vizsgálatai szerint az ACEI- vagy ARB-kezelés szignifikánsan javította a stiffnessparamétereket az átlagpopulációban, hypertoniás, valamint veseelégtelen dializált betegekben (42). A hypertonia igen gyakori IgAN-ban (45). Azonban nincs adat arról, hogy az ACEI- és/vagy ARB-kezelésnek van-e stiffnesscsökkentő hatása IgAN-betegekben. Vizsgálatunkban a betegek több mint 75%-a részesült ACEI- és/vagy ARB-terápiában. A RAAS-gátló gyógyszerek kedvező hatása CKD-ban jól ismert (46–48). Vizsgálatunkban az emelkedett stiffnessszel rendelkező betegek szignifikánsan nagyobb arányban kaptak RAAS-gátló gyógyszert, de ezek a szerek sem tudták kivédeni a vizsgált cardiovascularis, illetve renalis végpontok bekövetkezését. Ki kell azonban emelnünk, hogy a vizsgált populáció vérnyomása jól kezelt volt, mivel a fokozott stiffnessű csoportban előforduló gyakoribb hypertonia ellenére az aktuális vérnyomásértékben nem volt szignifikáns különbség. A kisebb esetszám, illetve az intenzív vérnyomáscsökkentés magyarázhatja, hogy a multivariancia-analízis során a hypertonia nem mutatott kapcsolatot a vizsgált cardiovascularis végpontokkal. A mere-

vebb érfalú IgAN-betegeknek előbb csökkent a vesefunkciója, előbb lettek veseelégtelenek, és nem szignifikánsan, de több cardiovascularis szövődmény fordult elő náluk, mint a kevésbé merev érrendszerű betegekben.

Korábbi keresztmetzeti vizsgálatunkban a vérnyomás is egy független rizikófaktora volt az artériás érfalmerevségnek, amely megerősíti azt a lehetőséget, hogy a vérnyomáscsökkentés hatékony terápiás lehetőség a vesebetegség progressziójának a lassításában (25, 45). Azok a vizsgálatok, amelyekben krónikus vesebetegeket vizsgáltak, a vesebetegség etiológiáját ritkán említik. Emellett csak kevés vizsgálatot végeztek artériás érfalmerevség tekintetében olyan vesebetegekben, akikben a vesefunkció megtartott vagy enyhén beszűkült volt. Korábbi és jelen adataink is megerősítik, hogy különböző etiológiájú vesebetegségekben (IgAN, PKD) az SI_{DVP} már a betegség korai szakaszában emelkedett, és ennek mértékét a vesebetegség etiológiája is befolyásolja (25).

Wang és munkatársai (44) egy hasonló keresztmetzeti vizsgálatban 102 különböző etiológiájú vesebeteget vizsgálva azt találták, hogy az SI_{DVP} független kapcsolatban volt a vesefunkcióval. Ezt jelen vizsgálatunkban mi is megerősítettük (4. ábra), annak ellenére, hogy a két vizsgálatba bevont betegek etnikai összetétele és környezete is különbözött.

Az IgAN progressziójában fontos szerepe van a metabolikus paramétereknek, amelyet saját korábbi vizsgálataink, illetve mások is megerősítettek (49, 50). CKD-ban a metabolikus szindróma megjelenése ronthatja a prognózist. A metabolikus szindróma komponenseinek a száma és a hs-CRP szignifikáns kapcsolatot mutat az artériás stiffnessszel (51). CKD-ban a metabolikus szindróma komponenseinek az emelkedésével és a vesefunkció romlásával a szérumadiponektin-szint emelkedik, amely további kedvezőtlen hatást gyakorolhat az érfalmerevségre (52). A jelen vizsgálatban a merevebb érfalú betegeknek több metabolikus eltérésük volt, amely eltérések szintén hozzájárulhattak ahhoz, hogy a csoport tagjai nagyobb számban érték el a primer végpontot. Mindezekből az következik, hogy az említett metabolikus paramétereket korán fel kell ismerni és hatékonyan kezelni, valamint megerősíteni azt, hogy ezen betegekben kiemelt fontosságú a komplex metabolikus rizikócsökkentés (49, 53).

Fontos emellett a fizikai aktivitás növelése és a sófogyasztás csökkentése is (54, 55). A kettős RAAS-gátlásnak az érfalmerevségre gyakorolt hatása ugyancsak kedvező (56).

Sulemane és munkatársai vizsgálatában CKD-ban a cardiovascularis rizikóbecslés további kiegészítésére végzett aorta-PWV-mérés mellett a speckle tracking echokardiográfia által meghatározott globális longitudinális strain (GLS) is egy független prediktora volt az össz- és cardiovascularis halálózásnak (57), valamint a CRIC vizsgálatban a boka-kar index (ABI) is (58).

Eredményeink arra utalnak, hogy az alkalmazott ujj-pletizmográfiás módszer alkalmas lehet prognózis készítésére, továbbá, hogy IgAN-ban a fokozott érfalmerevség ($SI_{DVP} > 10$ m/s) a többi rizikófaktortól független önálló prognosztikai tényező a major cardiovascularis események

és végstádiumú veseelégtelenség előfordulását illetően. Bármilyen eredetű vesebetegségben a magasabb SI_{DVP} rosszabb prognózist jelenthet (42). A fokozott artériás érfalmerevség felhívhatja a figyelmet a CKD-betegek azon csoportjára (mind cardiovascularis, mind renalis tekintetben), akiket fokozottabb figyelemmel kell kísérnünk és, szükség szerint, további cardiovascularis kivizsgálásra kell küldenünk, illetve maximális vesevédő kezelésben kell részesítenünk.

Eredményeink megerősítéséhez, valamint az artériás funkció, a cardiovascularis rizikófaktorok és a cardiovascularis betegségek, illetve a CKD közötti komplex összefüggések jobb megértése érdekében további nagy betegszámú, multicentrikus, követéses vizsgálatok, valamint standardizált módszerek szükségesek.

A vizsgálat korlátai

A fent részletezett eredmények arra utalnak, hogy az ultrahangvizsgálattal végzett stiffnessmeghatározásnak prognosztikai jelentősége lehet. Ugyanakkor, ritkán, a digitális pulzusvolumen regisztrálása során előfordulhatnak nehézségek. Néhány százalékban, különösen idősekben, problémát jelenthet a szisztolés és a visszaverődő hullám csúcsainak a biztonságos elkülönítése, és ezzel az SI_{DVP} meghatározása. Pitvarfibrilláció, továbbá gyakori pitvari, illetve kamrai ektópiás tevékenység is korlátját jelentheti a korrekt pulzusgörbe felvételének. A vesefunkciót nem mérés, hanem becsléssel (eGFR) határoztuk meg, ugyanakkor az irodalom széles körben elfogadja ennek a módszernek a használatát. Az eredmények értékelését az alacsony esetszám is gyengítheti.

Elképzeltető, hogy a követési idő hossza sem volt elegendő a cardiovascularis eseménykülönbség kialakulásának a megítéléséhez.

Mindez, bár korlátját képezheti megfelelő következtetések levonásának, ugyanakkor segíthet CKD-ban rávilágítani arra, hogy a célszervkárosodások megjelenését az artériás érfalmerevség kialakulása, illetve fokozódása előre megjósolhatja.

Konklúzió

Eredményeink alapján arra következtethetünk, hogy a fokozott artériás stiffness előre jelezheti az ESRD bekövetkeztét elsősorban azokban az IgAN-betegekben, akikben a cardiovascularis rizikófaktorok halmozottan fordulnak elő, ezért ezekben a vesebetegekben az artériás stiffness korai mérése javasolt. További nagy beteganyagban végzett vizsgálatok szükségesek a Pulse Trace rendszerrel, hogy a digitális pulzusvolumen-meghatározás alkalmazása (SI_{DVP} mérése) elfogadottá váljon a vesebetegségek progressziójának, illetve a cardiovascularis események bekövetkeztének a jelzésére CKD-ben.

Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozunk a vizsgálatokban, illetve az adatok rögzítésében végzett lelkiismeretes munkájáért dr. Sámikné Varga Ilonának.

Jelen tudományos közleményt a szerzők a Pécsi Tudományegyetem alapításának 650. évfordulója emlékének szentelik.

IRODALOM

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32:112-9.
2. Levin A. Cardiac disease in chronic kidney disease: current understandings and opportunities for change. *Blood Purif* 2004;22:21-7.
3. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries: Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;27:2588-605.
4. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37:1236-41.
5. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003;34:1203-6.
6. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, et al. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002;106:2085-90.
7. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006;113:664-70.
8. London GM, Guérin AP, Marchais SJ, et al. Arterial media calcification in end stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1731-40.
9. London GM, Marchais SJ, Guérin AP, et al. Arteriosclerosis, vascular calcifications and cardiovascular disease in uraemia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14:525-31.
10. Guérin AP, Blacher J, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001;103:987-92.
11. Sollinger D, Mohaupt MG, Wilhelm A, et al. Arterial stiffness assessed by digital volume pulse correlates with comorbidity in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2006;48:456-63.
12. Covic A, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJA. Arterial stiffness in renal patients: an update. *Am J Kidney Dis* 2005;45:965-77.
13. El Hadj Othmane T, Nemcsik J, Fekete BCs, et al. Arterial stiffness in hemodialysis: which parameter to measure to predict cardiovascular mortality? *Kidney Blood Press Res* 2009;32:250-7.
14. Upadhyay A, Hawang SJ, Mitchell GF, et al. Arterial stiffness in mild-to-moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2044-53.
15. Briet M, Bozec E, Laurent S, et al. Arterial stiffness and enlargement in mild-to moderate chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006;69:350-7.
16. Wang MC, Tsai WC, Chen JY, et al. Stepwise increase in arterial stiffness corresponding with the stages of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005;45:494-501.
17. Townsend RR, Wimmer NJ, Chirinos JA, et al. Aortic PWV in chronic kidney disease: a CIRC ancillary study. *Am J Hypertens* 2010;23:282-9.
18. London GM, Marchais SJ, Guérin AP, et al. Arterial stiffness: pathophysiology and clinical impact. *Clin Exp Hypertens* 2004;26:689-99.
19. Gusbeth-Tatomir P, Covic A. Causes and consequences of increased arterial stiffness in chronic kidney disease patients. *Kidney Blood Press Res* 2007;30:97-107.
20. D'Amico G. The commonest glomerulonephritis in the world: IgA nephropathy. *Q J Med* 1987;64:709-27.
21. Floege J, Freehally J. IgA nephropathy: recent developments. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:2395-403.

22. Syrjänen J, Mustonen J, Pasternack A. Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:34-42.
23. Myllymäki J, Syrjänen J, Helin H, et al. Vascular disease and their risk factors in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1876-82.
24. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Chapter 2: Definition, identification and prediction of CKD progression. *Kidney International Supplements* 2013;3:63-72.
25. Késői I, Sági B, Tóth O, et al. Different effect of IgA nephropathy and polycystic kidney disease on arterial stiffness. *Kidney Blood Press Res* 2011;34:158-66.
26. Millasseau SC, Ritter JM, Takazawa K, et al. Contour analysis of the photoplethysmographic pulse measured at the finger. Review. *J Hypertens* 2006;24:1449-56.
27. Alty SR, Angarita-Jaimes N, Millasseau SC, et al. Predicting arterial stiffness from the digital volume pulse waveform. *IEEE Trans Biomed Eng* 2007;54:2268-75.
28. Millasseau SC, Kelly RP, Ritter JM, et al. Determination of age-related increases in large artery stiffness by digital pulse contour analysis. *Clin Sci* 2002;103:371-7.
29. Chowieńczyk PJ, Kelly RP, MacCallum H, et al. Photoplethysmographic assessment of pulse wave reflection. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:2007-14.
30. Millasseau SC, Kelly RP, Ritter JM, et al. The vascular impact of aging and vasoactive drugs: comparison of two digital volume pulse measurements. *Am J Hypertens* 2003;16:467-72.
31. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD): Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. *Eur Heart J* 2007;28:88-136.
32. Woodman RJ, Kingwell BA, Beilin LJ, et al. Assessment of central and peripheral arterial stiffness. *Am J Hypertens* 2005;18:249-60.
33. Simonetti GD, Eisenberger U, Bergmann IP, et al. Pulse contour analysis: a valid assessment of central arterial stiffness in children? *Pediatr Nephrol* 2008;23:439-44.
34. Hashimoto J, Watabe D, Kimura A, et al. Determinants of the second derivative of the finger photoplethysmogram and brachial-ankle pulse-wave velocity: the Okasama Study. *Am J Hypertens* 2005;18:477-85.
35. Chen JY, Tsai WC, Lin CC, et al. Stiffness index derived from digital volume pulse as a marker of target organ damage in untreated hypertension. *Blood Press* 2005;14:233-7.
36. Gunaratne A, Patel JV, Hughes EA, et al. Measurement of stiffness index by digital volume pulse analysis technique: clinical utility in cardiovascular disease risk stratification. *Am J Hypertens* 2008;21:866-72.
37. Mackenzie IS, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Assessment of arterial stiffness in clinical practice. *Q J Med* 2002;95:67-74.
38. Padilla JM, Berjano EJ, Sáiz J, et al. Assessment of relationship between blood pressure, pulse wave velocity and digital volume pulse. *Comput Cardiol* 2006;33:893-6.
39. Sollinger D, Mohaupt MG, Wilhelm A, et al. Arterial stiffness assessed by digital volume pulse correlates with comorbidity in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2006;48:456-63.
40. Haddad N, Brown C, Hebert LA. Retarding progression of kidney disease. In: Johnson RJ, Feehally J, Floege J (eds.). *Comprehensive Clinical Nephrology*. Amsterdam: Mosby, Elsevier; 2015. pp. 931-41.
41. Mahmud A, Feely J. Arterial stiffness and the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2004;5:102-8.
42. Gusbeth-Tatomir P, Covic A. Causes and consequences of increased arterial stiffness in chronic kidney disease patients. *Kidney Blood Press Res* 2007;30:97-107.
43. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999;99:2434-9.
44. Wang MC, Tsai WC, Chen JY, et al. Stepwise increase in arterial stiffness corresponding with the stages of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005;45:494-501.
45. Nagy J, Kovács T, Wittmann I. Renal protection in IgA nephropathy requires strict blood pressure control. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1533-9.
46. Kanno Y, Okada H, Saruta T, et al. Blood pressure reduction associated with preservation of renal function in hypertensive patients with IgA nephropathy: a 3-year follow-up. *Clin Nephrol* 2000;54:360-65.
47. Moriyama T, Amamiya N, Ochi A, et al. Long-term beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker therapy for patients with advanced immunoglobulin A nephropathy and impaired renal function. *Clin Exp Nephrol* 2011;15:700-707.
48. Pei Y, Xu Y, Ruan J, et al. Plasma oxidative stress level of IgA nephropathy in children and the effect of early intervention with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2016;17(2):1470320316647240.
49. Kovács T, Vas T, Kovesdy CP, et al. Metabolic syndrome and other cardiovascular risk factors associated with the progression of IgA nephropathy. *Clin Kidney J* 2013;6:395-401.
50. Lee CC, Sun CY, Wu IW, et al. Metabolic syndrome loses its predictive power in late-stage chronic kidney disease progression – a paradoxical phenomenon. *Clin Nephrol* 2011;75:141-9.
51. Tsai SS, Lin YS, Lin CP, et al. Metabolic syndrome-associated risk factors and high-sensitivity C-reactive protein independently predict arterial stiffness in 9903 subjects with and without chronic kidney disease. *Medicine* 2015;94:e1419.
52. Kim CS, Lee JY, Chung W, et al. Association of serum adiponectin concentration with aortic arterial stiffness in chronic kidney disease: from the KNOW-CKD study. *Clin Exp Nephrol* 2017;21:608-16.
53. Nagasawa Y, Yamamoto R, Shoji T, et al. Serum uric acid level predicts progression of IgA nephropathy in females but not in males. *PLoS One* 2016;11(8):e0160828.
54. Van Craenenbroeck AH, Van Craenenbroeck EM, Van Ackeren K, et al. Impaired vascular function contributes to exercise intolerance in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:2064-72.
55. McMahon EJ, Bauer JD, Hawley CM, et al. A randomized trial of dietary sodium restriction in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:2096-103.
56. Frimodt-Møller M, Kamper AL, Strandgaard S, et al. Beneficial effects on arterial stiffness and pulse-wave reflection of combined enalapril and candesartan in chronic kidney disease. *PLoS One* 2012;7:e41757.
57. Sulemane S, Panoulas VF, Bratsas A, et al. Subclinical markers of cardiovascular disease predict adverse outcomes in chronic kidney disease patients with normal left ventricular ejection fraction. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017;33:687-98.
58. Chen J, Mohler ER, Garimella PS, et al. Ankle brachial index and subsequent cardiovascular disease risk in patients with chronic kidney disease. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003339.

A táplálkozás szerepe a cardiovascularis betegségek prevenciójában és kezelésében – tények és ellentmondások. 1. rész

Rovatunkban már foglalkoztunk az ételeink vérnyomáscsökkentő hatásával (Hypertonia és Nephrologia 2016;20[6]:267-8.), az egészséges táplálkozás fontosságával (Hypertonia és Nephrologia 2017;21[3]:128-31.), részletesen ismertettük a PURE tanulmány eredményeit (Hypertonia és Nephrologia 2017;21[5]:224-7.), utalunk a korábbi írásokra is.

A táplálkozással kapcsolatos korszerű ismeretek szükségessége

Ma a korszerű, optimális, funkcionális szemléletű táplálkozás célja az egészség megőrzésének, a krónikus betegségek megelőzésének, a betegséggel kapcsolatos testi és működésbeli károsodás minimalizálásának, a funkcióképesség (beleértve a napi megszokott feladatok ellátásának a képességét, a rendszeres jövedelemszerző [munka] képességet, a társadalmi szerep betöltésének a képességét) megőrzésének, fejlesztésének, az egészség helyreállításának az elősegítése.

Számos irányelv részletesen foglalkozik a cardiovascularis betegségek megelőzésén és kezelésén belül az életmódi tényezőkkel, amelyek között fontos szerepet tulajdonítanak a szívbarát étrendnek is. Valamennyi irányelv az egészséges táplálkozás keretében kihangsúlyozza, hogy előtérben kell állnia a zöldség, gyümölcs, teljes kiőrlésű gabonatermékek, zsírszegény tejtermékek, hal, sovány húsok fogyasztásának. Csökkenteni kell a telített zsírok túlzott fogyasztását, azokat részben egyszerűen és többszörösen telítetlen zsírsavakkal, omega-3 zsírsavakkal kell felváltani, a könnyen felszívódó szénhidrátok helyett komplex, elhúzódóan felszívódó, a vércukorszintet kevésbé emelő szénhidrátokkal kell helyettesíteni.

Az irányelvekbe gyakran évtizedekkel ezelőtt megfogalmazott, korábban helytállónak tartott állítások is bekerülhetnek, annak ellenére, hogy az újabb eredmények alapján azok felülvizsgálatra szorulnának.

Pácienseinknek gyakran általánosságban fogalmazunk meg az egészséges táplálkozás elveit, ők részletesebb felvilágosítást igényelnének. A sajtóban, az elektronikus médiában, de gyakran „felvilágosító előadások” keretében jelennek meg hírek „csodaétrendekről”, „szuperételekről”, amelyekkel hetek alatt elérhetők az eredmények. Előfordul, hogy nem is hallottunk még ezekről vagy az ismereteink csak arra elegendők, hogy ezek helytelenségére utaljunk, de a cáfolatunkat nem tudjuk megalapozni. Ezért betegeink kétséggel fogadják a tanácsainkat.

Mindezek figyelembevételével indokolt lehet, hogy a cardiovascularis prevencióban és kezelésben fontos táplálkozási ismeretek, a tények és az ellentmondások egyaránt bemutatásra kerüljenek.

A táplálkozási beavatkozások hatásának a felmérése

A táplálkozásnak a szív- és érrendszeri betegségek megelőzésében játszott szerepét elsősorban klinikai vizsgálatok során lehet tanulmányozni.

A véletlenszerű betegbesorolások tanulmányok végzése nehézségekbe ütközik, hiszen mind a magas vérnyomás, mind az atherosclerosisos cardiovascularis betegségek évtizedek alatt alakulnak ki, az étrendi beavatkozások, összetevők változásának a hatását ilyen hosszú ideig nem tudjuk vizsgálni, lehetetlen lenne évtizedekig fenntartani a besorolás „vakságát”, az ilyen típusú vizsgálatoknak költségköltségei is vannak. Következésképpen csak rövidebb tartamú intervenciókról lehet szó, amikor nem „kemény végpontokat” (betegségek kialakulását, szövődményeket, halálozást stb.), hanem bizonyos, a betegség kialakulására hajlamosító, abban esetleg szerepet játszó paramétereket, indikátorokat elemzünk (például: vérnyomás, lipidszintek, gyulladásos folyamatok mutatói, oxigén-szabadgyökök).

Az epidemiológiai vizsgálatokban az étrend, a hipertonia, az atherosclerosisos cardiovascularis betegség kockázati tényezői és a betegségesemények között keresünk összefüggéseket. A prospektív kohorsz tanulmányok szolgáltatják a legerősebb megfigyeléses bizonyítékokat, mert az étrendi beavatkozás megelőzi a kockázati tényező változását, a betegség kialakulását. Ugyanakkor a prospektív megfigyeléses vizsgálatoknak számos korlátja van: nehéz a beavatkozás mértékét tartósan betartani, az egyes beavatkozásoknak nem csak egyirányú a hatásuk (például a diétás rostok B-vitamin- és magnéziumforrást is jelentenek, amelyek az ered-

ményre is kihatnak), nehéz figyelembe venni bizonyos befolyásoló tényezőket (például: napirend, alvásritmus, stressz), a genetikai és egyéni sajátságokat. Az egészséges étrend betartása gyakran együtt jár az életmód teljes megváltozásával, például fizikai tevékenység növekedésével, a dohányzás elhagyásával, más orvosi tanácsok megfogadásával is, amelyek kedvező hatását nehéz elkülöníteni az étrendi beavatkozás hatásától.

Az eset-kontroll tanulmányok költségigénye nem nagy, relatíve könnyen elvégezhető, a beavatkozás és a kimenetel közötti összefüggés gyakran egyértelmű. Ugyanakkor fontos szerepe van a vizsgálati személyek kiválasztásának, annak, hogyan történik az adatok retrospektív összegyűjtése. Az étrendi napló vezetése, az elfogyasztott élelmiszerek fajtájának és fogyasztási gyakoriságának a pontos felidézése, különösen hosszabb időtartamban, a vizsgálati személy részéről szoros, pontos együttműködést kíván. A mobiltechnológiák elterjedése, az adatok azonnali elektronikus bevitele és továbbítása sokat javíthat ezeknek a vizsgálatoknak a megvalósíthatóságán.

A fentiek miatt az egészséges étrendnek a cardiovascularis prevencióban és kezelésben játszott szerepét alátámasztó bizonyítékok gyakran nem eléggé erősek.

Mi az igazság a tojásról és az étrend koleszterintartalmáról?

Az étrenddel bevitt koleszterin növeli a vér koleszterintartalmát. Elsősorban a telített zsírsavak és a transzszírsavak emelik a koleszterinszintet, azonban az élelmiszereinkben lévő koleszterin is ilyen hatású. Az emberben és a mindenevő állatokban az átlagos étrend koleszterintartalmával lineárisan nő a koleszterinszint, de nagyobb mennyiségű koleszterin már kevésbé emeli a koleszterinszintet. Leggyakrabban a tojás (a tojássárgája) nagy koleszterintartalmát szokták kiemelni. Egy közepes méretű tojás koleszterintartalma körülbelül 180 mg, egy nagyobbé 210 mg, a tojásból származó minden 100 mg koleszterin az összkoleszterinszintet mintegy 0,1 mmol/l-rel, az LDL-koleszterin-szintet 0,1 mmol/l-rel, a HDL-koleszterin-szintet 0,008 mmol/l-rel emeli. A tojássárgájában viszont főleg telítetlen zsírsavak vannak, ezért a koleszterinszintet növelő hatás kevésbé kifejezett, mint szalonna vagy állati belsőségek fogyasztása esetén. Nem szabad elfelejteni, hogy a tojásnak igen nagy a tápértéke, a C-vitamin és a szénhidrátok kivételével minden, a szervezet számára fontos tápanyag megtalálható benne.

Az élelmiszereknek a koleszterinszintet befolyásoló hatása egyénenként is változik, a rendszeresen nagyobb mennyiséget fogyasztókban kisebb mértékű az emelkedés, de a genetikailag meghatározott intestinis abszorpció kapacitása, az együtt fogyasztott más zsírfajták is befolyásolják a hatást. Az utóbbira példa, hogy a kagylók is nagy mennyiségben tartalmaznak koleszterint, de a húruk elsősorban telítetlen zsírsavakat tartalmaznak, ezért a koleszterinszintet gyakorlatilag nem befolyásolják.

A jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján naponta egy tojás elfogyasztása az egészséges személyek számára biztonságos, sem a coronariabetegség, sem a szélütés kockázatát nem növeli. Ugyanakkor 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő személyek között a napi egy tojás elfogyasztása hozzávetőleg 50%-kal növeli a coronariabetegség kockázatát, de 25%-kal csökkenti a vérzéses szélütés rizikóját.

Növényi olajok: mit és mennyit fogyasszunk?

A növényi olajok jelentősen különböznek a telített, az egyszerűen telítetlen és a többszörösen telítetlen zsírsav tekintetében.

A pálmaolaj és a kókuszolaj (inkább zsírok, mert szobahőmérsékleten megszilárdulnak) sok telített zsírsavat tartalmaznak. A pálmazsírban elsősorban hosszú láncú palmitinsav található, ami kifejezettebben emeli az LDL-koleszterin-szintet, mint a HDL-koleszterin-szintet, ami növelheti az atherosclerosis kockázatát. Egyes szerzők felvetik, hogy a fejlődő országokban az atherosclerosis eredetű cardiovascularis események kockázatának gyors növekedése a nagyobb mennyiségű pálmazsír fogyasztásával lehet kapcsolatos. Costa Ricában pozitív összefüggést találtak a pálmazsír fogyasztása és a coronariabetegség rizikójának a növekedése között. A kókuszolaj döntően középláncú mirisztinsavat és laurinsavat tartalmaz, amelyek gyorsan felszívódnak és oxidálódva energiaforrást jelentenek. Az összkoleszterinszintet és az LDL-koleszterin-szintet is emelik, de a HDL-koleszterin-szintet jobban növelik, mint más zsírsavak. A szűz kókuszolaj polifenolokat is tartalmaz, amelyeket a feldolgozás során eltávolítanak. A kókuszolaj hívei a védőhatás bizonyítékaként arra szoktak hivatkozni, hogy az ázsiai országokban főleg kókuszolajat használnak, mégis kicsi az atherosclerosis események gyakorisága. Nem szabad elfelejteni, hogy ezekben az országokban nem fogyasztanak más, telített zsírsavakat tartalmazó élelmiszereket. A kókuszolajnak a telítetlen zsírsavakat tartalmazó olajokkal történő helyettesítése csökkenti a kókuszolaj fogyasztása miatt növekedő LDL-koleszterin-szintet. Jelenleg nincs arra bizonyíték, hogy akár a pálma-, akár a kókuszolaj védőhatású lenne az atherosclerosis eredetű betegségekkel szemben.

A szobahőmérsékleten folyékony növényi olajok sok egyszerűen és többszörösen telítetlen zsírsavat tartalmaznak. A repceolaj kis mennyiségben tartalmaz telített zsírsavakat, de sok benne az egyszerűen és többszörösen telítetlen zsírsav, főleg linolénsav és az alfa-linolénsav (omega-3 zsírsav). Fogyasztása csökkenti az LDL-koleszterin-szintet, de nem befolyásolja a HDL-koleszterin-szintet, a lipidperoxidációt és a gyulladásos folyamatokat. A kukoricaolaj gazdag többszörösen telítetlen zsírsavakban, és hatásosabban csökkenti az LDL-koleszterin-szintet, mint az extraszűz olívaolaj. A napra-

forgóolajban sok egyszeresen telítetlen zsírsav és omega-6 többszörösen telítetlen zsírsav található, de nincs benne omega-3 többszörösen telítetlen zsírsav. A véletlenszerű betegbevonásos tanulmányokban a napraforgóolaj csökkentette a koleszterinszintet, a HDL-koleszterinre kifejtett hatása nem egyértelmű. Más kardioprotektív hatását egyelőre nem sikerült bizonyítani, mert nem végeztek olyan vizsgálatokat, amelyekben a napraforgóolajnak a cardiovascularis eseményekre gyakorolt hatását elemezték volna. A legtöbb adat a mediterrán étrend egyik legfontosabb eleméről, az omega-9 egyszeresen telítetlen zsírsavat tartalmazó olívaolajról áll rendelkezésre. A telített zsírsavakat vagy szénhidrátokat tartalmazó élelmiszereknek az izokalorikus olívaolajjal történő helyettesítése csökkenti az LDL-koleszterin-szintet, növeli a HDL-koleszterin-szintet, azaz csökkenti az összkoleszterin/HDL-koleszterin arányt. Más olajoktól eltérően, az olívaolaj kardioprotektív és egészségvédő hatását számos kohorsz tanulmányban és véletlenszerű betegbesorolási vizsgálatban is elemezték, amelyekben mind a cardiovascularis biomarkerekre, mind az atherosclerosis-sal kapcsolatos betegségekkel összefüggő eseményekre gyakorolt hatását is analízálták. Az extraszűz olívaolaj kedvező hatásában a polifenoltartalom, az antioxidáns hatás, az endothelfunkció kedvező irányú befolyásolása, a gyulladásgátló hatás is szerepet játszhat. A közelmúltban publikálták a PREDIMED tanulmány ismételt elemzésének az eredményeit, amely szerint nagy cardiovascularis kockázatú személyekben a mediterrán étrend + extraszűz olívaolaj 31%-kal csökkentette 4,8 év alatt a myocardialis infarctus, a szélütés, a cardiovascularis okból bekövetkező halál együttes gyakoriságát a csökkentett zsírtartalmú diétával összehasonlítva.

A klasszikus irányelvek alapján elsősorban azoktól az élelmiszerektől lenne várható védőhatás, amelyek kevés zsírt, azon belül elsősorban telítetlen zsírsavakban gazdag növényi olajokat tartalmaznak. A fenn már hivatkozott PURE tanulmány eredményei alapján azonban lehet, hogy az eddigi ismereteink, az irányelvek revízióra szorulnak. Bár a zsírfogyasztás, elsősorban a telített zsírok fogyasztása kismértékben emeli a vérnyomást, de mind a teljes zsírfogyasztás, mind a telített, mind az egyszeresen, mind a többszörösen telítetlen zsíroknak a nagyobb mértékű bevitel, a kisebb fogyasztással összehasonlítva, a teljes halálozás csökkenésével mutat összefüggést (23%, 14%, 19% és 20% csökkenés). A teljes zsírfogyasztás és az egyes zsírfajták fogyasztása nem járt együtt sem cardiovascularis betegségek, sem a szívinfarktus, sem a cardiovascularis eredetű mortalitás nagyobb kockázatával, a telített zsírok fogyasztása ráadásul csökkentette a szélütés kockázatát (21% csökkenés). A szénhidrátoknak csak a többszörösen telítetlen zsírsavakkal történő helyettesítése (5% energiatartalomra vonatkoztatva) csökkentette a teljes halálozást (11%), a telített zsírsavaknak, az egyszeresen telített zsírsavaknak és a fehérjedús ételeknek nem volt protektív hatása. A szénhidrátok helyett egyik zsírfajtának a fogyasztása sem befolyásolta a súlyos szív- és érrendsze-

ri eseményeknek a gyakoriságát, ugyanakkor a szénhidrátok helyett telített zsírsavakat tartalmazó élelmiszereknek a bevitel a szélütés kockázatát 20%-kal csökkent, más zsírféleségek fogyasztásának nem volt ilyen hatása. A szénhidrátoknak telítetlen zsírsavakkal való helyettesítése a nem cardiovascularis eredetű halálozás kockázatát 16%-kal csökkenti. A telített zsírsavak fogyasztásának a csökkentése és szénhidráttal történő helyettesítése kedvezőtlenül hat a lipidszintekre. A PURE tanulmány adatai nem támasztják alá, hogy a napi energiabevitelen belül a teljes zsírfogyasztás aránya legfeljebb 30%, a telített zsírok fogyasztása 10%-nál kevesebb legyen. A telített zsírsavak helyett telítetlen zsírsavaknak a fogyasztása egyes kockázati mutatókat kedvezően (vérnyomás, LDL-koleszterin), másokat kedvezőtlenül (csökken a HDL-koleszterin-, nő a trigliceridszint) befolyásol. Az összes vizsgált kockázati mutató közül a telített zsíroknak a cardiovascularis betegségek kockázatára gyakorolt hatását legjobban az apoA/apoB arány alapján lehet megközelíteni, más lipidszintek (beleértve az LDL-koleszterint is!) nem voltak alkalmasak a kockázat előrejelzésére. Mindezek figyelembevételével, egyetlen lipidparaméter alapján, beleértve önmagában az LDL-koleszterint is, nem lehet megítélni a táplálkozásnak a cardiovascularis kockázatra gyakorolt nettó hatását.

Omega-3 zsírsavak

Az omega-3 zsírsavak két különböző osztályt alkotnak: 1. a hosszú láncú omega-3 többszörösen telítetlen zsírsavak tengeri halak húzában található; 2. az alfa-linolénsav (ALA) növényi eredetű.

A halakban található omega-3 zsírsav döntően eikozapentaénsav (EPA) és dokozahexaénsav (DHA). Elfogyasztásuk és felszívódásuk után főleg a sejtek foszfolipidjébe épülnek be és nem a trigliceridekbe, ezért csökkentik az igen kis sűrűségű lipoproteinek szintézisét, a szérum trigliceridszintjét. Kisebb mértékben a vérnyomásra, az inzulin-jelátvitelre és a gyulladásos folyamatokra is hatnak. Antiarrhythmias hatásukat is leírták, csökkenthetik a hirtelen halál és a pitvarfibrilláció gyakoriságát. A kohorsz tanulmányok és a megfigyeléses tanulmányok metaanalízisei az EPA/DHA kedvező cardiovascularis hatására utaltak. A véletlenszerű betegbesorolási tanulmányokban az omega-3 zsírsavaknak a cardiovascularis betegségek kockázatára gyakorolt hatását általában koncentrált halolajat tartalmazó étrend-kiegészítővel vizsgálták, és nem az ételekből származó omega-3 zsírsavakkal. A 2018-ban kiadott amerikai ajánlás heti egy-két alkalommal javasolja a tengeri halak fogyasztását, főleg a kevésbé egészséges ételek helyett, mert csökkentheti a szívelégtelenség, a coronariabetegség, az ischaemiás szélütés és a hirtelen halál kockázatát. A javasoltnál nagyobb mennyiségű halnak a fogyasztása nem járt kedvezőbb hatással. Omega-3 zsírsavat legnagyobb mennyiségben a hering, a lazac, a makréla és

a tonhal húsa tartalmaz, de a tonhal, mint nagy testű hal, sok higanyt tartalmazhat. A koncentrált halolajat tartalmazó étrend-kiegészítőknek a cardiovascularis betegségek megelőzésében és kezelésében játszott kedvező hatását eddig nem igazolták az elvégzett vizsgálatok.

A növényi eredetű omega-3 zsírsav az alfa-linolénsav, ami esszenciális zsírsav. Az ALA forrásai a zöld leveles növények (a zsírtartalmuk körülbelül 80%-a ALA), a dió, a repceolaj, a szójaolaj és a lenolaj. Az ALA csak kismértékben alakul át EPA/DHA-vá. Az ALA nagyobb mértékű fogyasztása mintegy 10%-kal csökkenti a cardiovascularis események kockázatát a kisebb bevittel összehasonlítva. A cardiovascularis eseményeken belül az ALA a halálos kimenetelű coronariabetegség rizikóját mérsékeli, a többi eseményét nem befolyásolja. A dózis-hatás összefüggés alapján naponta 1 gramm ALA fogyasztása 10%-kal csökkenti a fatális coronariabetegség kockázatát. Az Alpha-Omega randomizált tanulmányban szívinfarktust átvészelt személyek között a napi 2 gramm ALA mintegy 9%-kal, tendenciaszerűen csökkentette a cardiovascularis kockázatot a napi 400 mg EPA + DHA vagy placebo adásához képest. Eddig nem végeztek primer prevenció tanulmányt az ALA-val.

Tejtermékek

A tejtermékek jelentős mennyiségben tartalmaznak telített zsírokat, valamint nátriumot (közelítőleg 500 mg/l). A klinikai vizsgálatok számos tejterméknek és tejterméket tartalmazó étrendnek a hatását vizsgálták a cardiovascularis kockázati tényezőkre. A hatás eltérő a teljes tejből és a zsírszegény vagy zsírtalan termékekből készült termékek vizsgálata esetén, és az sem mindig, hogy erjesztett tejtermékekről van-e szó, illetve, hogy

például a sajtok esetében mennyi az érlelési idő. A nagyobb mennyiségű tej-, sajt-, joghurtfogyasztás a magas vérnyomás kockázatát jobban csökkenti, mint a kevesebb tejtermék fogyasztása, de a vizsgálatok eredményei itt is inhomogének (6–19% közötti kockázatcsökkenés). Az egészséges étrenden (DASH-diéta) belül a nagyobb mértékű joghurtfogyasztás akár 30%-kal is mérsékelheti a magas vérnyomás kockázatát. Több epidemiológiai tanulmány szerint a tejtermékek, különösen a teljes tejből készültek, növelhetik a cardiovascularis események kockázatát. Megnyugtatók a PURE tanulmány új, a tejtermékek fogyasztásával kapcsolatos eredményei. A tejtermékek mellőzésével összehasonlítva a naponta legalább két adag tejtermék fogyasztása (1 adag = 2,5 dl tej, 125 gramm joghurt, 45 gramm kemény sajt, 60 gramm lágy sajt) 17%-kal csökkenti a teljes halálozást, 14%-kal a nem cardiovascularis mortalitást, 23%-kal a cardiovascularis halálozások számát, 22%-kal a súlyos cardiovascularis események gyakoriságát, 34%-kal a szélütés előfordulását. A tejtermékek általánosságban nem befolyásolták a myocardialis infarctus gyakoriságát. Naponta legalább egy adag tej 10%-kal, legalább egy adag joghurt 14%-kal csökkenti az események együttes előfordulását, a sajtnak nem volt szignifikáns hatása. A vaj fogyasztása sem befolyásolta jelentős mértékben az eseménygyakoriságot.

Cikkünk a következő számban folytatódik, a javasolt irodalmat is ott közöljük.

dr. Vályi Péter

Valyiterápia Egészségügyi Bt., Győr
Érgondnok Szakrendelő, Sopron
Soproni Erzsébet Oktató Kórház
és Rehabilitációs Intézet

Kardiológiai Rehabilitációs Osztályok Ambulanciája
e-mail: tabage@kabelnet.hu

TUDTA ÖN?

A stroke-kockázat becslése pitvarfibrillációban

KÉKES Ede

PEOK KK, I. Belgyógyászati Klinika, Pécs

Az egyik legjelentősebb aritmia a pitvarfibrilláció (PF), amelynek jelenléte a stroke-kockázatot ötszörösré emeli (1). Rendkívül fontos, hogy meghatározzuk PF-ben a stroke megjelenési kockázatának mértékét, hiszen megfelelő kezeléssel képesek vagyunk a kialakulást megakadályozni, azaz segítjük a stroke-preveníciót. Ez annál is inkább fontos, mert a magasvérnyomás-betegség – ismert vizsgálatok alapján – a legnagyobb kockázati tényező az életkor növekedése mellett a stroke megjelenésében. Az európai Rotterdam vizsgálatban (6,9 éves megfigyelés, 6432, 55 év feletti egyénnél) a teljes prevalencia 5,5%, amely 0,7%-kal emelkedik 69 éves korig, majd 80 év felett már 17,8% (2). A PF kialakulásában a hipertonia jelentőségét az ARIC vizsgálat (3) támasztja alá, amelyben egyértelmű, hogy a vérnyomás-emelkedés döntő tényező (1. táblázat).

A PF thromboemboliás következményének felderítése már régóta a kutatás tárgya, és ennek érdekében különböző pontrendszereket fejlesztettek ki. Az első 2001-ben közölték a nem reumás eredetű PF esetére. Ez volt a CHADS₂-score (4) (2. táblázat). A pontrendszer kialakítása az ezt megelőző évek rizikófaktor-tanulmányai alapján történt (5), majd validálták (6).

Ez a pontrendszer igen egyszerű volt, azonban számos gyakori, stroke-ot kiváltó rizikófaktorot nem vett számításba. Következésképpen a CHADS₂-t három további függet-

len rizikófaktorral bővítették: az érrendszeri betegségek (koszorúér-betegség, perifériásartéria-betegség, aorta-atherosclerosis), a 65–74 éves életkor és a női nem. Ezen hiányosságokat nagy létszámú tanulmányokban igazolták (7, 8). Így jutottak arra, hogy új pontrendszert kell létrehozni. Ez lett a CHA₂DS₂-VASc score (9) (3. táblázat).

Az új score általánosan elfogadottá vált a stroke prevenciója vonatkozásában. A 2014. évi AHA/ACC/HRS irányelve (10) ezt a score-t javasolja a stroke-kockázat felmérésére nem valvularis PF-ben. Ajánlásuk szerint az 1 pontszámú betegeknél javasolt az orális antikoaguláns kezelés (OAC), 2 vagy nagyobb pontszámánál kötelezően javasolt. A 2016-os ESC-ajánlás (11) ugyancsak ezt a score-t javasolja becslésre: A 0 score-értékkel a betegek nem igényelnek alvadásgátló kezelést. Férfiakban 1-es score esetén megfontolandónak, 2-es esetén kötelezőnek tartja az antikoagulálást. Nőkben 2-es score esetén – vagyis, ha a nő mivoltuk mellett egy további kockázati tényezővel rendelkeznek – megfontolandónak tartja az alvadásgátlást, míg 3-as score esetén kötelezőnek. Ha a beteg az 1 pontot 2-es típusú diabetes miatt kapta, megfontolandó az OAC-kezelés, mert ez jelentős mértékben fokozza a thromboticus kockázatot, elősegíti a bal pitvari remodellinget és a fokozott alvadékonyságot (12). Az életkor igen fontos tényező és új elemként került be a score-ba 2 ponttal a 75 év feletti egyén. Ez azt is jelenti, hogy egy idős – 75 év feletti – 2 pontú egyénnél ebben az esetben más kockázati tényező nélkül is indokolt az OAC-kezelés nem valvularis PF-ben (13).

Az újabb ABC-stroke-kockázati pontrendszer (stroke risk score) más megközelítéssel mutatja be a stroke kockázatát PF-es betegeknél (14).

Kimutatták, hogy a myocardialis sérülést mutató magas

1. táblázat. A vérnyomás-emelkedés szerepe a PF kialakulásában. ARIC study (3)

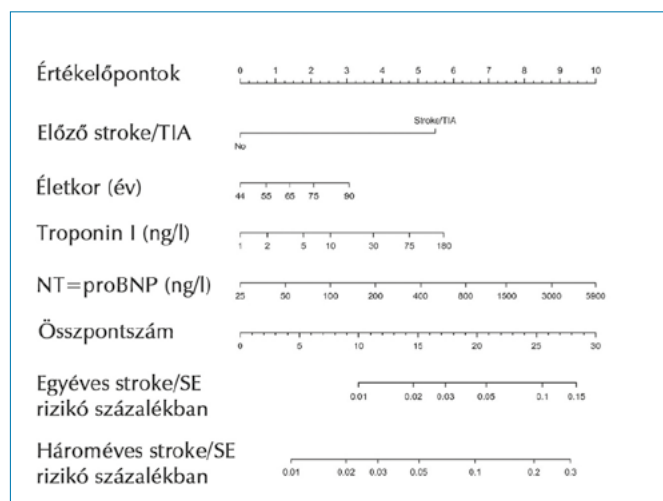
Vérnyomás	Vizsgált lakosság (n)	PF előfordulása (n)	Korrigált PF-előfordulási ráta/1000 lakos
Optimális	5626	381	3,96
Határérték	3317	304	4,72
Emelkedett	5655	835	7,65

2. táblázat. A CHADS₂-score kritériumai és az éves stroke-kockázat

Pontérték	CHADS ₂ -rizikó-kritériumok	Összes pont	Éves stroke-kockázat (%)
1 pont	szívelégtelenség	0	1,9
1 pont	hypertonia	1	2,8
1 pont	életkor 75 év	2	4
1 pont	diabetes mellitus	3	5,9
2 pont	stroke/TIA előzmény	4	8,5
		5	12,5
		6	18,2

3. táblázat. A CHA₂DS₂-VASc-score kritériumai és az éves stroke-kockázat

Pont	CHA ₂ DS ₂ -VASc rizikó-kritériumok	Összes pont	Éves stroke-kockázat (%)
1 pont	szívelégtelenség	0	0
1 pont	hypertonia	1	1,3
2 pont	életkor 75 év	2	2,2
1 pont	diabetes mellitus	3	3,2
2 pont	stroke/TIA előzmény	4	4
1 pont	AMI, PAD, aortaplakk előzmény	5	6,7
1 pont	életkor 65–74 év között	6	9,8
1 pont	női nem	7	9,6
		8	6,7
		9	15,2



1. ábra. Az új stroke-kockázati score pitvarfibrillációban
SE: szisztémás embolisatio

érzékenységű (cTn-hs) troponin és az N-terminális B típusú natriureticus peptid (NT-proBNP), amely jelzi a myocyt-oxidatív stresszt, több prognosztikai információt tartalmaz, mint a legtöbb klinikai jellemző, PF-ben szenvedő betegekben (15, 16). Az előzetes vizsgálatok alapján Hijazi és munkatársai (17) – az ARISTOTLE és STABILITY vizsgálati munkacsoport nevében – 2016-ban elkészítették és bemutatták az új stroke-kockázatfelmérést PF-ben szenvedő betegek részére – a TRIPOD-modell alapján (18) –, amely két fontos biomarkert és klinikai jellemzőket tartalmazott. Együtt a módszer validálását és összehasonlítását is elvégezték a CHA₂DS₂-VASc-score-al. A derivációs modellben 14 701 (átlagéletkor 70 év) egyén vett részt, akiknél a hypertonia előfordulása 87,5%

ABC-Stroke risk calculation:

Előző stroke ☐ Yes ☒ No
Életkor (év) Határok: 44–90 év
Troponin I (ng/l) Határok: 3,3–100 ng/l
NT=proBNP (ng/l) Határok: 25–5900 ng/l

Kalkuláció egy évre százalékban 1,3%

2. ábra. A weben csak be kell ütni az adatokat és a kalkulátor azonnal adja az egyéves kockázatot százalékban

volt. A megfigyelési idő 1,9 évig tartott. A validációs kohorszban 1400 (átlagéletkor 69 év) egyén vett részt. Itt a hypertonia előfordulása 75,4% volt, és a megfigyelési idő átlagosan 3,4 évig tartott (17). A klinikai részben csak az életkor és a stroke-előfordulás szerepelt a biomarkereken kívül.

Az egy- és hároméves kockázat megoldását az 1. ábrán mutatjuk be. A folyamatos változók az 1. és a 99. percentilis között vannak jelen (alsó két sor).

Az érthetőség kedvéért jelezzük, hogy a rizikóskálákon a 0,01 1%-os előfordulást jelent az egy vagy három év vonatkozásában.

A napi gyakorlatban a weben „ABC stroke risk calculator” címmel könnyen elérhető és az egyéves kockázatot azonnal százalékban kapjuk meg (2. ábra).

Az értékelés során a statisztikai elemzések (c-index), valamint a Kaplan–Meier becsült kumulatív esemény megjelenése (2,5 éves) tekintetében egyaránt az ABC-score bizonyult a legjobbnak (17). A mindennapos klinikai gyakorlatban a költség/haszon tényezőt is figyelembe kell venni, így feltehetően egyelőre általánosan a CHA₂DS₂-VASc-score marad előtérben.

IRODALOM

1. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22(8):983-8.
2. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006;8:949-53.
3. Huxley RR, Lopez FL, Folsom AR, et al. Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2011;123(14):1501-8.
4. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285(22):2864-70.
5. Atrial fibrillation investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154(13):1449-57.
6. Stroke Prevention Atrial Fibrillation III Writing Committee. Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Study. The SPAF III Writing Committee for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *JAMA* 1998;279(16):1273-7.
7. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J* 2012;33(12):1500-10.
8. Van Walraven C, Hart RG, Connolly S, et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patient with atrial fibrillation: the atrial fibrillation investigators. *Stroke* 2009;40(4):1410-6.
9. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guide lines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33(21):2719-47.
10. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014;130(23):e199-267.
11. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace* 2016;18(11):1609-78.
12. Plitt A, McGuire DK, Giugliano R. Atrial fibrillation, type 2 diabetes, and non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. A review. *JAMA Cardiol* 2017;2(4):442-8.
13. Kiss I, Benczur B. A pitvarfibrilláció kezelésének mindennapi gyakorlata. *LAM* 2018;28(3):117-29.
14. Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, Granger CB, Wallentin L. Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review. *Eur Heart J* 2013;34:1475-80.
15. Hijazi Z, Siegbahn A, Andersson U, et al. ARISTOTLE investigators. High-sensitivity troponin I for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Circulation* 2014;129:625-34.
16. Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial. (Apixaban for the prevention of stroke in subjects with atrial fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2274-84.
17. Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander JH, et al. On behalf of the ARISTOTLE and STABILITY investigators. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2016;37:1582-90.
18. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KGM. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis (TRIPOD): The TRIPOD Statement. *Ann Intern Med* 2015;162(1):55-63.

KOMMENTÁR

Elhízás és cardiovascularis kockázat. Az ESH és az EASO közös cselekvési programja

Simonyi Gábor

Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Anyagcsere Központ, Budapest

A véleménynyilvánítás az alábbi közlemény alapján készült: Kotsis V, Tsioufis K, Antza C, et al. Obesity and cardiovascular risk: a call for action from the European Society of Hypertension Working Group of Obesity, Diabetes and the High-risk Patient and European Association for the Study of Obesity: part B: obesity-induced cardiovascular disease, early prevention strategies and future research directions. J Hypertens 2018;36:1441-55.

Az Európai Hypertonia Társaság (ESH) elhízással, diabetéssel és a nagy kockázatú betegekkel foglalkozó munkacsoportja, valamint az Európai Obesitász Társaság (EASO) közös publikációban foglalkozott az elhízás által okozott főbb cardiovascularis betegségekkel, illetve ezek megelőzési lehetőségeivel.

Publikációjukban a szerzők taglalják az elhízással összefüggő cardialis betegségeket, amelyek közül elsőként a pitvarfibrillációra (PF) tértek ki. Egy nagy, több mint százezer beteg adatait tartalmazó metaanalízis adatait ismertették, amelyben az elhízás 49%-kal növelte a PF gyakoriságát a nem elhízott népességgel összehasonlítva. A Framingham vizsgálatban pedig a BMI minden egységnyi emelkedése 4-5%-kal növeli a PF gyakoriságát. A szerzők összegezték, hogy a PF kialakulásának kockázata és súlyossága, illetve a rekurrens PF-es epizódok gyakorisága testtömegcsökkentő programmal kontrollálható, ugyanakkor megjegyezték, hogy az esetlegesen fennálló egyéb kockázati tényezők (például dohányzás, OSAS, diabetes, hypertonia, alkoholfogyasztás) kezelését sem szabad elhanyagolni. Legalább 10%-os testtömegcsökkentés csak 3%-ra, míg 3-9%-os fogyásnál 32%-ra, de 3%-nál kisebb testtömegcsökkenés már 48%-ra emeli a paroxysmalis PF perzisztenssé válásának arányát.

Az elhízás és a szívelégtelenség között is szoros összefüggést láttak. A Framingham Heart Studyban igazolták, hogy minden egységnyi BMI-növekedés férfiaknál 5%-kal, nőknél 7%-kal emeli a szívelégtelenség gyakoriságát. Normális BMI-vel rendelkezőkhöz képest az elhízás összességében kétszeresére növeli a szívelégtelenség kialakulásának a kockázatát. Más vizsgálatokban kiemelték, hogy a szívelégtelenség kialakulásában a hasi típusú elhízás játssza a legnagyobb szerepet. Az elhízás, a hypertonia és a 2-es típusú cukorbetegség kialakulásának megelőzése ugyanakkor jelentősen hozzájárul a szívelégtelenségtől mentes túléléshez. Egy másik érdekes adat arra utalt, hogy elhízottként leélt 20 év esetén 66%-os valószínűséggel, míg 25 éves időtartamnál már 93%-os eséllyel alakul ki szívelégtelenség.

Elhízásban fokozódik a vér volumen és a perctérfogat, továbbá emelkedik a preload is. Mindezek következtében jobb- és balkamra-dilatáció alakul ki és károsodik a szív pumpafunkciója is. Az elhízás indukálta hypertonia, a myocardiumfibrosis egyaránt hozzájárulhat a balkamra-hypertrophia kialakulásához. Mindezek mellett az atherogén dyslipidaemia által felgyorsult atherosclerosis, az endotheldiszfunkció elősegíti a coronariabetegség, illetve a szívmizominfarktus megjelenését, amelyek szintén a szívelégtelenség fontos kockázati tényezői. Mindezen evidenciák mellett számos tanulmány jelent meg, amelyben azt találták, hogy a túlsúly és az elhízás mellett megjelenő szívelégtelenség kedvezőbb prognózissal rendelkezik, mint a normális súlyúakban, amely mint obesitasparadoxon vonult be az irodalomba. Számos tényezővel magyarázták ezt a paradoxont. Az egyik magyarázat szerint előrehaladott szívelégtelenségben a katabolikus folyamatok kerülnek előtérbe, és ekkor nagyon is számít a túlsúlyban vagy elhízásban meglévő metabolikus rezerv. Egy másik magyarázat lehet, hogy elhízásban a többletsúly miatt gyakoribb dyspnoe miatt korábbi stádiumban diagnosztizálják a szívelégtelenséget és az „evidence based” kardioprotektív terápia is hamarabb kezdődik, amelyek kedvező hatást gyakorolnak a túlélésre is. Annak ellenére, hogy a fogyás javítja a cardialis funkciót és csökkenti a szívmizom-hypertrophiát, kevés az evidencia arra vonatkozóan, hogy milyen más előnyei lehetnek a testtömegcsökkentésnek a szívelégtelenség kezelésében. Ezzel szemben a bariátriai műtéteket követően egyértelműen javul az ejekciós frakció, miközben a szívelégtelenség miatt történő hospitalizáció is mérséklődik a műtétet követő év alatt.

A szerzők áttekintették az elhízás és a hirtelen halál összefüggését is. A Framingham vizsgálat 26 éves követési adatai arra utaltak, hogy ez idő alatt az elhízott férfiakban 2,6-szeresére, míg nőkben 5,8-szeresére emelkedik a hirtelen halál kockázata a normális súlyúakhoz képest. Több tényezőt tesznek felelőssé, hogy elhízottakban magasabb a hirtelen halál gyakorisága. Elhízásban a fokozott szimpatikus aktivitás, a renin-angiotenzin-aldoszter-

ron rendszer túlműködése, az endothelin, a leptin és más szignálok szerepe is hangsúlyos.

Az elhízás a stroke önálló kockázati tényezője, az összefüggés szoros, mivel minden egységnyi BMI-emelkedés 5%-kal növeli a stroke-kockázatot. A stroke-kockázat ugyanakkor kifejezettebben függ össze az intraabdominális, mint a subcutan zsírszövet mennyiségével. Megfigyelések szerint az elhízás és a stroke kockázata magasabb középkorúakban, mint idősokban. Az elhízás nemcsak a stroke, hanem a lacunaris infarctusok kockázatát is fokozza. Elhízásban a testtömeg mellett számos más kockázati tényező (például hypertonia, PF, diabetes mellitus, OSAS) is befolyásolja a stroke-kockázatot. Stroke vonatkozásában is megfigyeltek egy obesitasparadoxont, mivel a poststroke-mortalitás és a major cardiovascularis események összevont végpontjának (stroke, szívizominfarktus vagy vascularis halál) gyakorisága alacsonyabbnak bizonyult túlsúlyos vagy elhízott túlélőkben. Ennek hátterében részben az állhat, hogy elhízottakban a stroke egy olyan altípusa gyakoribb, ahol a recidíva ritkább, illetve stroke után az elhízottak erőteljesebb cerebroprotektív terápiában részesülnek, mint a normális súlyúak.

A szerzők külön is kitértek a gyermek- és serdülőkorú elhízás és a cardiovascularis kockázati tényezők kapcsolataira. Ez a kérdés nagyon is aktuális, mivel az elmúlt évtizedekben a gyermekkori elhízás gyakorisága megháromszorozódott a legtöbb európai országban. Ezzel együtt járt az elhízáshoz kapcsolódó cardiovascularis kockázati tényezők gyakoriságának robbanásszerű növekedése. Megállapították, hogy az elhízott gyermekek 39%-a legalább egy, 17%-a kettő, míg 3%-a három vagy több cardiovascularis kockázati tényezővel rendelkezik, amelyek közül előkelő helyet vívott ki magának a hypertonia.

A publikációban a továbbiakban részletezik még az elhízás és a krónikus vesebetegség összefüggéseit is. Ezzel kapcsolatban korábban némileg ellentmondásos eredmények születtek, azonban egy friss felmérésben az elhízást az újonnan kialakuló krónikus vesebetegség egyik legerő-

sebb kockázati tényezőjének találták. A Framingham Offspring vizsgálat igazolta, hogy az elhízottak esélye – a normális súlyúakhoz képest – a harmadik stádiumú krónikus vesebetegségre 68%-kal nagyobb.

Mint láthattuk, az elhízás számos cardiovascularis kockázattal jár. A szerzők megvizsgálták a fizikai aktivitás szerepét a szív- és érrendszeri kockázat csökkentésében. Kiemelték, hogy a cardiorespiratoricus fitness jelentősen befolyásolja a cardiovascularis kockázatot, az összhálozást mind egészségesekben, mind elhízottakban. A különböző vizsgálatokban egy kifejezett dózis-hatás összefüggés körvonalazódott, azaz minél jobb volt a cardiorespiratoricus fitness, annál kedvezőbbek voltak az életkilátások. Azonban a kevésbé fitteknél is lehet reményük, mivel minden 1 MET javulással mintegy 10–25%-kal javulnak az életkilátások. Elhízásban a legrosszabb kombináció a gyenge cardiorespiratoricus fitness társulása az egyéb cardiovascularis kockázati tényezőkkel.

Kórházunk anyagcsereközpontjában az egyik részlegen rendszeresen foglalkozunk elhízottak testtömegcsökkentésével. A betegek felvételekor meghatározzuk a vascularis és a metabolikus kockázati tényezőket, amelyek kezelésének elindításával csökkenthetjük elhízott betegeink cardiovascularis kockázatát. A betegek részére teljesítőképeségüknek megfelelő, egyéni mozgásprogramot is javasolunk, amely egyrészt a testtömegcsökkentésben, másrészt az elért testtömeg megtartásában segít, továbbá a referált közleményben leírtak szerint a cardiorespiratoricus fitness növelésével hosszabb távon javíthatjuk betegeink életkilátásait (1, 2).

IRODALOM

1. Kékes E. A cardiovascularis rizikófaktorok és rizikóbecslés. In: Bedros JR (szerk.): Klinikai obezitológia. Budapest: Semmelweis Kiadó; 2017. p. 75-90.
2. Simonyi G, Pados Gy, Bedros JR. Az elhízás mozgásterápiás kezelése. In: Bedros JR (szerk.): Klinikai obezitológia. Budapest: Semmelweis Kiadó; 2017. p. 139-46.

A KLINIKAI MUNKA AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

A legújabb (2018) európai ESH/ESC irányelvekről – III. rész. A nagy cardiovascularis kockázatú betegek gyógyszerelésének szempontjai

FARSANG Csaba

ÖSSZEFOGLALÁS 2018 augusztusában, egy időben jelent meg az Európai Hypertonia Társaság és az Európai Kardiológus Társaság közös irányelve a hypertoniás betegek diagnosztikájáról, kivizsgálásáról, kezeléséről és gondozásáról a *Journal Hypertension*-ben és a *European Heart Journal*-ben. Az irányelvek kiemelt részletességgel foglalkoznak a cardiovascularis kockázat meghatározásával és csökkentésével. A közleményben összefoglalom az erre vonatkozó legfontosabb ismereteket, és kiemelten taglalom a kockázat csökkentésének lehetőségeit.

Kulcsszavak: cardiovascularis kockázat, hypertonia, gyógyszeres kezelés

The new European ESH/ESC guidelines. Part III. Pharmacotherapeutic strategies on treatment of patients with high cardiovascular risk based

Farsang Cs, MD

SUMMARY The new joint hypertension guidelines of the European Society of Hypertension and European Society of Cardiology will simultaneously be published in August, 2018 in the *Journal Hypertension* and *European Heart Journal* on the diagnostics, evaluation, treatment and follow up of hypertensive patients. This guidelines put emphasis on definition, and therapeutic strategies in patients with high cardiovascular risk. In this paper I summarise the cardiovascular risk factors and put emphasis on possibilities of reduction of cardiovascular risk.

Keywords: cardiovascular risk, hypertension, pharmacotherapy

Szent Imre Egyetemi Oktatókórház,
Budapest

Levelezési cím:

Dr. Farsang Csaba,
Szent Imre Egyetemi Oktatókórház;
1115 Budapest, Tétényi u. 12–16.
E-mail: hunghyp@t-online.hu

Hypertonia és Nephrologia
2018;22(6):276-9.

A betegek cardiovascularis kockázatának meghatározása

A számos cardiovascularis kockázatbecslés közül az európai irányelvekben a SCORE rendszer jelentőségét emelik ki. A SCORE szerinti kockázatbecslés a 10 éven belüli első halálos atheroscleroticus esemény (coronariabetegség, stroke, aorta abdominalis aneurysma) százalékos valószínűségét adja meg az életkor, a nem, a dohányzás, az összkoleszterinszint és a szisztolés vérnyomás értékétől függően. A cardiovascularis kockázati tényezők a kis (SCORE: < 1%), közepes (SCORE: 1–5% között), nagy (SCORE: 5–10% között) és az igen nagy (SCORE: > 10%) kockázatú csoportba sorolhatják a > 40 éves egyéneket, betegeket.

A hypertoniás betegekben a cardiovascularis rizikót befolyásoló tényezők:

- demográfiai jellemzők,
- laboratóriumi paraméterek,
- nem,
- életkor,
- dohányzás,
- összkoleszterinszint,
- HDL-koleszterin-szint (újabbban non-HDL-koleszterin-szint),
- húgysavszint,
- praediabetes (magas éhomi vércukor – IFG, vagy csökkent glükóztolerancia – IGT) és diabetes mellitus,
- túlsúly és obesitas,
- korai (férfiakban < 55 év, nőkben < 65 év) cardiovascularis esemény a családi anamnézisben,

- korán jelentkezett hypertonia a családban,
- korai menopauza,
- „tunya” életmód,
- pszichoszociális és szocioökonómiai tényezők,
- szívfrekvencia ($> 80/\text{min}$),
- tünetmentes hypertonia által okozott szervkárosodás (hypertension-mediated organ damage – HMOD),
- érfalmerevség,
- pulzusnyomás (idős, > 65 év egyénekben) > 60 Hgmm,
- carotis–femorális pulzushullám-terjedési sebesség (PWV) > 10 m/s,
- EKG szerinti balkamra-hypertrophia (Sokolow–Lyon-index > 35 mm vagy R-hullám az aVL-elvezetésben ≥ 11 mm; Cornell voltage duration product > 2440 mm*ms, vagy Cornell voltage > 28 mm férfiakban és > 20 mm nőkben),
- echokardiográfiával meghatározott balkamra-hypertrophia (LV mass index: férfiakban > 50 g/m²; nőkben > 47 g/m²),
- microalbuminuria (30–300 mg/24 h) vagy nagyobb albumin : kreatinin arány (30 : 300 mg/g; 3,4–34 mg/mmol) a reggel ürített vizeletben,
- krónikus nephropathia (CKD): közepes súlyosságú: eGFR > 30 –59 ml/min/1,73 m² (BSA) vagy súlyos eGFR < 30 ml/min/1,73 m²,
- boka-kar index: $< 0,9$,
- előrehaladott retinopathia: vérzések, exsudátumok, papillaoedema,
- diagnosztizált cardiovascularis betegség (coronariabetege, myocardialis infarctus, angina, myocardiumrevascularisatio, pitvarfibrilláció, szívelégtelenség, atherosclerosis plakk, perifériás érbetegség),
- cerebrovascularis betegség: ischaemiás stroke, cerebrális haemorrhagia, TIA.

A kockázatot befolyásoló egyéb tényezők:

- obstruktív alvási apnoe (OSAS) szindróma,
- autoimmun betegségek,
- krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD),
- HIV,
- pszichiátriai betegségek.

A fentiek együttes hatását a rizikóállapotra egyszerűsítve mutatja az 1. táblázat.

Az irányelvek szerint a cardiovascularis rizikóbecslés a SCORE-szisztéma alapján javasolt azokra a hypertóniás betegekre, akik nem tartoznak a nagy vagy a nagyon nagy kockázatú csoportba, tehát nincs diagnosztizált cardiovascularis betegségük, krónikus nephropathiájuk és/vagy diabetesük. Megállapítja az új guideline is, hogy a SCORE-szisztéma csak megbecsüli a halálos cardiovascularis események kockázatát, amelyek bekövetkeztét számos tényező teheti bizonytalanná, például a társbetegségek fennállásának ideje, aktuális gyógyszeres kezelés és annak időtartama, a vérnyomás-meghatározás módszere és pontossága (rendelői, ABPM, HBPM), a fizikai aktivitás, a diéta, a pszichoszociális stressz szintje és a genetika. Így a SCORE-rendszer használata hypertóniás betegeknél

letális cardiovascularis kockázat megítélésére az IB szintű ajánlást kapta. Számos országban meghatározták az adott országra módosított SCORE-táblázatot. Eredetileg az országokat két, a kisebb és a nagy kockázatú csoportba sorolták. Magyarország a nagy kockázatú csoportba került.

A kockázati tényezők és társuló betegségek kezelése

Hypertonia

A korábbi európai (2003, 2007, 2013) irányelvekhez hasonlóan, a legújabb guideline szerint is minden hypertóniás betegben csökkenteni kell a vérnyomást. A legújabb ajánlás a célvérnyomást több esetben szigorította, azaz a korábbinál alacsonyabb értéket, illetve most először, célvérnyomás-tartományt javasol, azaz, ha a beteg jól tolerálja, akkor $<130/80$ Hgmm, de nem javasolt $<120/70$ Hgmm-nél alacsonyabb szintre, mert akkor a kezelés előnyénél a nemkívánatos hatások és események kockázata nagyobb lesz. Idős (> 65 év) betegeknél a vérnyomás céltartománya 130 – $139/70$ – 80 Hgmm, de az esendő, gyengébb idős betegeknél a szisztolésvérnyomás-cél továbbra is <150 Hgmm.

A nem farmakológiai kezelés nagyobb hangsúlyt kap, hiszen a magas-normális vérnyomású és kis vagy közepes cardiovascularis kockázatú betegeknél ezzel is elérhető a kívánt eredmény, azaz a vérnyomás normalizálása. A magas-normális vérnyomásúakban, ha nagy a cardiovascularis kockázat, akkor – az előző irányelvektől eltérően, és hasonlóan a 2007-es guideline-hoz – gyógyszeres vérnyomáscsökkentő kezelés is indokolt a vérnyomás normalizálására.

1. fokozatú hypertóniásokban a nem gyógyszeres kezelés mellett indokolt gyógyszerrel is csökkenteni a vérnyomást. Ilyenkor ugyan megkísérélhető monoterápia, de le kell szögezni, hogy a kombinációval – preferálandó a fix kombináció (single pill combination – SPC) –, mert a vérnyomás ezzel gyorsabban normalizálható, a betegek terápiához való adherenciája nagyobb, mint ha több gyógyszert kell szedniük, és a gyógyszer mellékhatások is gyengébbek vagy ritkábbak, mert ilyenkor a kombinációt alkotó szerek kis dózisa alkalmazhatók.

2. vagy 3. fokozatú hypertóniás betegeknél a nem gyógyszeres kezelés mellett azonnal gyógyszer-kombinációt kell adni. Célszerű a kettős (ha lehet, SPC) kombinációval kezdeni (ACE-gátló vagy ARB + kalciumantagonista vagy ACE-gátló, vagy ARB + tiazid vagy tiazidszerű diuretikum). Kontraindikált az ACE-gátló + ARB alkalmazása, mert nincs előnye, de sok súlyos mellékhatás keletkezhet (például vesekárosodás).

Ha a betegek mintegy 30%-ában a kettős kombinációval nem érhető el a vérnyomás célértéke, akkor hármas kombinációt indokolt adni. Az SPC itt is preferálandó. Leggyakrabban ACE-gátló + kalciumantagonista + diuretikum vagy ARB + kalciumantagonista + diuretikum ajánlható.

1. táblázat. A cardiovascularis kockázat és a vérnyomás szintje közötti kapcsolat bemutatása

Rizikófaktorok	Egyéb rizikófaktorok (RF), tünetmentes szervi károsodás vagy betegség	Vérnyomásfokozat (Hgmm)			
		Emelkedett-normális 130–139/85–89	1. fokozat 140–159/90–99	2. fokozat 160–179/100–109	3. fokozat > 180/> #110
1. stádium Szövődménymentes	Nincs másik rizikófaktor		Kis kockázat	Közepes kockázat	Nagy kockázat
	1-2 rizikófaktor	Kis kockázat	Közepes kockázat	Közepes-nagy kockázat	Nagy kockázat
	≥ 3 rizikófaktor	Kis-közepes kockázat	Közepes-nagy kockázat	Nagy kockázat	Nagy kockázat
2. stádium Tünetmentes betegség	HMOD, CKD III. stádium, DM	Közepes-nagy kockázat	Nagy kockázat	Nagy kockázat	Nagy vagy nagyon nagy kockázat
3. stádium Betegség, tünetek jelentkeznek	Tünetes cardiovascularis CK IV. stádium, régi DM	Nagyon nagy kockázat	Nagyon nagy kockázat	Nagyon nagy kockázat	Nagyon nagy kockázat

A betegek 10-15%-ában (ezek tartoznak a terápiarezisztens hypertonia kategóriájába) a hármas kombináció is elégtelen, ezért negyedik szert (spironolaktont vagy doxazosint, vagy β -blokkolót, sőt ritkán ötödik vagy hatodik típusú vérnyomáscsökkentőt is alkalmaznunk kell. Ilyenkor szóba jön az urapidil (kombinált, α 1-adrenoceptor-blokkoló és centrális 5-HT_{1A}-receptor-agonista), az amilorid, az erős vasodilatator hatású minoxidil, de a dihidralazin is.

Diabetes mellitus társulásakor a szisztolés vérnyomás célértéke 120–130 Hgmm, időskorúakban 130–140 Hgmm, a diasztolés érték < 80 Hgmm. A szisztolés vérnyomás nem csökkentendő 120 Hgmm-nél, a diasztolés 70 Hgmm-nél kisebb értékre, mert ennek nincs előnye, de fokozódhatnak a nemkívánatos események és szervkárosodások (például coronariaesemények). Diabetesben a magas vérnyomás kezelésére preferálandó olyan kombináció alkalmazása, amelynek komponensei nem károsítják a szénhidrát-anyagcserét: ACE-gátló vagy ARB kiegészítve kalciumantagonistával. Ez a kombináció (lehetőleg SPC) javasolt elsőként. A diabetes terápiájában az utóbbi években jelentőssé váltak a nátrium-glükóz kotranszporter-2 (SGLT2) szelektív gátlószerei (empagliflozin, canagliflozin), amelyek a vesében gátolják a glükóz abszorpcióját, s ezáltal fokozzák a glucosuriát és a diuresist. Az utóbbi előnyös hatások mellett és következtében a vérnyomás is, és a testsúly is csökkenhet. Ezek a hatások a cardiovascularis kockázatot és a krónikus vesebetegség (CKD) progresszióját is csökkentik.

Megjegyzem, hogy a hazai irányelvekben (MHT, 2015) a kedvező metabolikus hatásai miatt diabeteses hypertoniásokban az imidazolin I-1-receptor-agonista rilmenidin vagy moxonidin is ajánlott, de alkalmazhatóak a szénhidrát-anyagcserét nem károsító vasodilatator hatású β -blokkolók, a carvedilol, a nebivolol, valamint a β -1-szelektív bisoprolol és a hosszú hatású metoprolol, de szükség esetén a fenti szerek kiegészíthetők az α -1-adrenoceptor-blokkoló doxazosinnal és a retard prazosinnal is, különösen idősebb férfiakban a benignus prostata-hyperplasia (BPH) esetén. A diuretikumok közül a hydrochlorothiaziddal szemben az indapamid a preferálandó szer.

A diabetes mellitus esetén gyakran alakul ki terápiarezisztens hypertonia, ilyenkor harmadik-negyedik szerként a spironolakton adása javasolt, amelynek vérnyomáscsökkentő hatása felülmúlhatja a doxazosinét.

Krónikus (diabeteses és nem diabeteses) vesebetegség esetén hypertoniásokban a szisztolés vérnyomás célértéke 130–139 Hgmm, 130 Hgmm-hez közeli vérnyomásszint. Új megállapítás, hogy a szisztolés vérnyomás csökkentése 120 Hgmm-nél alacsonyabb értékre fokozhatja a mortalitás kockázatát. Az antihipertenzív szerek közül csak a RAS-gátlók (ACE-gátlók vagy ARB-k) képesek jelentősen csökkenteni a vesekárosodás progresszióját, és ezek csökkentik legnagyobb mértékben az albuminuriát.

Coronariabetegség esetén a magas vérnyomásúakban a szisztolés vérnyomás céltartománya 120–130 Hgmm, idős (> 65 év) betegekben 130–140 Hgmm, de nem javasolt a szisztolés vérnyomást 120 Hgmm-nél, a diasztolés vérnyomást 70 Hgmm-nél alacsonyabb szintre csökkenteni. Az alkalmazandó gyógyszerek között a β 1-receptor-szelektív blokkolók is ajánlottak a RAS-gátlók és a kalciumantagonisták mellett. Angina pectoris esetén különösen javasolt a β -blokkoló + kalciumantagonista kombináció. A thrombocytagátlók (aszpirin, clopidogrel) preventív hatásuk miatt javasoltak.

Szívelégtelenség és balkamra-hypertrophia kialakulásakor a hypertoniásokban a szisztolés vérnyomás céltartománya 120–130 Hgmm, de a vérnyomást nem ajánlott 120/70 Hgmm-nél kisebb szintre csökkenteni. Az alkalmazandó szerek között a RAS-gátlók (ACE-gátlók vagy ARB-k) mellett a β -adrenoceptor-blokkolók (carvedilol, bisoprolol, hosszú hatású metoprolol és nebivolol) is szerepet kapnak nemcsak a hypertonia, hanem a szívelégtelenség kezelésében is. A vérnyomás csökkentésére is, és a szívelégtelenség tüneteinek csökkentésére is alkalmazandók a diuretikumok és a spironolakton. Ha a megfelelő vérnyomáskontroll a fentiekkel nem érhető el, akkor dihidropiridin típusú kalciumantagonisták is alkalmazhatók.

A krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD) is szenvedő hypertoniás beteg kezelésére vonatkozó állásfoglalás

először jelent meg az irányelvekben. Ez a betegség önmagában is és különösen hypertóniával történő társulásakor nagy cardiovascularis kockázatot jelent. A hypertonia kezelésére az életmód változtatása (kiemelendő a dohányzás abbahagyása) mellett ajánlottak az ARB-k vagy az ACE-gátlók (az ACE-gátlók okozta köhögés mint mellékhatás nem gyakoribb a COPD-s betegekben, mint a többi hypertóniásban), különösen kombinációban a kalciumantagonistával. (Ha van, akkor SPC formában.) Csak ha a vérnyomás nem éri el a célértéket ($< 140/90$ Hgmm), akkor a fenti kombinációk kiegészíthetők thiazid vagy thiazidszerű diuretikummal, illetve β -1-receptorra szelektív blokkolókkal (például nebivolol, bisoprolol). Az utóbbiakról bebizonyosodott, hogy COPD esetén is csökkentik a hypertóniás betegek cardiovascularis mortalitását.

Megjegyzem, hogy az MHT-irányelvekben kiemeltük a nebivolol jelentőségét, mert placebohoz hasonlítva nem befolyásolta a légzésfunkciós paramétereket.

Cerebrovascularis betegségek

Haemorrhagiás stroke esetén a gyors, $140/90$ -es szintnél alacsonyabb értékre történt vérnyomáscsökkentés biztonságos volt, kisebb volt a haematoma expansiója, de nem csökkent a mortalitás és a rokkantság. Ha a szisztolés vérnyomás > 220 Hgmm, akkor a vérnyomás 180 Hgmm-nél alacsonyabb értékre történő csökkentése előnyös lehet a beteg funkcionális állapotának javítására.

Akut ischaemiás stroke esetén az első 24 órában javasolt a vérnyomás lassú csökkentése 15%-kal. Thrombolysis előtt az arra alkalmas betegekben a vérnyomáscél $< 180/105$ Hgmm. Ha a stroke után három nappal a vérnyomás még mindig magas, akkor a vérnyomáscsökkentő gyógyszeres kezeléssel indokolt azt $< 140/90$ Hgmm-re csökkenteni.

TIA után a vérnyomás gyors normalizálása (szisztolés vérnyomáscél: 120 – 130 Hgmm között) indokolt a stroke prevenciójára. A vérnyomás csökkentésére kalciumantagonisták, RAS-gátlók és diuretikumok javasoltak, a β -blokkolók stroke-preventív hatása ezekénél gyengébb.

Dyslipidaemia

Az antihipertenzív terápia mellett a sztatinkezelés is különösen indokolt, ha a hypertonia metabolikus szindrómával vagy 2-es típusú diabetes mellitussal szövődik, amikor a betegeknek gyakran van atherogen dyslipidaemiájuk (magas triglicerid- és LDL-koleszterin-szint + alacsony HDL-koleszterin-szint).

Kimutatott cardiovascularis betegség (nagy cardiovascularis kockázatú betegek) esetén az LDL-koleszterin-célérték $< 1,8$ mM/l, vagy a kezdeti érték csökkentése 50%-kal.

A sztatin kedvező hatása igazolt a stroke-on átesett betegekben is (LDL-koleszterin-célérték $< 2,6$ mM/L), és akkor is, ha a betegek anamnézisében nincs megelőző cardiovascularis esemény, tehát a közepes vagy a nagy cardiovascularis kockázatú betegekben is.

Megjegyzem, hogy a betegek terápiahűségének javítása érdekében a kombinált hatásmechanizmusú SPC alkalmazása különösen javasolt, hiszen már rendelkezésünkre állnak különböző hatáserősségben ilyen kettős fix kombinációk: amlodipin + atorvasztatin, és hármas fix kombinációk: amlodipin + ACE-gátló + rozuvasztatin, amlodipin + ACE-gátló + atorvasztatin).

Következtetések

A hypertonia fokozati beosztása nem változott.

A vérnyomás célértékre (céltartományba) történő csökkentése feltétlen szükséges.

A cardiovascularis kockázat becslésére hypertóniás betegekben is javasolt a SCORE-rendszer alkalmazása akkor, ha eleve nem tartoznak a nagy vagy a nagyon nagy cardiovascularis kockázatú csoportba (kimutatott cardiovascularis betegség, CKD, diabetes mellitus).

A vérnyomás csökkentése, célértékének elérése mellett sztatinkezelés indokolt.

Kiemelten kell ellenőrizni a betegek terápiahűségét (adherencia, perzisztencia).

Szekunder prevencióra thrombocytagátló kezelés (aszpirin, clopidogrel) indokolt.

FELHASZNÁLT IRODALOM

1. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension.
2. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH).
3. Williams B. (ESC Chair person) and Mancia, G. (ESH Chair person). J Hypertension August 2018; és Eur Heart J August 2018.

Hypertonia és pitvarfibrilláció – II. rész

A pitvarfibrilláció szűrési módszereinek alapelvei és értéke

KÉKES Ede

ÖSSZEFOGLALÁS A pitvarfibrilláció korai felismerése, különösen a rövid ideig tartó „megszaladások” észlelése, nagyon fontos, elsősorban az idősebb (65 év feletti) egyéneknél, kiemelten azoknál, akik szívbetegségben, hypertóniában vagy diabetesben szenvednek. A pitvarfibrilláció korai felismerésére két módszer ismert: Az egyik (rendszeres szűrés): a 65 év feletti egyéneknél megszabott időszakokban 12 elvezetéses EKG-vizsgálatot készítünk. A másik (opportunist szűrés) esetben minden 65 év feletti beteg, amikor – bármely panasszal – megjelenik a rendelőben, megtapintják a pulzusát és ha aritmiát észleltek, akkor EKG-vizsgálat történik. Mindkettő bizonyítottan hasznosabb a rutinellátási módszernél, amikor a beteg jelentkezik a panaszával.

Kulcsszavak: pitvarfibrilláció, rendszeres és opportunist szűrés

Hypertension and atrial fibrillation. Part 2. Basic methods of screening atrial fibrillation

Kékes E, MD, PhD

SUMMARY Early detection of PF, especially short-term “paroxysmal arrhythmia”, is very important primarily in older individuals (over 65 ys), especially those with heart disease, hypertension or diabetes. Two methods are known for the early detection of PF: In one (regular screening) making 12-lead ECG examination for individuals over the age of 65 at fix times. The other (opportunistic screening) means that every person over the age of 65, whenever he or she perceives any complains, the physician will experience the pulse of the patient and in case of arrhythmia the EKG is made.

Keywords: atrial fibrillation, regular and opportunistic screening

Pécsi Tudományegyetem,
Klinikai Központ,
I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs

Levelezési cím:

Kékes Ede
E-mail: kekesede@gmail.com

Hypertonia és Nephrologia
2018;22(6):280-1.

A pitvarfibrilláció (PF) szűrésének alapelveit a 2016. évi ESC/AHRA irányelvben szabályozták (1). A PF korai felismerése azért fontos, hogy már az epizodikus megjelenő kis, rövid ideig tartó „megszaladásokat” is észlelni tudjuk, különösen az idősebb egyéneknél, kiemelten azoknál, akik szívbetegségben, hypertóniában vagy diabetesben szenvednek. Ezt rendszeresen végre kell hajtani 65 év feletti egyéneknél (IB osztályú ajánlás).

Ezek a pitvarfibrillációs epizódok gyakran csak igen rövid ideig tartanak, teljesen tünetmentesek lehetnek, és egyébként gyakran csak akkor észlelik, ha más betegség (például hypertonia, diabetes, szívelégtelenség) vagy azok komplikációja miatt (stroke), vagy műtét előtt kivizsgálás során EKG készül (2), illetve észlelik az aritmiát. Ez persze akár gyakori vagy halmozott pitvari ES is lehet (3).

A szűrés módszertani szempontból többféle megoldással valósítható meg. A véletlenszerű és a tünettel járó eseteken kívül a PF felderítése rendszeres vagy úgynevezett opportunist szűrési módszerrel oldható meg. Erre a legjobb betekintést a 2016. évi Cochrane adatbázisból kaphatunk, amelyben a 2010–2015 közötti megbízható vizsgálatokat összesítették (4). Összesen 21 760 közleményt elemeztek, amelyek

közül végül 181-et tartottak minden szempontból megfelelőnek. Kétféle szűrési módszert hasonlítottak össze a háziorvosi rendelőben végzett PF-re vonatkozó direkt vizsgálattal: Az egyikben (rendszeres szűrés) a 65 év feletti egyéneknél megszabott időszakokban EKG-vizsgálat (12 elvezetéses) történt, amely előírászerűen ment végbe. A másik (opportunist szűrés) azt jelentette, hogy minden 65 év feletti beteg, amikor – bármely panasszal – megjelent a rendelőben megtapintották a pulzusát, és ha aritmiát észleltek, akkor EKG-vizsgálat történt. Az összesített adatokat az 1. táblázatban mutatjuk be.

Az adatok első rátekintésre is jelzik, hogy ezen két egyszerű szűrési módszer lényegesen több első PF-es esetet (epizódot) derített fel, mint a rutinvizsgálat. A pontos elemzést a 2. táblázatban mutatjuk be.

Ennek alapján mondhatjuk, hogy az egészségügyi rendszer keretében végzett rendszeres vagy opportunist típusú szűrési módszer szignifikánsan megnöveli a PF korai észlelését a 65 év feletti vagy akár a 75–80 év feletti populációban, szemben a hagyományos rendelői rutinvizsgálattal (5). A másik, 2018. évi nagy elemzés (6) gyakorlatilag hasonló eredményt adott, de ki kell emelnünk ebből a SAFE (Atrial

1. táblázat. A felderített pitvarfibrillációs esetek/megjelent egyének száma a nem és kor függvényében

Vizsgálati módszer	Nem		Korcsoport		Összes
	Férfi	Nő	65–74 év	75+	
Szisztémás szűrés	44/1958	30/2604	30/2562	44/2000	74/4562
Opportunista szűrés	38/1941	37/2634	31/2628	44/1947	75/4575
Rutinvizsgálat	16/1880	31/2633	18/2472	29/2041	47/4513

2. táblázat. Az eljárások összehasonlító elemzése. Cochrane adatbázis, 2016 (4)

Szűrési forma	Időtartam	Komplikáció, kockázat R-R	Komplikáció, kockázat O-R	OR (CI)	Létszám	Életkor
Rendszeres szűrés és rutinvizsgálat	12 hó	10/1000	16/1000	1,57 (1,08–2,26)	9078	65+ év
Opportunista szűrés és rutinvizsgálat	12 hó	10/1000	18/1000	1,59 (1,10–2,29)	9088	65+ év
Rendszeres és opportunist szűrés	12 hó	16/1000	16/1000	0,999	9137	65+ év

3. táblázat. Az EKG-értékelés pontossága. Szenszitivitás és specificitás az értékelő, illetve az EKG-mérés típusa függvényében (SAFE study) (7)

Értékelő és EKG-módszer	Szenszitivitás (95%-os CI)	Specificitás (95%-os CI)
Szoftver, 12 elvezetés	83,3 (78,3–88,2)	99,1 (98,7–99,5)
Háziorvos		
12 elvezetés	79,8 (70,5–87,2)	91,6 (90,1–93,1)
II. elvezetés	82,5 (74,8–88,7)	88,5 (86,9–90,2)
Mellkasi elvezetés	84,8 (78,7–91,0)	86,4 (84,6–88,3)
Nővér		
12 elvezetés	77,1 (67,4–85,0)	85,1 (83,0–86,9)
II. elvezetés	72,0 (63,9–80,1)	83,4 (81,4–85,4)
Mellkasi elvezetés	68,7 (60,1–76,4)	82,8 (80,7–84,8)
Háziorvos és szoftver, 12 elvezetés	91,9 (86,6–97,3)	91,1 (89,6–92,6)

Fibrillation in the Elderly) vizsgálatot (7), amelyben mindhárom típusú szűrés összehasonlítását elvégezték. 25 háziorvosi praxisban 14 802 betegnél végeztek kétfajta (szisztematikus és opportunist) szűrést, a másik 25-ben nem alkalmaztak szűrést. A mérések során minden pozitív esetben a betegek részletes tájékoztatást kaptak a PF-ről, annak veszélyeiről, kezelési módjáról. Az EKG-vizsgálatok értékelését orvos vagy nővér végezte, illetve az EKG-hoz applikált szoftver. Háromféleképpen készült EKG: 12 elvezetéses, csak a II. elvezetés, csak egy mellkasi elvezetés, ahol a P-hullámokat jól lehetett látni. Ezen mérések értékelésének pontosságát mutatja a 3. táblázat.

A szisztémás szűrési módszerrel 42%-kal, az opportunist módszerrel 39%-kal több új PF-esetet derítettek fel, mint a szűrést nem végző praxisokban. Bármely szűrés szemben a hagyományos gyakorlattal 40%-kal volt hasznosabb (7). A fő problémát a szerzők abban látják, hogy még mindig a legjobb, megbízható értékelést az automata applikációs módszer adja, a kezelőorvosé alacsonyabb, és még kisebb a felismerési pontosság a nővérek, asszisztensek szintjén. Az valójában mindegy, hogy egy elvezetést vagy 12 elvezetést végeznek. Megszívlelendő az a tanácsuk, hogy amikor a PF diagnózisát az ellátás valamely szintjén felállították, akkor mindenképpen

specialistának (kardiológus) is helyes az EKG-t megmutatni. Ez azt is jelenti, hogy folyamatosan kell az „EKG-tudást” fejleszteni az egészségügyi ellátás minden szintjén.

Külön kell megemlíteni, hogy a pitvari flutter (PFI) ugyanolyan, bár kisebb mértékű thromboemboliás veszélyt jelent, mint a pitvarfibrilláció, azaz ezt is figyelni kell az értékelésnél, másrészt elég gyakori a PF és a PFI váltakozása egy adott betegen (3). Egy 13 vizsgálatot magába foglaló metaanalízis szerint az előfordulási arány 1–7,3% között mozog, az esélyhányados 3,0 (1,8–8 CI) (8). Fontos az is, hogy sinuscsomó-betegségnél – amely igen gyakori időskorban – és a tachybrady szindróma egyik alkotó eleme a PF (9). A PF szűrési lehetőségeiről hazánkban Szőke és munkatársai (10), valamint Kiss és Benczúr (11) foglalkoztak.

A beteg aktív közreműködésével végzett szűrési eljárások, eszközök és telemedicinális módszerek bemutatása a közlemény 3. részében kerül bemutatásra.

IRODALOM

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J 2016;37:2893–962.
- Savelieva I, Camm AC. Clinical relevance of silent atrial fibrillation: prevalence, prognosis, quality of life and management. Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology 2000;4:369–82.
- Kékes E. EKG enciklopédia a gyakorló orvos számára. Budapest: Vox Medica; 2012. 88–96. oldal
- Moran PS, Telford C, Ryan M, Smith SM. Systematic screening for the detection of atrial fibrillation. Cochrane Database Syst Rev 2016;(6):CD009586. DOI: 10.1002/14651858.CD009586.pub3.
- Fitzmaurice DA, Hobbs FD, Jowett S, et al. Screening versus routine practice in detection of atrial fibrillation in patients aged 65 or over: cluster randomised controlled trial. BMJ 2007;335(7616):383.
- Jonas DE, Kahwati LC, Yun JDY, et al. Screening for atrial fibrillation with electrocardiography evidence report and systematic review for the US preventive services task force. JAMA 2018;320(5):485–98.
- Mant J, Fitzmaurice DA, Hobbs FD, et al. Accuracy of diagnosing atrial fibrillation on electrocardiogram by primary care practitioners and interpretative diagnostic software: analysis of data from Screening for Atrial Fibrillation in the Elderly (SAFE) trial. BMJ 2007;335(7616):380.
- Ghali WA, I. Wasil BI, Rollin Brant. Atrial flutter and the risk of thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. The American Journal of Medicine 2005;118:101–7.
- Semelka M, Gera BJ, Usman S. Sick sinus syndrome: A review. Am Fam Physician 2013;87(10):691–6.
- Szőke VB, Baracsi-Botos V, Jármai Z. Mi történt a közelmúltban a pitvarfibrilláció területén? Metabolizmus 2018;16(2):1–13.
- Kiss I, Benczúr B. A pitvarfibrilláció kezelésének mindennapi gyakorlata. LAM 2018;28(3):117–29.

REFERÁTUMOK

Negyednyi adag négyszeres kombinációja a magas vérnyomás kezdeti kezelésében: egy placebokontrollált, kereszttezett, véletlenszerű betegbesorolások tanulmány és az irodalmi adatok szemlészésének az eredményei

[Quarter-dose quadruple combination therapy for initial treatment of hypertension: placebo-controlled, crossover, randomised trial and systematic review. Chow CK, Thakkar J, Bennett A, Hillis G, Burke M, Usherwood T, et al. *Lancet* 2017;389(10073):1035-42. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30260-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30260-X)]

Általában a magas vérnyomásban szenvedő személy kezelését egy gyógyszerrel kezdik el, azonban a célvérnyomást ritkán sikerül elérni, mert a monoterápia a vérnyomást átlagosan körülbelül 9/5 Hgmm-rel csökkenti. Egyre nagyobb szükség van olyan vérnyomáscsökkentő kezelési stratégiára, aminek a hatékonysága és a tűrhetősége is jobb. A közleményben arra kerestek választ, vajon az igen kis adagú kombinációs kezelés képes-e megfelelni ezeknek az elvárásoknak. A véletlenszerű betegbesorolások, placebokontrollált, kettős vak, kereszttezett elrendezésű tanulmányban négykomponensű vérnyomáscsökkentő gyógyszert alkalmaztak, amely az egyes összetevők átlagos adagjának az egynegyedét tartalmazta (irbesartan 37,5 mg, amlodipin 1,25 mg, hydrochlorothiazid 6,25 mg, atenolol 12,5 mg). A bevont személyek korábban nem kaptak vérnyomáscsökkentő gyógyszert, a vizsgálatban részt vett páciensek általában a háziorvosi praxisokból, Sydney nyugati részéből kerültek a tanulmányba. A vizsgálati személyeket számítógép sorolta be véletlenszerűen, ami alapján vagy a négykomponensű gyógyszert, vagy placebót kaptak négy hétig, ezt kéthetes kimosási periódus követte, majd újabb négy hétig a páciensek a másik kezelést kapták. Az elsődleges kimeneteli mutató a 24 órás ambuláns monitorozás során mért vérnyomásnak a placebohatással korrigált csökkenése volt a négyhetes kezelést követően. A vizsgálati eredményeket intention to treat módszer alapján elemezték. A közleményben azokat a klinikai tanulmányokat is áttekintették, amelyekben a standard vérnyomáscsökkentő gyógyszeradagok negyednyi adagjának a hatásosságát és biztonságosságát hasonlították össze placeboval. A tanulmány egy év után fejeződött be, a közleményben a végső elemzés adatairól számolnak be. 2014. november–2015. december között 55 személyt emeltek ki a véletlenszerű tanulmányba történő bevonás szándékával, akik közül 21 páciens került randomizálásra. A részt vevő személyek átlagéletkora 58 év (SD 11) volt, a rendelőben mért alap-vérnyomásérték 154 (14)/90 (11) Hgmm, a 24 órás szisztolés és diasztolés vérnyomás kezdeti értéke 140 (9)/87 (8) Hgmm volt. Egy személy a bevonást követően visszavonta a beleegyezését, két páciens adminisztratív okokból került ki a vizsgálatból. A négy összetevőjű gyógyszer mellett a placebohatással korrigált 24 órás szisztolés vérnyomás 19 Hgmm-rel (95%-os CI 14–23) volt kevesebb, a rendelői vérnyomás, 22/13 Hgmm-rel ($p < 0,0001$) mérséklődött. A négykomponensű gyógyszer mellett a 18 részt vevő személyből mind a 18-nak (100%) a rendelői

vérnyomása 140/90 Hgmm-nél alacsonyabbra csökkent, a placebo mellett 18-ból csak 6 egyén (33%) vérnyomása érte el ezt az értéket ($p=0,0013$). Nem észleltek súlyos nemkívánatos eseményt. A vizsgálati személyek szerint könnyű volt lenyelni a négykomponensű gyógyszert. Az irodalmi adatok szemlészése során 36 olyan tanulmányt (4721 résztvevővel) találtak, amelyben az egy gyógyszer negyednyi adagját és hat olyan vizsgálatot (321 résztvevővel), amelyekben két gyógyszer negyednyi adagját hasonlították össze a placeboval. A placebohatással korrigált vérnyomáscsökkentő hatás 5/2 Hgmm, illetve 7/5 Hgmm volt (mindkét összehasonlításban $p < 0,0001$). Egyik kezelési stratégia esetén sem volt kedvezőtlen esemény. A kisszámú személyen végzett tanulmány eredményei összhangban vannak a korábbi véletlenszerű betegbesorolások vizsgálatok eredményeivel, és arra utalnak, hogy az egyes gyógyszercsoportokba tartozó szerek negyednyi adagjának kombinálása kedvező hatású lehet, és klinikailag is jelentős mértékben csökkentheti a vérnyomást. További vizsgálatok során kell megerősíteni a négy összetevőjű, negyednyi adagokat kombináló gyógyszer hatékonyságát a konvencionális kezeléssel összehasonlítva, a hosszú távú tűrhetőséget is elemezni kell.

A magas vérnyomás gyakorisága és kezelése sportolóknál

[Prevalence and management of systemic hypertension in athletes. Caselli S, Sequi AV, Lemme E, Quattrini F, Milan A, D'Ascenzi F, et al. *Amer J Cardiol* 2017; előzetes elektronikus közlés, Available online 1 March 2017; <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.02.011>]

A tanulmány célja a magas vérnyomás előfordulási gyakoriságának, a meghatározó tényezőinek és a kezelésének a vizsgálata volt egy nagyszámú versenysportolóból álló kohorszban. 2040, egymást követő sportolónál (életkor 25 ± 6 év, 64% férfi) végeztek klinikai vizsgálatokat, beleértve a laboratóriumi vizsgálatokat is, EKG-t, terheléses vizsgálatot, echokardiográfiát, szemészeti vizsgálatot. 65 sportolónál (3%) állapítottak meg magas vérnyomást (57 férfi; 87%), ami öt esetben szekundernek bizonyult (három esetben pajzsmirigybetege, egy arteria renalis stenosis, egy gyógyszer okozta hypertonia). A hypertoniás sportolóknál a balkamra-hypertrophia kifejezettebb volt, gyakoribb volt a koncentrikus mintázat, mint a normális vérnyomású sportolóknál. A fizikai teljesítőképességük is kismértékben csökkent volt, a cardiovascularis kockázatuk is nagyobb volt, mint a normális vérnyomású sportolóké. A többváltozós logisztikai regressziós elemzés azt mutatta, hogy a családi anamnézisben szereplő hypertonia (esélyhányados [odds ratio – OR] OR: 2,05; 95%-os CI: 1,21–3,49; $p = 0,008$) és a testtömegindex (OR: 1,32; 95%-os CI: 1,23–1,40; $p < 0,001$) voltak a legjelentősebb prognosztikai tényezők a magas vérnyomásnak. A kezelés 57 sportoló esetében eredményes életmód-változtatást jelentett, három magasvérnyomás-betegségben szenvedő sportoló-

nál volt szükség kiegészítő gyógyszeres kezelésre. Másodlagos hypertonia esetén az alapbetegséget kezelték. Átlagosan 18 ± 6 hónapos követési időszak után valamennyi hypertoniás sportolónál sikerült elérni és fenntartani az optimális vérnyomásértéket, anélkül, hogy korlátozni kellett volna a sporttevékenységet. Következésképpen, a magas vérnyomás előfordulása sportolóknál kicsi (3%), és általában a családi kórelőzménnyel és a túlsúllyal van összefüggésben. A magas vérnyomásban szenvedő sportolók túlnyomó többségében az életmód-változtatás elegendő az optimális vérnyomásérték eléréséhez.

A gyógyszeres kezeléssel elért vérnyomás és a cardiovascularis kimenetel nagy kockázatú betegekben: az ONTARGET és a TRANSCEND tanulmányok eredményei

[Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. Böhm M, Schumacher H, Koon KT, Lonn EM, Mahfoud F, Mann JFE, et al. Lancet 2017;389(10085):226-37.;

DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30754-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30754-7)

Az utóbbi években befejezett tanulmányok eredményei kétségbe vonták a jelenleg elfogadott célvérnyomás-értékek helytállóságát. A szerzők feltételezték, hogy az alacsonyabb vérnyomás különböző értékei egyes betegek számára előnyösek, mások számára inkább károsak lehetnek. Az ONTARGET és a TRANSCEND klinikai tanulmányokban a ramipril, a telmisartan és a két szer kombinációjának a hatását vizsgálták 55 éves vagy idősebb nagy kockázatú, cardiovascularis anamnézisű betegekben, akiknek a 70%-a magas vérnyomásban szenvedett. A betegkövetési idő medián értéke 56 hónap volt. A véletlenszerű betegbeválasztás folyamatát és az intervenciókat korábban részletesen publikálták. A közleményben az ONTARGET és a TRANSCEND tanulmányok eredményeit részletesebben elemzik. Vizsgálták, hogy milyen összefüggés áll fenn a kezelés mellett elért átlagos vérnyomás, a betegbesorolás előtti alapvérnyomás, a vérnyomás időbeli változása (az esemény bekövetkezése előtti utolsó vérnyomásérték), illetve a cardiovascularis halálózásból, a szívinfarktusból, a szélütésből és a szívelégtelenségből álló kombinált végpont, a kombinált végpont egyes összetevői, valamint a teljes halálózás között. Az eredményeket Cox-féle regressziós elemzéssel, ANOVA analízissel, χ^2 -módszerrel dolgozták fel. Az ONTARGET tanulmányba 2001. december 1.–2008. július 31., a TRANSCEND vizsgálatba 2001. november 1.–2004. május 30. között vonták be a részt vevő személyeket. 40 ország 733 vizsgálati központjából 30 937 pácienszt vontak be, akiket medián értékben akár 56 hónapig is követtek. Az ONTARGET vizsgálatban a 25 127 angiotenzinkonvertálóenzim-gátlót (ACEI) toleráló személy a bevezetési szakasz után véletlenszerűen per os naponta 10 mg ramiprilt ($n = 8407$) vagy naponta 80 mg telmisartant ($n = 8386$), vagy a két gyógyszer kombinációját

($n = 8334$) szedte. A TRANSCEND klinikai vizsgálatban az ACEI-t nem toleráló páciensek vagy naponta 80 mg telmisartant, vagy placebót szedtek. A 140 Hgmm-es vagy magasabb alapvérnyomás valamennyi kimeneteli mutató nagyobb gyakoriságával járt együtt, mint a 120–140 Hgmm-es kezdeti vérnyomás. Ezzel szemben, ha a kiindulási diasztolés vérnyomás < 70 Hgmm volt, az a kimeneteli mutatók nagyobb kockázatával társult, mint amikor a diasztolés vérnyomás 70 Hgmm vagy magasabb volt. Abban a 4052 páciensben, akiknek a szisztolés vérnyomása a kezelés mellett < 120 Hgmm lett, nagyobb volt az együttes cardiovascularis végpontnak – illesztett kockázati arány (hazard ratio [HR] 1,14, 95%-os CI: 1,03–1,26), a cardiovascularis halálózásnak (1,29; 1,12–1,49) és az összhálózásnak (1,28; 1,15–1,42) – a kockázata, mint amikor a kezelés mellett szisztolés vérnyomás 120–140 Hgmm volt (HR=1, valamennyi mutatóra vonatkoztatva, $n = 16\,099$). A szívinfarktus, a szélütés és a szívelégtelenség miatti kórházi kezelés kockázatát nem befolyásolta a kezelés mellett szisztolés vérnyomásnak a pontos értéke, ha az 140 Hgmm-nél kevesebb volt. A kezelés mellett szisztolés vérnyomás átlagos értéke pontosabban jelezte előre a kimenetelt, mint a kezdeti vérnyomás vagy az esemény előtti utolsó mért vérnyomás, és az események kockázata körülbelül 130 Hgmm-es szisztolés vérnyomásnál volt a legkisebb, 110–120 Hgmm-es elért szisztolés vérnyomás esetén már nőtt a kombinált végpont, a cardiovascularis halálózás és a teljes halálózás kockázata, a szélütés rizikójának a kivételével. A vérnyomáscsökkentő kezelés mellett < 70 Hgmm-es diasztolés vérnyomás ($n = 5352$) nagyobb kockázattal járt együtt az összetett elsődleges végpont (HR 1,31; 95%-os CI 1,20–1,42), a szívinfarktus (1,55; 1,33–1,80), a szívelégtelenség miatti kórházi kezelés (1,59; 1,36–1,86) és a teljes halálózás (1,16; 1,06–1,28) esetében, mint amikor a kezelés mellett diasztolés vérnyomás 70–80 Hgmm volt ($n=14\,305$). A kezelés előtt és a kezelés során a körülbelül 75 Hgmm-es diasztolés vérnyomás esetén volt a legkisebb az események kockázata. Következésképpen, ha a vérnyomáscsökkentő kezeléssel elért átlagos szisztolés vérnyomás < 120 Hgmm volt, az a cardiovascularis események nagyobb kockázatával járt együtt, kivéve a szívinfarktus és a szélütés rizikóját. Hasonló következtetés volt levonható 70 Hgmm-nél alacsonyabb elért diasztolés vérnyomás esetén is, ami azonban a szívinfarktus és a szívelégtelenség miatti kórházi kezelés kockázatát is növelte. A kezelés mellett igen alacsony vérnyomás számos cardiovascularis esemény kockázatát fokozta. Az adatok arra utalnak, hogy a legalacsonyabb vérnyomástartomány elérésére való törekvés nem lehet optimális cél a nagy kockázatú betegek esetében, ugyanakkor bizonyos esetekben nem lehet kizárni, hogy a beteg általános állapota miatt volt alacsony az elért vérnyomás (fordított ok-okozati összefüggés).

dr. Vályi Péter

TÁRSASÁGI HÍREK

A Magyar Gyermeknefrológiai Egyesület 2018. évi kongresszusa

A Magyar Gyermeknefrológiai Egyesület (MGYNE) 2018. október 12–13. között Pécsen rendezte meg 2018. évi kongresszusát a patinás Hotel Palatinusban.



Decsi Tamás, a Pécsi Tudományegyetem, Gyermekklinika igazgatója és Szabó Attila, az MGYNE titkára nyitották meg a rendezvényt

Az egyesület, az elmúlt évekhez hasonlóan, több társszakma képviselőit is felkérte a tudományos és továbbképző programon való részvételre. Idén a gyermeksebészet és a gyermekradiológia felkért előadói tisztelték meg jelenlétükkel a rendezvényt. A kongresszust Decsi Tamás egyetemi tanár, a Pécsi Tudományegyetem, Gyermekklinika igazgatója és Szabó Attila egyetemi tanár, az MGYNE titkára nyitották meg. A 72 regisztrált résztvevő a radiológiai szekcióban a cisztás vesebetegségek ultrahang-diagnosztikája, a kontrasztanyag vizsgálatok szövődmenyei, a vesebetegségek MRI-diagnosztikája és személyre szabott radiológiai diagnosztika témaköré-

ben hallhatott előadásokat. A gyermeksebészeti szekcióban a Pécsi Tudományegyetem, Gyermekklinika Manuális Tanszékének és a Semmelweis Tudományegyetem I. Gyermekklinika Sebészeti osztályának a munkatársai a gyermekurologiai ellátás legfontosabb újdonságairól, a funkcionális és neurogén hólyagműködési zavarokról, a hólyagaugmentáció metabolikus szövődmenyeiről és a subvesicalis obstrukció urodinamikai követéséről számoltak be. A harmadik, nefrológiai továbbképző szekcióban a gyermekkori hipertonia epidemiológiája, az obesitas és a magas vérnyomás összefüggései, a sószenzitiv hypertoniák és az uraemiához társuló akcelerált arteriosclerosis voltak a kiemelt témák. A felkért továbbképző előadásokat követően két szekcióban húsz bejelentett előadás hangzott el. Az előadásokat az MGYNE rendezvényein megszokott módon élénk vita és megbeszélés követte, ami igazán élvezetessé tette a programot.

A társasági programok sorát a Littke-pincészetbe, a Pécs alatt található pincerendszerbe szervezett látogatás nyitotta, amelyen a „korai” érkezők vettek részt október 11-én este. A kongresszus első napja gálavacsorával ért véget a Hotel Palatinus Bartók Termében. A napot lezáró zenés, táncos multság, a kitartó vendégeknek köszönhetően, egyben megnyitotta a rendezvény második napját is.

A Magyar Gyermeknefrológiai Egyesület vezetősége a kongresszus idejére hívta össze az éves közgyűlést. A vezetőségi beszámoló meghallgatása és elfogadása után tisztújító szavazásokra került sor. Tulassay Tivadar egyetemi tanár, az MTA rendes tagja leköszönt az egyesület elnöki tisztjéről. A közgyűlés egyhangúlag döntött arról, hogy Tulassay professzor urat a Magyar Gyermeknefrológiai Egyesület örökös tiszteletbeli elnökének megválasztja és ezt az alapító okiratban rögzíti. Ezt követően a tagság titkos szavazás során a következő öt évre az egyesület elnökének Reusz György egyetemi tanárt választotta meg. A megválasztott elnök az ezt követő öt évre Szabó Attila egyetemi tanár, az egyesület titkára Szabó Tamás egyetemi docens.

Az MGYNE a következő kongresszusát 2019-ben Szegeden tartja.

Sándor György

TÁRSASÁGI HÍREK

Beszámoló a Magyar Nephrologiai Társaság 2018. évi nagygyűléséről

Idén 35. alkalommal tartottuk meg társaságunk nagygyűlését Remport Ádám és Reusz György társelnökségével. A kongresszusnak a Hotel Eger és Park adott otthont. A szervezőbizottság Remport Ádám koncepciója alapján változatos és színvonalas szakmai és társasági programot állított össze.

A nagygyűlésen 350-en regisztráltak, 210 orvos és 130 szakdolgozó. A résztvevők 64 orvosi és 31 szakdolgozó előadást hallgathattak meg, valamint 14 poszter került kiállításra.

A kongresszus megnyitóünnepsége egyben a magyar nefrológia éves seregszemléje is. Lehetőséget ad egymás munkásságának jobb megismerésére, valamint az egyes munkacsoportok által elért eredmények bemutatására.

A hazai nefrológia és transzplantáció területén végzett kimagasló klinikai, oktató- és tudományos tevékenységének elismeréseként a Korányi Sándor-díjat Járjay Jenő vehette át. Előadása a vesepótló kezelések és a veseátültetés hazai történetét tekintette át, bemutatva azt a küzdelmes munkát, amelynek eredményeképpen a hazai szervátültetés nemzetközi színvonalra emelkedhetett.

A Magyar Nephrologia Történetéért díjat idén Sonkodi Sándor kapta, akinek elvülhetetlen érdemei vannak abban, hogy a nemzetközi szakirodalom újra felfedezte Korányi munkásságát és értékelni tudja Korányi tudományos és emberi nagyságát.

Az ERA-EDTA National Grant-et Bárczi Adrienn kapta. Az Év Legkiemelkedőbb Nefrológiai Tudományos Közleménye díjat alap kutatás szekcióban Pap Domonkos kapta, míg klinikai kutatás témakörben Nemcsik János érdemelte ki. Tudományos Közleményért elismerő oklevélben részesült Csiky Botond és Sági Balázs. A kutatásfejlesztési pályázatok nyertesei Csiky Botond és File Ibolya. Az Év Legkiemelkedőbb Nefrológiai Továbbképző Közleménye díjat Szegedi János és posztumusz Kiss István kapták. Az év legkiemelkedőbb nefrológiai történeti közleményét Nagy Judit írta. A Vas István ifjúsági díjat Várady Tímea kapta.

A Magyar Vesealapítvány nefrológiáért életműdíjat – ki-

magasló tudományos és szakmai tevékenységért – idén Iványi Béla vehette át. Iványi professzor a graftbiopsziák korszerű patológiai feldolgozásával és az eredmények széles körű megismertetésével szerzett elvülhetetlen érdemeket.

A díjazott közlemények:

Domonkos Pap, Erna Sziksz, Zoltán Kiss, Réka Rokony, Apor Veres-Székely, Rita Lippai, István Márton Takács, Éva Kis, Andrea Fekete, György Reusz, Attila J. Szabó, Ádám Vannay: Microarray analysis reveals increased expression of matrix metalloproteases and cytokines of interleukin-20 subfamily in the kidneys of neonaterat sunderwent unilateral ureteral obstruction: A potential role of IL-24 in the regulation of inflammation and tissue remodeling. *Kidney Blood Press Res* 2017;42(1):16-32. IF: 3,104

János Nemcsik, Orsolya Cseppekál, Josef Egresits, Jan Kielstein, Philipp Kumpers, Alexander Lukasz, Ádám Tabák, Adrienn Marton, Zsófia K. Németh, Zoltán Járjay, Gabriella Godina, László Sallai, Katalin Farkas, István Kiss, András Tislér: The role of laser Doppler flowmetry tests, serum angiopoietin-2, asymmetric and symmetric dimethyl arginine topredic-tout come in chronic kidney disease. *Journal of Hypertension* 2017;35(5):1109-18. IF: 4,085

Botond Csiky, Balázs Sági, Attila Peti, Orsolya Lakatos, Viktória Prémusz, Endre Sulyok: The impact of osteocalcin, osteoprotegerin and osteopontin on arterial stiffness in chronic renal failure patients on hemodialysis. *Kidney Blood Press Res* 2017;42(6):1312-21. IF: 3,104

2018-ban a nefrológia szakterületének két kimagasló egyénisége, Kiss István és Kakuk György professzor urak szinte egy-



Radó János és Sonkodi Sándor, A Magyar Nephrologia Történetéért díj nyertese



Reusz György és Bárczi Adrienn, az ERA-EDTA National Grant díjazottja



Marc E. deBrode, az antwerpeni egyetem professzora

szerre hagytak itt minket. A megnyitón munkásságuk méltatása mellett egyperces néma főhajrással búcsúztunk el tőlük.

A díjátadást követően kezdődött a szakmai program. A teljességre ezen ismertetés során nem törekedhetünk. Szemelvényekkel próbáljuk bemutatni a program színességét, változatosságát és azt a gondolati vezérfonalat, amely végigvezetett a veseelégtelenséghez vezető patológiai folyamatokon, a vesepótló kezeléseken és azok szövődményein, a veseátültetés perspektíváin, az új terápiás lehetőségeken.

A délelőtti során a cardiorenalis szindróma kihívásairól hallottunk izgalmas előadásokat, láthattuk az ezzel kapcsolatban felmerülő kihívásokat, lehetséges megoldásokat. A terápiarezisztens szívelégtelenségben az ultrafiltrációs kezelések jótékony hatásairól, előnyeiről hallottunk, valamint a transthoracalis Doppler-echokardiográfia fontosságát is kiemelték a magas rizikófaktorú vesebetegek kiszűrésében.

Az első nap szakmai programja a veseátültetés aktuális kérdéseivel zárult. A terápiahűtlenség meg nem oldott problémái, az ellenanyag-közvetített kilökődés és a vesegraft-elégtelenség még napjainkban is komoly kihívás elé állítja a szakmát.

A napot a „Nem adom fel” együttes zárta. Színvonalas zenéjükkel, elgondolkodtató dalszövegeikkel, őszinte lelkesedésükkel emlékezetes élményt nyújtottak.

A nagygyűlés második napja az évről évre egyre népszerűbb klinikopatológiai szekcióval kezdődött. Az elméleti összefoglalókon túl számos hazai centrum tapasztalatait hallgathattuk meg esetbemutatásaikon keresztül.

A délelőtti a kalcium-foszfát anyagcsere aktuális kérdéseivel folytatódott. A szekunder hyperparathyreosis patogenezisében, a PTH-n és D-vitaminon kívül, kiemelt szerepet játszik az FGF23. A bonyolult mechanizmusok (kalciumérzékelő receptorok hyperparathyreosis, emelkedett FGF23) és a rendelkezésre álló terápiák (diéta, foszfátkötők, kalcimimetikumok, FGF23-ellenes antitestek) közötti finomhangolást mutatták be az egyes előadók.

A konferencia interdiszciplináris jellegét a veseátültetéssel kapcsolatos előadások is kihangsúlyozták. A veseátültetéssel kapcsolatos donációs és transzplantációs programokból származó tapasztalatokat Mihály Sándor, a Szervtranszplantációs Koordinációs Iroda igazgatója ismertette. Máthé professzor a szervprezerváció mai állapotáról, korszerű technikáiról adott átfogó képet. Megismerhettük európai és magyar transzplantációs és szervdonációs programok tanulságait.

Hangsúlyos színfoltja volt a kongresszusnak Marc E.



Balról jobbra: Kárpáti István, Járay Jenő, Reusz György, Iványi Béla, Rosivall László, Wittmann István

deBrode professzor előadása, aki a környezetünkben található peszticideknek nemcsak a humán veseműködésre, hanem a teljes ökoszisztémára kifejtett negatív hatásait ismertette rendkívül meggyőzően.

Október 26-án a szakmai programot követően kezdődött a társaság tisztújító közgyűlése. Az elnöki és főtítkári beszámolókból, a pénztárosi és a felügyelőbizottsági jelentésből kirajzolódott a vezetőség elmúlt négyévi munkája, az elért eredmények és az előttünk álló nehézségek.

A vezetőség ezt követően visszaadta megbízatását, és a tagság megválasztotta az új vezetőséget és két állandó bizottság tagjait, majd az új vezetőség megválasztotta Reusz Györgyöt és Rosivall Lászlót a társaság elnökének, illetve jövőbeli elnökének (két-két éves megbízatások), valamint Kárpáti Istvánt a társaság főtítkárának. Az új vezetőség az első ülésén (2018. december 13.) fogja megválasztani a társaság további tisztségviselőit és az egyes szakmai bizottságok vezetőit.

A szombati nap, az elmúlt évekhez hasonlóan, az experimentális nefrológiai munkák bemutatásával kezdődött. Az idei évben is nagyszámú érdeklődő előtt számoltak be értékes, nemzetközi színvonalú kutatási eredményeikről a fiatal és tehetséges kutatók.

Az orvosi szekciókkal párhuzamosan zajlott a szakdolgozók tudományos programja. Számos értékes előadást hallottunk a dializált betegek ellátásával kapcsolatban. Nagy öröm, hogy a krónikus betegek edukálása és pszichológiai vezetése is külön hangsúlyt kapott.

Egy konferencia nem csak a tudományos előadások laza halmaza. Rempert Ádám vízióját, az egymáshoz kapcsolódó szimpóziumokból organikusan felépülő tudományos programot kiváló gyakorlati érzékkel valósította meg. Jó házigazdaként pedig – a kongresszusszervező csapattal karöltve – igen jó hangulatú társasági programokat szervezett, amelyekkel zárhattuk a munkás napokat.

Itt szeretnénk emlékeztetni a tagságot, hogy jövőre, a június 13–16. között megrendezendő budapesti ERA-EDTA kongresszushoz kapcsolódóan a MANET egy közös, nemzetközi tudományos nappal szerepel majd a programban. További részletek (absztraktleadási határidő, regisztráció) a honlapunkon is megtekinthetők lesznek.

Az előzetes program itt található meg: http://www.era-edta2019.org/congress_timetable.pdf

Akkreditált továbbképzés

Tisztelt Olvasó!

A teszt megoldásával 8 akkreditációs pontot lehet szerezni. A válaszok beküldése elektronikus formában (e-mail: hypnet19@gmail.com) történhet, a regisztrációhoz szükséges adatok megadásával (név, munkahely, orvosi pecsétszám).

A megküldött e-mailben, a regisztrációs adatokat követően, a 18HNAT jelzést, a kérdésszámot és a helyes megoldás betűjelét kell feltüntetni.

Elfogadási időszak: 2019. január 1.–március 31.

Farkas Katalin, Szőke Vince Bertalan, Járai Zoltán: *Thrombocytaaggregáció-gátló kezelés perifériás érbetegségben – Paradigmaváltás a gyakorlatban?*

1. A REACH Regiszter hároméves kontrollvizsgálatakor melyik betegcsoportban volt a legmagasabb az érereditű halálozás?
 - a) Coronariabetegek körében.
 - b) Agyérbetegek körében.
 - c) Perifériás verőérbetegek körében.
2. Mennyivel csökken a vascularis események esélye perifériás verőérbetegekben a thrombocytaaggregáció-gátló kezelés hatására?
 - a) 10%-kal.
 - b) 23%-kal.
 - c) 35%-kal.
3. Mennyi volt az elsődleges végpont tekintetében a relatív rizikó csökkenése perifériás verőérbetegekben a CAPRIE vizsgálatban clopidogrelkezelés esetén az aszpirinkezeléshez képest?
 - a) 8,7%.
 - b) 22%.
 - c) 23,8%.

Sági Balázs, Késői István, Vas Tibor, Csiky Botond, Kovács Tibor, Nagy Judit: *Az artériás érfalmerevség szerepe az IgA-nephropathia progressiójában*

4. Milyen eredetű vesebetegség az IgA-nephropathia?
 - a) Immunpatogenezisű.
 - b) Öröklődő.
 - c) Veleszületett.
5. Milyen tényezők ronthatják az IgA-nephropathia prognózisát?
 - a) Hypertonia.
 - b) Diabetes.
 - c) Obesitas.
 - d) Dyslipidaemia.
 - e) Mindegyik válasz helyes.
6. Rosszabb prognózist jelent-e a fokozottabb érfalmerevség IgA-nephropathia esetén?
 - a) Igen.
 - b) Nem.
 - c) Nem ismert.

Kiss Zoltán, Alföldi Sándor: *A cannabinoidok lehetséges szerepe az obstruktív alvási apnoe kezelésében*

7. A dronabinol hatásmechanizmusa:
 - a) Szelektív cannabinoid-1-agonista.
 - b) Szelektív cannabinoid-1-antagonista.
 - c) 3-as típusú antiarrhythmias szer.
8. A dronabinol a PACE vizsgálatban az obstruktív alvási apnoe súlyosságát dóziszfüggően:
 - a) Fokozta.
 - b) Csökkentette.
 - c) Nem befolyásolta.
9. Az American Academy of Sleep Medicine szerint a PACE vizsgálat alapján a dronabinol:
 - a) Az alvási apnoe adjuváns gyógyszer.
 - b) Ellenjavallt alvási apnoében.
 - c) Szerepének megítéléséhez további vizsgálatok szükségesek.