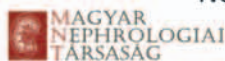




A Magyar
Hypertonia
Társaság

és a

Magyar
Nephrologiai
Társaság
lapja



HYPERTONIA — ÉS — NEPHROLOGIA



Az orvos-beteg együttműködés növelésének
különböző módszerei és hatása a célvérnyomásra
a Magyar Hypertonia Regiszter adatai alapján

Az IL-10 citokinszalád szerepe a vesefibrosisban

A terápiarezisztens hypertonia prevalenciája

Szérumhúgysavszint hypertóniában.
Hazai tapasztalatok a Magyar Hypertonia
Regiszter 2011., 2013. és 2015. évi adatai alapján
– III. rész. A húgysavszint összefüggése a klinikai
és laboratóriumi jellemzőkkel

Hypertonia és terhesség

Az olmesartan: egy angiotenzinkonvertálóenzim-gátló
hatással rendelkező angiotenzin-II-receptor-blokkoló

Vesebeteg-diéta és a beteg-együttműködés kérdése

Ambuláns vérnyomás-monitorozás

Igaz-e a „bölcsek prófécija”, hogy a szisztolés
vérnyomás célértéke hamarosan
130 Hgmm-nél kevesebb lesz?

Kiadja:

LITERATURA  MEDICA
ANNO 1990



HYPERTONIA — ÉS — NEPHROLOGIA

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

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

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



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

Minden jog fenntartva.
A folyóiratban megjelent valamennyi
írással 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
Korrekció: Kulcsár Gabriella

Címlapkép: Sándor Zsolt

Hirdetésfelvétel: Benczúr Dávid
(benczur.david@lam.hu)

A kiadó a folyóiratban megjelent hirdetések
tartalmáért nem vállal felelősséget.

Terjeszti a Magyar Posta Zrt.
Postacím: 1900 Budapest

Nyomdai munkák: magyar
Pauker Nyomdaipari Kft. nyomda- és papíripari szövettség

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:

JÁRAI ZOLTÁN (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, Kárpáti István, Kiss István,
Koller Ákos, Kovács Tibor, Kökény Gábor, Kulcsár Imre,
Ladányi Erzsébet, Lelbach Ádám, Mátyus János, Páll Dénes,
Rempert Ádám, Rosivall László, Szabó András, Szegedi János,
Székács Béla, Tamás Ferenc, Tislér András, Tóty Kálmán,
Tulassay Tivadar, Várbiro Szabolcs, Wittmann István

A NEMZETKÖZI SZERKESZTŐBIZOTTSÁG TAGJAI:

Bojan Jelakovic, Stevo Julius, Markus Ketteler,
Stephane Laurent, Gerard London, Giuseppe Mancina,
Molnár Miklós Zsolt, Luis Martins, Franz Messerli, Mucsi István,
Krzysztof Narkiewicz, Pacher Pál, Andrzej Wiegek

ALAPÍTÓ FŐSZERKESZTŐK:

FARSANG CSABA

NAGY JUDIT

EMERITUS FŐSZERKESZTŐ:

RADÓ JÁNOS

Tartalomjegyzék/Contents

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK/REVIEW ARTICLES

Az orvos-beteg együttműködés növelésének különböző módszerei és hatása a célvérnyomásra a Magyar Hypertonia Regiszter adatai alapján	157
---	-----

Hungarian Hypertension Registry. Different methods and effects of increasing physician-patient cooperation on target blood pressure
Szegedi János, Kékes Ede, [†]Kiss István

Az IL-10 citokincsalád szerepe a vesefibrosisban	167
---	-----

Role of IL-10 family of cytokines in kidney fibrosis
Pap Domonkos, Veres-Székely Apor, Szabeni Beáta, Sziksz Erna, Kiss Zoltán, Takács István Márton, Reusz György, Szabó J. Attila, Vannay Ádám

A terápiarezisztens hypertonia prevalenciája	171
---	-----

The prevalence of therapy resistant hypertension
Fejes Imola, Ábrahám György, Légrády Péter

EREDETI KÖZLEMÉNY/ORIGINAL ARTICLE

Szérumhúgysavszint hypertóniában. Hazai tapasztalatok a Magyar Hypertonia Regiszter 2011., 2013. és 2015. évi adatai alapján – III. rész. A húgysavszint összefüggése a klinikai és laboratóriumi jellemzőkkel	175
---	-----

Serum uric acid level in hypertension. Domestic experience based on the data of the Hungarian Hypertension Registry 2011., 2013. and 2015. Part III. Relation of uric acid to clinical and laboratory characteristics
Kékes Ede, Paksy András, Alföldi Sándor

HÁZIORVOSI KÉPZÉS, TOVÁBBKÉPZÉS

Hypertonia és terhesség	183
--------------------------------	-----

Járai Zoltán, Várbíró Szabolcs

Az olmesartan: egy angiotenzinkonvertálóenzim-gátló hatással rendelkező angiotenzin-II-receptor-blokkoló	189
---	-----

Rajnoha Ágnes

Vesebeteg-diéta és a beteg-együttműködés kérdése	192
---	-----

Ladányi Erzsébet

KÉPES DIAGNOSZTIKA

Ambuláns vérnyomás-monitorozás	196
---------------------------------------	-----

Kékes Ede, Alföldi Sándor

VITAFÓRUM

Igaz-e a „bölcsek proféciája”, hogy a szisztolés vérnyomás célértéke hamarosan 130 Hgmm-nél kevesebb lesz?	203
---	-----

Kékes Ede, Vályi Péter

REFERÁTUMOK	181, 187, 191, 195, 201
AKKREDITÁLT TOVÁBBKÉPZÉS	208

Kedves Olvasóink!

Lapunk aktuális számában egy igen fontos összefoglaló, elemző közleménnyel indítunk, amely a Hypertonia Regiszter, illetve az Éljen 140/90 Hgmm alatt! projekt három periódusának adatai alapján mutatja be az orvos-beteg együttműködés növelésének különböző módszereit (folyamatos nevelés, oktatás, otthoni vérnyomásmérés, okostelefon-applikáció alkalmazása a gondozási folyamatban), illetve azok kedvező hatását a célvérnyomás-elérés arányának növelésére. *Fejes, Ábrahám és Légrádi* szellemes gondolatmenet alapján jelzi számunkra, hogy a rezisztens hypertonia definíciója a mai napig nincs megfelelően tisztázva. Ebből is adódik, hogy a prevalenciára vonatkozó adatok igen eltérőek, de krónikus veseelégtelenségben és a vesetranszplantáltaknál a legmagasabb. *Pap* és munkatársai a krónikus veseelégtelenség patomechanizmusának egyik elméleti részét boncolgatják és összegzik az Il-10 citokinsalád tagjainak szerepét a vesefibrosis kialakulásában. *Kékes, Paksy és Alföldi* a Magyar Hypertonia Regiszter adatbázisa alapján trendanalízissel és lineáris regresszióval vizsgálták a szérumhúgysavszint nagyságának összefüggését a vérnyomással, a célvérnyomás-elérés mértékével és a hypertonia társbetegségeinek megjelenési arányával. Elemzésük alátámasztja azon nemzetközi állásfoglalást, amely szerint a hyperurikaemia egy független cardiovascularis, metabolikus és renalis kockázati tényező. *Járai és Várbíró* közleményükben a 2018. évi európai és hazai irányelvek alapján áttekintik a terhességi hypertonia formáit, diagnózisát és a terápiás lehetőségeket. Ebben a számunkban egy újabb vitafórumot indítunk, mert a világ különböző tájain élő „öt bölcös” (Egan, Mancina és szerzőtársaik) a terápiás irányelvekben kialakult igen eltérő célértékeket kommentálva felvetik, hogy a jövőben 130 Hgmm szisztolés érték alá kerül-e a célérték? Az öt bölcös végül arra következtetett, hogy a magas vérnyomás kezelésének a célértéke újonnan felfedezett hypertonia esetén az orvosi rendelőben továbbra is (az előírásoknak megfelelő technikával mért) < 140 Hgmm-es szisztolés vérnyomás legyen. A beteg együttműködése esetén, figyelembe véve a vérnyomás-variabilitást is, az esetek jelentős részében ez tartósan 130 Hgmm-nél alacsonyabb, gyakran 120–129 Hgmm-es szisztolés vérnyomást fog jelenteni. Az orvosi rendelőben a hagyományos módszerrel mért < 130 Hgmm-es szisztolés célérték általánossá tétele, különösen tartós kezelés esetén, gyakran vezetne 120 Hgmm-nél, de akár 110 Hgmm-nél is alacsonyabb szisztolés vérnyomáshoz. Erről szól *Kékes és Vályi* kommentárja, amelyhez várjuk olvasóink hozzászólásait. A *Háziorvosi képzés, továbbképzés* rovatunkban *Rajnoha* jelzi, hogy az olmesartannal végzett (ARB) hosszan tartó kezelésnél jelentkező kedvező klinikai hatás feltehetően egy speciális ACE-2 által előidézett angiotenzin-II-szint-csökkenés következménye lehet. *Ladányi* igen fontos kérdést tárgyal, amikor bemutatja a krónikus veseelégtelenség negyedik-ötödik stádiumában szenvedő betegek optimális diétás étrendjének alappilléreit, hiszen ezek betartása lehetővé teszi a szövődmények elkerülését, az alultápláltságot és késlelteti a krónikus dialízis megkezdését. *Képes diagnosztika* rovatunkban a 24 órás vérnyomás-monitorozás alapelveit, indikációját, jellemzőit és a különböző vérnyomásprofilokat mutatjuk be. Most sem nélkülözzük *Vályi* kitűnő referátumait.

Alföldi Sándor
főszerkesztő

Kékes Ede
felelős szerkesztő

ÖSSZEFOGLALÓ, ELEMZŐ KÖZLEMÉNY

Az orvos-beteg együttműködés növelésének különböző módszerei és hatása a célvérnyomásra a Magyar Hypertonia Regiszter adatai alapján

SZEDEDI János¹, KÉKES Ede², †KISS István³

ÖSSZEFOGLALÁS A hypertóniás betegek életkilátásait, a szövődmények kialakulását, mortalitását alapvetően befolyásolja a kezelés, a gondozás hatékonysága, a célvérnyomás elérése és megtartása, az orvos-beteg együttműködés hatékonysága. A Magyar Hypertonia Regiszter adatbázisa alapján három példával mutatjuk be az orvos-beteg együttműködés különböző megoldásainak hatását a vérnyomás célértékének növelésére. 2005–2007 között egy komplex, sokoldalú – a betegek gyógyszer-adherenciáját növelő – módszert alkalmaztunk kezelt hypertóniás betegekben (17 114 férfi és 21 772 nő), amelyben a felvilágosítás, oktatás, az otthoni vérnyomásmérésre tanítás, folyamatos, rendszeres orvos-beteg kommunikáció (SMS, zöldvonal, website) szerepelt. A célvérnyomás elérése szignifikánsan növekedett, 38,8%-ról 43,9%-ra, nőknél a növekedés mértéke nagyobb volt. Az idős populációban (70 év felett) is szignifikáns volt a növekedés. 2011 első negyedévében 28 018 kezelt hypertóniás beteg esetében egy széles körű oktatási, betegsegítő kampányt indítottunk meghirdetve a „Mindenholt jó, de a legjobb otthon!” alprogramot, az otthoni vérnyomásmérés népszerűsítésének és a terápiát támogató alkalmazásának ösztönzésére. A betegek 81,3%-a a teljes megfigyelés alatt kitöltötte a naplókat, a naplók teljes mértékű kitöltése 91,3%-os volt. A harmadik hónap végén a HBPM-re előírt 135/85 Hgmm-es vérnyomáscélérték a kiindulási 21,2%-ról 48,8%-ra emelkedett. A növekedés szignifikáns volt ($P < 0,001$). 2015–2016-ban beavatkozással nem járó, egyéves, multicentrikus, prospektív, megfigyeléses vizsgálatot indítottunk, amelyben a Magyar Hypertonia Regiszterben szereplő 7735, 18–64 év közötti életkorú, kezelt beteg vett részt. A nem aktív csoportban (3313 fő) a kezelt hypertóniás betegek az eddigi hagyományos gondozási program szerint kerültek ellátásra, míg az aktív csoport tagjai (4422 fő) intenzív, telemedicinális eszközökkel (okostelefon-applikáció) és egyéb lehetőségekkel segített gondozási programban vettek részt. Az ellenőrzés a kiindulás után harmadik, hatodik, kilencedik és 12. hónap végén történt. Az aktív csoportban a vérnyomásnaplózás okostelefonnal és minden hónapban, a nem aktív csoportban papíralapú naplózás történt háromhavonta. A betegadherencia mindkét csoportban magas (70% körüli) volt, az aktív csoportnál nagyobb mértékű. A célvérnyomás ($< 140/90$ Hgmm) az aktív csoportban 53,8%-ról 73,4%-ra, a nem aktív csoportban 49,9%-ról 68,1%-ra emelkedett. A vizsgálatok szerint a beteg-együttműködést meghatározza az ellátóteam és a beteg közötti jó kommunikáció, az otthoni vérnyomásmérés sikere. Az ellátóteam (orvos-ápoló-gyógyszerész) kommunikációs készsége nagymértékben befolyásolja a terápiás célérték elérését. A modern telekommunikáció további hasznos lehetőséget jelent.

Kulcsszavak: hypertonia, orvos-beteg együttműködés, Magyar Hypertonia Regiszter, beteggondozás, célvérnyomás, otthoni vérnyomásmérés, telemedicina

Hungarian Hypertension Registry. Different methods and effects of increasing physician-patient cooperation on target blood pressure

Szegedi J, Kékes E, †Kiss I.

SUMMARY The life expectancy, the mortality and the development of complications of hypertensive patients are fundamentally influenced by the treatment, the effectiveness of care and physician-patient cooperation, the achievement of target blood pressure. Based on the database of the Hungarian Hypertension Registry, we present three examples of the effect of different solutions for physician-patient cooperation on increasing the blood pressure target. During the two years between 2005 and 2007, we used a complex, versatile method of increasing the patient's adherence in treated hypertensive patients (17,114 males and 21,772 women), with

- ¹ Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Kórházak és Jósa András Egyetemi Oktatókórház, B. Braun Avitum Hungary Zrt., 2. Sz. Dialízisközpont, Nyíregyháza
- ² Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs
- ³ Magyar Hypertonia Társaság

Levelező szerző:

Dr. Szegedi János,
Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Kórházak és Jósa András Egyetemi Oktatókórház;
4400 Nyíregyháza, Szent István u. 68.
E-mail: janos.szegedi@bbraun.com

information, education, home-blood pressure diary, and continuous, regular physician-patient communication (sms, green phone line, website). The target blood pressure was significantly increased from 38.8% to 43.9%, and the rate of growth was higher in women. The increase was also significant in the elderly (over 70 years). In the first quarter of 2011, we launched a wide-ranging education and patient support campaign for 28,018 hypertensive patients under the 'Everywhere Good, Best Home!' subprogram for promoting of home blood pressure measurement and its use in therapy. 81.3% of the patients had completed the diaries under the observation period, the full completion of the diaries was 91.3%. At the end of the third month, the target blood pressure of 135/85 mmHg for HBPM increased from baseline 21.2% to 48.8%. Growth was significant ($P < 0.001$). In the year 2015-2016 we started a one-year, multicentric, prospective, observational study, in which 7735 patients aged 18-64 years were included from the database of Hungarian Hypertension Registry. In the non-active group (3313 people), treated hypertensive patients were controlled according to the traditional care program so far, while the active group members (4422) participated in an intensive care program with telemedicine (smart phone application) and other helping opportunities. The control was done at the end of 3, 6, 9, and 12 months after the start. In the active group, blood pressure diary was done by smart phone and every month, in the non-active group, paper logging was done every 3 months. In the active group, the blood pressure diaries were filled with smart phone every month and in non-active group the paper diaries only every 3 months. Patient adherence was high in both groups (around 70%) and in the active group was greater than in the non-active group. Target blood pressure ($< 140/90$ mmHg) in the active group increased from 53.8% to 73.4% and in the non-active group from 49.9% to 68.1%. Studies have shown that patient interaction is determined by good communication between the care team and the patient, success of home blood pressure monitoring. The communicative ability of the care team (physician-nurse pharmacist) greatly influences the achievement of the therapeutic target. Modern telecommunications is another useful option.

Keywords: hypertension, physician-patient cooperation, Hungarian Hypertension Registry, patient's care, blood pressure target, home blood pressure monitoring, telemedicina

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.23.015>

Hypertonia és Nephrologia
2019;23(4):157-66.

A hypertonia népbetegség, és az előrejelzések alapján a hypertoniások száma folyamatosan növekszik az egész világon. 2008-ban a világon egymilliárd hypertoniás beteg élt, 2025-re 60%-kal nő a hypertoniások száma, a betegség a felnőtt lakosság 29%-át érinti, ez több mint 1,5 milliárd lakost jelent (1). Az ESH/ESC a hypertonia prevalenciáját az átlagnépességben 30-40%-ban adja meg. Előrejelzések szerint a fejlett országokban 24%-kal, a fejlődő országokban 80%-kal nő a hypertonia gyakorisága (2). Magyarországon a hypertonia a felnőtt lakosság 40%-át érinti, 3,5 millió lakos hypertoniás (3). A 2014. és 2015. évi globális felmérések alapján a teljes (világ)prevalencia a felnőtt lakosságban 30-45%, a korra standardizált előfordulás férfiaknál szignifikánsan nagyobb, mint nőknél (4, 5). Az antihipertenzív kezeléssel átlagosan 40-50%-ban érték el a célvérnyomást, és 20-30%-kal lehetett csökkenteni a cardiovascularis kockázatot. Még rosszabbak az eredmények, ha a cardiovascularis kockázat nagy vagy nagyon nagy, és ha társbetegségek (például diabetes mellitus) is fennállnak (5).

A népbetegségek elleni hatásos küzdelem egyik lehetősége a betegség megismertetése, veszélyeinek és kockázatainak tudatosítása és az információs anyagok eljuttatása az egészségesekekhez. A másik lehetőség az orvosi, egészségügyi dolgozói szaktudás növelése, valamint a betegek együttműködésének növelése. Az egészségnevelés, az egészségmegőrzés társadalmi feladat, ezért egyfajta társa-

dalmi közmegegyezést kell kötni a célok eléréséhez, a lakosság aktív bevonására, az egészségügyön kívüli lehetőségek aktivizálására. Ezen fő célkitűzéseket fogalmaztuk meg akkor, amikor elindítottuk a Magyar Hypertonia Regisztert (6), illetve a hypertoniás betegek célvérnyomás-elérési arányának növelését célzó programokat (7). A regiszter egységes adatlapot használt.

A hypertoniás betegek életkilátásait, a szövődmények kialakulását, mortalitását alapvetően befolyásolja a kezelés, a gondozás hatékonysága, a célvérnyomás elérése és megtartása, az orvos-beteg együttműködés hatékonysága. A kezelés és gondozás hatékonyságát befolyásoló legfontosabb tényezők:

- az ellátó egészségügyi munkacsoport (orvos, ápoló, asszisztens, gyógyszerész) szakmai tudása, tapasztalata;
- az ellátóteam kommunikációs készsége;
- a beteg kora, neme, szociális helyzete, egészségkultúrája;
- az ellátórendszer keretein belül az optimális betegutak biztosítása;
- a betegoktatás minősége;
- az otthoni vérnyomásmérés (önmérés, vérnyomásnapló vezetése);
- modern informatikai, telemedicinális eszközök (web, SMS, okostelefon, ipad, tabletek) és szoftverek (applikációk) használata.

1. táblázat. A 2005–2007-ben végzett összehasonlító vizsgálat alapadatai

Nem	2005 (n)	Eloszlás (%)	Életkor (korátlag)	2007 (n)	Eloszlás (%)	Életkor (korátlag)
Férfi	17 114	43,8	60,09 év	8 023	44,6	61,8 év
Nő	21 772	56,2	58,7 év	9 934	55,3	62,2 év

Ezek a tényezők egyúttal meghatározzák a betegek gyógyszer-adherenciáját és a terápiahűséget (perzisztencia) (8). Több nemzetközi szervezet (Egészségügyi Világszervezet – WHO, Pharmaceutical Group of the European Union – PGEU, National Institute for Health – NICE) állásfoglalást és részletes útmutatásokat adott ezen tényezőkről (9–11).

A Magyar Hypertonia Regiszter adatbázisa lehetővé tette számunkra, hogy három példával mutassuk be az orvos-beteg együttműködés különböző megoldásainak hatását a vérnyomás célértékének növelésére:

– 2005 és 2007 között egy komplex és intenzív kezelési-gondozási terv szerint növeltük a célvérnyomást elérők arányát.

– 2011-ben az otthoni vérnyommérés kiterjesztésével három hónap alatt jelentősen fokoztuk a célvérnyomás elérését és csökkentettük a vérnyomáskiugrások mértékét.

– 2015–2016-ban telemedicinális megoldási formákkal értük el a célvérnyomásarány emelkedését.

A 2005–2007-ben végzett vizsgálat elemzése

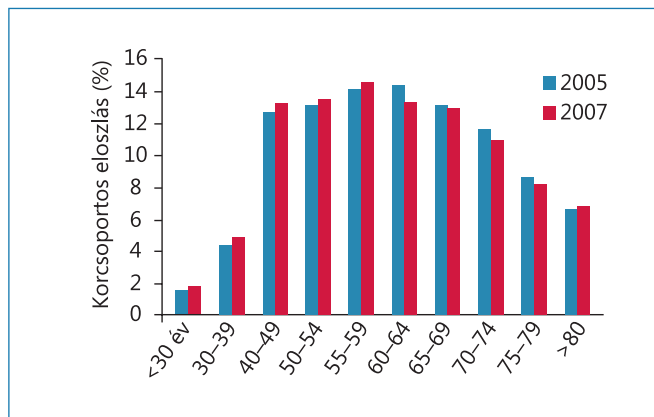
A Magyar Hypertonia Társaság munkacsoportja 2005 és 2007 között összehasonlító elemzést végzett oly módon, hogy a 2005-ben regisztrált 38 849 kezelt hypertoniás beteg közül – speciális kódolás segítségével – 2007-ben ugyanazon populációból 17 957 egyén adatait újra elemezték (12). A betegek létszámát, a nem- és koreloszlást, valamint az átlagéletkort az 1. táblázat mutatja.

A 1. ábra jelzi, hogy milyen mértékben azonos összetételű, homogén hypertoniás betegcsoportot hasonlítottunk össze. A betegek túlnyomó többségét az 50 év feletti korcsoportok adják és igen magas a 70, illetve 80 év feletti egyének száma is.

Módszer

A háziorvosok 2005 első négy hónapjában randomszerűen gyűjtötték össze a hypertoniás betegeket, majd akiknél felismerő kódot alkalmaztunk, azokat 2007 első négy hónapjában újabb kontrollra hívták be és új regiszteradatlapot töltöttek ki. Ezek feldolgozásával történt az összehasonlítás (13).

A 2005. évi indításnál minden beteg beteg-együttműködést támogató „compliance-csomagot” kapott,

**1. ábra.** Az ellenőrzött hypertoniás betegek kormegoszlása

amelyben vérnyomásmérő, útmutató az otthoni vérnyomásmérésről, egységes regiszteradatlap, életmód-tanácsadó lap és beteginformációs füzet volt. Ez utóbbiban részletes tájékoztatást kaptak a magasvérnyomás-betegségről (tünetek, kezelés menete és célja, a betegséget kiváltó tényezők, szövődmények stb.), valamint cardiovascularis kockázatot felmérő tesztlapot és egy stresszt felmérő lapot, aminek segítségével a páciens felmérhette saját stressz-szintjét. A betegek számára lehetővé tettük – kedvezményes áron – egy validált vérnyomásmérő készülék beszerzését. Telefonnal rendelkező beteg esetében úgynevezett zöld-(ingyenes) vonal állt rendelkezésre bármely kérdés megválaszolására.

Az orvos-beteg együttműködés javítása érdekében az orvosok, szakasszisztensek és a gyógyszerészek számára a két év folyamán folyamatosan továbbképző előadás-sorozatot tartottunk a hypertoniabetegségről, annak kezeléséről, beleértve a kockázati tényezők elleni küzdelem lehetőségeit is. Két periódusban (tavasz és őszi) figyelemfelhívó társadalmi célú hirdetést tettünk közre különböző televíziócsatornákon, amelyben a vérnyomás határértékét (140/90 Hgmm) kívántuk megismertetni és tudatosítani a lakosságban. A Facebookon széles körű folyamatos tájékoztatót tartottunk, interjúkkal, kérdés-felelet interaktív megoldással. Szimbolikus „Mérő családot” hoztunk létre a hypertoniagondozás telemedicinális, korszerű megoldásainak széles körű terjesztése érdekében (13, 14).

Eredmények

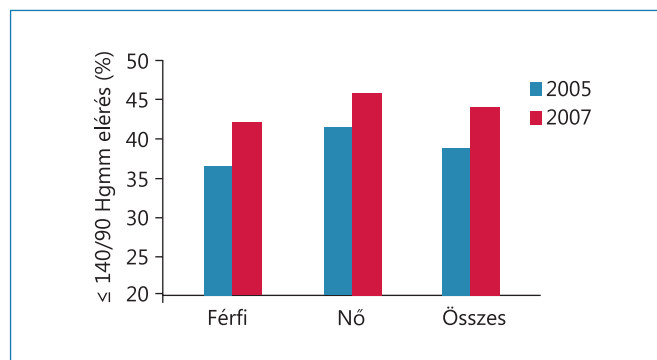
A szisztolés és diasztolés vérnyomás változása

A szisztolés vérnyomás átlaga a férfiaknál és nőknél szignifikánsan csökkent, a diasztolés vérnyomás csak a nők esetében (2. táblázat).

Az összesített összehasonlításnál (mindkét nem együtt) a szisztolés vérnyomás átlaga 2005-ben 141,7 Hgmm, 2007-ben 139,3 Hgmm volt. A diasztolés vérnyomás értéke 84,01 Hgmm-ről 83,1 Hgmm-re csökkent. Összességében mindkét változás szignifikáns ($p < 0,01$) volt.

2. táblázat. A szisztolés és diasztolés vérnyomás változása a két év alatt

	n	SBP	DBP
2005, férfi	17 114	141,2 (16,2)	83,2 (8,5)
2007, férfi	8023	139,9 (15,4)	83,5 (8,3)
2005, nő	21 772	139,3 (16,4)	83,2 (8,6)
2007, nő	8 023	137,3 (15,8)	82,4 (8,2)
Nő diff. P		<0,001	<0,01
Férfi diff. P		<0,001	ns

**2. ábra.** A célvérnyomás elérésének változása két év alatt

A célvérnyomás (≤ 140/90 Hgmm) változása

Az intenzív és komplex kétéves kezelés hatására a célvérnyomást elérők (≤ 140/90 Hgmm) átlaga a két év alatt szignifikánsan ($p < 0,001$) növekedett mindkét nemben és összességében is, 38,8%-ról 43,9%-ra (2. ábra).

A növekedés nőknél nagyobb mértékű volt, de a két nem közötti különbséget már az induláskor (2005) is megfigyeltük.

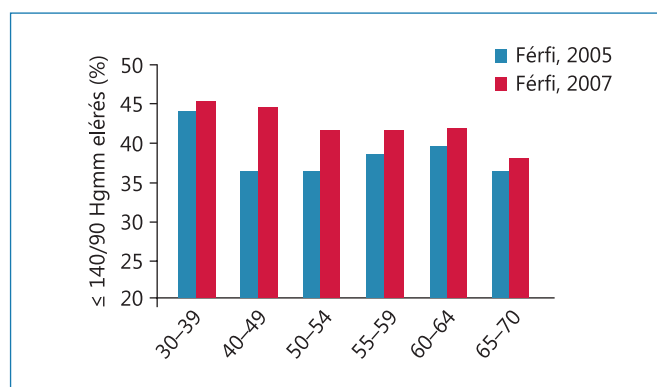
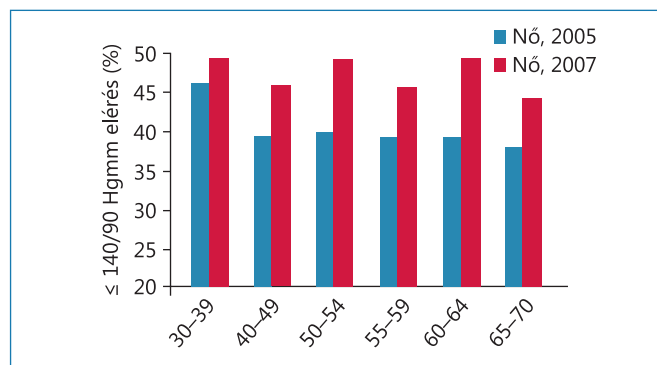
Korcsoportos bontás során látjuk, hogy férfiaknál a célvérnyomás elérésének növekedése nem egyforma mértékű, legnagyobb arányú változás a 40–55 év között alakult ki (3. A ábra).

Nők esetében minden korcsoportban jelentős méretű, szignifikáns ($P < 0,001$) célvérnyomás-emelkedés következett be (3. B ábra).

A statisztikai elemzés igazolja, hogy férfiaknál alacsonyabb mértékű volt 2005-ben is a célvérnyomás elérési aránya szemben a nőkkel, másrészt a két év alatti növekedés mértéke is kisebb volt minden korcsoportban a férfiaknál (3. táblázat).

Mivel láttuk, hogy igen nagy az időskorúak részvételi aránya, ezért a 70 év feletti hypertóniás populációt külön vizsgáltuk. A szisztolés és diasztolés vérnyomás átlagértékei mindhárom korcsoportban szignifikánsan csökkentek. A pontos adatokat és az értékelést a 4. táblázat mutatja.

Mindhárom korcsoportban a célvérnyomás elérési aránya férfiaknál és nőknél is szignifikánsan növekedett, nőknél nagyobb mértékben. A célérték tekintetében az indu-

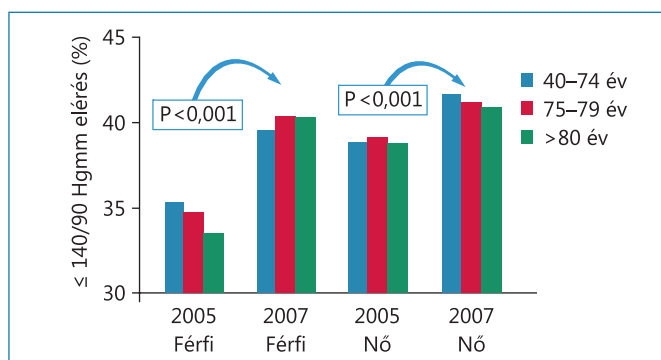
**3. A ábra.** A célvérnyomás-elérési arány férfiaknál korcsoportos bontásban**3. B ábra.** A célvérnyomás-elérési arány nőknél, korcsoportos bontásban**3. táblázat.** A célvérnyomás-elérések közötti különbségek 2005-ben és 2007-ben, illetve a két év alatti célvérnyomás-elérési arány növekedése férfiaknál és nőknél

	30–39 év	40–49 év	50–54 év	55–59 év	60–64 év	65–70
Férfi, 2005	44	36,3	36,7	38,5	39,4	36,6
Nő, 2005	46,2	39,5	39,9	39,2	39,3	37,9
Férfi, 2007	45,3	44,4	41,5	41,5	41,5	38,2
Nő, 2007	49,5	45,9	49,2	45,7	49,4	44,3
2005, férfi vs. nő P	<0,05	<0,05	<0,01	<0,05	ns	<0,05
2007, férfi vs. nő P	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Férfi, 2005–2007 P	<0,05	<0,001	<0,001	<0,01	<0,01	<0,01
Nő, 2005–2007 P	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

4. táblázat. A szisztolés és diasztolés vérnyomásátlagok változása a megfigyelés két éve alatt

	70–74 év	75–79 év	>80 év
2005, férfi, SBP	142	141,2	141,5
2007, férfi, SBP	138,9	138,6	138,2
2005, nő, SBP	141,5	141,4	141,4
2007, nő, SBP	139,5	139,2	139,3
Férfi, 2005–2007 P	<0,001	<0,001	<0,001
Nő, 2005–2007 P	<0,001	<0,001	<0,001
2005, férfi, DBP	83,3	82,2	81,6
2007, férfi, DBP	81,7	80,9	80,7
2005, nő, DBP	82,6	82,2	81,4
2007, nő, DBP	82,2	81,5	80,6
Férfi, 2005–2007 P	<0,001	<0,001	<0,05
Nő, 2005–2007, P	<0,01	<0,01	<0,05

SBP = szisztolés vérnyomás; DBP = diasztolés vérnyomás

**4. ábra.** A célvérnyomás elérése az igen idős korcsoportokban

lasi időszakban (2005) is a két nem között szignifikáns különbség volt ebben a tekintetben (4. ábra).

Következtetések

A 2005 és 2007 közötti időszakban a kezelt hypertoniás betegek – a sokoldalú orvos-beteg együttműködést támogató módszer alkalmazásával – sikeresen segítették betegségük kezelését és aktívan részt vettek a mindennapos problémák megoldásában.

A két év alatt a szisztolés és diasztolés vérnyomás átlaga és szórása szignifikánsan csökkent.

A célvérnyomás elérése szignifikánsan növekedett mindkét nemben, de nőknél a növekedés mértéke nagyobb volt. Az idős populációban (70 év felett) is szignifikáns volt a változás.

Az otthoni vérnyomásmérés értéke, 2011

2011 első negyedében a hypertoniás populációban egy széles körű oktatási, betegsegítő kampányt indítottunk,

5. táblázat. A naplózásban résztvevők létszáma a vizsgálat folyamán

Időpont	n	%
Start	28 018	100
1. hó	25 945	92,3
2. hó	24 820	85,7
3.hó	22 929	81,3

meghirdetve a „Mindenhol jó, de a legjobb otthon!” alprogramot, az otthoni vérnyomásmérés (HBPM) népszerűsítésének és a terápiát támogató alkalmazásának ösztönzésére (15). Három hónapon keresztül a betegeket betegtájékoztató anyagokkal és vérnyomásnaplókkal láttuk el. A három hónap minden napján reggel (9 óra előtt) és este (17 óra után) a betegek két-két vérnyomásmérést végeztek és a második mérést írták be a vérnyomásnaplóba. A mérést az irányelvekben megszabott előírásoknak megfelelően kellett elvégezni (16). A napló a mérési szabályokat is tartalmazta. Minden hónap végén a betegek a naplót elvitték a háziorvosukhoz, akik az adatokat rögzítették, megbeszélték a vérnyomásértékeket, a szükséges életmódi, étrendi és gyógyszeres változtatásokat. A naplók adatai a programbizottságon keresztül kerültek statisztikai feldolgozásra.

A vizsgálat célja az volt, hogy az otthoni vérnyomásmérés segíti az orvos-beteg kapcsolatrendszer javítását és ezáltal növeli a célvérnyomás elérési arányát.

Betegek és módszer

Összesen 28 018 hypertoniás beteget vontunk be a vizsgálatba, akik vállalták az otthoni naplózást. A férfiak aránya 47,4% (átlagéletkor 59,3 [12,8] év), a nők 52,65% (átlagéletkor 62,6 [12,7] év) volt. A naplózásban részt vevők létszáma csak mérsékelten csökkent, a három hónap végén 81,3% volt (5. táblázat).

A naplók teljes kitöltése (minden adat rögzítése) 91,3%-os volt, tehát a statisztikai feldolgozásnál teljesen megbízható eredményeket kaptunk.

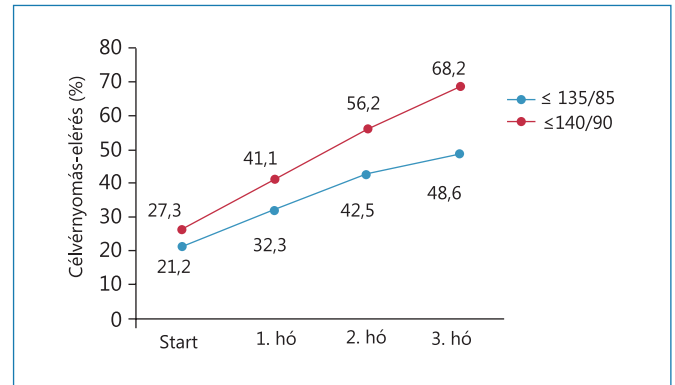
Eredmények

A szisztolés (SBP) és diasztolés (DBP) vérnyomás az első hónaptól folyamatosan szignifikánsan csökkent. A csökkenés trendje szignifikáns volt ($P < 0,001$). A kiindulási értékhez képest a harmadik hónapban az átlag- és az SD-értékek szignifikánsan ($P < 0,001$) csökkentek (6. táblázat).

A HBPM-re előírt 135/85 Hgmm-es vérnyomáscélérték induláskor 21,2% volt, ez folyamatosan növekedett és a harmadik hó végén 48,8% volt. A növekedés szignifikáns volt ($p < 0,001$) (5. ábra). Az 5. ábrán feltüntettük a 140/90 Hgmm-t vagy az alatti értékeket elérők arányát is.

6. táblázat. A szisztolés és diasztolés vérnyomás változása a megfigyelés ideje alatt

Mérési idő	SBP-átlag ($\pm$ SD)	DBP-átlag ($\pm$ SD)
Start (S)	146,3 (17,8)	86,3 (9,6)
1. hó	138,3 (13,3)	82,4 (7,1)
2. hó	133,8 (11,4)	80,4 (7,29)
3. hó	131,3 (9,8)	79,4 (6,9)
S vs. 3. hó P	<0,001	<0,001

**5. ábra.** Célvérnyomás (HBPM-re érvényes $\leq 135/85$ Hgmm és a $\leq 140/90$ Hgmm-re vonatkozó) elért mértéke**7. táblázat.** Az aktív csoport vizsgálati menetrendje

Aktív csoport	Bevál.	Hónap 1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.
Betegbeválasztás-csoport	x												
Alapadatlap-felvétel		x											
Okostelefon-applikáció kiadás-tanítás		x											
VM kiadás és mérés betanítása		x											
Oktatási anyagok küldése		x		x			x			x			x
Gyógyszerkiváltás ellenőrzése			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Vérnyomásnapló küldése (OT)		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Rendelői vizit VNY-gyógyszer kontroll		x		x			x			x			x
Folyamatos O-A-B kapcsolat			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	

Bevál = beválasztás; OT = okostelefon; VM = vérnyomásmérő; VNY = vérnyomás; O-A-B = orvos-asszisztens-beteg kapcsolat

Következtetések

Az otthoni vérnyomásmérés naplózása sikeres volt. A nagy létszámú részvétel bizonyította az orvos-beteg együttműködés sikerét. A szisztolés és diasztolés vérnyomás szignifikánsan csökkent, a célvérnyomás elérése is szignifikánsan növekedett. Mivel a vérnyomásátlagok SD-értékei is folyamatosan csökkentek, ez arra utalt, hogy a vérnyomásvariabilitás kisebb lett, azaz csökkent a „vérnyomáskiugrások” aránya is.

Telemedicinális módszer alkalmazása a terápiában, 2015–2016

2015–2016-ban a Magyar Hypertonia Társaság egy beavatkozással nem járó, egyéves, multicentrikus, prospektív, megfigyeléses vizsgálatot indított, amelyben a Magyar Hypertonia Regiszterben szereplő 7735 beteg vett részt. A betegeket két csoportra osztottuk: Az egyikben (nem aktív csoport) a kezelt hypertoniás betegek az eddigi gondozási program szerint kerültek ellátásra, míg a másik csoport (aktív csoport) tagjai intenzív, telemedicinális eszközökkel és egyéb lehetőségekkel segített gondozási programban vettek részt. A kiválasztott háziorvosok 2015-ben három hónap alatt (beválasztási időszak) végezték a két

csoport kialakítását és megadott szempontok szerinti gondozását. A két csoport (aktív és nem aktív) elkülönítése aszerint történt, hogy az aktív csoportba kerülők – a vizsgálatba történő beleegyezés mellett – okostelefonnal is rendelkeztek, illetve napi vérnyomásnaplót készítettek. A nem aktív csoportba tartozó betegek a háziorvos eddigi szokásos gondozásában részesültek (ők havonta egyszer csináltak naplővezetést). Minden betegnél a Magyar Hypertonia Regiszter adatlapja alapján alapadat-felvétel történt (17).

Betegek és módszer

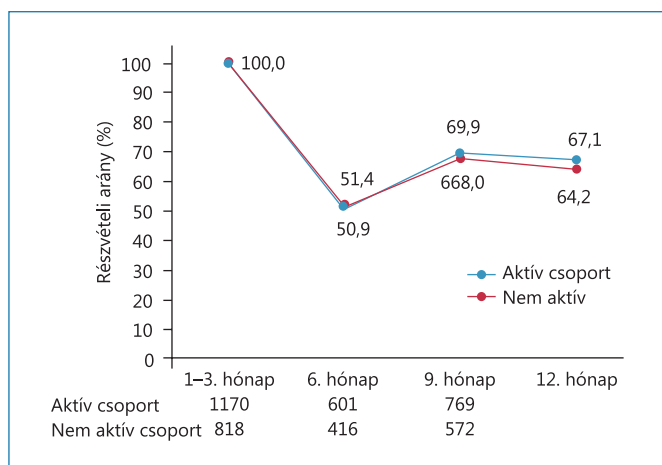
Az összes beválasztott beteg 7735 fő volt, az aktív csoportba 4422 fő, a nem aktív csoportba 3313 fő került. Az aktív csoportban az átlagéletkor 49,4 életév volt, a férfi/nő arány 54,8/45% volt. A nem aktív csoportban az átlagéletkor 57,9 év, a férfi/nő arány 46/54% volt. A vizsgálati terv mutatja a két csoport közötti különbséget (7., 8. táblázat).

Az összehasonlító vizsgálatban a 18–64 év közötti hypertoniás betegeket vizsgáltuk, mert a 65 év felettieknek kevesen voltak, akik okostelefonnal rendelkeztek, és az együttműködés is egyenetlen volt. Így 1170, 18–64 év közötti kezelt hypertoniás beteg szerepelt az aktív csoportban és 818 a nem aktív csoportban. A 12 hónapos prospektív vizs-

8. táblázat. A nem aktív csoport vizsgálati menetrendje

Nem aktív csoport	Bevál.	Hónap 1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.
Betegbeválasztás-csoport	x												
Alapadatlap-felvétel		x											
Vérnyomásnapló küldése (kézi)				x			x			x			x
Rendelői vizit VNY-gyógyszer ellenőrzése		x		x			x			x			

Bevál. = beválasztás; VNY = vérnyomás

**6. ábra.** A megjelenési arány a kiindulási érték százalékában a 18–64 éves korcsoportban

gálat folyamán a háromhavonkénti orvosi viziten jelentek meg a betegek. Az aktív csoportba tartozó betegek egy okostelefon-applikáció (Medigen program) (18) letöltésének lehetőségét kapták meg, amellyel a kiváltott gyógyszer vonalkódját tudják leolvasni, illetve rövid ismertetőt olvashatnak el a kapott gyógyszerekről. Ide írták be a vérnyomásértékeket is. Mind a gyógyszerkiváltás, mind a vérnyomás-

értékek, valamint egyéb vizsgálati adatok is megjelentek a háziorvosnál telepített programban. A rendszeren keresztül a beteg képes volt kommunikálni háziorvosával e-mail, illetve chat formájában. Az aktív csoportba kerülő betegek a hypertóniáról, annak kockázatáról és szövődményeiről tájékoztató, felvilágosító anyagot is kaptak.

Eredmények

18–64 év közötti hypertóniás betegek

Ezeknél a betegeknél a megjelenési arány, amely egyúttal jelzi a betegadherenciát is, a kilencedik és tizenkettedik hónapban 60% felett volt. Az aktív és nem aktív csoport között szignifikáns különbség nem volt.

A megjelenési arányt a 6. ábra mutatja.

A szisztolés és diasztolés vérnyomás mind az aktív, mind a nem aktív csoportban a kiindulási értékhez viszonyítva minden időpontban szignifikánsan csökkent ($P < 0,001$). A harmadik hónaptól nincs a további változásra vonatkozó szignifikáns trend. A szisztolés nyomás átlagértéke és szórása minden egyes vizitidőpontban szignifikánsan kisebb volt az aktív csoportban. A diasztolés vérnyomás vonatkozásában ilyen eltérést nem találtunk (9. A és B táblázat).

9. A táblázat. A szisztolés és diasztolés vérnyomás változása a megfigyelés egy éve alatt

Vizitidőpontok	Kiindulás (S)	3. hónap	6. hónap	9. hónap	12. hónap
Szisztolés vérnyomás					
Aktív csoport (A)	136,2 (12,9)	131,6 (10,5)	129,8 (10,3)	131,3 (10,7)	131,5 (10,2)
Nem aktív csoport (N)	137,6 (14,0)	133,9 (11,8)	132,3 (11,3)	132,9 (11,3)	133,0 (11,0)
A–N különbség	$P < 0,001$	$P < 0,001$	$P < 0,001$	$P < 0,001$	$P < 0,001$
S-től eltérés		$P < 0,001$	$P < 0,001$	$P < 0,001$	$P < 0,001$

S = kiindulás; A = aktív; N = nem aktív

9. B táblázat. A diasztolés vérnyomás változása a megfigyelés egy éve alatt

Vizitidőpontok	Kiindulás (S)	3. hónap	6. hónap	9. hónap	12. hónap
Diasztolés vérnyomás					
Aktív csoport (A)	82,5 (8,5)	79,5 (6,7)	78,6 (7,1)	79,0 (6,8)	79,4 (6,8)
Nem aktív csoport (N)	82,4 (8,6)	80,0 (7,5)	79,3 (7,6)	79,8 (7,3)	79,9 (7,3)
A–N különbség	$P = 0,52$	$P = 0,07$	$P = 0,03$	$P < 0,01$	$P = 0,10$
S-től eltérés		$P < 0,001$	$P < 0,001$	$P < 0,001$	$P < 0,001$

S = kiindulás; A = aktív; N = nem aktív

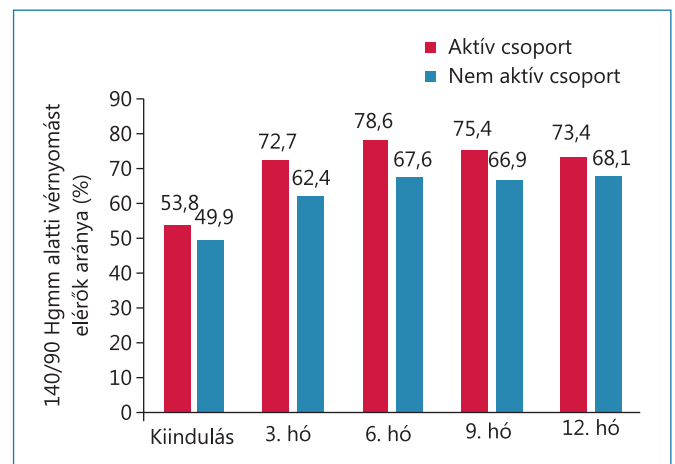
10. táblázat. A célvérnyomás alakulása a megfigyelési idő alatt

Csoportok	Vizit időpontja				
	Kiindulás (S)	3. hónap	6. hónap	9. hónap	12. hónap
140/90 Hgmm alatti célvérnyomást elérők aránya (%)					
Aktív csoport (A)	53,8	72,7	78,6	75,4	73,4
Nem aktív csoport (N)	49,9	62,4	67,6	66,9	68,1
Aktív vs. nem aktív P	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01
S-től eltérés (A vs. N) P	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	

Célvérnyomás a 18–64 év közötti, kezelt hypertoniás betegekben

A 140/90 Hgmm alatti vérnyomás aránya az aktív és nem aktív csoportban egyaránt a kiindulási értékhez viszonyítva minden időpontban szignifikánsan nőtt ($P < 0,001$). A harmadik hónaptól további változásra vonatkozó szignifikáns trend nem volt. Az aktív csoportban minden időpontban szignifikánsan nagyobb volt a célvérnyomás elérése. A statisztikai adatokat a 10. táblázat és a 7. ábra mutatja.

A nők mindkét csoportban és minden időpontban szignifikánsan nagyobb ($p < 0,01$ – $0,001$) arányban érték el a célvérnyomást (11. táblázat).

**7. ábra.** A célvérnyomás elérési aránya az aktív és nem aktív csoportban

Következtetések

A vizsgálatban az orvos-beteg együttműködés a 12 hónap alatt sikeres volt. A részvételi arány a 9–12. hónapban csaknem 70%-os volt mindkét csoportban. A szisztolés és diasztolés vérnyomás mind az aktív, mind a nem aktív csoportban a kiindulási értékhez viszonyítva minden időpontban szignifikánsan csökkent, azonban a szisztolés nyomás átlagértéke és szórása minden egyes vizitidőpontban szignifikánsan kisebb az aktív csoportban. A diasztolés vérnyomásban ilyen különbséget a két csoport között nem találtunk.

Az aktív csoportban minden időpontban szignifikánsan nagyobb volt a célvérnyomás ($\leq 140/90$ Hgmm) elérése, bár a nem aktív csoportban is a kiinduláshoz képest növekedett a célvérnyomást elérők aránya.

Az okostelefon-applikáció igen hasznos eszköz a beteg-orvos kommunikáció növelésében és elősegíti a hypertoniás betegek vérnyomáscélérték-elérésének javulását és a vérnyomáskiugrások elkerülését.

Megbeszélés

A magas vérnyomás nagyméretű előfordulása a világ minden táján jelentős, sokrétű problémát rejt magában. Klasszikus vizsgálatok igazolták a magas vérnyomás szerepét a cardiovascularis szövődmények kialakulásában, elsősorban az ischaemiás szívbetegség és a stroke vonatkozásaiban.

11. táblázat. A célvérnyomás elérési aránya nemek szerinti bontásban

	Vizit időpontja				
	Kiindulás	3. hónap	6. hónap	9. hónap	12. hónap
140/90 Hgmm alatti célvérnyomást elérték aránya (%)					
Aktív csoport, férfi	50,7	68,3	74,5	71,9	69,5
Aktív csoport, nő	57,6	78,1	83,2	79,5	77,9
Férfi vs. nő P	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001
Nem aktív csoport, férfi	45	55,5	64,3	59,3	64,7
Nem aktív csoport, nő	54,4	67,5	70,4	73,1	70,5
Férfi vs. nő P	<0,001	<0,001	0,07	<0,001	0,04

sában (19, 20). A hypertóniához társult cardiovascularis szövődmények alapvetően meghatározzák a hypertóniás betegek rövid és hosszú távú kilátásait, mortalitását, életminőségét. Az utóbbi években megjelent három nagy metaanalízisben állapították meg, hogy hypertóniában a cardiovascularis szövődmények kivédése a szisztolés és diasztolés vérnyomás csökkentésének mértékétől, illetve a célvérnyomás elérésének nagyságától függ (21–23). A randomizált, kontrollált vizsgálatok alapján mutatták ki, hogy minden 10 Hgmm-es szisztolés vagy 5 Hgmm-es diasztolés vérnyomás-csökkenés az összes cardiovascularis eseményeket 20%-kal, a teljes mortalitást 10-15%-kal, a stroke-ot 20%-kal, a coronariaeseményeket 20%-kal és a szívelégtelenséget 40%-kal csökkenti (24, 25). Az előírt célvérnyomást a mindenkori szakmai irányelvek határozzák meg, bár az utóbbi időben az új AHA terápiás irányelv miatt az újabb európai és amerikai értékelések eltérő adatokat szolgáltatnak (24, 25). Mi az ESH-irányelvek alapján (24) a rendelői vérnyomásnál a $\leq 140/90$ Hgmm-t, az otthoni vérnyomásnál a $\leq 135/85$ Hgmm-t tekintettük célértéknek. *A célvérnyomás elérése 45%-kal csökkenti az agyi érbetegséget, 24%-kal a szívinfarktus okozta halálozást és 34%-kal a szívelégtelenség miatti kórházi kezelés szükségességének valószínűségét* (26). Hazánkban a Magyar Hypertonia Társaság regisztere szerint a célvérnyomást 2002-ben a betegek 30,5%-ában, 2005-ben 38,8%-ában, 2011-ben 41%-ában, 2015-ben 44,9%-ában érték el (2, 6, 17).

A nem gyógyszeres és gyógyszeres terápia hatékonyságát, a célérték elérését és megtartását alapvetően meghatározza a beteg-eggyüttműködés hatékonysága. Ezt alátámasztja az a tény is, hogy a nemzetközi szervezetek (Egészségügyi Világszervezet – WHO, Pharmaceutical Group of the European Union – PGEU, National Institute for Health – NICE) több állásfoglalást fogalmaztak meg az együttműködés hatékonyságáról (27–29). A beteg-eggyüttműködés terén az ellátóteam (orvos-nővér-asszisztens) együttes munkájának és a betegekkel való folyamatos kommunikációnak jelentős szerepe van a komplex kezelési siker (célvérnyomás, komplikációk kivédése, mortalitás-csökkentés) elérésében (30). Újabban idesorolják a gyógyszereseket is (gyógyszerellenőrzés, oktatás, vérnyommérés) (31, 32). Az együttműködésben az oktatásnak, felvilágosításnak is döntő szerepe van. Nem véletlen, hogy a WHO 2017-ben egy külön kiadványban hívta fel a figyelmet a hypertonia okozta komplikációk vonatkozására (33). A modern informatikai lehetőségek fontos szerepet játszanak a kommunikáció hatékonyságában. Nagy felmérések igazolták a telemedicina jelentőségét a hypertóniás betegek ellátásában (34). A telemedicinális megoldások területén jelentős saját tapasztalatokkal rendelkezünk (35). A beteg és a betegséget ellátó munkacsoport sikeres együttműködésének egyik jó indikátora a betegek adherenciája, a kezelés folyamatos fenntartása, amely biztosítja a hypertóniás betegnél a távlati kimenetelt, a kedvező életkilátást (36).

A közleményünkben bemutatott három vizsgálat is igazolta, hogy az antihipertenzív terápia hatékonyságában, a célvérnyomás elérésében kiemelkedő szerepe van az ellátóteam és a beteg együttműködésének. A vizsgálatok az

eggyüttműködés különböző módszereinek sikerét mutatja be a célvérnyomás tükrében.

A 2005–2007 közötti két év alatt egy komplex, sokoldalú – a betegek gyógyszer-adherenciáját növelő – módszert alkalmaztunk, amelyben a felvilágosítás, oktatás, az otthoni vérnyommérésre tanítás, folyamatos, rendszeres orvos-beteg kommunikáció (SMS, zöldvonal, web-site) szerepelt. Jelentős sikernek tartottuk, hogy a célvérnyomás elérése szignifikánsan növekedett mindkét nemből – bár a nőknél a növekedés mértéke nagyobb volt – és érvényesült az idős – 70 év feletti – hypertóniás betegekben is.

2011-ben az otthoni vérnyommérés naplózása (előre szerkesztett naplóval kézi beírás) sikeres volt. A nagy létszámú részvétel – a harmadik hónapban is 81,1% –, valamint a naplók 91,1%-os kitöltési aránya bizonyította az orvos-beteg együttműködés sikerét. A szisztolés és diasztolés vérnyomás szignifikánsan csökkent, az OBPM-re érvényes célvérnyomás (25) elérése a harmadik hónap végén 48,6%-ra emelkedett. A betegek automata validált vérnyommérőket használtak, és naponta kétszer mérést végeztek. Ez a módszer adja a legnagyobb mérési pontosságot és a felmérések szerint a legkisebb variabilitást (37). Meggyőző bizonyítékok állnak rendelkezésre, miszerint a megfelelően beállított otthoni célvérnyomás a legkedvezőbb hatást jelenti a szervi károsodások kialakulása, illetve a kimenetel (életkilátások) vonatkozásában (38, 39).

A 2015–2016-ban végzett egyéves vizsgálatot több szempontból is igen hasznosnak és értékesnek tartjuk:

- Egyrészt mindkét csoportban a harmadik hónaptól magas szinten maradt a részvételi arány (64-69% a kilencedik és tizenkettedik hónapban), ami azt jelenti, hogy a folyamatos kontroll mindkét csoportban érvényesült, csak a gyakoriság különbözött. A gyógyszer-adherencia – az irodalmi adatoknak megfelelően – a harmadik hónaptól stabilizálódott magas szinten (30, 40).

- Mindkét csoportban vérnyomásnaplózás volt, de a nem aktív csoportban csak háromhavonta (kézzel írt), az aktív csoportban minden hónapban és okostelefonnal, a különbség ennek megfelelően érvényesült.

- A célvérnyomás magas szintű (70% feletti) elérése az aktív csoportban jelzi, hogy milyen hasznos a jól alkalmazott okostelefon-applikáció a klinikai gyakorlatban.

Végző következtetésünk alapján elmondható:

- A bemutatott vizsgálatok szerint a beteg-eggyüttműködést meghatározza az ellátóteam és a beteg közötti jó kommunikáció, a vérnyomásnaplózás.

- Az ellátóteam (orvos-ápoló-gyógyszerész) kommunikációs készsége nagymértékben befolyásolja a terápiás értékeket. A betegek többsége először a háziorvost keresi fel problémáival, ezért fontos, hogy már az első beteg-orvos találkozás kapcsán kerüljön sor a betegek felvilágosítására a betegségükről, a gyógyszeres és nem gyógyszeres terápiáról, illetve a vérnyomásnapló vezetésének hasznáról.

- A modern telekommunikáció további lehetőséget teremt az ellátóteam-beteg együttműködésére, javítására, a célvérnyomás elérésére.

IRODALOM

1. *NGD Risk Factor Collaboration*. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet* 2017;389:37-55. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31919-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31919-5)
2. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension (Mancia G, Williams B, et al.) *J Hypertens* 2018;19(5):2041. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001940>
3. Szegedi J, Kékes E, Sonkodi S, Kiss I. A hypertonia epidemiológiája Magyarországon. *Hypertonia és Nephrologia* 2014;18(5-6):134-43.
4. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, et al. *PURE Study Investigators*. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013;310:959-68. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.184182>
5. Global Health Observatory Data Repository Raised blood pressure (SBP ≥ 140 or DBP ≥ 90) Data by WHO region. WHO 2015 Genf. http://apps.who.int/gho/data/node.imr.BP_04?lang=en
6. Kiss I, Kékes E. Magyar Hypertonia Regiszter. *Orv Hetil* 2014;155(19):764-8. <https://doi.org/10.1556/OH.2014.29924>
7. Kékes E, Schanberg Zs, Kiss I és az MHT munkacsoportja. Hogyan értékeljük társadalmi szinten a magas vérnyomás kezelését az „Éljen 140/90 Hgmm alatt” mozgalom keretében? *Hypertonia és Nephrologia* 2007;11:232-6.
8. Szegedi J, Kékes E, Kiss I. A hypertoniabetegek ellátásának jelene és jövője Magyarországon. Struktúra, kommunikáció, hatékony ellátás és beteg-egységműködés a hipertoniológiai ellátásban. *LAM* 2018;28(3):139-48.
9. *World Health Organization*. Adherence to long-term therapeutics: evidence for action. Genf 2003. <http://www.who.int/chronic conditions/adherencereport/cn/>
10. *National Institute for Health (NICE: E)*. Medicines adherence. Involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. <http://www.nice.org.uk/nice-media/live/11766/42971/42971>
11. Ascertaining barriers for compliance policies for safe, effective and cost effective use of medicines in Europa. Final Report of the ABC Project (Deliverable 7.1) 2012. www.ABCproject.eu
12. Kékes E, Schanberg Zs, Pál L, Kiss I. Az „Éljen 140/90 alatt” mozgalom két éve eredményekben I. – A célérték elérése a hipertóniás populációban. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2008;13:55-60.
13. Kiss I, Pál L, Schanberg Zs és mtsai (a Magyar Hypertonia Társaság „Éljen 140/90 alatt!” Program Munkacsoportja). A hypertoniabetegek kezelésének szemléltetése Magyarországon. – Az „Éljen 140/90 alatt!” program öt éve és eredményei. *Hypertonia és Nephrologia* 2011;15(2):53-9.
14. Pál L, Gomba E, Schanberg Zs és mtsai. „Hozzáadott érték” – amikor a cél a beteg-egységműködés javítása. *Éljen 140/90 alatt* (szerk.: Kiss I és Kékes E). Budapest: Literatura Medica Kft.; 2015. p. 318-28.
15. Kiss I, Pál L, Schanberg Zs, Kékes E. Indikátoradherencia és perzisztencia növelő alprogram és a „Mindenütt jó, de legjobb otthon” otthoni vérnyommérést segítő alprogram. Az *Éljen 140/90 alatt* program 2011-ben. *Éljen 140/90 alatt*. (szerk.: Kiss I és Kékes E.) 7.4 fejezet. 3228-332 oldal. Budapest: Literatura Medica Kft.; 2015.
16. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Biló G, de Leeuw P, Imai Y, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens* 2010;24:779-85. <https://doi.org/10.1038/jhh.2010.54>
17. Kiss I, Alföldi S, Barna I, Járay Z, Simonyi G, Szegedi J, Paksy A, Ugrai P, Kékes E. A CONADPER.HU program. A program célkitűzése, módszertana, betegek, alapadatok. *Hypertonia Nephrologia* 2018;22(Suppl.2):6-22.
18. Ugrai P. A Medigen orvos-beteg együttműködést támogató program. *Hypertonia Nephrologia* 2015;19(Suppl.2):S1-S24.
19. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; *Prospective Studies Collaboration*. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11911-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11911-8)
20. Joseph P, Leong D, McKee M, et al. Reducing the global burden of cardiovascular disease, Part 1. The epidemiology and risk factors. *Circ Res* 2017;121:677-94. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.308903>
21. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014;32:2285-95. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000378>
22. Rahimi K, Emdin CA, MacMahon S. The epidemiology of blood pressure and its worldwide management. *Circ Res* 2015;116:925-36. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.304723>
23. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:957-67. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01225-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01225-8)
24. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension Task Force Members: Bryan Williams (ESC Chairperson) (UK), Giuseppe Mancia (ESH Chairperson) (Italy), et al. *J Hypertens* 2018;36:1953-2041.
25. 2017 Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. Writing Committee. Whelton PK, Carey RM, et al. *J Am Coll Cardiol* 2017;23976. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.07.745>
26. Nemzeti Népegészségügyi Stratégia. Keringési betegségek, 2018. Budapest www.antsz.hu/data/cms15570/8.pdf
27. *World Health Organization*. Adherence to long-term therapeutics: Evidence for action. Genf 2003. <http://www.who.int/chronic conditions/adherencereport/cn/>
28. *National Institute for Health (NICE: E)*. Medicines adherence. Involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence, 2009. <http://www.nice.org.uk/nice-media/live/11766/42971/42971.pdf>
29. *National Institute for Health (NICE: E)*. Medicines optimisation: the safe and effective use of medicines to enable the best possible outcomes. www.nice.org.uk/guidance/ng5
30. Szegedi J, Kékes E, Kiss I. A hypertoniabetegek ellátásának jelene és jövője Magyarországon Struktúra, kommunikáció, hatékony ellátás és beteg-egységműködés a hipertoniológiai ellátásban. *LAM* 2018;28(3):139-48.
31. Szabó S, Samu A, Soós Gy. Gyógyszerészeti gondozás, protokoll-továbbképzés GYIK 2008. 08.301. <http://www.mgyk.hu/index.php?id=20100214>
32. Nagy J, Szegedi J, Kékes E. Gyógyszereszköz bevonása a hypertonia korai diagnózisába, a terápia ellenőrzésébe és a hipertóniás betegek gondozásába. *Gyógyszerészet* 2019. (közlésre elfogadva)
33. Complication prevention for patients with hypertension. A noncommunicable disease education manual for primary health care professionals and patients. WHO 2017. 016. http://www.kncd.org/download/sub09/01/9_1_1_1.pdf
34. Parati G, Omboni S, Albini F, et al. Home blood pressure telemonitoring improves hypertension control in general practice. The TeleBPCare study. *J Hypertens* 2009;27:198-203. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283163caf>
35. Kiss I, Kékes E. A hipertóniás betegek célvérnyomás-elérési arányának és gondozási minőségének segítése telemedicinális lehetőségek alkalmazásával. *Hypertonia és Nephrologia* 2012;16(6):243-5.
36. Nemcsik J, Pál D, Járay Z. A hypertonia felismerésének, megfelelő kezelésének és az adherencia fenntartásának fontossága. *Hypertonia és Nephrologia* 2018;22(5):196-200.
37. George J, MacDonald T. Home blood pressure monitoring. *European Cardiology Review (ECR)* 2015;10:95-101. <https://doi.org/10.15420/ecr.2015.10.2.95>
38. Shimbo D, Pickering TG, Spruill TM, et al. Relative utility of home, ambulatory, and office blood pressures in the prediction of end-organ damage. *Am J Hypertens* 2007;20:476-8. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2006.12.011>
39. Breaux-Shropshire TL, Judd E, Vucovich LA, et al. Does home blood pressure monitoring improve patient outcomes? A systematic review comparing home and ambulatory blood pressure monitoring on blood pressure control and patient outcomes. *Integr Blood Press Control* 2015;8:43-9. <https://doi.org/10.2147/IBPC.S49205>
40. Simonyi G. Betegadherencia az antihypertenzív terápiaiban. *Orv Hetil* 2013;154:1587-91. <https://doi.org/10.1556/OH.2013.29692>

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

Az IL-10 citokincsalád szerepe a vesefibrosisban

PAP Domonkos¹, VERES-SZÉKELY Apór², SZEKENI Beáta¹, SZIKSZ ERNA¹,
KISS Zoltán¹, TAKÁCS István Márton², REUSZ György², SZABÓ J. Attila^{1, 2},
VANNAY Ádám^{1, 2}

ÖSSZEFOGLALÁS A krónikus veseelégtelenség a lakosság 8-16%-át érintő, mind orvosi, mind gazdasági szempontból igen jelentős egészségügyi probléma. A krónikus veseelégtelenségre etiológiájától függetlenül jellemző a krónikus gyulladás, amely a vese myofibroblastjainak aktivációjához vezet. A myofibroblastok tartós aktivációja az extracelluláris mátrix kóros felhalmozódásához, a veseszövet struktúrájának felbomlásához, hegesedéséhez és végül a vese funkciójának beszűküléséhez vezet. Bár a krónikus veseelégtelenség pontos patomechanizmusáról napról napra többet tudunk, jelenleg nem rendelkezünk olyan célzott gyógyszerrel, amely képes lenne a kórkép progresszióját csökkenteni vagy megállítani. Cikkünkben az IL-10 citokincsalád tagjainak szöveti hegesedésben betöltött szerepét összegeztük.

Kulcsszavak: krónikus veseelégtelenség, vesefibrosis, extracelluláris mátrix, IL-10 citokincsalád

Role of IL-10 family of cytokines in kidney fibrosis

Pap D, Veres-Székely A, Szekeni B, Sziksz E, Kiss Z, Takács IM, Reusz Gy, Szabó JA, Vannay Á.

SUMMARY Chronic renal failure is a major health problem, affecting 8 to 16% of the population. Regardless of the etiology the common hallmark of chronic renal failure is inflammation, leading to the activation of renal myofibroblasts. Chronic activation of myofibroblasts lead to abnormal accumulation of extracellular matrix, disruption of the architecture of the kidney and finally to reduced renal function. Although our knowledge is rapidly expanding about the pathomechanism of chronic renal failure, we still have no drug to treat or hinder the progression of the disease. In our present review article, we summarize the role of the cytokines of the IL-10 family in renal scarring.

Keywords: chronic renal failure, kidney fibrosis, extracellular matrix, IL-10 cytokine family

¹ MTA-SE Gyermekgyógyászati és Nefrológiai Kutatócsoport, Budapest
² Semmelweis Egyetem, I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

Levelező szerző:

Dr. Vannay Ádám,
Semmelweis Egyetem,
I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika;
1082 Budapest, Bókay János utca 54.
E-mail: vannay.adam@med.semmelweis-univ.hu

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.23.018>

Hypertonia és Nephrologia
2019;23(4):167-70.

Bevezetés

A szöveti hegesedéssel járó betegségek, mint a krónikus veseelégtelenség (KVE), egyre jelentősebb egészségügyi problémát jelentenek világszerte. A fejlett országokban a különböző szerveket érintő kóros mértékű szöveti hegesedés a halálesetek mintegy felében játszik központi szerepet (1, 2). A KVE hátterében meghúzódó leggyakoribb ok a cukor-, illetve a magasvérnyomás-betegség (3). A különböző etiológiájú KVE-k közös jellemzője a krónikus gyulladás, amely szoros korrelációt mutat a vese szövetének hegesedésével. A gyulladás hatására a vesét infiltráló immunsejtekből, illetve a vese saját sejtjeiből, így a vese epithelsejtjeiből számos citokin, illetve növekedési faktor

szabadul fel (4, 5). Ezek a faktorok egyrészt szabályozzák magát a gyulladást, másrészt a szöveti hegesedés fő effektor sejtjeinek számító myofibroblastok aktivációját. Az egészséges vesében nem található myofibroblastok, azok a gyulladás hatására jelennek meg a szövetben. Bár a myofibroblastok pontos eredete máig tisztázatlan, feltételezik, hogy rezidens fibroblastokból, csontvelői eredetű, epithel-, endothel-, pericyta- és simaizom-eredetű sejtekből is kialakulhatnak (6, 7). A myofibroblastok α -simaizom-aktin- (α -SMA-) pozitív sejtek, amelyeknek fő feladata az extracelluláris mátrix (ECM) komponenseinek, mint a fibrillaris (I-es és III-as típusú kollagén) és nem fibrillaris kollagéneknek (IV-es típusú kollagén), glikoproteineknek (fibronectin, fibrillin, elasztin) és proteogliká-

noknak a szintézise. A myofibroblastok által termelt ECM nemcsak a sejtek regenerációját elősegítő fizikai támaszték, hanem integrinkötő képessége, valamint a sejtek számára elérhető, szabad növekedési faktorok mennyiségét szabályozó szerepe révén aktívan befolyásolja a sejtek viselkedését. A vese krónikus gyulladása esetén azonban a normális regenerációs folyamatban zavar alakul ki, a myofibroblastok tartósan aktivált állapotban maradva túlzott mennyiségű ECM-et termelnek, ami végül a vese szerkezetének megbomlásához, funkciójának beszűküléséhez, majd elvesztéséhez vezet.

Az IL-10 család felépítése, főbb jellemzői

A szöveti hegesedés patomechanizmusa kapcsán számos gyulladáshoz vezető faktor, így a transzformáló növekedési faktor-béta (TGF- β), a vérlemezké-eredetű növekedési faktor-B (PDGF-B), a kötőszöveti növekedési faktor (CTGF), az IL-1 β , az IL-6 vagy az IL-13 szerepe jól ismert. Azonban a közelmúlt kutatási eredményeinek fényében a szakemberek egyre nagyobb figyelmet szentelnek a szöveti hegesedés kapcsán egy új, jóval kevésbé ismert fehérjecsaládra, az IL-10 citokincsaládra is (8).

Az IL-10 citokincsaládba a névadó molekula mellett további nyolc, szerkezetében és receptoraffinitásában hasonlóságot mutató molekula tartozik, mint IL-19, -20, -22, -24, -26, -28A, -28B és az IL-29 (9). A citokincsalád tagjai biológiai funkciójuk alapján további három alcsaládba sorolhatók be. Az első alcsaládba egyedül a névadó IL-10 tartozik, amely ismertén csökkenti a gyulladáshoz immunválaszt; az IL-20 alcsaládba tartozik az IL-19, -20, -22, -24 és az IL-26, amelyek legjobban feltárt funkciója a szervezet bakteriális fertőzésekkel szembeni védelme, valamint a sebgyógyulás során végbemenő szöveti remodelling folyamatának szabályozása. A harmadik, a III-as típusú interferonok alcsaládjába, ide tartozik az IL-28A és -B, valamint az IL-29, amely citokinek elsősorban antivirális hatásokról ismertek (10).

IL-10-et szinte valamennyi immunsejt, így a macrophagok, dendritikus sejtek, természetes ölősejtek (NK), CD8+ T-sejtek, B-lymphocyták, Th1-, Th17-, Treg-, valamint a hízósejtek is termelnek. Az IL-10 citokin homodimerjei két IL-10 α és két IL-10 β alkotta tetramerreceptor-komplexhez kötődve aktiválják a JAK1/STAT3 jelátviteli utat, amelynek hatására fokozódik a sejtekben a citokin-jelátvitelt gátló SOCS3 molekula szintézise, amely végső soron csökkenti az IL-1 β -t, illetve TNF- α -termelést, így a gyulladást (11).

Emellett az IL-10 gátolja az antigénprezentáló sejtek fő hisztokompatibilitási komplex-II (MHC-II) kifejeződését, ezáltal gátolva a B- és T-lymphocyták által mediált adaptív immunválaszt. Összességében tehát az IL-10 mind a veleszületett, mind az adaptív immunrendszer túlzott aktivációjával szemben véd. Mivel jól ismert, hogy a gyulladáshoz vezető folyamatok szoros összefüggést mutatnak a szöveti hegesedéssel, nem meglepő, hogy az IL-10 is

hatással van a folyamatra. IL-10 génkiütött egereken megfigyelték, hogy IL-10 és így annak antiinflammatorikus hatásának hiánya miatt fokozott gyulladás alakul ki és a sebgyógyulás jelentős hegeképződéssel jár (12). Ezzel összhangban leírták, hogy az IL-10 emelkedett expressziója hozzájárul a veseischaemia reperfüziós sérülése következtében kialakuló gyulladás és fibrosis mérsékléséhez (13, 14).

Az IL-10 citokinek következő csoportjának tagjait hasonló biológiai hatásuk alapján soroljuk az IL-20 alcsaládba. Az alcsalád citokinjeinek fő forrásai a monocyták, macrophagok, lymphocyták, NK- és epithelsejtek, valamint a fibroblastok (15). A biológiai szerepük hasonlóságának alapja, hogy az alcsaládba tartozó citokinek egymással nagy strukturális homológiát mutató heterodimer receptorokon keresztül fejtik ki biológiai hatásaikat. Az IL-19 az IL-20RA/IL-20RB, az IL-20 és -24 az IL-20RA/IL-20RB és az IL-22RA1/IL-20RB, az IL-22 az IL-22RA1/IL-10RB, az IL-26 pedig az IL-20RA/IL-10RB receptor heterodimeren keresztül befolyásolja a sejtek viselkedését. Az alcsalád receptorai a különféle sejteken különböző mértékben fejeződnek ki. Az IL-10 RB jelenlétét elsősorban a haematopoieticus, az IL-20RA-t és IL-20RB-t a bőr, a tüdő, a nemi mirigyek, az IL-22RA1-t pedig a vese, a bél, a máj, a hasnyálmirigy és a bőr sejtjein mutatták ki. Az IL-10-hez hasonlóan az IL-20 alcsalád tagjai receptoraikon keresztül a JAK1/STAT1 és STAT3, valamint az Akt, ERK, JNK és p38 szignalizációs utat aktiválják (16, 17).

A harmadik alcsalád tagjai (IL-28A, -28B, -29) az IL-28R α /IL-10RB heterodimeren keresztül aktiválják a JAK/STAT jelátviteli utat, amelyen keresztül antivirális hatást fejtenek ki. Az IL-10 alcsalád többi tagjával ellentétben a szövethagesedésben betöltött szerepük ismeretlen.

Az IL-10 citokincsalád szerepe a krónikus veseelégtelenség patomechanizmusában

Korábban már említettük, hogy a szöveti gyulladás és a hegesedés közötti kapcsolat igen szoros. A gyulladás az MF aktivációjához és fokozott mennyiségű ECM lerakódásához vezet, amely végül megbontva a vese eredeti architektúráját a vese működésének beszűkülését eredményezi. Jelenleg világszinten mintegy 20-25 millió ember szorul vesepótló kezelésre (18).

Az utóbbi években – nem teljesen meglepő módon – az IL-10 szerepe is felvetődött a KVE kapcsán kialakuló hegesedés patomechanizmusában. Kimutatták, hogy unilaterális ureter obstrukcióját követően (UUO; a vesehegesedés általánosan használt rácsálómodellje) a vad típusú egerekhez képest fokozott mértékű gyulladás, illetve hegesedés alakul ki az IL-10 KO-egerek veséjében (19). UUO-t követően az IL-10 KO-egerek veséjében fokozott immunsejt-infiltrációt, monocyta-kemoattraktáns, macrophagstimuláló faktor,

tumornekrózis-faktor-alfa- (TNF- α -), IL-6-, valamint IL-8-expressziót figyeltek meg. A gyulladás mellett fokozódott a myofibroblastok aktivációjára jellemző α -SMA-, vimentin-, valamint mátrixmetalloproteináz-2- (MMP-2-) expresszió is. Ezeket az adatokat több más tanulmány is megerősíti, amelyekben lokális IL-10-kezelés hatására csökkent a vese macrophaginfiltrációja, illetve heges területének mérete UUO-t követően (20, 21).

A citokincsalád többi tagjának szerepe a krónikus veseelégtelenség, illetve a szöveti hegesedés patomechanizmusában kevésbé tisztázott. Krónikus veseelégtelenségben szenvedőket vizsgálva emelkedett szérumszintű IL-19- és -20-szinteket találtak, valamint kimutatták, hogy ezen citokinek fokozzák a veseepithelsejtek apoptózisát, valamint TGF- β -expresszióját (22, 23). Ezzel összhangban a különböző nephrotoxicus hatóanyagok, mint a HgCl₂, az adefovir, a dipivoxil, a ciszplatin vagy az ifoszfamid hatására a vese proximális tubularis epithelsejtjei fokozott IL-19-, illetve IL-20-termeléssel válaszoltak (24).

Az IL-22 szérumszintjét is emelkedettnek találták C57/Bl6 egerek vese ischaemia/reperfúziós (I/R) károsodását követően (25). Az egerek rekombináns IL-22-val való kezelése csökkentette azok veséjének I/R károsodást követő szövettani elváltozásait és a szérumkreatinin- és -urea-szintjük emelkedését. Az IL-22 jótékony hatásának hátterében annak oxidatív stresszt csökkentő hatását feltételezik.

Kutatócsoportunk a congenitalis obstruktív nephropathia patomechanizmusát vizsgálva hívta fel a figyelmet az IL-24 jelentőségére (26). UUO-t követően az újszülött patkányok veséjének IL-24-expressziója igen jelentős mértékben emelkedett meg. Vizsgálataink rámutattak, hogy az IL-24 befolyásolja a vese epithelsejtjeinek IL-6-, valamint MMP3-expresszióját.

Az IL-26 citokint a korábbi tanulmányok elsősorban gyulladásos, immunsejt-aktivációval járó folyamatokkal hozták összefüggésbe, KVE-ben betöltött szerepe még tisztázásra vár.

A vesehegesedés lehetséges gyógyszeres terápiája

Az évente világszinten közel egymillió ember haláláért felelős KVE kezelése jelentős egészségügyi kihívást jelent. Jelenleg a nyilvánvaló szükség ellenére sem rendelkezzünk a KVE-ben fellépő hegesedés gátlására alkalmas gyógyszeres terápiával.

A hegesedési folyamat klasszikus elemét, a TGF- β -t gátló pirfenidont az Amerikai Egyesült Államok Élelmszer-biztonsági és Gyógyszerészeti Hivatala, az FDA ugyan engedélyezte az idiopathiás tüdőhegesedés gátlásának kezelésére, a sok tekintetben hasonló patomechanizmusú KVE kezelése kapcsán megkezdett klinikai vizsgálatok azonban még nem zárultak le. Arról sem szabad megfeledkezni, hogy a TGF- β , illetve a hegesedés eddig beazonosított központi biológiai útvonalai számos egyéb, jelentős biológiai útvonalat is befolyásolnak. Maga a TGF- β például a hegesedés mellett központi szerepet játszik az embriogenezisben (27), az immunrendszer működésében (28) vagy a daganatképződés folyamatában (29). Mivel a KVE kialakulása és így terápiája is hosszú évekig tartó periódust ölel fel, ezért kezelése kapcsán a lehetséges mellékhatásokra különösen tekintettel kell lenni.

A KVE terápiája kapcsán várható nehézségek miatt rendkívül fontos az olyan új gyógyszer-támadáspontok, gyógymódok feltárása, amelyek komoly mellékhatások nélkül teszik lehetővé a vese túlzott mértékű hegesedésének gátlását.

Az elmúlt években számos különböző *in vivo* preklinikai vizsgálat bizonyította a rekombináns IL-10, illetve IL-10-et szecernáló *Lactococcus lactis*, a rekombináns IL-22 vagy az IL-20 és IL-20RA neutralizáló antitestek gyulladás-csökkentő, a fokozott ECM-termelést gátló terápiás előnyeit (30–32). Gyulladásos bélbetegség kezelése kapcsán klinikai vizsgálatok is történtek rekombináns IL-10-kezeléssel (33–35). A kezelések jól tolerálhatók és biztonságosak voltak, elősegítették a betegek remisszióját és csökkentették a relapsusok számát. Mindezen sikerek ellenére nincs klinikai adat a hatóanyagok hegesedést gátló hatásáról, és a KVE kezelése kapcsán sem indítottak még klinikai vizsgálatokat.

Ezért, bár az eddigi adatok reménykeltőek, az IL-10 citokinek terápiás felhasználása kapcsán még számos preklinikai és klinikai vizsgálatot kell elvégezni a hatóanyagok KVE kezelésére való klinikai hatékonyságának vizsgálata előtt.

Támogatások

Az összefoglaló a Bolyai János Kutatási Ösztöndíj támogatásával, valamint az Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-18-4-SE-109 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatásával készült. OTKA K116928. 20382-3/2018 FEKUTSTRAT.

IRODALOM

1. Pinzani M. Welcome to fibrogenesis and tissue repair 2008. <https://doi.org/10.1186/1755-1536-1-1>
2. Cox TR, Erler JT. Remodeling and homeostasis of the extracellular matrix: implications for fibrotic diseases and cancer. *Disease Models & Mechanisms* 2011;4(2):165-78. <https://doi.org/10.1242/dmm.004077>
3. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet* 2013;382(9888):260-72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60687-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60687-X)
4. Blair P, Flaumenhaft R. Platelet α -granules: basic biology and clinical correlates. *Blood* 2009;23(4):177-89. <https://doi.org/10.1016/j.blr.2009.04.001>

5. Coppinger JA, Cagney G, Toomey S, et al. Characterization of the proteins released from activated platelets leads to localization of novel platelet proteins in human atherosclerotic lesions. *Blood* 2004;103(6):2096-104. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-08-2804>
6. LeBleu VS, Taduri G, O'Connell J, et al. Origin and function of myofibroblasts in kidney fibrosis. *Nature Medicine* 2013;19(8):1047. <https://doi.org/10.1038/nm.3218>
7. Eddy AA. The origin of scar-forming kidney myofibroblasts. *Nature Medicine* 2013;19(8):964. <https://doi.org/10.1038/nm.3299>
8. Sziksz E, Pap D, Lippai R, et al. Fibrosis related inflammatory mediators: role of the IL-10 cytokine family. *Mediators of Inflammation* 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/764641>
9. Hazlett LD, Jiang X, McClellan SA. IL-10 function, regulation, and in bacterial keratitis. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* 2014;30(5):373-80. <https://doi.org/10.1089/jop.2014.0018>
10. Ouyang W, Rutz S, Crellin NK, et al. Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease. *Annual Review Of Immunology* 2011;29:71-109. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101312>
11. Donnelly RP, Dickensheets H, Finbloom DS. The interleukin-10 signal transduction pathway and regulation of gene expression in mononuclear phagocytes. *Journal of Interferon & Cytokine Research* 1999;19(6):563-73. <https://doi.org/10.1089/10799099313695>
12. Kim JY, Chun SY, Lee SH, et al. In vivo validation model of a novel anti-inflammatory scaffold in interleukin-10 knockout mouse. *Tissue Engineering And Regenerative Medicine* 2018;15(4):381-92. <https://doi.org/10.1007/s13770-018-0120-3>
13. Thorenz A, Derlin K, Schröder C, Dressler L, et al. Enhanced activation of interleukin-10, heme oxygenase-1, and AKT in C5aR2-deficient mice is associated with protection from ischemia reperfusion injury – induced inflammation and fibrosis. *Kidney International* 2018;94(4):741-55. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.04.005>
14. Wang J, Djudjaj S, Gibbert L, et al. YB 1 orchestrates onset and resolution of renal inflammation via IL 10 gene regulation. *Journal Of Cellular And Molecular Medicine* 2017;21(12):3494-505. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13260>
15. Rutz S, Wang X, Ouyang W. The IL-20 subfamily of cytokines from host defence to tissue homeostasis. *Nature Reviews Immunology* 2014;14(12):783. <https://doi.org/10.1038/nri3766>
16. Andoh A, Shioya M, Nishida A, et al. Expression of IL-24, an activator of the JAK1/STAT3/SOCS3 cascade, is enhanced in inflammatory bowel disease. *The Journal of Immunology* 2009; jimmunol-0804169. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0804169>
17. Weathington NM, Snively CA, Chen BB, et al. Glycogen synthase kinase-3 stabilizes the interleukin (IL)-22 receptor from proteasomal degradation in murine lung epithelia. *Journal of Biological Chemistry* 2014;289(25):17610-19. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.551747>
18. Locatelli F, Pozzoni P, Del Vecchio L. Renal replacement therapy in patients with diabetes and end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 2004;15(1suppl):S25-S29. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000093239.32602.04>
19. Jin Y, Liu R, Xie J, et al. Interleukin-10 deficiency aggravates kidney inflammation and fibrosis in the unilateral ureteral obstruction mouse model. *Laboratory Investigation* 2013;93(7):801. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2013.64>
20. Rodell CB, Rai R, Faubel S, et al. Local immunotherapy via delivery of interleukin-10 and transforming growth factor β antagonist for treatment of chronic kidney disease. *Journal of Controlled Release* 2015;206:131-39. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.03.025>
21. Soranno DE, Lu HD, Weber HM, et al. Immunotherapy with injectable hydrogels to treat obstructive nephropathy. *Journal of Biomedical Materials Research Part A* 2014;102(7):2173-80. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.34902>
22. Jennings P, Crean D, Aschauer L, Limonciel A, et al. Interleukin-19 as a translational indicator of renal injury. *Archives of Toxicology* 2015;89(1):101-6. <https://doi.org/10.1007/s00204-014-1237-3>
23. Wei CC, Li HH, Hsu YH, et al. Interleukin-20 targets renal cells and is associated with chronic kidney disease. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2008;374(3):448-53. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.07.039>
24. Li HH, Hsu YH, Wei CC, et al. Interleukin-20 induced cell death in renal epithelial cells and was associated with acute renal failure. *Genes and Immunity* 2008;9(5):395. <https://doi.org/10.1038/gene.2008.28>
25. Xu MJ, Feng D, Wang H, et al. IL-22 ameliorates renal ischemia-reperfusion injury by targeting proximal tubule epithelium. *Journal of the American Society of Nephrology* 2014;ASN-2013060611. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013060611>
26. Pap D, Sziksz E, Kiss Z, et al. Microarray analysis reveals increased expression of matrix metalloproteases and cytokines of interleukin-20 subfamily in the kidneys of neonate rats underwent unilateral ureteral obstruction: A potential role of IL-24 in the regulation of inflammation and tissue remodeling. *Kidney and Blood Pressure Research* 2017;42(1):16-32. <https://doi.org/10.1159/000464317>
27. Li Q. Transforming growth factor β signaling in uterine development and function. *Journal of Animal Science And Biotechnology* 2014;5(1):52. <https://doi.org/10.1186/2049-1891-5-52>
28. Travis MA, Sheppard D. TGF- β activation and function in immunity. *Annual Review of Immunology* 2014;32:51-82. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032713-120257>
29. Papageorgis P. TGF- β signaling in tumor initiation, epithelial-to-mesenchymal transition, and metastasis. *Journal of Oncology* 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/587193>
30. Steidler L, Hans W, Schotte L, et al. Treatment of murine colitis by *Lactococcus lactis* secreting interleukin-10. *Science* 2010;289(5483):1352-5. <https://doi.org/10.1126/science.289.5483.1352>
31. Kong X, Feng D, Wang H, et al. Interleukin 22 induces hepatic stellate cell senescence and restricts liver fibrosis in mice. *Hepatology* 2012;56(3):1150-59. <https://doi.org/10.1002/hep.25744>
32. Chiu YS, Wei CC, Lin YJ, et al. IL 20 and IL 20R1 antibodies protect against liver fibrosis. *Hepatology* 2014;60(3):1003-14. <https://doi.org/10.1002/hep.27189>
33. Li MC, He SH. IL-10 and its related cytokines for treatment of inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology* 2004;10(5):620. <https://doi.org/10.3748/wjg.v10.i5.620>
34. Fedorak RN, Gangl A, Elson CO, et al. Recombinant human interleukin 10 in the treatment of patients with mild to moderately active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000;119(6):1473-82. <https://doi.org/10.1053/gast.2000.20229>
35. Schreiber S, Fedorak RN, Nielsen OH, et al. Safety and efficacy of recombinant human interleukin 10 in chronic active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000;119(6):1461-72. <https://doi.org/10.1053/gast.2000.20196>

TÁRSASÁGI HÍREK

VI. Fehérvári Atherosclerosis Találkozó

Kongresszus időpontja: 2019. október 11–12.

Regisztrációs határidő: 2019. április 17–október 4.

Immár hatodik alkalommal várunk minden érdeklődőt a Fehérvári Atherosclerosis Találkozóra, a FAT-ra. Mindenkit, akinek az egészség megőrzése vagy annak helyreállítása hivatásának meghatározója. Várunk minden szakdolgo-

zót, orvost és azokat is, akik az érbetegségek kialakulását szeretnék mérsékelni, akik ellátásukat, kezelésüket szeretnék minél hatásosabban végezni.

A 6. FAT fő témaköre a nők és az idősek érvédelme. Főszervező: Dr. Reiber István.

http://www.eqcongress.hu/uploaded/1556006420_Jelentkezési_lap.doc

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

A terápiarezisztens hypertonia prevalenciája

FEJES Imola, ÁBRAHÁM György, LÉGRÁDY Péter

ÖSSZEFOGLALÁS Hazánkban és világszerte a leggyakoribb krónikus betegség a hypertonia, amely egyben rokkantsághoz és az idő előtti halálozáshoz vezető jelentős rizikótényező is. Ezen belül a terápiarezisztens hypertonia valódi prevalenciájának megismerése fontos közegészségügyi szempontból is, mivel a célra kezeltekhez képest a prognózisa rosszabb, gyakoribb célszervkárosodással és magasabb (2-2,5-szeres) cardiovascularis rizikóval jár. Ez az érték az irodalomban széles határok, 5-30% között mozog. A pontos prevalencia megismerését sok tényező befolyásolja, többek között az, hogy világszerte többféle érvényes definíció létezik; az alapul vett vizsgálóhely az ellátás melyik szintjén működik és mi a profilja; vagy például a nagy multicentrikus vizsgálatokban nem minden adatgyűjtő országra/központokra érvényes teljes mértékben az adott kérdőív.

Kulcsszavak: rezisztens hypertonia, prognózis, előfordulás

The prevalence of therapy resistant hypertension

Fejes I, Ábrahám Gy, Légrády P.

SUMMARY In our country as well as around the world the most common chronic disease is the hypertension, and it is also an important risk factor causing disability and premature death. Within this, getting to know the true prevalence of therapy-resistant hypertension is important also from a public health perspective, since the prognosis of it is worse than that of those who reaches goal blood pressure range. It usually comes with hypertension mediated organ damages and higher (2-2.5 fold) cardiovascular risk. It is prevalence in the literature is from 5% to 30%. The knowledge of the true prevalence depends on many factors, like: there are many different definitions of resistant hypertension, what is the main profile of the data collecting study site and what level of the health care system it works, or for example a questionnaire of a multicenter trial cannot be used totally in each country and study site.

Keywords: resistant hypertension, prognosis, prevalence

Szegedi Tudományegyetem,
Általános Orvostudományi Kar,
I. Sz. Belgyógyászati Klinika,
Nephrologia-Hypertonia Centrum,
Szeged

Levelező szerző:

Dr. Fejes Imola,
Szegedi Tudományegyetem,
Általános Orvostudományi Kar,
I. Sz. Belgyógyászati Klinika,
Nephrologia-Hypertonia Centrum,
6720 Szeged, Korányi fasor 8.
E-mail: fejesimola@yahoo.com

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.23.016>

Hypertonia és Nephrologia
2019;23(4):171-3.

Hazánkban és világszerte a leggyakoribb krónikus betegség a hypertonia, amely egyben rokkantsághoz és az idő előtti halálozáshoz vezető jelentős rizikótényező is (1, 2). Világviszonylatban évente kilencmillió ember haláláért felelős a hypertonia (1, 2). Az Amerikai Egyesült Államokban több mint 400 000 ember hal meg évente hypertonia miatt, és ez több, mint amennyi amerikai összesen meghalt a II. világháború alatt. Az Amerikai Egyesült Államokban a hypertoniás betegek körülbelül 50%-a terápiarezisztens hypertoniás (rHT) (3).

Magyarországon a háziorvosi praxisokban 2015-ben a 19 évesnél idősebb korosztályban 10 ezer lakosból 3855 fő magasvérnyomás-betegségben szenvedett (4). Ez kicsivel több, mint 30%. Továbbá majdnem 12 ezer 18 éves és fiatalabb gyermeknek ismert a hypertoniája (4). A 75 évesnél idősebbek között ötből négy embernek van hypertoniája (5). Ráadásul a hypertoniabetegek száma az egész világon, valamint hazai adatok szerint is folyamatosan növekszik (6). Habár a vérnyomás megfelelő célértékre való állításával jelentősen csökkenthető a cardiovascularis kockázat és a szövődmények száma, mint a stroke, koszorúér-betegség, vese-funkció-romlás, szívelégtelenség és a következményes rokkantság és halálozás (7, 8). Ennek ellenére csupán a betegek

mintegy 40-50%-ánál sikerül elérni a célvérnyomást (9). Ezért a Magyar Hypertonia Társaság (MHT) 2002-ben elindította az „Éljen 140/90 alatt!” programot, amelyben a célérték elérési aránya évről évre javult (2002-ben 27%, 2005-ben 39%, 2010-ben 48–58%) (10).

A nem megfelelő vérnyomáskontroll hátterében több ok is állhat (11). De a nem megfelelő vérnyomáskontroll még nem jelent terápiarezisztenciát. A hypertoniás betegek egy része nem kezelt, de ők nem tartoznak – éppen a terápia hiánya miatt – az rHT-csoportba. A kezelt hypertoniás betegek egy része nem megfelelően kezelt – azaz például nem a szakma szabályai szerint, nem megfelelő dózisban és kombinációban kap vérnyomáscsökkentőket –, és ezért nincs céltartományban. De ők sem tartoznak az igazi rHT-csoportba, esetükben látszólagos, úgynevezett pszeudorezisztenciáról van szó. Ugyanakkor pszeudorezisztenciát okozhat a helytelen mérési technika, a fehérköpeny-effektus, illetve a gyógyszeres és életmódi tanácsokkal szembeni noncompliance.

A megfelelően kezelt, nem céltartományban levő hypertoniás betegek esetében lehet beszélni valódi rHT-ről, ha a másodlagos okokat kizártuk. Ez az a pont, amikor a különböző szakmai társaságok által megfogalmazott definíciók döntik el, hogy melyik beteget lehet/kell rHT-betegnek tartani.

Az elmúlt években, évtizedekben a különböző munkákban különböző hivatalos definíciókat és egyéni meghatározásokat vettek alapul. Ezért sincsenek pontos adatok az rHT prevalenciájáról sem világviszonylatban, sem Európában, sem pedig hazánkban. Az elmúlt években használatos rHT-definíciókat az 1. táblázat tartalmazza.

Az olyan betegek, akiknek a vérnyomása csak négy szer kombinálásával éri el a célértéket, szintén rezisztensnek tekintendők (18).

De álljon itt néhány példa arra is, amikor egy-egy publikációban egyénileg értelmezték az rHT-t. Egy spanyol 24 órás ambuláns vérnyomásmonitor- (ABPM-) regiszterben akkor tekintettek valakit rHT-nak, ha három vérnyomáscsökkentőt szedett, köztük egy vízhajtóval, a rendelői vérnyomása ≥ 140 és/vagy ≥ 90 Hgmm volt, és a 24 órás ABPM-mel napközben ≥ 130 vagy ≥ 80 Hgmm-t mértek (19). *Pierdomenico* és munkatársai munkájában ennyi volt a feltétel: 3-as kombináció használata, több mint két viziten keresztül a rendelői vérnyomás ≥ 140 és/vagy ≥ 90 Hgmm, illetve a 24 órás ABPM-mel napközben ≥ 135 vagy ≥ 85 Hgmm (20). De mindkét vizsgálatból kizárták azokat, akiknek négy vagy több vérnyomáscsökkentővel célra kezelt volt a vérnyomása!

Azt is látni kell, hogy az rHT-betegek is lehetnek célra kezelvek. Éppen ebből fakadóan néhány éve egy elnevezés is megjelent az irodalomban azokra a betegekre vonatkozóan, akik az rHT-csoporton belül öt vagy többszörös gyógyszer-kombinációval (benne tiazid + mineralokortikoid receptorantagonista) sem érik el a céltartományt. Ezt nevezzük refrakter hipertóniának (21, 22). Ennek prevalenciája körülbelül az rHT-betegek 3%-a (22, 23).

Ráadásul az ESH/European Society of Cardiology (ESC) legújabb, 2018. évi közös ajánlásával összhangban az MHT 2018. évi ajánlásában is kibővült az rHT definíciója. Valódi terápiarezisztens hipertonia akkor állapítható meg, ha kizártuk a pszeudorezisztenciát és a szekunder hipertóniákat, a beteg terápiás együttműködése megfelelő és a vérnyomása nem normalizálható ($< 140/90$ Hgmm):

- megfelelően betartott nem farmakológiai módszerekkel (életmódváltás: fizikai aktivitás fokozása, adekvát diéta, dohányzás és a nagy mennyiségű alkohol mellőzése, illetve a sófogyasztás csökkentése, egyéb rizikófaktorok eliminálása);
- valamint három vagy több maximálisan tolerálható adagban adott, különböző hatástani csoportba tartozó antihipertenzív szerrel, amelyek közül az egyik tiazidszerű/tiazid diuretikum, gyakran kombinálva ACE-gátlóval vagy ARB-vel és kalciumantagonistával;
- vagy csak négy különböző hatóanyagcsoportba tartozó szerrel normalizálható (24).

Az rHT-gyakorisági adatok az irodalomban széles határok között mozognak. Az ESH 2018-ban közzétett adatai szerint az rHT prevalenciája 5-30% közötti (25). Az rHT prevalenciája az átlagpopulációban alacsonyabb, a háziorvosi praxisban 5% körüli, míg nagyobb vizsgálatokban 10–30% vagy speciális hipertonia-központokban ez egészen magas is lehet (26). Az ALLHAT vizsgálatban öt éves utánkövetés során a betegek 27%-a szedett három vagy több vérnyomáscsökkentőt (27). A szegedi munkacsoport vizsgálati eredményei szerint a vizsgált populáció (310 beteg) 60%-ának volt a vérnyomása céltartományban és 76%-a (234 beteg) volt

1. táblázat. Az elmúlt években használatos rHT-definíciók

JNC, 2003. évi ajánlás

Rezisztens hipertóniáról van szó, amikor a célvérnyomást nem sikerül elérni három különböző hatástani csoportba tartozó, maximális adagban alkalmazott vérnyomáscsökkentővel, amelyek közül az egyik vízhajtó (12).

ESH, 2007. évi ajánlás

A hipertóniát általában a kezelésre rezisztensnek nevezzük akkor, ha a terápiás terv, amely figyelmet fordított az életmódváltásra és legalább háromféle gyógyszer (beleértve a diuretikumokat is) megfelelő dózisban való alkalmazása nem járt sikerrel a szisztolés és diasztolés vérnyomás célértékre csökkentésében (13).

AHA, 2008. évi ajánlás

Rezisztens hipertóniáról van szó, amikor a vérnyomás a célérték felett marad három különböző hatástani csoportba tartozó, optimális adagban alkalmazott vérnyomáscsökkentővel, amelyek közül az egyik vízhajtó (14).

BHS, 2011. évi ajánlás

Ha valakinek a vérnyomása nem csökken $< 140/90$ Hgmm alá optimális vagy legjobban tolerált harmadik vonalbeli terápia ellenére (15).

ESH, 2013. évi ajánlás

A hipertonia definíció szerint terápiarezisztens, ha a terápiás stratégia, amely magában foglalja az életmódi intézkedéseket, egy diuretikumot és két másik, különböző osztályba tartozó, megfelelő dózisu antihipertenzív szer (de nem tartalmaz szükségyszerűen mineralokortikoidreceptor-antagonistát), nem csökkenti az SBP-t és a DBP-t 140, illetve 90 Hgmm alá (16).

MHT, 2015. évi ajánlás

A magas vérnyomás akkor tekinthető terápiarezisztensnek, ha megfelelően kialakított terápiás stratégia ellenére – amely magában foglalja az életmódi intézkedéseket is –, legalább három különböző hatástani osztályba tartozó, megfelelő dózisu antihipertenzív szer – amelyek közül az egyik diuretikum, de nem szükségyszerűen mineralokortikoidreceptor-antagonista – alkalmazása ellenére a vérnyomás nem csökken 140/90 Hgmm alá (17).

JNC: Joint National Committee; ESH: European Society of Hypertension; AHA: American Heart Association; BHS: British Society of Hypertension

rHT-s – az ESH 2013. évi definíciója szerint. A betegek 83%-a szedett három vagy több vérnyomáscsökkentőt és 56%-a négy vagy több vérnyomáscsökkentőt. Az rHT-sok 47%-ának (111 beteg) volt a vérnyomása célértéken (28). 2018-ban jelent meg a *Heart* című folyóiratban *Noubiap* tollából egy 3,2 millió hipertóniás beteget felölelő nemzetközi metaanalízis, amelyben az rHT-k prevalenciáját 14,7%-ra becsülte, a valódi és pseudo-rHT-sokét 10,3%, illetve 10,3%-osnak számolta (29). A 91, alapul vett vizsgálatban az rHT gyakorisága 5–35% között mozgott. Ez a metaanalízis is alátámasztja azt az adatot, hogy az rHT gyakorisága a krónikus veseelégteleneknél és a vesetranszplantáltaknál a legmagasabb, akár a háromszorosát is elérheti, 29–56% között mozgott (30).

Az rHT valódi prevalenciáját valószínűleg sosem fogjuk pontosan megtudni. Ennek számos oka van és/vagy lesz:

- Ameddig a nagy multicentrikus vizsgálatok tervezésénél, már az adatgyűjtő kérdőívek megtervezésekor, alapvető hiányosságok maradnak a rendszerben, addig a kapott eredmények sem fogják a valóságot tükrözni.
- Egyeztetni kellene előre, hogy egy részt vevő centrum anyaországában milyen hatóanyagok vannak törzskönyveztve.
- Arra is ki kellene térni, hogy egy adott hatóanyag milyen formáját alkalmazzák (például metoprolol-tartarát vagy metoprolol-szukcinát, vagy perindopril, vagy perindopril-arginát stb.).
- Egy vizsgálóhelyen a hatóanyagokat szabadon kombinálják vagy fix kombinációban (single pill combination) alkalmazzák.
- A vizsgálóhely megválasztásánál ne csak az legyen szempont, hogy az ellátás melyik szintjén működik, hanem hogy mi a profilja.

– Például egy nefrológiai szakrendelésen nagyobb arányban kerülnek bevételezésre krónikus veseelégtelenség, egy kardiológiai szakrendelésen pedig szívelégtelenség stb.

- Egy vizsgálatban egy, lehetőleg hivatalos ajánlásban megfogalmazott definíciót kell használni. Kerülni kell az ajánlásokban nem szereplő, egyénileg megfogalmazott kritériumokat.

Miért lenne fontos pontos képet kapni az rHT prevalenciájáról? Az rHT-beteg prognózisa rosszabb, hiszen a célszervkárosodások, mint például balkamra-hypertrophia, szemfenéki kisartériák károsodása, microalbuminuria, a nagyartériák intima-media megvastagodása 50-100%-kal gyakoribb a célra kezeltékhez képest és a cardiovascularis megbetegedések veszélye 2,5-5-szörösére növekszik (31–33). Mindez jelentős közegészségügyi, gazdasági és szociális terhet ró a társadalomra (34). Ezért a megfelelő közegészségügyi lépések megtételéhez pontos epidemiológiai adatokra lenne szükség.

IRODALOM

1. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388(10053):1659-724. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31679-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31679-8)
2. WHO. A global brief on hypertension: silent killer, global public health crisis. World Health Day. Geneva: World Health Organization Press; 2013.
3. Hans S, Reilly JP. Resistant hypertension in 2017. *Curr Opin Cardiol* 2017;32(4):389-96. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000412>
4. Magyarország 2017. Budapest: Központi Statisztikai Hivatal; 2018. ISSN: 1416-2768.
5. Központi Statisztikai Hivatal. Társadalmi helyzetkép, 2010. Egészségi állapot, egészségügy. https://www.ksh.hu/docs/hun/xftp/idoszaki/thk/thk10_egeszseg.pdf
6. Szegedi J, Kékes E, Sonkodi S és mtsai. A hypertonia epidemiológiája Magyarországon. *Hypertonia és Nephrologia* 2014;18(5-6):134-43.
7. Sundström J, Arima H, Jackson R, et al. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;162:184-91. <https://doi.org/10.7326/M14-0773>
8. Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387(10017):435-43. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00805-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00805-3)
9. Kiss I, Kékes E. A magyarországi Hypertonia Regiszter rövid története és jelentősége. *Hypertonia és Nephrologia* 2015;19(2):49-96.
10. Kiss I, Kékes E. A hypertóniás betegek célvérnyomás-elérési arányának és gondozási minőségének segítése telemedicinális lehetőségek alkalmazásával. *Hypertonia és Nephrologia* 2012;16(6):243-5.
11. Myat A, Redwood SR, Qureshi AC, et al. Resistant hypertension. *BMJ* 2012;345:e7473. <https://doi.org/10.1136/bmj.e7473>
12. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72. <https://doi.org/10.1001/jama.289.19.2560>
13. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-87. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3281fc975a>
14. Pickering TG, Miller NH, Ogden G, et al. Call to Action on Use and Reimbursement for Home Blood Pressure Monitoring. A Joint Scientific Statement From the American Heart Association, American Society of Hypertension, and Preventive Cardiovascular Nurses Association. *Hypertension* 2008;52:10-29. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.189010>
15. National Clinical Guideline Centre. Available at: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12167/54727/54727.pdf> Accessed Nov 19 2011.
16. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281-357. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.00000431740.32696.cc>
17. MHT szakmai irányelv 10. Hypertonia és Nephrologia 2015;19(Suppl.1):1-38.
18. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008;117(25):e510-e526. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.189141>
19. De la Sierra A, Segura J, Banegas JR, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2011;57:898-902. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.168948>
20. Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, et al. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2005;18:1422-8. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2005.05.014>
21. Acelajado MC, Pisoni R, Dudenbostel T, et al. Refractory hypertension: definition, prevalence and patient characteristics. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012;14(1):7-12. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2011.00556.x>
22. Calhoun DA, Booth JN 3rd, Oparil S, et al. Refractory hypertension: determination of prevalence. Risk factors and comorbidities in a large population-based cohort. *Hypertension* 2014;63:451-8. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02026>
23. Dudenbostel T, Siddiqui M, Oparil S, et al. Refractory hypertension. A novel phenotype of antihypertensive treatment failure. *Hypertension* 2016;67(6):1085-92. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.06587>
24. A Magyar Hypertonia Társaság szakmai irányelve. *Hypertonia és Nephrologia* 2018;22(Suppl. 5):S1-S36.
25. 2018 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018;36:1953-2041. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001940>
26. Garg JP, Elliott WJ, Folker A, et al. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. *Am J Hypertens* 2005;18(5 Pt 1):619-26. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2004.11.021>
27. Cushman WC, Davis BR, Pressel SL, et al. Mortality and morbidity during and after the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *J Clin Hypertens* 2012;14(1):20-31. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2011.00568.x>
28. Fejes I, Abrahám Gy, Légrády P. The prevalence of resistant and undercontrolled hypertension among patients of a Hypertension Outpatient Clinic. *Arterial Hypertens* 2017;21(2):29-72. <https://doi.org/10.5603/AH.2017.0009>
29. Noubiap JJ, Nansseu JR, Nyaga UF, et al. Global prevalence of resistant hypertension: a meta-analysis of data from 3.2 million patients. *Heart* 2019;105(2):98-105. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-313599>
30. Sarafidis PA, Georgios PI, Zebekakis PE. Comparative epidemiology of resistant hypertension in chronic kidney disease and the general hypertensive population. *Semin Nephrol* 2014;34:483-91. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2014.08.001>
31. Sarafidis PA, Georgios P, Bakris GL. Resistant hypertension – its identification and epidemiology. *Nat Rev Nephrol* 2013;9:51-8. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2012.260>
32. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation* 2012;125:1635-42. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064>
33. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, et al. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens* 2001;19:2063-70. <https://doi.org/10.1097/00004872-200111000-00018>
34. Jancin B. The high cost of treatment-resistant hypertension. *Cardiology News*. 2015 <http://www.mdedge.com/ecardiologynews/article/96503/cardiology/high-cost-treatment-resistant-hypertension>.

EREDETI KÖZLEMÉNY

Szérumbígyysavszint hipertóniában. Hazai tapasztalatok a Magyar Hypertonia Regiszter 2011., 2013. és 2015. évi adatai alapján – III. rész

A hígyysavszint összefüggése a klinikai és laboratóriumi jellemzőkkel

KÉKES Ede¹, PAKSY András², ALFÖLDI Sándor³

ÖSSZEFOGLALÁS A Magyar Hypertonia Regiszter (MHR) 2011., 2013. és 2015. évi adatbázisa alapján 22 668 hipertóniás férfi (átlagéletkor 60,8 év) és 24 684 hipertóniás nő (átlagéletkor 64,1 év) esetében trendanalízissel és lineáris regresszióval vizsgáltuk a szérumbígyysavszint nagyságának összefüggését a vérnyomással, a célvérnyomás-elérés mértékével, az ISH és a hipertonia társbetegségeinek megjelenési arányával. A korrelációelemzést kiterjesztettük a metabolikus tényezőkre (BMI, haskörfogat, lipidprofil, vércukor) és a vesefunkcióra is. Szignifikáns összefüggést észleltünk a szérumbígyysavszint, a szisztolés és diasztolés vérnyomás, valamint a célvérnyomás között. Szignifikáns korreláció áll fenn a szérumbígyysavszint és a metabolikus jellemzők (haskörfogat, BMI, összkoleszterin, HDL-koleszterin, triglicerid, éhomi vércukor) között, illetve a hyperurikaemiában gyakoribb volt a metabolikus szindróma előfordulási aránya. A szérumbígyysavszint növekedésével párhuzamosan egyre gyakoribb a hipertóniához társult KVB, ischaemiás szívbetegség és a diabetes előfordulása. A legszorosabb összefüggés nőknél a hígyysavszint és az idült vesebetegség között, férfiaknál a hígyysavszint és ischaemiás szívbetegség között áll fenn. Elemzésünk alátámasztja azon nemzetközi állásfoglalást, amely szerint a hyperurikaemia egy független cardiovascularis, metabolikus és renalis kockázati tényező.

Kulcsszavak: szérumbígyysav, hyperurikaemia, hipertonia, metabolikus tényezők, krónikus vesebetegség, diabetes

Serum uric acid level in hypertension. Domestic experience based on the data of the Hungarian Hypertension Registry 2011., 2013. and 2015. Part III. Relation of uric acid to clinical and laboratory characteristics

Kékes E, Paksy A, Alföldi S.

SUMMARY Based on the database of the Hungarian Hypertension Registry (MHR) 2011., 2013. and 2015, we examined the correlation between the serum uric acid level and blood pressure, target blood pressure, prevalence of ISH and other diseases associated to high blood pressure used trend analysis and linear regression in 22,668 hypertensive men (mean age 60.8 years) and 24,684 hypertensive women (mean age 64.1 years). We have extended the correlation analysis to metabolic factors (BMI, abdominal circumference, lipid profile, blood sugar) and kidney function. Significant correlation was found between SH level and systolic and diastolic blood pressure as well as target blood pressure. There was a significant correlation between SH level and metabolic parameters (abdominal circumference, BMI, total cholesterol, HDL cholesterol, triglyceride, fasting blood sugar) and in hyperuricemia the prevalence of metabolic syndrome was higher. As the level of SH increases, the prevalence of hypertension-related KVB, ISZB and diabetes have increased. The closest correlation between uric acid levels and chronic kidney disease was in women and between the uric acid levels and ischemic heart disease in men. ur analysis supports the international declaration that hyperuricemia is an independent cardiovascular, metabolic and renal risk factor.

Keywords: uric acid, hyperuricemia, hypertension, metabolic parameters, chronic kidney disease, diabetes

- ¹ Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Pécs
² Magyar Hypertonia Társaság
³ Szent Imre Oktató Kórház, Anyagcsere Központ, Budapest

Levelező szerző:

Dr. Kékes Ede
E-mail: kekesede@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.23.019>

Hypertonia és Nephrologia
2019;23(4):175-81.

Bevezetés

Hosszú idő óta folyik a vita azon, hogy az emelkedett szérumhúgysavszint jelzője vagy okozója a cardiovascularis betegségeknek (47), de abban egyöntetű egyetértés van (48, 49), hogy szoros az összefüggés a szérumhúgysav-koncentráció, valamint a kor, nem, a vérnyomásszint, a metabolikus jellemzők (obesitas, vércukor, lipidprofil), valamint myocardialis ischaemia, vesefunkció között (50, 51). A szérumhúgysavérték növekedésével együtt jár az ischaemiás szívbetegség, a myocardialis infarctus és a stroke megjelenésének kockázata, a szívelégtelenség és veseelégtelenség, 2-es típusú diabetes nagyobb mértékű előfordulása. Ezzel együtt nő az említett betegségekkel összefüggő és az összes cardiovascularis, illetve renalis mortalitás (52, 53). Hypertóniában a magasabb szérumhúgysavszint a cardiovascularis események, valamint a cardiovascularis és ösztimortalitás kialakulásának előrejelzője. Ami a hypertóniabetegséget illeti, már a kialakulásában is szerepet játszik mint prediktor (54, 55), másrészt a PIUMA (56) és a PAMELA (57) vizsgálat egyértelműen bizonyította, hogy hypertóniában a magasabb szérumhúgysavszint a cardiovascularis események, valamint a cardiovascularis és ösztimortalitás kialakulásának előrejelzője. Közleményünk III. részében a szérumhúgysavszint és a hypertóniás betegek antropometriai, laboratóriumi jellemzői, a vérnyomás és egyes szervkárosodások közötti összefüggést elemeztük.

Betegek és módszer

A közlemény a Magyar Hypertonia Regiszter (MHR) 2011., 2013. és 2015. évi adatai alapján készült. Az adatok összegyűjtése, rendszerezése tekintetében hivatkozunk a

11. táblázat. A korrelációs vizsgálatban részt vevő hypertóniás betegek húgysavadatai férfiaknál és nőknél

Férfi			Nő		
Húgysavszint (μmol/l)	N	%	Húgysavszint (μmol/l)	N	%
< 320	10 024	44,2	< 260	7 484	30,3
320–359	4 196	18,5	260–319	7 661	31,0
360–419	3 613	15,9	320–359	4 065	16,5
420–459	3 224	14,2	360–399	2 706	11,0
≥ 460	1 611	7,1	≥ 400	2 768	11,2

12. táblázat. A szérumhúgysavszint összefüggése a szisztolés és diasztolés vérnyomással

Férfi	Húgysavszint (μmol/l)	<320	320–359	360–419	420–459	≥ 460
	Szisztolés vérnyomás, Hgmm, átlag (SD)	139,5 (15,0)	139,9 (15,4)	141,7 (16,0)	142,7 (16,1)	143,5 (16,6)
	Diasztolés vérnyomás, Hgmm, átlag (SD)	82,8 (8,7)	83,1 (9,0)	84,2 (9,5)	84,2 (9,2)	84,1 (9,3)
Nő	Húgysavszint (μmol/l)	< 260	260–319	320–359	360–399	≥ 400
	Szisztolés vérnyomás, Hgmm, átlag (SD)	137,4 (15,5)	138,6 (15,0)	139,3 (15,4)	141,1 (15,9)	142,8 (17,1)
	Diasztolés vérnyomás, Hgmm, átlag (SD)	81,6 (8,6)	82,1 (8,6)	82,2 (8,8)	83,2 (9,2)	83,5 (9,3)

már megjelent közleményünk I. és II. részére (58, 59). A vizsgálatban 22 668 hypertóniás férfi (átlagéletkor 60,8 év) és 24 684 hypertóniás nő (átlagéletkor 64,1 év) adatait elemeztük. A keresztmetszeti jellegű vizsgálatban a leíró statisztikai módszerek mellett lineáris trendszámítást (χ^2 -próba), többváltozós lineáris regressziót, valamint többváltozós logisztikus regressziót alkalmaztunk. A diszkrét változók összehasonlítása z-próbával történt, a folytonos változókat ANOVA, valamint t-próba alkalmazásával hasonlítottuk össze. Az adatok elemzése Statistica v.10 szoftver (Tulsa, Oklahoma, Amerikai Egyesült Államok) programcsomaggal történt.

Az elemzések az 11. táblázatban felsorolt szérumhúgysavszintek adatai alapján készültek a két nemben szeparáltan.

Minden korrelációs vizsgálatnál a két nemet külön kellett vizsgálnunk, mert a nőknél a húgysavérték mindig alacsonyabb. A klinikai kórképeknél a metabolikus szindrómát is vizsgáltuk. Ennek meghatározásában az alábbi kritériumokat alkalmaztuk a nemzetközi irányelvek alapján (60):

- vérnyomás > 130/85 Hgmm;
- háskörfogat férfi > 102 cm, nő > 88 cm;
- triglicerid $\geq 1,7$ mmol/l;
- HDL-koleszterin férfi < 1,04 mmol/l, nő < 1,30 mmol/l;
- vércukor nem diabeteses eseteknél > 6,1 mmol/l; a diabeteses esetek mindegyike ebbe a kategóriába került.

A metabolikus szindróma gyakorisága férfiaknál 57,0%, nőknél 66,8% volt az adatbázisunkban.

Eredmények

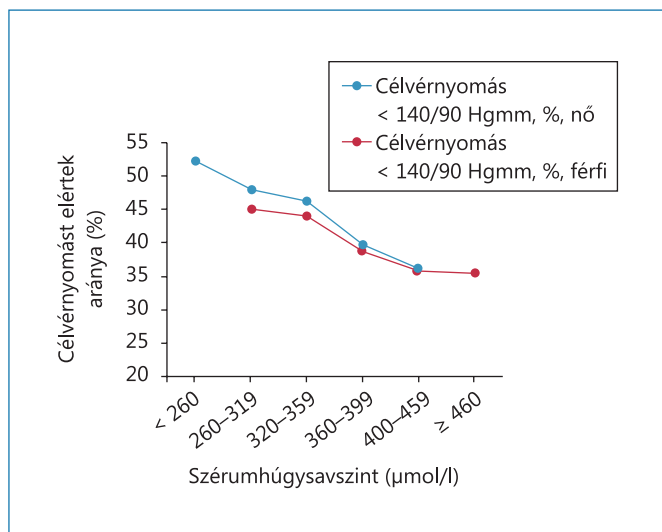
Húgysavszint és vérnyomás

A húgysavszint és a vérnyomás összefüggését az egyedi (betegenkénti) adatokból korrigált lineáris regresszióval vizsgáltuk, mivel a vérnyomás függ (többek közt) az életkortól is.

A húgysavszintcsoportok és a szisztolés/diasztolés vérnyomás összefüggésének adatait a 12. táblázat tartalmazza.

A regressziós elemzés szignifikáns összefüggést mutatott a húgysavszint és a szisztolés, illetve a diasztolés vérnyomás között ($P < 0,001$).

A célvérnyomást (< 140/90 Hgmm) elérték aránya jelentős, szignifikáns csökkenést mutat az emelkedő húgysavszint arányában mindkét nemben (trend $P < 0,001$) (12. ábra).



12. ábra. A 140/90 Hgmm alatti célvérnyomást elérték aránya a húgysavszint függvényében mindkét nemben

Mivel az adatbázisunkban 8813 férfi és 11 776 nő életkora 65 év felett volt, az izolált szisztolés hipertonia (ISH) gyakorisága és a szérumhúgysavszint közötti összefüggést is megvizsgáltuk (13. táblázat).

Mindkét nemben a húgysavszint emelkedése együtt jár az ISH előfordulási gyakoriságának növekedésével. A növekedési trend szignifikáns, nőknél $P < 0,001$, férfiaknál $< 0,01$.

Húgysavszint és metabolikus tényezők

Ezen elemzésünkben három lipidparamétert (összkoleszterin, HDL-koleszterin, trigliceridszint), a nem diabeteses egyénekben az éhomi vércukorértéket, valamint az obesitas jellemzésére a BMI-t és haskörfogatot használtuk. Az összefüggést a húgysavszinttel az egyedi (betegenkénti) adatokból korrigált lineáris regresszióval vizsgáltuk. Az adatokat férfiaknál és nőknél külön elemeztük. A diabeteses betegek adatait nem néztük, mert ezek húgysavszintjét számos tényező befolyásolja (terápiabeállítás, dózisok, diéta stb.) (14. és 15. táblázat).

Mindkét nemben, minden jellemző esetében – a HDL-koleszterin kivételével – a húgysavszint növekedésével párhuzamosan egyre kórosabb értékeket kaptunk. A növekedés trendje erősen szignifikáns volt ($P < 0,001$). Ezzel szemben a húgysavszint emelkedése együtt járt a HDL-koleszterin-szint csökkenésével. A csökkenés mindkét nemben szignifikáns volt (trend $P < 0,001$). A regresszió

13. táblázat. A szérumhúgysavszint és az ISH előfordulása 65 év feletti populációban

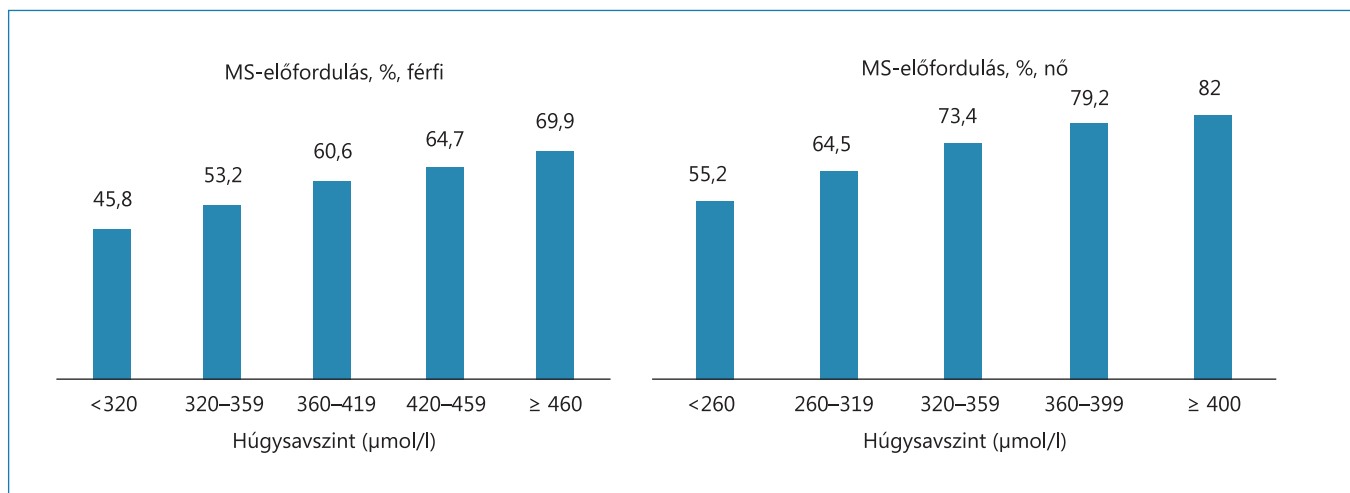
Húgysavszint (μmol/l)	< 320	320–359	360–419	420–459	≥ 460	Trend P
ISH, %, férfi	23,6	24,9	24,2	27,1	26,3	< 0,01
Húgysavszint (μmol/l)	< 260	260–319	320–359	360–399	≥ 400	trend P
ISH, %, nő	22,6	24,5	25	27	28,9	< 0,001

14. táblázat. A húgysavszint és a metabolikus jellemzők összefüggése férfiaknál. Az egyes jellemzőknél az átlagértékek és a standard deviáció (SD) szerepelnek

Húgysavszint (μmol/l)	< 320	320–359	360–419	420–459	≥ 460
Összkoleszterin (mmol/l)	5,33 (1,15)	5,44 (1,16)	5,61 (1,20)	5,75 (1,27)	5,65 (1,38)
HDL-koleszterin (mmol/l)	1,40 (0,51)	1,38 (0,50)	1,35 (0,51)	1,34 (0,54)	1,34 (0,58)
Triglicerid (mmol/l)	1,99 (1,20)	2,10 (1,13)	2,29 (1,64)	2,48 (1,50)	2,58 (1,69)
Vércukor (mmol/l)	5,43 (0,97)	5,56 (0,96)	5,66 (0,88)	5,69 (0,99)	5,83 (1,08)
BMI (kg/m ²)	28,6 (4,3)	29,1 (4,2)	29,7 (4,5)	30,2 (4,7)	30,6 (4,9)
Haskörfogat (cm)	97,4 (13,1)	100,3 (13,0)	101,6 (13,7)	103,0 (14,1)	103,7 (14,5)

15. táblázat. A húgysavszint és a metabolikus jellemzők összefüggése nőknél. Az egyes jellemzőknél az átlagértékek és (SD) szerepelnek

Húgysavszint (μmol/l)	< 260	260–319	320–359	360–399	≥ 400
Összkoleszterin (mmol/l)	5,38 (1,10)	5,46 (1,13)	5,56 (1,11)	5,73 (1,21)	5,77 (1,28)
HDL-koleszterin (mmol/l)	1,48 (0,48)	1,46 (0,50)	1,43 (0,51)	1,42 (0,53)	1,40 (0,56)
Triglicerid (mmol/l)	1,78 (0,98)	1,91 (1,14)	2,07 (1,17)	2,20 (1,04)	2,40 (1,59)
Vércukor (mmol/l)	5,27 (0,91)	5,38 (0,87)	5,47 (0,89)	5,60 (0,89)	5,70 (1,04)
BMI (kg/m ²)	27,9 (4,8)	28,8 (5,0)	29,3 (5,1)	30,1 (5,2)	30,8 (5,6)
Haskörfogat (cm)	91,3 (13,2)	93,6 (13,9)	95,5 (13,8)	98,0 (14,4)	99,2 (15,3)



13. ábra. A metabolikus szindróma (MS) előfordulási aránya a szérumhúgysavszint függvényében, mindkét nemben

szignifikáns összefüggést mutatott a húgysavszintek és mindegyik vizsgált paraméter között, mindkét nemben ($P < 0,001$).

ben ($P < 0,001$). A húgysav-koncentráció és az eGFR összefüggését a 14. ábrán mutatjuk be.

A húgysavszint emelkedése együtt járt az eGFR csökkenésével ($P < 0,001$).

Húgysav és metabolikus szindróma

A fentiekben leírt metabolikus paraméterek (haskőrfogat, triglicerid, HDL-koleszterin, vércukor) húgysavszinttel való összefüggéséből már következtetni lehetett a metabolikus szindrómával való szoros korrelációira. A metabolikus szindróma előfordulási aránya jelentős emelkedést mutat a húgysavszint növekedése függvényében mindkét nemben (trend $P < 0,001$) (13. ábra).

Húgysav és vesefunkció

A húgysavszintcsoportok és a vesefunkció paraméterei (karbamid-nitrogén, kreatinin, eGFR) összefüggésének adatait a 16. táblázat tartalmazza.

A húgysavszint emelkedése együtt járt a karbamid-nitrogén- és kreatininszint szignifikáns növekedésével, valamint az eGFR csökkenésével. A regressziós számítás szignifikáns összefüggést mutatott a húgysavszint nagysága és mindhárom vesefunkciós paraméter között mindkét nem-

A húgysavszint és a hipertónia társbetegségei

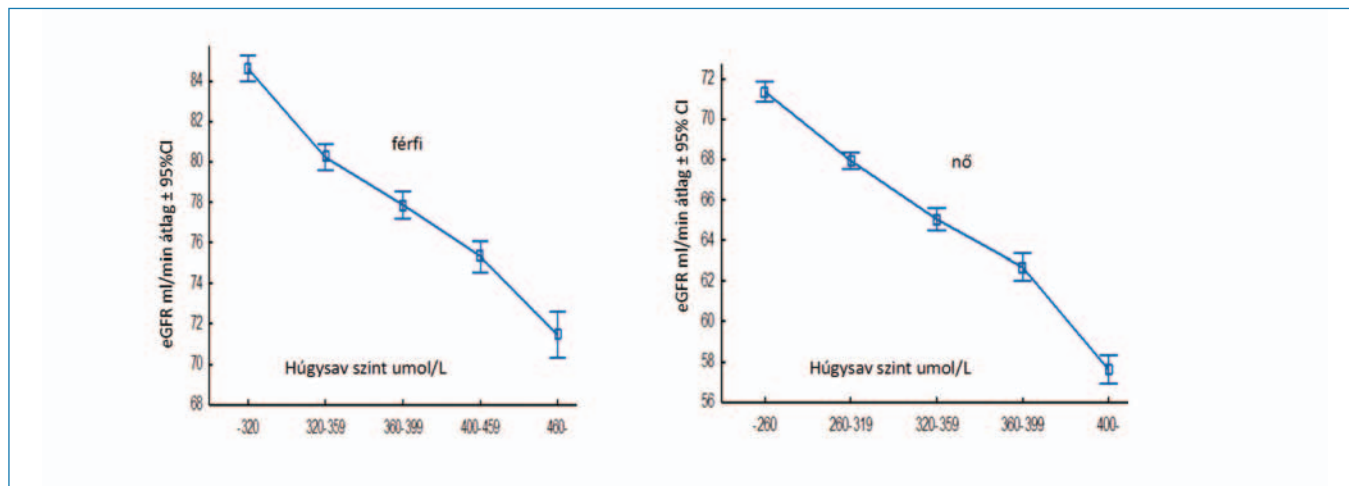
A hypertóniás betegeknél fellépő leggyakoribb társbetegségek és a húgysavszint között szoros, szignifikáns összefüggés van. A 15. és 16. ábrán a diabetes, az ischaemiás szívbetegség és az idült vesebetegségek (CKD) előfordulási gyakoriságának adatait közöljük emelkedő húgysavszintcsoportonként. A 15. ábrán a férfiak, illetve az 16. ábrán a nők csoportjában ábrázoltuk az összefüggéseket. Az összefüggés erősen szignifikáns (trend $P < 0,001$) mindkét nemben.

Férfiaknál minél magasabb a húgysavszint, annál gyakoribb mindhárom társbetegség előfordulása. A növekedési trend szignifikáns ($P < 0,001$).

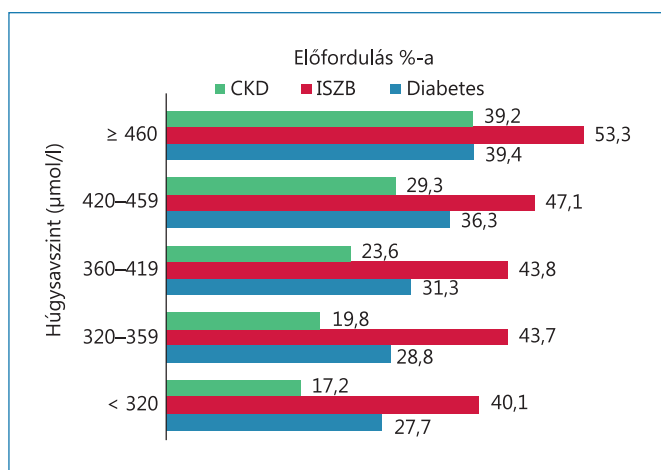
A legszignifikánsabb összefüggést nőknél a húgysavszint és az idült vesebetegség, férfiaknál a húgysavszint és ischaemiás szívbetegség között találtuk. Férfiaknál 460 μmol/l felett, nőknél 400 μmol/l felett mindhárom betegség megjelenési aránya ugrásszerűen nő.

16. táblázat. A szérumhúgysavszint-csoportok és vesefunkciók paramétereinek összefüggése mindkét nemben

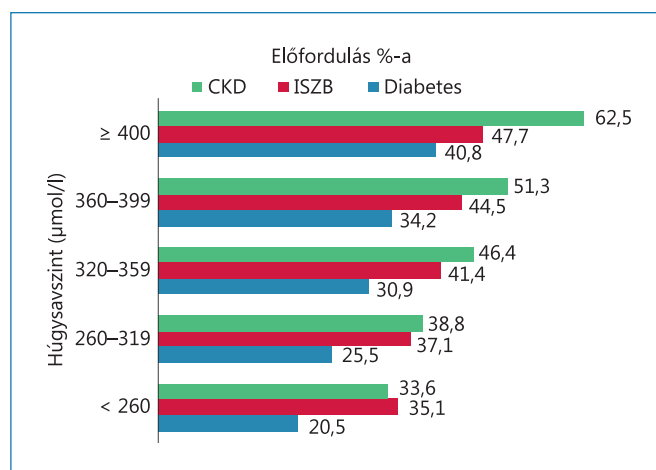
Húgysavszint (μmol/l), férfi	< 320	320–359	360–419	420–459	≥ 460
Karbamid-nitrogén (mmol/l)	6,56 (2,24)	6,77 (2,35)	7,02 (2,42)	7,20 (2,46)	7,70 (3,46)
Kreatinin (μmol/l)	87,4 (32,8)	91,7 (37,5)	93,7 (37,0)	96,8 (41,8)	103,7 (49,4)
eGFR (ml/min)	84,6 (32,9)	80,2 (21,0)	77,9 (20,4)	75,3 (22,0)	71,5 (23,5)
Húgysavszint (μmol/l), nő	< 260	260–319	320–359	360–399	≥ 400
Karbamid-nitrogén (mmol/l)	6,30 (2,34)	6,47 (2,25)	6,75 (2,18)	7,14 (2,54)	7,93 (3,18)
Kreatinin (μmol/l)	80,5 (30,1)	81,9 (31,5)	85,2 (31,8)	88,4 (28,5)	97,6 (45,9)
eGFR (ml/min)	71,4 (21,7)	67,9 (18,9)	65,0 (18,2)	62,7 (18,0)	57,6 (19,5)



14. ábra. Korreláció a húgysavszint és az eGFR között ($P < 0,001$) mindkét nemben



15. ábra. A húgysavszintcsoportok és a hypertóniához társult betegségek előfordulása férfiak esetében (százalékban)



16. ábra. A húgysavszintcsoportok és a hypertóniához társult betegségek előfordulása nők esetében (százalékban)

Megbeszélés

Hypertoniabetegségben a szérumhúgysavszint kiemelkedő jelentőségű több szempontból. Az egyik tény, hogy többváltozós regressziós elemzésekkel igazolták, hogy a magas szérumhúgysavszintnek a hypertonia kialakulásában prediktív értéke van. A fiatalokban észlelt kóros értékek előre jelzik a 4-12 év múlva kialakuló vérnyomás-emelkedést. Ezt a Bogalusa Heart Study (61) mutatta a legjobban, amelyben 5-17 év közötti kóros szérumhúgysavszinttel bíró fiataloknál a felnőttkorban (18-35 év) emelkedett szisztolés és diasztolés vérnyomást észleltek. A Framingham vizsgálat egy speciális elemzésében (62) egészséges, nem hypertóniás felnőttkorú egyénekben követték a vérnyomás alakulását a húgysavszint függvényében. A szérumhúgysavszint növekedése együtt járt a későbbiekben (négy év) a hypertoniabetegség kialakulásával. A szérumhúgysavszint 251-188 (férfi/nő) μmol/l-es átlagánál az esetek 9,8%-ában alakult ki hypertonia, míg 426-322 (férfi/nő) μmol/l érték mellett a kialakulási gyakoriság már 15,6%-os volt. *Hypertoniabetegségben a magas húgysavérték jelzi a szövődmények gyakoriságát.* Mindkét nem-

ben – de különösen nők esetében – szoros összefüggést találtak a szervi károsodások (balkamra-hypertrophia, carotisfal-vastagság, microalbuminuria) mértéke és előfordulása, valamint a húgysavszint nagysága között. Ezzel együtt kóros szérumhúgysavszint mellett gyakoribb lesz a cardiovascularis események megjelenése és az ezzel összefüggő mortalitás is (63). A hyperurikaemia gyakran társul a hypertonia mellett metabolikus szindrómával, diabetes-szel, dyslipidaemiával, krónikus vesebetegséggel és obesitással, másrészt az aktuális szintet adott egyén esetében erősen befolyásolja az életstílus, étkezés, a nem, valamint a terápiában alkalmazott diuretikumok (64-67). Összességében elmondhatjuk, hogy a hyperurikaemia egy független cardiovascularis kockázati tényező és kiemelten magas szérumhúgysavszinttel találkozunk hypertóniában, ischaemiás szívbetegségben, KVB-ben, metabolikus szindrómában, diabetesben és szívelégtelenségben, illetve ha ezen utóbbiak hypertóniával társultan jelentkeznek (68-70). A legfrissebb egy- vagy többváltozós regressziós elemzések (71-73) szerint a szérumhúgysav-koncentráció szoros, szignifikáns összefüggést mutat a szisztolés és diasztolés vérnyomással, a hypertonia prevalenciájával. Szignifikáns korrelációt találtak a szérumhúgysavszint, valamint a hyperu-

17. táblázat. A kóros húgysavértékek előfordulási aránya a megjelentek százalékában 2010–2017 között férfiaknál és nőknél (48, 74)

Nők	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
350–379 $\mu\text{mol/l}$	4,4	5,2	5,7	4,7	9,7	13,5	14,5	18,5
> 380 $\mu\text{mol/l}$	2,1	5,1	2,8	3,6	7,6	8,3	10,2	10,4
Férfiak								
420–479 $\mu\text{mol/l}$	7,3	5	6,3	6,8	15,1	15,7	15,7	17,5
> 480 $\mu\text{mol/l}$	4,7	5	4,3	3,9	14,2	12,6	12,6	12

rikaemia és az eGFR-érték ($P < 0,001$), illetve a KVB prevalenciája ($< 0,001$) között. Részletesen elemezték a szérumhúgysavszint és a metabolikus tényezők kapcsolatát, és szignifikáns összefüggést írtak le a hyperurikaemia és a BMI, haskőrfogat, lipidparaméterek, metabolikus szindróma és az éhomi vércukorértékek között. A szérumhúgysavszint nagysága, valamint a vérnyomás, a lipidjellemzők, a vércukor, eGFR, obesitas paraméterei (BMI, haskőrfogat) közötti összefüggést trendelemzés-sel is elvégezték és ez is szignifikáns volt. A Rotterdam study megállapításai (54) ma is érvényesek, amely szerint a szérumhúgysavszint növekedése együtt jár az ischaemiás szívbetegség, az AMI és az ischaemiás stroke prevalencianagyságával. A szérumhúgysav-diabetes prevalencia közötti összefüggés csak akkor pozitív, ha minden tényezőt figyelembe vesznek (71). A CARDIA tanulmányban (55) a 2-es típusú diabetes, inzulinrezisztencia és praediabetes incidenciája szignifikánsan magasabb volt, amennyiben a kiindulási szérumhúgysavszint emelkedett volt ($> 420 \mu\text{mol/l}$). Hazánkban Kékes és munkatársai (70, 74), valamint Alföldi (75) foglalkozott részletesen a szérumhúgysav és a cardiovascularis kockázati tényezők, illetve a hypertonia és társbetegségek közötti kapcsolattal és azok klinikai jelentőségével. Hangsúlyozzuk, hogy a hyperurikaemia növekedési rendje a világban és hazánkban is egyértelműen igazolható (74, 76). A világszerte megnövekedett tünetmentes és tünettel járó hyperurikaemia mögött ismert, a jelenlegi életvitelünkkel kapcsolatos kóros metabolikus és érkeringési jelenségek okozta szervi károsodások vagy betegségek állnak (47). A

hazai, nagy létszámú népegészségügyi szűrőprogram (MÁESZ 2010–2020) keretében 2010 és 2017 között férfiaknál ($420 \mu\text{mol/l}$ felett) és nőknél ($350 \mu\text{mol/l}$ felett) egyaránt erősen szignifikáns (trend $P < 0,001$) növekedést észleltünk (48, 74) 17. táblázat.

Vizsgálatunk alapján igazoltuk, hogy

- szoros összefüggés áll fenn a szérumhúgysavszint és a szisztolés, illetve diasztolés vérnyomás között;
- minél magasabb a szérumhúgysavszint, annál alacsonyabb a célvérnyomást elérők aránya;
- minél nagyobb a szérumhúgysavszint, annál gyakoribb az ISH előfordulása;
- szignifikáns korreláció áll fenn a szérumhúgysavszint és a metabolikus jellemzők (haskőrfogat, BMI, összkoleszterin, HDL-koleszterin, triglicerid, éhomi vércukor) között, illetve hyperurikaemia mellett gyakoribb volt a metabolikus szindróma;
- szignifikáns korrelációt találtunk a szérumhúgysavszint és a vesefunkciót jellemző paraméterek (eGFR, szérumkreatinin, CN) között;
- a szérumhúgysavszint növekedésével párhuzamosan egyre gyakoribb a KVB, ischaemiás szívbetegség és a diabetes előfordulása.

A legszorosabb összefüggés nőknél a húgysavszint és az idővel vesebetegség között, férfiaknál a húgysavszint és ISZB között áll fenn.

Vizsgálataink alátámasztják az irodalmi adatokat, amely szerint a hyperurikaemia önálló cardiovascularis, metabolikus és renalis kockázati tényező (49, 56, 77, 78).

IRODALOM

- Choi HK. A prescription for lifestyle change in patients with hyperuricemia and gout. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:165-72. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e328335ef38>
- Kiss I, Barna I, Daiiki T, Dankovics G, Kékes E. A népegészségügyi stratégiák és a szűrővizsgálatok megvalósulása Magyarország átfogó egészségvédelmi szűrőprogramja (MÁESZ) eredményeinek tükrében. *LAM* 2018;28:99-105.
- Capuano V, Marchese F, Capuano R, et al. Hyperuricemia as an independent risk factor for major cardiovascular events: a 10-year cohort study from Southern Italy. *Journal of Cardiovascular Medicine* 2017;18:159-64. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000347>
- Muesan ML, Agabiti-Rosei C, Painsi A, Salvetti M. Uric acid and cardiovascular disease: an update. *European Cardiology Review* 2016;11(1):54-9. <https://doi.org/10.15420/eur.2016.4:2>
- Kuwabara M. Hyperuricemia, cardiovascular disease and hypertension. *Pulse* 2015;3:242-52. <https://doi.org/10.1159/000443769>
- Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study. *Stroke* 2006;37:1503-7. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000221716.55088.d4>
- Kuo CF, See LC, Yu KH, et al. Significance of serum uric acid levels on the risk of all-cause and cardiovascular mortality. *Rheumatology* 2013;52:127-34. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes223>
- Bos KJ, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: The Rotterdam study. *Stroke* 2006;37:1503-7. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000221716.55088.d4>
- Krishnan E, Pandya BJ, Chung L, et al. Hyperuricemia in young adults and risk of insulin resistance, prediabetes, and diabetes: A 15-year follow-up study. *Am J Epidemiol* 2012;176:108-16. <https://doi.org/10.1093/aje/kws002>
- Eleftheriadis T, Golfinopoulos S, Pissas G, Stefanidis I. Asymptomatic hyperuricemia and chronic kidney disease: Narrative review of a treatment controversial. *Journal of Advanced Research* 2017;8:555-60. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2017.05.001>

57. Bombelli M, Ronchi I, Volpe M, et al. Prognostic value of serum uric acid: new-onset in and out-of-office hypertension and long-term mortality. PAMELA Study. *J Hypertens* 2014;32:1237-44. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000161>
58. Kékes E, Paksy A, Alföldi S. Szérumhúgysavszint hypertóniában. Hazai tapasztalatok a Magyar Hypertonia Regiszter 2011., 2013. és 2015. évi adatai alapján. I. rész Bevezető gondolatok. Betegek és módszer. Alapadatok. *Hypertonia Nephrologia* 2019;23(2):71-8. <https://doi.org/10.33668/hn.23.008>
59. Alföldi Sándor, Paksy András, Kékes Ede. Hyperurikaemia hypertóniában. Hazai tapasztalatok a Magyar Hypertonia Regiszter 2011., 2013. és 2015. évi adatai alapján – II. rész. *Hypertonia Nephrologia* 2019;23(3):125-9. <https://doi.org/10.33668/hn.23.012>
60. Kékes E, Kiss I. A metabolikus szindróma értelmezése. *Hypertonia és Nephrologia* 2012;16(3-4):119-23.
61. Alper AB, Chen W, Yau L, Srinivasan S, Hamm LL, Berenson G. Childhood uric acid predicts adult blood pressure: The Bogalusa Heart Study. *Hypertension* 2005;45:34-8. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000150783.79172.bb>
62. Sundström J, Sullivan L, D'Agostino RB, et al. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence in the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2005;45:28-33. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000150784.92944.9a>
63. Viazzi F, Parodi D, Leoncini G, et al. Serum uric acid and target organ damage in primary hypertension. *Hypertension* 2005;45:981-96. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000161184.10873.ea>
64. Loeffler LF, Navas-Acien A, Brady TM, Miller ER 3rd, Fadrowski JJ. Uric acid level and elevated blood pressure in US adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2006. *Hypertension* 2012;59:811-7. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.183244>
65. Kawabara M. Hyperuricemia, cardiovascular disease and hypertension. *Pulse* 2015;3:242-52. <https://doi.org/10.1159/000443769>
66. Johnson RJ, Segal MS, Sautin Y, et al. Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2007;86:899-906.
67. Johnson RJ, Feig DI, Herrera-Acosta J, Kang DH. Resurrection of uric acid as a causal risk factor in essential hypertension. *Hypertension*. 2005;45:18-20. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000150785.39055.e8>
68. Kékes E. Az emelkedett húgysavszint káros hatása és a húgysavszűrés jelentősége és gyakorlata Magyarországon. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2014;19:19-24.
69. Kékes E. Emelkedett húgysavszint metabolikus szindrómában és diabetes mellitusban. *Orvostovábbképző Szemle Különszám* 2008. július.
70. Kékes E. A hyperurikaemia és cardiovascularis kockázat. *Hyperuricaemia*. (szerk. Kékes E és Kiss I). Budapest: Literatura Medica; 2013. p. 41-55.
71. Min Tao, Xiaoling Pi, Xiaoyan Ma, et al. Relationship between serum uric acid and clustering of cardiovascular disease risk factors and renal disorders among Shanghai population: a multicentre and cross-sectional study. *BMJ Open* 2019;9:e025453. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-025453
72. Mukhopadhyay P, Ghosh S, Pandit K, et al. Uric acid and its correlation with various metabolic parameters: A population based study. *Indian J Endocr Metab* 2019;23:134-9. https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_18_19
73. Chang CC, Wu CH, Liu LK, et al. Association between serum uric acid and cardiovascular risk in nonhypertensive and nondiabetic individuals: The Taiwan I-Lan Longitudinal Aging Study. *Scientific Reports* 2018;8:5234. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22997-0>
74. Kékes E, Barna I, Daiki T, Dankovics G, Kiss I. A hyperurikaemia növekedési trendje hazánkban 2010–2014 között. *Hypertonia és Nephrologia* 2015;19(2):61-4.
75. Alföldi S. A hyperurikaemia és a cardiovascularis kockázat: fókuszban az új célérték vezérelte kezelés. *Hypertonia és Nephrologia* 2018;22(4):187-9.
76. Zhu J, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of Gout and Hyperuricaemia in the US General Population The National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthr Rheum* 2011;63:3136-41. <https://doi.org/10.1002/art.30520>
77. Schachter M. 2005. Uric acid and hypertension. *Curr Pharm Des* 2005;11(32):4139-43. <https://doi.org/10.2174/138161205774913246>
78. Yoo TW, Sung KC, Shin HS, et al. Relationship between serum uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome. *Circ J* 2005;69(8):928-33. <https://doi.org/10.1253/circj.69.928>

REFERÁTUM

Intenzív vérnyomáscsökkentő kezelés rezisztens hypertóniában. Egy véletlenszerű betegbesorolós tanulmány eredményének másodlagos elemzése

Intensive blood pressure treatment for resistant hypertension. Secondary analysis of a randomized controlled trial. Tetsuro Tsujimoto, Hiroshi Kajio. Hypertension. Előzetes elektronikus közlés: 2018. december 24.

DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12156>

A rezisztens hypertóniában szenvedő betegek kezelésekor az elérendő célértékekkel kapcsolatos bizonyítékok korlátozottan állnak rendelkezésre. A tanulmányban rezisztens hypertóniában szenvedő pácienseknél mérték fel az intenzív vérnyomáscsökkentő kezelés (a szisztolés vérnyomás célértéke < 120 Hgmm) hatékonyságát a hagyományos célértékű (a szisztolés vérnyomás célértéke < 140 Hgmm) kezelés hatékonyságával összehasonlítva. A közlemény a SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) tanulmány adatainak másodlagos elemzési eredményeit mutatja be. A tanulmányban 1397, rezisztens hypertóniában szenvedő páciens és 7698, nem rezisztens magas vérnyomásban szenvedő személy vett részt. Cox-féle arányos kockázati modellt alkalmazva hasonlították össze az első

súlyos cardiovascularis esemény (cardiovascularis eredetű halál, myocardialis infarctus, szélütés) bekövetkezéséig eltelt időt az intenzív és a standard vérnyomáscsökkentési csoportok között. Az átlagos betegkövetési idő 3,1 év volt. 381 személynél következett be igazoltan súlyos cardiovascularis esemény. A súlyos cardiovascularis események fellépésének a kockázata szignifikáns mértékben kisebb volt az intenzív vérnyomás-csökkentési csoportban, mint a hagyományos célértéket kitűző kezelési csoportban (kockázati arány 0,62; 95%-os konfidenciaintervallum [CI]: 0,40–0,96; $P = 0,03$). A teljes és a cardiovascularis halál bekövetkezésének a kockázata is szignifikánsan kisebb volt az intenzív kezelési csoportban, mint a standard terápiás csoportban (a teljes halálozás kockázatának aránya 0,60; 95%-os CI: 0,38–0,97; $P = 0,03$; a cardiovascularis eredetű halálé 0,34; 95%-os CI: 0,15–0,81; $P = 0,01$ volt). Az egyes alcsoportokat elemezve is hasonló összefüggéseket állapítottak meg. Következésképpen, a rezisztens hypertóniában szenvedő betegeknek az intenzív vérnyomáscsökkentő kezelés a súlyos cardiovascularis események kockázatának szignifikáns mértékű csökkenésével jár együtt.

dr. Vályi Péter

Hypertonia és terhesség

JÁRAI Zoltán¹, VÁRBÍRÓ Szabolcs²

ÖSSZEFOGLALÁS A terhességek mintegy 10%-ában van jelen hypertonia, és ezzel a magas vérnyomás a leggyakoribb cardiovascularis társbetegség, amely a várandósokat érinti. A terhesség során jelentkező hypertonia jelentős anyai és perinatalis morbiditási és mortalitási tényező. Összefoglaló közleményünkben a 2018. évi európai és hazai irányelvek alapján áttekintjük a terhességi hypertonia formáit, diagnózisát és a terápiás lehetőségeket.

Kulcsszavak: terhesség, hypertonia, eclampsia

Hypertension and pregnancy

Járai Z, Várbíró Sz.

SUMMARY Hypertension complicates approximately 10% of the pregnancies and with this high blood pressure is the most frequent cardiovascular comorbidity during pregnancy. Hypertension during pregnancy accounts for a substantial maternal and perinatal morbidity and mortality risk. In our review we focus on the forms, diagnosis and therapeutic possibilities of gestational hypertension according to the European and domestic guidelines.

Keywords: pregnancy, hypertension, eclampsia

- ¹ Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Kardiológiai Profil, Budapest
² Semmelweis Egyetem AOK, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika (Üllői úti telephely), Budapest

Levelező szerző:

Dr. Járai Zoltán,
 Szent Imre Egyetemi Oktatókórház,
 Kardiológiai Profil;
 1115 Budapest, Tétényi u. 12–16.
 E-mail: kardiologia@szentimrekorhaz.hu

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.23.020>

Hypertonia és Nephrologia
 2019;23(4):183-7.

Bevezető

A várandós nők körülbelül 10%-a hypertóniás, amely jelentős anyai és perinatalis morbiditási és mortalitási tényező (1). A hypertóniás terhesekben ugyanis fokozott az anyai kockázat a méhlepény abrupciójára, a szélülésre, a többszervi elégtelenség kialakulására, a disszeminált intravasculáris koaguláció (DIC) kialakulására (2). A magzati kockázat is fokozott, hiszen mind az intrauterin növekedési retardáció (a praeclampsziások 25%-ában megfigyelhető), mind a koraszülés (a praeclampsziások 27%-ában művi vetélés, mert a betegség miatti befejezési kényszer miatt történik), mind az intrauterin halálozás (praeclampsziások 4%-ában) nagyobb mértékű, mint nem hypertóniás nők terhessége esetén (2).

Ezen tényezők, valamint az, hogy a hypertonia a leggyakoribb cardiovascularis kockázati tényező, amely a várandósokat érinti, indokolttá teszik, hogy jelen összefoglaló közleményünkben a 2018. évi európai és hazai irányelvek alapján tekintsük át a terhességi hypertonia formáit, diagnózisát és a terápiás lehetőségeket (1–3).

Definíció és osztályozás

A 2018. évi európai és hazai irányelvek a hypertonia diagnosztikus kritériumát terhesség során sem változtatták meg: hypertóniáról beszélünk, ha a rendelőben meghatározott (úgynevezett „rendelői”) szisztolés vérnyomás ≥ 140 Hgmm és/vagy a diasztolés vérnyomás ≥ 90 Hgmm (1–3). Érdekességgé megjegyzendő, hogy bár mint az közzismert, az American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) irányelvben a hypertonia diagnosztikus küszöbértékét csökkentették 130/80 Hgmm-re (4), az American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) ezt ajánlásában nem követte és megtartotta a korábbi 140/90 Hgmm-es értéket (5). Szemben a nem terhes nőkre vonatkozó, konvencionális ajánlástól, két súlyossági kategóriát különítünk el: enyhe fokú a hypertonia, ha a szisztolés érték 140–159 Hgmm és/vagy a diasztolés érték 90–109 Hgmm, míg súlyos fokú a hypertonia, ha a szisztolés vérnyomás ≥ 160 Hgmm és/vagy a diasztolés vérnyomás ≥ 110 Hgmm. Egyértelműen sür-

1. táblázat. A terhesség során jelentkező hypertonia formái, jellemzői és becsült gyakorisága a várandósok százalékában (1, 3)

Név	Jellemző	Terhességek százalékában
Krónikus hypertonia	Terhesség előtt vagy a terhesség 20. hete előtt már diagnosztizált hypertonia	1%
Praeclampsia-eclampsia	Új keletű hypertonia, amely korábban normotensív nőben alakul ki a terhesség 20. hete után és legalább egy tényező kíséri az alábbiak közül: – proteinuria – anyai célszervkárosodás tünetei (vesekárosodás, májkárosodás, központi idegrendszeri tünetek [például eclampsia, tudatzavar, görcs, fejfájás, látászavar, stroke], hematológiai eltérések [például thrombocytopenia, DIC, hemolízis], tüdőoedema] – uteroplacentaris diszfunkció	1-2%
Krónikus hypertoniára rakódó preeclampsia	Új keletű célszervkárosodás (lásd preeclampsia-eclampsia) krónikus hypertoniás nőben	1%
Terhességi hypertonia	Új keletű hypertonia, amely korábban normotensív nőben alakul ki a terhesség 20. hete után célszervkárosodás tünetei nélkül, és a terhességet követően normalizálódik	5-6%
Szülést megelőzően nem osztályozható hypertonia	A hypertonia felismerése a terhességi 20. hét után történik és nem ismert, hogy a szülés előtt milyen volt a vérnyomás; ezekben az esetekben a szülést követő hatodik héten (42. nap után) lehet a végső diagnózist felállítani	1-2%

gősségi állapotnak tekintjük, ha a szisztolés vérnyomás ≥ 170 Hgmm és/vagy a diasztolés vérnyomás ≥ 110 Hgmm (1).

Attól függően, hogy a várandós állapothoz képest a magasvérnyomás-betegség mikor és milyen formában jelentkezik, több formát különítünk el (1. táblázat). E formák elnevezése a különböző nemzetközi ajánlásokban eltérő, jelen összefoglalóban – miután a Magyar Hypertonia Társaság az európai irányelvet fogadja el – a European Society of Cardiology (ESC)/European Society of Hypertension (ESH) nevezéktanát használjuk (1). Ennek alapján elkülönítjük 1. a krónikus (várandósság előtt is már fennálló és azt követően is nagy valószínűséggel fennmaradó) hypertóniát; 2. a preeclampiát-eclampiát (terhességi hypertonia jelentős proteinúriával: $> 0,3$ g/24 h vagy ≥ 30 mg/mmol albumin/kreatinin hányados); 3. a krónikus hypertoniára ráakódó preeclampiát; 4. a terhességi hypertóniát (a terhesség 20. hete után jelentkezik, de a szülést követően hat héttel megszűnik); valamint 5. a szülést megelőzően nem osztályozható hypertóniát. Ez utóbbi kategória azon eseteket fedi le, akiknél nem lehet elkülöníteni azt, hogy terhességi hypertóniáról vagy krónikus hypertóniáról van-e szó, miután a hypertonia felismerése a 20. terhességi hét után történik. Ezekben az esetekben a szülést követő hatodik héten (42. nap után) lehet a végső diagnózist felállítani: amennyiben ekkor normotensiót észlelünk, akkor terhességi hypertonia állt fenn, amennyiben ekkor is hypertóniás a kismama, akkor krónikus hypertóniáról van szó.

A preeclampiára jellemző, hogy gyakoribb első terhességben, többszörös terhességben, antifoszfolipid-szindróma esetében, illetve, ha az anya hypertóniás, diabeteses vagy vesebeteg. Preeclampsia esetében a placentaelégtelenség miatt gyakoribb a magzati retardáció, illetve a koraszülés (6). Miután a preeclampsia a placenta betegsége,

egyetlen kuratív megoldás a szülés. A proteinuria lehet késői jel, emiatt bármilyen egyéb célszervkárosodásra utaló tünet (fejfájás, látászavar, laboreltérések – különösen vérlemezkeszám-csökkenés, illetve májenzim-emelkedés) esetében gondolni kell preeclampiára.

Diagnózis

A vérnyomás mérése

A hypertonia diagnózisának felállítása terhesség során fokozott odafigyelést igényel. A szabályosan végzett rendelői vérnyomás-meghatározás mellett nagy jelentősége van a rendelőn kívüli vérnyomásméréseknek. Ennek egyik oka, hogy úgy tűnik, a várandósok között különösen nagy a fehérképeny-hypertonia prevalenciája. Egy prospektív, obszervációs vizsgálat például azt mutatta, hogy a vizsgált személyek 32%-a fehérképeny-hypertóniás (7), míg egy másik vizsgálat második trimeszterben levő „hypertóniások” között 60%-ban igazolt fehérképeny-hatást (8). Bár ezen személyeket nem kell feltétlenül farmakoterápiában részesíteni, fontos tudni, hogy terhességi fehérképeny-hypertonia esetén a preeclampsia kockázata mintegy kétszeres, emiatt a szoros követés és a rendszeres otthoni vérnyomásmérés (HBPM) feltétlenül indokolt (9). A rendelőn kívüli mérések indokoltságát az is alátámasztja, hogy egy metaanalízis adatai szerint ugyancsak ezzel a módszerrel lehet a terhességek 1,6-5,7%-ában (terhességi kortól függően) álcázott hypertóniát igazolni (10), amelynek viszont szinte mindig terápiás következménye van. A rendelőn kívüli vérnyomásmérés fontosságát igazolják azok az adatok is, amelyek azt mutatják, hogy azokban az esetekben, ahol bármilyen okból fokozott ellenőrzési igény merül fel (például preeclampsia-kockázati tényezők jelenléte esetén) (2. táblázat), az otthoni vérnyomás-

2. táblázat. A *prae-eclampsia* kockázatát meghatározó tényezők (1)

Prae-eclampsia	
Nagy kockázat	Kis kockázat
• Megelőző terhesség során hypertonia • Krónikus vesebetegség • Autoimmun betegség, például szisztémás lupus erythematosus vagy antifoszfolipid-szindróma • 1-es vagy 2-es típusú diabetes mellitus • Krónikus hypertonia	• Első terhesség • Életkor ≥ 40 év • Terhességek között > 10 év telt el • BMI ≥ 35 kg/m² első viziténél • Családi anamnézisben praeeclampsia • Többszörös terhesség

monitorozás mellett, hogy segíthet a korábbi diagnózis felállításában, csökkentheti a felesleges orvosi vizitek számát (11). Végül pedig megjegyzendő, hogy az ambuláns vérnyomás-monitorozás során nyert vérnyomásmérések jobban előre jelezhetik az intrauterin növekedési retardációt, mint a rendelői vérnyomásmérések (12).

Egyéb vizsgálatok

Minden hypertóniás várandós esetén elvégzendő laboratóriumi vizsgálat a teljes vizelet, teljes vérkép, transzamináz, kreatinin, húgysav, valamint a proteinuria (24 órás vagy albumin/kreatinin hányados) meghatározása. A szérumszén-dioxid szint emelkedett praeeclampsia esetén és a hyperurikaemia hypertóniás terhesekben fokozott kockázatot jelez (13). Válogatott esetekben megfontolható vizsgálat a vesék és a mellékvesék ultrahangvizsgálata, az arteria uterina Doppler-vizsgálata (20. hét után), valamint phaeochromocytoma gyanúja esetében a szérumszén-dioxid és vizeletmetanefrin vizsgálata, illetve a szolubilis fms-like tyrosine-kinase-1 placentális növekedési faktor arány meghatározása a praeeclampsia kialakulásának kizárására (14).

Terápiát indokló küszöbérték

Vérnyomáscsökkentő farmakológiai kezelés indokolt minden várandós nő esetében, amennyiben a vérnyomása tartósan $\geq 150/95$ Hgmm. Javasolt megkezdeni az antihypertenzív terápiát terhességi hypertóniában (függetlenül a proteinuria jelenlététől), ha krónikus hypertóniára praeeclampsia rakódik, vagy ha tünetmentes szervkárosodással járó hypertonia áll fenn, vagy ha a terhesség bármely időszakában tünetek jelentkeznek hypertonia kapcsán és a vérnyomás $\geq 140/90$ Hgmm (1, 3).

Terápia

A vérnyomáscsökkentő terápia szempontjából fontos elkülöníteni a sürgősségi, azonnali beavatkozást igénylő eseteket és az ambuláns terhesgondozás során alkalmazható kezeléseket (3. táblázat).

3. táblázat. A hypertonia kezelésére alkalmazott szerek az európai és magyar ajánlás alapján (1, 3)

	Sürgősségi/súlyos hypertonia	Nem sürgős/ambuláns ellátás
Első választás	iv. labetalol per os methyldopa per os nifedipin	per os methyldopa per os labetalol (Magyarországon nem kapható) per os nifedipin retard
Második választás	iv. urapidil iv. nitroglicerín iv. verapamil	per os metoprolol

4. táblázat. A sürgősségi gyakorlatban alkalmazott vérnyomáscsökkentők, dózisaik és alkalmazásuk módja (3)

Antihypertenzív szer	Dózis	Vérnyomáscsökkenés kezdete
Nifedipin	10 mg sublingualisan, szükség esetén 30 perc múlva ismételhető	10-15 perc
Urapidil	10-50 mg iv. (lassan), szükség esetén ismételhető, infúzióban 9 mg/h fenntartó dózis	5 perc
Verapamil	5-10 mg 2 perc alatt, szükség esetén 30 perc múlva ismételhető	5-15 perc
Labetalol*	20 mg iv., szükség esetén 20-30 percenként ismételhető 20-80 mg dózisokban, 300 mg összdózisig, infúzióban	5-10 perc

*Hazánkban a szülészeti gyakorlatban nem terjedt el a használata.

Sürgősségi ellátás

Sürgősségi állapotot jelent terhesség esetén és azonnali hospitalizációt igényel, ha a szisztolés vérnyomás ≥ 170 Hgmm és/vagy a diasztolés vérnyomás ≥ 110 Hgmm. Ezekben az esetekben az elérendő célérték $< 160/105$ Hgmm. Kevésbé súlyos esetekben ilyenkor is alkalmazható az orális methyldopa, illetve dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkoló. A hazai gyakorlatban leggyakrabban alkalmazott gyógyszerket, illetve adagjaikat és alkalmazásuk módját a 4. táblázat tartalmazza (3). A súlyos tünetekkel járó praeeclampsia és eclampsia eseteiben azonnali intravénás magnézium-szulfát (4 g telítés, majd infúzióban 1-2 g/h fenntartó dózis), illetve iv. labetalol vagy iv. nifedipin javasolt (15).

A magzati bradycardia elkerülésének megelőzésére a 24 óra alatt alkalmazott labetaloldózis nem haladhatja meg a 800 mg-ot. A hazai gyakorlatban széles körben és eredményesen használják az urapidilt is. Az urapidilre nem megfelelően reagáló esetekben, különösen tachycardia társulásokor, intravénás verapamil-, illetve az intravénás nitroglicerinfúzió alkalmazása javasolt. Tüdőödémával társult praeeclampsia esetében nitro-

glicerín alkalmazása javasolt (5 µg/perc folyamatos infúzióban, 3-5 percenként folyamatosan emelve maximum 100 µg/perc dóziséig). A nitroprusszid-nátrium a magzati cianidmérgezést okozó hatása miatt, a hidralazin súlyos perinatalis mellékhatásai miatt nem javasolt készítmények (16). Fenyegető vagy kialakult görcsroham esetén görcsgátlóként diazepam (iv. 5 mg) is alkalmazható, de alkalmazása a légzésdepresszió veszélyével jár – emiatt egyidejűleg az átjárható légutak biztosítása is javasolt (például eclampsias beteg intubálása és lélegeztetése vagy Mayo tubus behelyezése a mentő helyszínre érkezéséig). A diuretikus kezelés egyetlen indikációja terhességben a tüdőödéma/agyödéma veszélye (utóbbira utalnak a szubjektív tünetek, például szikralátás, egyéb látási szenzációk), ebben az esetben iv. furosemid (20-40 mg), illetve mannizol (100-200 ml) adhatóak, az ilyenkor már jellemzően anuriás/oliguriás beteg vizeletmennyiségének mérésére állandó katéter egyidejű felhelyezésével.

A terhesség befejezése indokolt, amennyiben a prae-eclampsia célszervkárosodással (látászavar, hemosztáziszavarok) jár, illetve, ha a terhesség betöltötte a 37. hetet (17).

Krónikus vérnyomáscsökkentés terhességben

Amennyiben a várandósnak a terápiás küszöbértéket (lásd fent) meghaladó vérnyomása van, vérnyomáscsökkentő terápia bevezetése javasolt (3). Randomizált klinikai vizsgálatok hiányában az ajánlásokat a szakértői vélemények irányítják. Az elérendő célérték a $\leq 140/90$ Hgmm. Az ajánlott gyógyszerek a methyldopa (az 1960-as évek óta használják, és a legtöbb tapasztalat a biztonságosságról ezzel a szerrel van), a labetalol és a kalciumantagonisták közül a legtöbb adattal rendelkező hosszú hatású (retard) nifedipin (1–3). A β -blokkolók közül az atenolol nem javasolt [korai terhességben magzati növekedési retardációt okozhat (18), a metoprolol esetében erre nincs adat]. Ugyanakkor bármilyen β -blokkoló kezelés a magzati hypoglykaemia és bradycardia veszélye miatt csak fokozott körültekintéssel javasolható (19) – gyakorlati szempontból ez a mellékhatás nagy gyógyszerdózisoknál várható. A diuretikus terápia általánosságban kerülendő volumendepletáló hatása miatt (prae-eclampsia-ban is volumendepleció figyelhető meg) (1–3). A renin-angiotenzin rendszer gátlószerei (ACE-gátlók, angiotenzinreceptor-blokkolók és renininhibitorok)

ellenjavalltak fogamzóképes és terhes nők esetében. Az antihypertensív kezelés során jelentősebb mérvű dózisemelés esetén a lepényi perfúzió kontrollja hasznos a magzati keringéscentralizáció elkerülése érdekében. A 12. héten a terhességi szűrő ultrahangvizsgálattal egyidejűleg korai (34. hét előtti) prae-eclampsia-szűrés végezhető vérnyomásméréssel, kockázatbecslő kérdőívvel, arteria uterina áramlásméréssel, PAPP-A (terhességasszociált protein A) és PLGF (placentalis növekedési faktor) méréssel (20, 21). A nemzetközi, terhességi hypertoniával foglalkozó tudományos társaság (International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy – ISSHP) ajánlása szerint a vérnyomás 110/80 Hgmm alá történő csökkentése nem javasolt, mivel ez rontja a placentalis perfúziót, noha ezen limit pontosítása céljából további vizsgálatok javasoltak (9, 22).

A prae-eclampsia szempontjából a kockázatbecslés vagy az anamnézisük alapján nagy kockázatú személyek (2. táblázat) esetében javasolt a napi 100-150 mg aszpirin bevezetése a 12. héttől kezdődően (1–3, 23).

Összefoglalás

A terhesség során jelentkező vagy fennálló hypertonia ellátására vonatkozó nemzetközi irányelvek sok részletben eltérő álláspontot tükröznek, hiszen randomizált vizsgálatok hiányában ezeket a vezérfontakat tapasztalatokon alapuló szakértői konszenzusok irányítják. Jelen összefoglaló az európai és magyar irányelv ajánlásait foglalta össze. Élesen el kell különíteni a célszervkárosodás tüneteit mutató eseteket a krónikus hypertonia eseteitől, hiszen mind a szövődmények aránya (anyai és magzati oldalon egyaránt), mind a terápiás beavatkozás milyensége merőben eltérő. A hazai gyakorlat számára a sürgősségi esetben az intravénásan adható labetalol, illetve a per os alkalmazott gyors hatású nifedipin, illetve methyldopa, esetleg nitroglicerín alkalmazható elsősorban, míg a krónikus kezelés elsőként választandó szere továbbra is a methyldopa, szükség esetén retard nifedipin és metoprolol kiegészítéssel.

A közlemény megjelenését az Egis Gyógyszergyár Zrt. támogatta. Az összefoglalóban szereplő információk a szerző(k) nézeteit tükrözik. Bármely említett termék alkalmazásakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

IRODALOM

1. Williams B, Mancia G, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018;39:3021-104.
2. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. Eur Heart J 2018;39:3165-241. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy340>
3. Farsang Cs, Járai Z (szerk.). Az MHT 2018. évi irányelvei. Hypertonia és Nephrologia 2018;22(S5):S1-S36.
4. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. Circulation 2018;138:e426-e483.

5. ACOG practice bulletin no. 203: chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2019;133:e26-e50. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003020>
6. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ* 2016;353:i1753. <https://doi.org/10.1136/bmj.i1753>
7. Brown MA, Mangos G, Davis G, et al. The natural history of white coat hypertension during pregnancy. *BJOG* 2005;112(5):601-6. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2004.00516.x>
8. Bar J, Maymon R, Padoa A, et al. White coat hypertension and pregnancy outcome. *J Hum Hypertens* 1999;13:541-5. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1000865>
9. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, Zeeman GG, Brown MA. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens* 2014;4(2):97-104. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2014.02.001>
10. Tucker KL, Bankhead C, Hodgkinson J, et al. How do home and clinic blood pressure readings compare in pregnancy. *Hypertension* 2018;72(3):686-94. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10917>
11. Perry H, Sheehan E, Thilaganathan B, et al. Home blood pressure monitoring in a hypertensive pregnant population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 51:524-30. <https://doi.org/10.1002/uog.19023>
12. Penny JA, Halligan AW, Shennan AH, Lambert PC, Jones DR, de Swiet M, Taylor DJ. Automated, ambulatory, or conventional blood pressure measurement in pregnancy: which is the better predictor of severe hypertension? *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:521-6. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(98\)70432-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(98)70432-6)
13. Schmella MJ, Clifton RG, Althouse AD, Roberts JM. Urine acid determination in gestational hypertension: is it as effective a delineator of risk as proteinuria in high-risk women? *Reprod Sci* 2015;22:1212-9. <https://doi.org/10.1177/1933719115572477>
14. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med* 2017;377:613-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704559>
15. Duley L, Henderson-Smith DJ, Meher S. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD001449. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001449.pub2>
16. Magee LA, Cham C, Waterman EJ, Ohlsson A, von Dadelszen P. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ* 2003;327:955-60. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7421.955>
17. Koopmans CM, Bijlenda D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:979-88. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60736-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60736-4)
18. Butters L, Kennedy S, Rubin PC. Atenolol in essential hypertension during pregnancy. *BMJ* 1990;301:587-9. <https://doi.org/10.1136/bmj.301.6752.587>
19. Bateman BT, Paterno E, Desai RJ, et al. Late pregnancy beta blocker exposure and risks of neonatal hypoglycemia and bradycardia. *Pediatrics* 2016;138(3): e20160731. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-0731>
20. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther* 2013;33(1):8-15. <https://doi.org/10.1159/000341264>
21. Tan MY, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Greco E, Wright A, MacLagan K, Poon LC, Nicolaides KH. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;51(6):743-50. <https://doi.org/10.1002/uog.19039>
22. Townsend R, O'Brien P, Khalil A. Current best practice in the management of hypertensive disorders in pregnancy. *Integrated Blood Pressure Control* 2016;9:79-94. <https://doi.org/10.2147/IBPC.S77344>
23. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Meiri H, Gissurason S, MacLagan K, Nicolaides KH. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med* 2017;377:613-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704559>

REFERÁTUM

Az angiotenzinkonvertálóenzim-gátlók és az angiotenzin-receptor-blokkolók hatékonyságának az összehasonlító hipertóniában az irodalmi adatok elemzése és hálózati metaanalízis eredménye alapján

A systematic review and network meta-analysis of the comparative efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in hypertension. Dimou C, Antza C, Akrivos E, Doundoulakis I, Stabouli S, Haidich AB, Kotsis V. J Hum Hypertens. Előzetes elektronikus közlés: 2018. december 5.

DOI: 10.1038/s41371-018-0138-y.

Az angiotenzinkonvertálóenzim-gátlók és az angiotenzin-receptor-blokkolók a hypertonia kezelésében gyakran alkalmazott gyógyszerek. A hatékonyságukat vizsgáló tanulmányok eredményeit nem elemezték átfogóan. Az irodalmi adatok áttekintése és hálózati metaanalízis alapján elemezték a két vérnyomáscsökkentő gyógyszer-csoport hatékonyságát a vérnyomás, a mortalitás és a morbiditás csökkentésében hipertóniabetegségben szenvedő pácienseknél. A Medline és a Cochrane Central Register of Controlled Trials adatbázisokból keresték ki azokat a placebo- és az aktív kontrolllos véletlenszerű betegbesorolásos, kettős vak klinikai vizsgálatokat, amelyekben a vérnyomáscsökkentő hatásról, a mortalitást és a morbiditást befolyásoló hatásról számoltak be. Az elemzés kiterjedt arra a 7370 személyt bevonó 30 tanulmányra, amelyekben a vérnyomásra gyakorolt hatást, illetve arra a 25 158 pá-

cienst bevonó nyolc tanulmányra, amelyekben a mortalitásra/morbiditásra kifejtett hatást vizsgálták. A két gyógyszer-csoportnak a hatékonysága a szisztolés vérnyomás csökkentésében (súlyozott átlagos különbség 0,59, 95%-os konfidenciaintervallum [CI]: -0,21–1,38), a diasztolés vérnyomás csökkentésében (súlyozott átlagos különbség 0,62, 95%-os CI: -0,06–1,30), a teljes halálozás (kockázati arány 0,96, 95%-os CI: 0,80–1,14), a cardiovascularis mortalitás (kockázati arány 0,87, 95%-os CI: 0,67–1,14), a halálos és nem fatális myocardialis infarctus (kockázati arány 1,02, 95%-os CI: 0,75–1,37) és a szélütés (kockázati arány 1,13, 95%-os CI: 0,87–1,46) kockázatának a mérséklésében hasonló volt. Az angiotenzinkonvertálóenzim-gátlók hatása kedvezőbb volt a szívelégtelenség megelőzésében és/vagy a szívelégtelenség miatti kórházi kezelés prevenciójában (kockázati arány: 0,71, 95%-os CI: 0,54–0,93). Következésképpen, az angiotenzinkonvertálóenzim-gátlók és az angiotenzinreceptor-blokkolók egyformán hatékonyak a magasvérnyomás-betegségben szenvedő páciensekben a vérnyomás, a mortalitás és a morbiditás csökkentésében. Az angiotenzinkonvertálóenzim-gátlók hatékonyabbak a hipertóniabetegségben szenvedő személyekben a szívelégtelenség progressziójának és/vagy a szívelégtelenség miatti kórházi kezelésnek a prevenciójában, mint az angiotenzinreceptor-blokkolók.

dr. Vályi Péter

Az olmesartan: egy angiotenzinkonvertálóenzim-gátló hatással rendelkező angiotenzin-II-receptor-blokkoló

RAJNOHA Ágnes

Debreceni Egyetem, Családorvosi és Foglalkozás-egészségügyi Tanszék, Debrecen

Levelezési cím: Dr. Rajnoha Ágnes, Debreceni Egyetem, Családorvosi és Foglalkozás-egészségügyi Tanszék; 4032 Debrecen, Böszörményi út 138. E-mail: rajnohaagnes@gmail.com

Bevezetés

Mindenki számára ismert a renin-angiotenzin rendszer (RAS) kóros aktivációjának hypertóniát és cardiovascularis betegségeket okozó hatása. A krónikus RAS-aktiváció hozzájárul az erek, a vesék, illetve a szív progresszív diszfunkciójához (1).

Az ACE hatására képződő angiotenzin-II a fő végrehajtója a RAS-rendszernek, ami potens vasoconstrictiót okoz. Az ACE hatása multifunkcionális, képes gátolni az endogén vasodilatator bradikinin hatását is (1).

Az antihipertenzív terápia kulcs lépése a RAS-gátlás, ezért az ACE-gátlók és az ARB-k a leggyakrabban használt gyógyszerek a hypertonia kezelésében. Ennek a két gyógyszercsoportnak hasonló a hatása, egyaránt csökkentik az albuminuria mértékét, lassítják a krónikus vesebetegségek progresszióját (diabeteses és nem diabeteses betegekben), csökkentik, illetve megelőzik a hypertonia okozta másodlagos szervkárosodásokat a többi gyógyszercsoportéhoz képest. Az ARB-k képesek növelni az angiotenzin-II szintjét, valamint a legtöbb ARB képes növelni a reninaktivitást is. A megnövekedett angiotenzin-II kötődik az angiotenzin-II-receptorokhoz, ami az angiotenzin-I-receptorral antagonistá hatást fejt ki a szervezetben (2).

Az olmesartan hosszú távú hatása

Korábban ismert volt, hogy az ARB-k képesek növelni az angiotenzin-II szintjét, valamint a legtöbb ARB képes növelni a reninaktivitást is. A korábban rendelkezésre álló tanulmányok az ARB-k hosszú távú hatásait nem vizsgálták, így nem álltak rendelkezésre megfelelő számban követéses vizsgálatok. Először 2001-ben jelent meg cikk az olmesartan hosszú távú hatásairól hypertóniás betegekben. *Ichikawa* és munkatársai a terápia bevezetésétől kezdve két hét múlva szignifikáns vérnyomáscsökkenést észleltek, valamint a kezelés stabil antihipertenzív hatást biztosított. A hosszú távú olmesartankezelés növelte a plazma renin-aktivitást, az angiotenzin-I, -II és az aldosteron szintjét csökkentette. A vizsgálatban szignifikáns angio-

tenzin-II-csökkenés volt kimutatható a kezelés megkezdése után 6, illetve 12 hónappal is. Ennek a hátterében két patomechanizmust feltételeztek. Az egyik feltételezés szerint a renin szubsztrátjaként szolgáló angiotenzinogén depléciója állhat ennek hátterében, a másik feltételezés szerint pedig az angiotenzinogén produkciója nem elégséges a megnövekedett reninaktivitáshoz, ami az angiotenzinogén-1 és következményesen az angiotenzinogén-2 csökkenéséhez vezet (3).

Egy új karbopeptidáz (ACE-2) hatásai

Egy újonnan felfedezett karbopeptidázról, az ACE-2-ről kiderült, hogy képes hidrolizálni az angiotenzin-I-et és az angiotenzin-II-t. Az eddigi ismereteink szerint azonban az ACE-gátlók nincsenek hatással az ACE-2-re (4, 5). Az ACE-2 hidrolizálja az angiotenzin-I-et angiotenzin-(1-9)-cé, valamint az angiotenzin II-t angiotenzin-(1-7)-té (4).

Az ACE-2 az angiotenzin-II-t a vasodilatator hatású angiotenzin-(1-7)-té hasítja, amelynek hátterében egy ez idáig nem azonosított receptormediált folyamat volt feltételezhető. Az angiotenzin-(1-7) direkt arterioladilatációt okozott állatkísérletekben. A hatás hátterében endotheliumdependens NO-felszabadulás állhatott, amely nem a ciklooxygenázmediált folyamat eredménye lehetett. AT-1-AT-2 receptorantagonisták nem voltak képesek megakadályozni az angiotenzin-(1-7) indukálta arterioladilatációt, amely non-AT1R, non-AT2R angiotenzinreceptor, valamint bradikininreceptor-mediált folyamatot feltételezett (6, 7). Végül 2003-ban sikerült identifikálni az angiotenzin-(1-7) funkcionális receptoraként szolgáló Mas-receptort. Ahhoz, hogy feltérképezzék a Mas szerepét, szignifikációját, radioaktívan jelölt ligandok szerepét vizsgálták vad típusú és Mas-deficiens egérmodelleken. Először az angiotenzin-II-ről bizonyosodott be, hogy nincs szerepe a Mas-aktivációban, majd azt is sikerült kimutatni, hogy a Mas-receptor közvetíti az angiotenzin-(1-7) prosztaglandinokra és a NO-felszabadulásra kifejtett hatását (8).

Az angiotenzin-(1-9) képes endopeptidázok által angiotenzin-(1-7)-té átalakulni, így az ACE-2 az angiotenzin-

(1–7) képződéshez két különböző patomechanizmuson keresztül képes hozzájárulni (9). Az angiotenzin-(1–7) képes gátolni az ACE C-terminális doménjét, amely ACE-gátlószerű hatást okoz, ezzel fokozva a bradikinin hatását (10, 11).

Számos tanulmány igazolta az angiotenzin-(1–7) dózisfüggő vasodilatációs hatását a szív koszorúereiben, az aortában, valamint a mesenterialis artériában (12–14). Az angiotenzin-(1–7) a vesékben diuresist, natriuresist, valamint a glomerularis filtrációs rátában diszkrét növekedést okoz (14–16). Mendes és munkatársai kimutatták patkányokon, hogy az angiotenzin-(1–7) tartós adagolása csökkenti a szívben az angiotenzin-II-szintet, valamint növeli a kardiális ACE-2 expresszióját (16).

Az olmesartan ACE-2-re kifejtett hatásai

Egy 2004-ben publikált tanulmány szerint az olmesartan képes növelni az ACE-2 expresszióját károsodott szív-izomsejteken, amely elméletileg a megnövekedett angiotenzin-(1–7)-képződés által hozzájárulhat a hatóanyag egyéb jótékony hatásához. Ishiyama és munkatársai egérmodelleken vizsgálták az olmesartan hatását a kardiális ACE, ACE-2, AT1a-R expressziójára. A kísérletben myocardialis infarktust a coronariaartériák ligatúrájával érték el, amely hatására balkamra-elégtelenség és hypertrophia alakult ki, ami növekedett angiotenzin-I-, angiotenzin-II-, angiotenzin-(1–7)-, aldosteronkoncentrációval, valamint csökkent AT1a-R mRNS-képződéssel járt. Az olmesartan csökkentette a balkamra-hypertrophiát, javította a szív kontraktilitását, valamint háromszorosára fokozta az ACE-2 expresszióját. Egy szintetikus előállított AT2R-antagonista nem befolyásolta az olmesartan indukálta ACE-2 megnövekedett expresszióját. A tanulmányban nem tudták bizonyítani, hogy milyen mechanizmuson keresztül képes elérni ezt a hatást (17).

2006-ban jelent meg az első tanulmány, amely kimutatta az olmesartanról, hogy rendelkezik egy, az ACE-2 fokozott expressziója által létrejövő megnövekedett angiotenzin-(1–7) okozta endogén ACE-gátló hatással. Az Agata és munkatársai által közölt tanulmány is igazolta, hogy az olmesartan képes a megnövekedett mRNS-szintézisen keresztül növelni az ACE-2 szintjét. Megvizsgálták továbbá patkányokon az olmesartan és az angiotenzin-(1–7)-antagonisták együttes hatását az angiotenzin-II-szintre nézve. Kimutatták, hogy az olmesartan mellé adott angiotenzin-(1–7)-antagonisták szignifikánsan növelik az angiotenzin-II szintjét. Eredményeik azt mutatják, hogy az olmesartan az ACE-gátló hatását az ACE-2 fokozott expressziója révén létrejövő

endogén angiotenzin-(1–7) növekedésén keresztül okozza. Azonban az olmesartan megnövekedett ACE-2-expressziót okozó hatásmechanizmusa még nem tisztázott (18).

Több tanulmány is igazolta, hogy a candesartan, a losartan és az olmesartan is képes növelni az ACE-2 mRNS-szintjét a szívben, azonban mértékük és a hatásmechanizmus nem teljesen tisztázott (6, 19, 20).

Az olmesartan hatása a kardiális remodellingre

Szintén több tanulmány igazolta az olmesartan kardiális remodellingre kifejtett pozitív hatását az ACE-2-Ang(1–7)-Mas tengely upregulációja, valamint az ACE-Ang-II-AT-1 downregulációja által (21, 22).

2010-ben jelent meg először az irodalomban egy tanulmány, amely az olmesartan hosszú távú hatásait vizsgálta az angiotenzin-II-szintre és a balkamra-hypertrophiára nézve a candesartanhoz viszonyítva. A vizsgálatban hypertóniás, több mint egy éve candesartant szedő betegek felénél leváltották a candesartant olmesartanra. A plazma angiotenzin-II-szint csökkent az olmesartancsoportban, amely azt feltételezi, hogy az ACE-2-expresszióra kifejtett hatás az olmesartan esetén kifejezettebb, mint a candesartan esetén. A tanulmány továbbá igazolta, hogy az olmesartan szignifikánsan csökkenti a balkamra-hypertrophiát (23).

Egy 2017-es tanulmány vizsgálta az olmesartan hatását a balkamra-hypertrophiára nézve. Különböző ARB-ket szedő hypertóniás betegekben az olmesartanra történő váltás után hat hónappal szignifikánsan csökkent a balkamra-hypertrophia mértéke. Ez az első tanulmány, amely igazolta, hogy az olmesartannal potensebb balkamra-hypertrophia-csökkenés érhető el, mint amennyi elérhető a többi ARB-vel (24).

Konklúzió

Összefoglalásként elmondható, hogy az ACE-gátlószerű hatással rendelkező olmesartan több előnyt jelenthet egyéb ARB-kkel szemben, amely a balkamra-hypertrophiát mint önálló cardiovascularis rizikófaktort képes csökkenteni.

A hatásmechanizmus, illetve ennek a hatásnak a vizsgálata különböző betegcsoportokban nem teljes egészében tisztázott, így további vizsgálatok szükségesek.

Az összefoglalóban szereplő információk a szerző nézeteit tükrözi. Bármely említett termék alkalmazásakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

IRODALOM

1. Unger T. The role of the renin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease. Am J Cardiol 2002;89(2A):3A-9A; discussion 10A. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(01\)02321-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(01)02321-9)
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018;39(33):3021-104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>

3. Ichikawa S, Takayama Y. Long-term effects of olmesartan, an Ang II receptor antagonist, on blood pressure and the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive patients. *Hypertens Res* 2001;24(6):641-6. <https://doi.org/10.1291/hypres.24.641>
4. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin I-9. *Circ Res* 2000;87(5):E1-9. <https://doi.org/10.1161/01.RES.87.5.e1>
5. Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, Karran E, Christie G, Turner AJ. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem* 2000;275(43):33238-43. <https://doi.org/10.1074/jbc.M002615200>
6. Takeda Y, Zhu A, Yoneda T, Usukura M, Takata H, Yamagishi M. Effects of aldosterone and angiotensin II receptor blockade on cardiac angiotensinogen and angiotensin-converting enzyme 2 expression in Dahl salt-sensitive hypertensive rats. *Am J Hypertens* 2007;20(10):1119-24. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2007.05.008>
7. Ren Y, Garcin JL, Carretero OA. Vasodilator action of angiotensin-(1-7) on isolated rabbit afferent arterioles. *Hypertension* 2002;39(3):799-802. <https://doi.org/10.1161/hy0302.104673>
8. Santos RA, Simoes e Silva AC, Maric C, et al. Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor mas. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(14):8258-63. <https://doi.org/10.1073/pnas.1432869100>
9. Ferrario CM, Chappell MC, Tallant EA, Brosnihan KB, Diz DI. Counter regulatory actions of angiotensin-(1-7). *Hypertension* 1997;30(3 Pt 2):535-41. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.30.3.535>
10. Tom B, de Vries R, Saxena PR, Danser AH. Bradykinin potentiation by angiotensin-(1-7) and ACE inhibitors correlates with ACE C- and N-domain blockade. *Hypertension* 2001;38(1):95-9. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.38.1.95>
11. Deddish PA, Marcic B, Jackman HL, Wang HZ, Skidgel RA, Erdos EG. N-domain-specific substrate and C-domain inhibitors of angiotensin-converting enzyme: Angiotensin-(1-7) and keto-ACE. *Hypertension* 1998;31(4):912-7. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.31.4.912>
12. Brosnihan KB, Li P, Tallant EA, Ferrario CM. Angiotensin-(1-7): A novel vasodilator of the coronary circulation. *Biol Res* 1998;31(3):227-34.
13. Le Tran Y, Forster C. Angiotensin-(1-7) and the rat aorta: Modulation by the endothelium. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;30(5):676-82. <https://doi.org/10.1097/00005344-199711000-00019>
14. Osei SY, Ahima RS, Minkes RK, Weaver JP, Khosla MC, Kadowitz PJ. Differential responses to angiotensin-(1-7) in the feline mesenteric and hindquarters vascular beds. *Eur J Pharmacol* 1993;234(1):35-42. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(93\)90703-K](https://doi.org/10.1016/0014-2999(93)90703-K)
15. Le Tran Y, Forster C. Angiotensin-(1-7) and the rat aorta: Modulation by the endothelium. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;30(5):676-82. <https://doi.org/10.1097/00005344-199711000-00019>
16. Mendes AC, Ferreira AJ, Pinheiro SV, Santos RA. Chronic infusion of angiotensin-(1-7) reduces heart angiotensin II levels in rats. *Regul Pept* 2005;125(1-3):29-34. <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2004.07.023>
17. Ishiyama Y, Gallagher PE, Averill DB, Tallant EA, Brosnihan KB, Ferrario CM. Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors. *Hypertension* 2004;43(5):970-6. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000124667.34652.1a>
18. Agata J, Ura N, Yoshida H, et al. Olmesartan is an angiotensin II receptor blocker with an inhibitory effect on angiotensin-converting enzyme. *Hypertens Res* 2006;29(11):865-74. <https://doi.org/10.1291/hypres.29.865>
19. Ishiyama Y, Gallagher PE, Averill DB, Tallant EA, Brosnihan KB, Ferrario CM. Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors. *Hypertension* 2004;43(5):970-6. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000124667.34652.1a>
20. Agata J, Ura N, Yoshida H, et al. Olmesartan is an angiotensin II receptor blocker with an inhibitory effect on angiotensin-converting enzyme. *Hypertens Res* 2006;29(11):865-74. <https://doi.org/10.1291/hypres.29.865>
21. Wang X, Ye Y, Gong H, et al. The effects of different angiotensin II type 1 receptor blockers on the regulation of the ACE-AngII-AT1 and ACE2-ang(1-7)-mas axes in pressure overload-induced cardiac remodeling in male mice. *J Mol Cell Cardiol* 2016;97:180-90. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2016.05.012>
22. Inaba S, Iwai M, Furuno M, et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 in cardiac hypertrophy induced by nitric oxide synthase inhibition. *J Hypertens* 2011;29(11):2236-45. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32834bbb4d>
23. Tsutamoto T, Nishiyama K, Yamaji M, et al. Comparison of the long-term effects of candesartan and olmesartan on plasma angiotensin II and left ventricular mass index in patients with hypertension. *Hypertens Res* 2010;33(2):118-22. <https://doi.org/10.1038/hr.2009.192>
24. Shimoura H, Tanaka H, Matsumoto K, et al. Effects of a changeover from other angiotensin II receptor blockers to olmesartan on left ventricular hypertrophy in heart failure patients. *Heart Vessels* 2017;32(5):584-90. <https://doi.org/10.1007/s00380-016-0904-0>

REFERÁTUM

A reggel vagy az este bevett vérnyomáscsökkentő gyógyszerek hatása a 24 órás ambuláns vérnyomás-monitorozás eredményére. A véletlenszerű betegbesorolásos, kereszt-zett elrendezésű HARMONY tanulmány eredményei

Randomized crossover trial of the impact of morning or evening dosing of antihypertensive agents on 24-hour ambulatory blood pressure. The HARMONY Trial. Poulter NR, Savopoulos C, Anjum A, Apostolopoulou M, Chapman N, Cross M, et al. Hypertension 2018;72(4):870-73. DOI:

<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11101>

Egyes adatok mellett szólnak, hogy a vérnyomáscsökkentő gyógyszereknek az esti adagolása jobban csökkentheti a cardiovascularis események kockázatát, mint a nappali adagolás. A közleményben azt vizsgálták, vajon az ambuláns vérnyomás-monitorozáskor mért vérnyomást befolyásolja-e a gyógyszer bevitelének az időpontja. Londonban és Szalonikiben vonták be a klinikai vizsgálatba azokat a 18–80 éves személyeket, akiknek a vérnyomása tartósan megfelelően beállított volt ($\leq 150/\leq 90$ Hgmm) ≥ 1 antihypertensív gyógyszer mellett. A vizsgálati személyek véletlenszerű besorolás alapján a szokásos vérnyomáscsökkentő gyógyszereiket vagy reggel (7–11 óra között), vagy este (18–23 óra között) kapták 12 héten keresztül, majd keresztzett elrendezésben további 12 hétig szedték a

gyógyszereket. A rendelői vérnyomást és a 24 órás vérnyomást a bevonáskor, a 12. héten és a 24. héten mérték, az alapállapotban laboratóriumi vizsgálatokat is végeztek. A tanulmány erőssége 80% volt a 24 órás átlagos szisztolés vérnyomás 3 Hgmm-es eltéréseinek a kimutatására ($\alpha = 0,05$) a gyógyszer bevitelének az időpontjától függően. A 2-es szintű hierarchikus regressziós modellben elemezve az eredményeket figyelembe vették a vizsgálóhelyet, az adagolási időszakot és az adagolási sorrendet is. 103 bevont személy (átlagéletkor 62 év, a nők aránya 44%) közül 92-nél történt meg mind a három 24 órás vérnyomás-monitorozás. A 24 órás átlagos szisztolés és diasztolés vérnyomások nem különböztek az antihypertensív gyógyszerek reggeli és esti adagolása-kor. Hasonlóképpen, a reggeli vagy az esti gyógyszerbevitelnek sem az átlagos nappali (7 órától 22 óráig), sem az átlagos éjszakai (22 órától 7 óráig) vérnyomásra, sem a rendelői vérnyomásra gyakorolt hatásában nem volt különbség. Az életkor szerinti ($<65/\geq 65$) és a nem szerinti csoportba sorolás sem befolyásolta az eredményeket. A közlemény eredményei alapján, a megfelelően kezelt hipertóniás betegekben a vérnyomáscsökkentő gyógyszerek bevitelének az időpontja (reggel vagy este) nem befolyásolta sem az átlagos 24 órás vérnyomást, sem a rendelői vérnyomást.

dr. Vályi Péter

Vesebeteg-diéta és a beteg-együttműködés kérdése

LADÁNYI Erzsébet

ÖSSZEFOGLALÁS Az elmúlt évtizedekben a nefrológia és dialízis területén a tudomány és technológia vonatkozásában jelentős fejlődés mutatkozott, ugyanakkor a krónikus vesebetegségben szenvedő betegek morbiditása és mortalitása továbbra is magas. A krónikus vesebetegek hosszú távú életkilátásait befolyásoló számos tényező közül jelentős szerepet játszik az anyagcserezavar és az alultápláltság. Az alultápláltságot gyakran nem ismerik fel, vagy nem kap elég figyelmet a vesebetegek komplex kezelésében. A betegekben és a szak személyzetben is fontos jobban tudatosítani a megfelelő táplálkozás szerepét, valamint az alultápláltság megelőzésének és kezelésének fontosságát. A krónikus vesebetegek esetében különösen nagy jelentőségű a korai felismerés és kezelés, hiszen a hosszabb ideje fennálló veseműködés-csökkenés és ehhez társuló alultápláltság hátrányosan befolyásolja az életminőséget és a hosszú távú életkilátást. Mivel az alultápláltság gyakori szövődmények okozója, nélkülözhetetlen a nefrológusok és dietetikusok szoros együttműködése. Meghatározó kérdés a sikeres vesebeteg-diéta megvalósításában a beteg-együttműködés.

Kulcsszavak: alultápláltság, albumin, kalória- és energiabevitel, krónikus vesebetegség, vesebeteg-diéta

Kidney diet and the patient compliance issue

Ladányi E.

SUMMARY There have been significant developments in the field of nephrology and dialysis as for the science and technology are concerned in the past decades. However, CKD patients still show high mortality and morbidity. From among the several factors determining the long-term outcome of CKD patients metabolic disorder and malnutrition play an important role. Malnutrition is often not diagnosed or is not paid enough attention to in the complex treatment of CKD patients. It is important to make both the patients and clinical staff more aware of proper nutrition and importance of prevention and treatment of malnutrition, respectively. The early diagnosis and treatment of malnutrition is of utmost importance in CKD patients. The long term renal failure and the accompanying malnutrition have a negative impact on their long term outcome and quality of life. Since the malnutrition causes a lot of complications, it is indispensable for dietitians and nephrologists to work closely together. Patient compliance is a determining factor in the successful implementation of renal diet.

Keywords: malnutrition, albumin, calorie and energy intake, chronic kidney disease, renal diet

FMC Nephrológiai Központ, Miskolc

Levelezési cím:

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

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.23.017>

Hypertonia és Nephrologia
2019;23(4):192-5.

A krónikus vesebetegséghez társuló malnutritio lényege a fehérje-energia alultápláltság, amelynek során a szervezet anyagcsereigényeihez mérten elégtelen a kalória- és/vagy fehérjebevitel.

A krónikus vesebetegségben kialakuló alultápláltságnak számos ismert oka van (1, 2). Ezek közül a legfontosabbak:

- csökkent fehérje- és kalóriabevitel,
- hipermetabolizmus,
- metabolikus acidosis,
- csökkent fizikai aktivitás,
- csökkent anabolizmus,
- komorbiditási tényezők és életmód,
- dialízis.

A krónikus vesebetegség negyedik-ötödik stádiumában az ellenőrizetlen kalória-, fehérje-, nátrium- és foszfátbevitel gyorsítja és súlyosbítja a krónikus vesebetegséghez

társuló kedvezőtlen klinikai és anyagcsere-változásokat. A krónikus vesebetegség előre haladásával csökken a só-, víz-, kálium-, foszfor- és hidrogénion-eltávolítás.

Következmenyes hypertonia, vizenyőképződés és szív-elégtelenség kockázatával is kell számolni. A hyperphosphataemia szekunder hyperparathyreosishoz vezet az artériákban és szívbíllentyűkön kialakuló kalcifikációval, növelve a cardiovascularis mortalitás esélyét.

A vesebetegek diétás kezelése a konzervatív kezelés egyik fontos eleme, amit tervezetten és a gyógyszeres kezeléssel összehangoltan kell alkalmazni. Az optimális tápláltsági állapot fenntartásával megelőzhető és korrigálható a krónikus veseelégtelenséghez társuló tünetek és szövődmények, késleltethető a krónikus dialízis kezelés megkezdése.

A megfelelő táplálkozás és életmód, valamint adekvát gyógyszeres kezelés javíthatja az életminőséget és csökkent-

hető a vesebetegséghez társuló szövődmények előfordulása. Külön kiemelendő a magas vérnyomás megfelelő kontrollja és étrendjének bevezetése, amelyet jól tükröznek a Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) étrenddel szerzett tapasztalatok (3).

A vesebetegétrend egy összetett diétát foglal magába és a fehérjebevitel csökkentése mellett megfelelő kalóriabevitelt, nátrium- és káliumbeviteli korlátozást, továbbá foszfátbevitel-csökkentést javasol. Emellett az ételkészítésre vonatkozóan is tartalmaz előírásokat. Elsősorban a növényi eredetű élelmiszereket javasolt előnyben részesíteni, amely kedvező hatást gyakorol a sav-bázis egyensúlyra és a foszfátanyagcserére is.

A hatékony diéta további fontos feltétele a diétás tanácsadás, a rendszeres diétás nyomon követés és szükség esetén a beteg klinikai állapotától és laboratóriumi paramétereitől függően az előírt diéta módosítása.

Az aktuális szakmai ajánlás a krónikus vesebetegek metabolikus acidosisának kezelésére nátrium-bikarbonát adását javasolja. Egyre több közleményben számolnak be arról, hogy a csökkentett fehérjetartalmú diétában a zöldség-gyümölcs arány növelésével javítható az acidosis, javul a csontmineralizáció, lassítható a fehérjelebontás és a vesebetegség progressziója. *Goraya* és munkatársai ötéves követés során összehasonlították a zöldség- és gyümölcstartalmú diétát, valamint a nátrium-bikarbonát-kezelés metabolikus acidosisra kifejtett hatását és azt tapasztalták, hogy a zöldség-gyümölcset nagyobb arányban tartalmazó diéta hatékonyabb a metabolikus acidosis kezelésében, és sikerült az eGFR-szint megőrzése is. Potenciálisan jobb kezelésnek bizonyulhat a zöldséget és gyümölcset tartalmazó vesebetegétrend a cardiovascularis betegségek rizikóját tekintve. A káliumbevitel ezekben az esetekben szorosabb kontrollt igényelhet (4).

Cupisti és munkatársai a vesebetegek diétás kezelésére vonatkozó közleményében részletezik a vesebetegséghez társuló alultápláltság legfontosabb ismérveit és terápiás javaslatokat (5).

A CKD negyedik-ötödik stádiumában a kontrollálatlan kalória-, fehérje-, nátrium- és foszfátbevitel sieteti és súlyosbítja a CKD-hoz társuló klinikai és kóros anyagcsereváltozásokat, valamint a metabolikus acidosis kialakulását, az izmokban kialakuló katabolizmust, a csontok demineralizációját, mindezek következtében gyulladás, cardiovascularis szövődmények jelentkezhetnek.

A CKD negyedik-ötödik stádiumában az elégtelen diétás kezelés csökkentheti a gyógyszeres kezelés hatékonyságát vagy bizonyos gyógyszerkészítmények adagjának növelését indokolhatja.

A kezeletlen krónikus vesebetegség az étvágytalanság, hányinger és anorexia miatt alultápláltsághoz vezet. Anorexiát okozhat a lassú gyomorürülés, megváltozott ízérzés, uraemiás foetor, uraemiás gastritis és a nagyszámú tabletta, gyógyszerkészítmények fogyasztása.

A krónikus vesebetegek esetében a gyulladás, a komorbiditás és a depresszió, valamint a nehéz társadalmi és szociális helyzet hozzájárul a betegek alultápláltságához. Az uraemia kísérleti modelljeiben szerzett eredmények arra utalnak, hogy az anorexiában a neuroendokrin útvonalak is megváltoznak, ami szintén lehet alapja az anorexia kialakulásának. Az uraemiás toxinok a neuroendokrin mecha-

nizmusok révén (melanokortin-4-receptor) felelősek az anorexiáért.

A közlemény kitér arra, hogy krónikus vesebetegségben az anyagcsere-egyensúly hiánya és az uraemiás tünetek megjelenése indikációja lehet a rendszeres dialíziskezelés bevezetésének. A klinikai előnyök azonban ellentmondásosak.

A krónikus vesebetegség megfelelő konzervatív kezelése egy racionális alternatíva a dialízis korai megkezdésére. Az IDEAL vizsgálatban a túlélési mutatókat vizsgálva nem igazolódott semmilyen előny vagy hátrány, amely a dialízis kezdetén az eGFR-szinttel lett volna összefüggésben. A dialízis alacsonyabb eGFR-szint mellett nem jelentett nagyobb kockázatot a betegeknek, ugyanakkor a dialízis-kezelés jelentős hatást gyakorol a betegek, különösen idős betegek funkcionális állapotára (6, 7).

Az esszenciális aminosav és ketosav fontos szerepet tölt be a krónikus vesebetegek diétás kezelésében, és a nagyon alacsony fehérjetartalmú diéta mellett ezen készítmények adása kötelező. A negyedik-ötödik stádiumú CKD-ban az alacsony vagy nagyon alacsony fehérjebevitel mellett (0,3–0,6 g/kg fehérje/kg/súly) be kell illeszteni az étrendbe az esszenciális aminosavakat és ketosavakat. Ez különösen eredményes lehet és ajánlatos motivált betegeknél, akik jobban együttműködnek és nincsen súlyos kísérő betegségeik. Nagyon alacsony fehérjetartalmú és vegetárius étrend ilyen formán pótlásra szorul, hiszen ezeknél a betegeknél elégtelen az aminosavbevitel.

A ketosavpótlásnak számos előnye van a CKD negyedik-ötödik stádiumában, mert nem fokozza a nitrogén- és foszfáatterhelést, ketoleucin révén fokozza a fehérjeszintézist, nem okoz glomerularis hiperfiltrációt és kedvezően befolyásolja a lipid-, szénhidrát-, illetve a kalcium- és foszfátanyagcserét, mérséklődik az eGFR-csökkenés. Mindezek eredményeként a ketosavpótlás mellett javul a betegek étvágya és így a tápláltsági állapotuk is (8–10).

A CKD negyedik-ötödik stádiumában a szérumkáliumszinttől függően ügyelni kell a káliumbevitel mennyiségére és csökkenteni szükséges, amennyiben hyperkalaemia áll fenn ($> 5,5$ mmol/l). Hyperkalaemia esetén gondolni kell gyógyszer mellékhatásra is (ACE-gátló, spironolakton). A savtűlterhelés csökkentésére a metabolikus acidosis korrekciójára – amely főleg az állati fehérjékből származik – a fehérjeszegény étrend zöldségekkel történő kiegészítése javasolt. Egyes tanulmányok arról számolnak be, hogy a vegetáriánus étrend mellett 50%-kal kisebb mennyiségben volt szükség nátrium-bikarbonát adására és diabeteses betegekben javult az inzulinrezisztencia (11). Az acidosist a GFR-csökkenés is mérsékli.

A szervezet igényéhez képest alacsonyabb kalóriabevitel fehérjekatabolizmust eredményez. A CKD-betegeknél a konkrétan javasolt, csökkentett fehérjefogyasztás mellett feltétlenül gondoskodni kell a megfelelő kalóriabevitelről, ami átlagosan 35–40 kcal/ttkg legyen. A beteg kalóriaigényét egyénre szabottan ajánlatos megállapítani a fizikai aktivitás, az egyéb kísérő betegségek, testsúly, laboratóriumi paraméterek függvényében.

Nagy jelentőségű a betegek tápláltsági és funkcionális állapotának rendszeres követése és értékelése, valamint a diétás kezelés rendszeres adaptálása a beteg klinikai állapotához és laboratóriumi eredményeihez (szérumalbumin, -transzferrin, -prealbumin, -koleszterin).

A fehérje- és sószegény étrend a krónikus vesebetegség és metabolikus szövődményeinek diétás kezelésében alapvető elvárás.

A csökkentett fehérjebevitel mérsékli a fennmaradó nefronok terhelését, csökkenti az uraemia tüneteit, az anyagcseretermékek felhalmozódását és az oxidatív stresszt. Hatására csökken az inzulinrezisztencia, javul a lipidprofil, mérséklődik a proteinuria, additív módon növeli az ACE-gátlók hatását, késlelteti a dialízis megkezdését.

Ismert, hogy a vesebetegek komplex és sikeres kezelésében a diéta maradéktalan betartása vezet csak eredményre, amely esetenként nagy kihívást jelent a kezelő-személyzet számára.

A krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél a diétás javaslatok és előírások összetettek, mert az ételek készítésénél több tápanyag egyidejű módosítására van szükség és az életmód változásait is évekig fenn kell tartani.

További nehézség, hogy a betegek az alacsony fehérjetartalmú étrendet gyakran egyhangúnak, kevésbé ízletesnek érzik, így gyakran nehéz a diéta elfogadtatása és a betegek megnyerése az együttműködésre. Mindez negatív hatást gyakorolhat a betegek életminőségére és megnehezíti az új terápiás előírások betartását is.

Általános tapasztalat, hogy az előírt alacsony fehérjetartalmú diéta hatékonyságát erősen limitálja az alacsony beteg-egytműködés.

A táplálkozási anamnézis és tanácsadás végzése feltételezi egy szakképzett, a vesebeteg-diétában jártas dietetikus jelenlétét. Mivel számos nefrológiai és dialízisközpontban nincsenek dedikált dietetikusok, a szokásos gyakorlat szerint a dialízisben nem részesülő CKD-s betegek számára standard alacsony fehérjetartalmú étrendet kell előírni. Ennek a problémának a feloldására *Pisani* és munkatársai közleményükben arról számolnak be, hogy néhány egyszerű diétás tipp a CKD-ban szenvedő betegeknél csökkentette a fehérje-, foszfát- és nátriumbevitelt, összehasonlítva a dedikált dietetikus által összeállított alacsony fehérjetartalmú diétával (LPD). Fontos szempont volt, hogy egyszerű és vonzó megközelítést kell kidolgozni az LPD-re, különösen akkor, ha dietetikusok nem állnak rendelkezésre. *Pisani* és munkacsoportja dedikált dietetikusokkal nem rendelkező betegellátó helyek számára egy „hatpontos” (hat tipp), egyszerű és könnyen kezelhető táplálkozási javaslatot állítottak össze, amely helyettesítheti a „standard”, nem egyénre szabott LPD-t a nefrológiai gondozóban. Az általuk javasolt hat tipp:

1. Ne sózzon az asztalnál és főzéskor!
2. Kerülendő élelmiszerek: bármilyen szalámi, kolbász, sajt és tejtermékek vagy konzervek.
3. Helyettesítse a tésztát vagy kenyeret fehérjementes élelmiszerekkel!
4. Naponta egyszer, a szokásos mennyiségben (hús, hal vagy tojás) megengedett a második fogás.
5. Fogyasszon napi négy-öt alkalommal gyümölcsöt vagy zöldséget!
6. Heti egy-két alkalommal a második fogás helyett a főfogás lehet „normális” tészta salátával, mellette gyümölcs és zöldség.

A két étrend hatásait összehasonlítva azt tapasztalták, hogy a mérsékelt alacsony (0,7-0,9 g/kg) fehér-

jetartalmú diétával az anyagcsere-paraméterek és a betegek adherenciája vonatkozásában a CKD-s betegek által könnyen kivitelezhető és egyszerűsített hatpontos étrendi javaslat kedvező hatást gyakorolt a vesebetegek anyagcsereprofiljára (karbamid-nitrogén, foszfátürítés, szérumszén-dioxid, bikarbonát, PTH, nátrium-klorid-ürítés) és a diétás utasítások betartására. Az LPD-kezelte betegek 44%-a, míg a „hatpontos csoportban” a betegek 70%-a tartotta a diétát a fél éves követés végén is (12).

A vesebeteg-étrendben szereplő számos korlátozás ellentmond az egészséges táplálkozásra vonatkozó jelenlegi ajánlásoknak. Bár az étrend nátrium-, foszfát-, kálium- és a folyadékbevitel korlátozásának célja, hogy megakadályozza a szövődmények kialakulását, problémák adódhatnak, amikor ezek a korlátozások nem járnak megfelelő tanácsadással. Éppen ezért a diétás tanácsadás és tápláltsági állapot felmérése mellett nélkülözhetetlen a diétás kezelésre adott válasz folyamatos követése, amely ki kell terjedjen a tápláltsági állapot, testsúlyváltozás, testösszetétel és laboratóriumi leletek, étrend és diétás napló adatainak kontrolljára is.

Számos országban a vesebetegek diétás kezelésében segítséget nyújt, hogy bizonyos gyártók alacsony fehérje-, foszfát-, nátrium- és káliumtartalmú összetevőkből álló „vesebarát” kenyér, tészta, snack vagy egyéb sütőipari és más termékek széles választékát kínálják. Ez nagy előnyt jelent a vesebeteg-diétát ajánló egészségügyi szakembereknek a diéta előírásában – orvos, dietetikus, szakápoló – és a vesebetegeknek a megfelelő étrend kivitelezésében.

Szintén külföldi tapasztalat, hogy bizonyos élelmiszeripari termékeket gyártó cégek a szakmával együttműködve oktatási programokat, tréningeket szerveznek az egészségügyi szakemberek számára. Ezek elősegítik a diétás kezelés ismereteinek elsajátítását és támogatást nyújtanak a CKD-betegek számára az előírt étrend betartásához és kivitelezéséhez.

Fontos a partnerség kiemelése a gyártó és a szakma között. Ez a partnerség az adekvát táplálkozás/táplálás fontosságára összpontosít, amely támogatja a krónikus vesebetegek összetett táplálkozási igényeit (13).

Jelen összefoglalás célja, hogy felhívja a krónikus vesebetegségben szenvedő betegek figyelmét a speciális élelmiszerek előnyeire, ugyanakkor arra is, hogy a diétás korlátozások mellett mit lehet enni.

A fentieket összefoglalva, az orvosok és dietetikusok tanácsait kiegészítendő, szükség lenne a vesebetegek diétás étrendjéhez – hasonlóan más betegpopulációhoz – alkalmazott élelmiszer-alapanyagok minél szélesebb körben elérhető kínálatára.

A még dialízist nem igénylő krónikus vesebetegségben használható enteralis tápszerekből sincsen elegendő választék sem gyerek, sem felnőtt beteg részére.

Dedikált dietetikus hiányában a vesebeteg-diéta bevezetésekor érdemes mérlegelni a hatpontos rövid javaslatokat tartalmazó étrendi útmutatás alkalmazását.

Ezen tényezők bizonyára komoly támogatást és könnyebbé tehetik a diéta gyakorlati kivitelezését és ilyen módon jelentősen javíthatnák a beteg-egytműködést.

IRODALOM

1. Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L. Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: A consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *Journal of Renal Nutrition* 2013;23(2):77-92. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2013.01.001>
2. Kalantar-Zadeh K, Fouque D. Nutritional management of chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2017;377(18):1765-76. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1700312>
3. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001;344(1):3. <https://doi.org/10.1056/NEJM200101043440101>
4. Goraya N, Munoz-Maldonado Y, Simoni J, et al. Fruit and vegetable treatment of chronic kidney disease-related metabolic acidosis reduces cardiovascular risk better than sodium bicarbonate. *Am J Nephrol* 2019;(6):438-48. <https://doi.org/10.1159/000500042>
5. Cupisti A, Brunori G, Di Iorio RB, et al. Nutritional treatment of advanced CKD: twenty consensus statements. 2018. May <https://doi.org/10.1007/s40620-018-0497-z>
6. Cooper BA, Branley P, Bulfone L, et al. A randomized controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med* 2010;363(7):609-19. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1000552>
7. Walser M, Hill S. Can renal replacement be deferred by a supplemented very low protein diet? *J Am Soc Nephrol* 1999;10(1):110-6.
8. Bellizzi V, Chiodini P, Cupisti A, et al. Very low-protein diet plus ketoacids in chronic kidney disease and risk of death during end-stage renal disease: a historical cohort controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(1):71-7. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu251>
9. Zakar G. Dializált betegek étrendi kezelése. *Hypertonia és Nephrologia* 2018;22(2):83-6.
10. Kiss I, Haris Á, Dedák Gy. A ketosavak és a diéta szerepe a vesebetegek anyagszerekezelésében. *Hypertonia és Nephrologia* 2018;22(Suppl.3):7-13.
11. Di Iorio BR, Di Micco L, Marzocco S, et al. Very low-protein diet (VLPD) reduces metabolic acidosis in subjects with chronic kidney disease: the "nutritional light signal" of the renal acid load. *Nutrients* 2017;9(1):69. <https://doi.org/10.3390/nu9010069>
12. Pisani A, Riccio E, Bellizzi V. 6-tips diet: a simplified dietary approach in patients with chronic renal disease. A clinical randomized trial. *Clin Exp Nephrol* 2016;20(3):433-42. <https://doi.org/10.1007/s10157-015-1172-5>
13. D'Alessandro C, Rossi A, Innocenti M, et al. Dietary protein restriction for renal patients: don't forget protein-free foods. *J Ren Nutr* 2013;23:367-71. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2012.12.006>

REFERÁTUM

A kis cardiovascularis kockázatú, enyhén hypertóniás személyek vérnyomáscsökkentő kezelésének kedvező és kedvezőtlen hatásai

Benefits and harms of antihypertensive treatment in low-risk patients with mild hypertension. Sheppard JP, Stevens S, Stevens R, Martin U, Mant J, Hobbs FDR, McManus RJ. JAMA Intern Med. Előzetes elektronikus közlés: 2018. október 29. doi:10.1001/jamainternmed.2018.4684

A jelenleg rendelkezésre álló bizonyítékok alapján nem egyértelmű, kell-e gyógyszerekkel kezelni a kis cardiovascularis kockázatú, enyhe hypertóniában szenvedő pácienseket. A jelenleg hatályos nemzetközi irányelvek sem fogalmaznak meg egyöntetű véleményt. A közlemény célja annak vizsgálata volt, vajon a kis kockázatú, enyhén hypertóniás személyeknek a gyógyszeres vérnyomáscsökkentő kezelése mérsékeli-e a mortalitást és a cardiovascularis betegségek (cardiovascular disease – CVD) gyakoriságát. Az Egyesült Királyságban végzett hosszú távú kohorszvizsgálatban az 1998. január 1.–2015. szeptember 30. közötti adatokat a Clinical Practice Research Datalink adatbázisból nyerték ki. A páciensek életkora 18–74 év volt, enyhe hypertóniájuk volt (a kezelés nélküli vérnyomás 140/90–159/99 Hgmm), korábban nem szedtek vérnyomáscsökkentő gyógyszert. Kizárták azokat a személyeket, akiknek a kórelőzményében CVD volt vagy CVD-kockázati tényezővel rendelkeztek. A pácienseket kivonták az elemzésből, ha az utánkövetési adatok nem voltak elérhetők vagy a kimeneteli mutatók közé sorolt események következtek be. Az antihypertensív gyógyszeres kezelés hatását vizsgálták. A kezelést befolyásoló tényezők figyelembevételével logisztikai regressziós modellt állítottak össze. A diagnózis megállapítását követő 12 hónapon belül kezelt személyeket nem kezelt személyekkel állították párba a kezelést befolyásoló tényezők figyelembevételével, az első legközelebbi szomszéd elemzési módszert alkalmazva. Cox-féle arányos kockázati regressziós módszer

alapján elemezték a mortalitást, a CVD és a nemkívánatos események gyakoriságát azok között a páciensek között, akik kezdettől vérnyomáscsökkentő gyógyszert kaptak, összehasonlítva azokkal, akik nem szedtek antihypertensív gyógyszert. Összesen 19 143 kezelt (átlagéletkor [SD] 54,7 [11,8] év; 10 705 [55,9%] nő; 10 629 [55,5%] fehér bőrű) és 19 143 hasonló, de kezelésben nem részesült páciént (átlagéletkor [SD] 54,9 [12,2] év; 10 631 [55,5%] nő; 10 654 [55,7%]) állítottak vizsgálati párba. Az 5,8 éves medián követési idő alatt (interkvartilis határértékek 2,6–9,0 év) nem volt arra utaló bizonyíték, hogy összefüggés lenne az antihypertensív gyógyszeres kezelés és a mortalitás (kockázati arány 1,02; 95%-os CI: 0,88–1,17), illetve a vérnyomáscsökkentő kezelés és a CVD-események (kockázati arány 1,09; 95%-os CI: 0,95–1,25) között. A gyógyszeres kezelés gyakrabban járt mellékhatásokkal, beleértve a hypotóniát (kockázati arány 1,69; 95%-os CI: 1,30–2,20; a mellékhatás jelentkezéséhez 10 évig kezelendő páciensek száma [NNH10]: 41), syncope (kockázati arány 1,28; 95%-os CI: 1,10–1,50; NNH10: 35), elektroliteltérések (kockázati arány 1,72; 95%-os CI: 1,12–2,65; NNH10: 111), akut vesekárosodás (kockázati arány 1,37; 95%-os CI: 1,00–1,88; NNH10: 91). Az előre meghatározott vizsgálati terv szerinti elemzés eredménye nem igazolta az irányelvek egy részében szereplő, a kezelés elkezdésére sarkalló ajánlást a kis kockázatú, enyhe hypertóniában szenvedő személyekben. A gyógyszeres kezelés növelheti a mellékhatások kockázatát, ami alapján nem tanácsolható, hogy ugyanazokat a kezelési elveket vonatkoztassuk a kisebb kockázatú személyekre, mint amelyek a nagy kockázatú pácienseken végzett tanulmányok eredményei alapján születtek.

dr. Vályi Péter

KÉPES DIAGNOSZTIKA

Ambuláns vérnyomás-monitorozás

Összeállította: KÉKES Ede, ALFÖLDI Sándor

Az ABPM (ambuláns vérnyomás-monitorozás) nem invazív, teljesen automatikus technikával működő rendszer, az erre létrehozott műszer felhasználásával. A vérnyomás-monitorozást csak nemzetközi előírásoknak megfelelően hitelesített mérőműszerrel szabad végezni. A hitelesített ABPM-készülékek naprakész listája online hozzáférhető (www.dab-educational.com). Hazánkban jelenleg a Meditech ABPM-04, ABPM-05, BlueBP-05, Boso TM 2430 PC2, valamint a Tensiomed-Tensioday a legjobban elérhető és a nemzetközi listán jogosítvánnyal is rendelkező monitorok (1, 2). Ezek értékelőszoftverekkel csatlakozhatók a számítógépekhez (1. ábra).

A monitorokhoz biztosított szoftverek révén a 24 órás (nagyobb időtartam is lehetséges) vérnyomásmérésből számos, a diagnózishoz szükséges paraméter, index nyerhető.

Az ABPM indikációi

- A fehérköpeny-hypertonia igazolása. Az orvosi rendelőben az orvos vagy asszisztens megjelenése sok betegnél átmeneti vérnyomás-emelkedést vált ki, ami percekig, máskor órákig is eltarthat (3).
- A kora reggeli „surge” (vérnyomás-emelkedési hullám) észrevétele. Ezt leginkább a neurohumoralis ritmus cikrádián változásaival (fokozott szimpatikus aktivitás, vagus hatás-csökkenés) magyarázzák. Ebben az időszakban gyakoribb a szívinfarktus, stroke és a hirtelen halál (4, 5) (2. ábra).
- Epizodikus hypertonia vagy hypotonia gyanúja.
- Nagy vérnyomáskülönbség a rendelői és az otthoni vérnyomásmérések között.
- Rezisztens hypertonia.
- Az antihipertenzív kezelés eredményességének megítélésére.

Az ESH-ajánlás alapján (6, 7) még az alábbi indikációk is indokoltak:

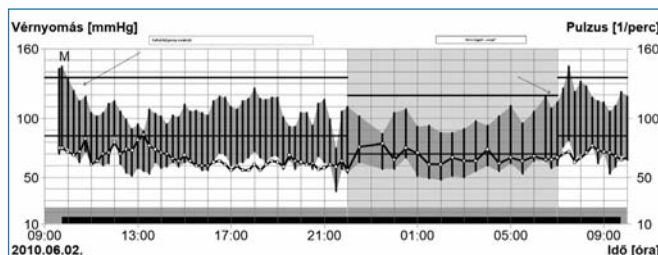
- obstruktív alvási apnoe esetén,
- vérnyomás-variabilitás mérése,
- gyerekek vagy serdülőkorúak hypertóniája esetén,
- idős vagy nagyon idős korban,
- nagy cardiovascularis rizikójú esetekben.

A fehérköpeny- vagy izolált rendelői hypertonia definíciója

- Nem kezelt egyén – rendelői BP > 140/90 Hgmm.
- ABPM 24 órás átlag < 130/80, a nappali átlag < 135/85 és az éjjeli átlag < 120/70 Hgmm.



1. ábra. A 24 órás vérnyomás-monitorozó eszközök PC-csatlakozással



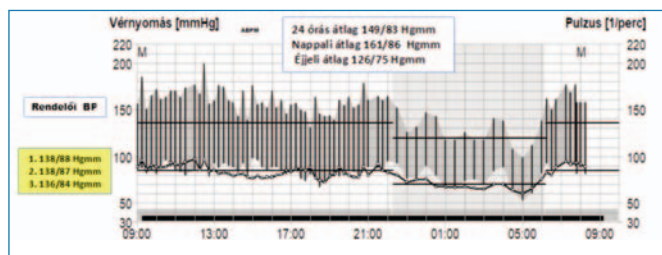
2. ábra. Fehérköpeny-hypertonia és reggeli vérnyomás-emelkedési hullám (Studinger P. Semmelweis Egyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika)

A maszkírozott hypertonia definíciója

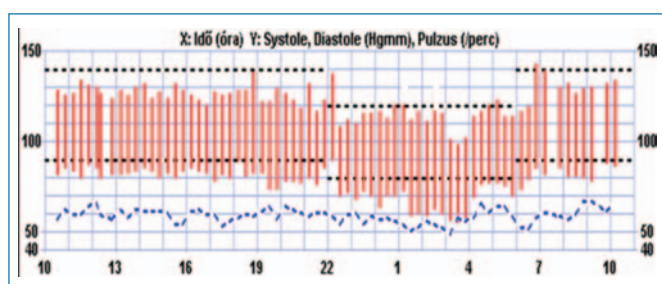
Nem kezelt egyéneknél vagy kezelt hypertóniás betegnél (3. ábra):

- rendelői BP < 140/90 Hgmm és
- ABPM 24 órás átlag > 130/80, a nappali átlag > 135/85 és az éjjeli átlag > 120/80 Hgmm.

A maszkírozott hypertonia bonyolult jelenség, mert



3. ábra. Maszkírozott hipertónia. Rendelői vérnyomás normális, a 24 órás monitorozás egyértelműen hypertóniát igazolt (Studinger P. Semmelweis Egyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika)



4. ábra. Normális ABPM-profil nem hypertóniás egyén esetében (Kékes E. Pécsi Tudományegyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika)

1. táblázat. A 4. ábrán látható ABPM-profil adatai

Jellemzők	24 órás	Nappali	Éjszakai
SBP átlag ± SD	123 ± 6,6	132 ± 7,4	115 ± 5,7
DBP átlag ± SD	75,5 ± 6,5	83 ± 4,5	68 ± 4,4
SBP/DBP maximális határ	130/80	135/85	120/70
PP átlag ± SD	47,5 ± 5,9	49 ± 6,1	47 ± 4,8
Frekvenciaátlag	60/perc	68/perc	52/perc
SZISZ/DIASZ DI	10/17		
Hypertóniás időindex	7,04/1,41		
Hyperbáriás impakt	15,5/3,4		

SBP = szisztolés vérnyomás; DBP = diasztolés vérnyomás

nem kezelt egyéneknél, de legtöbbször a megfelelően vagy „túlkezelt” betegeknek egyaránt előfordulhat (7). Az izolált nocturnális hypertóniát is a maszkírozott hypertónia egyik formájának tartják (8).

Az ABPM kivitelezési technikáját, módszertanát nem ismertetjük, mert az ESH és az MHT irányelveiben részletes leírásra kerültek (7, 9, 10).

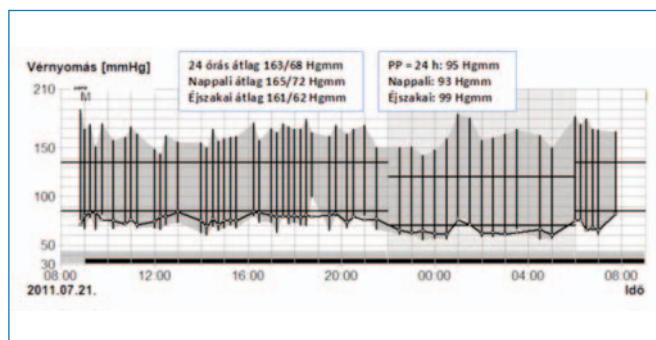
A normális 24 órás vérnyomás monitorozása és mérhető indexei

A normális ABPM képe és a mért értékek a 4. ábrán és az 1. táblázaton látható.

A legfontosabb paraméterek a 24 órás, valamint a nappali és éjszakai vérnyomásátlagok, mivel jól reprodukálhatók és

2. táblázat. Az egész napi, nappali és éjszakai átlagértékek határai egészséges és hypertóniás egyéneknél az érvényes irányelvek alapján (9)

	Normális (Hgmm)	Hypertónia (Hgmm)
Napi átlagérték	< 130/80	≥130/80
Nappali átlagérték	< 135/85	≥135/85
Éjszakai átlagérték	< 120/70	≥120/70



5. ábra. Izolált szisztolés hypertónia. Az éjszakai időszakban nem csökken a vérnyomás. Nondipper jelenség. Diurnális index (szisztolés/diasztolés) 2,4/13,8%; PP = pulzusnyomás (Studinger P. Semmelweis Egyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika)

prognosztikai értékük számos ismert tanulmányban bizonyított. Ezen átlagértékek jelentik a határt a normotóniás és hypertóniás egyének között (2. táblázat).

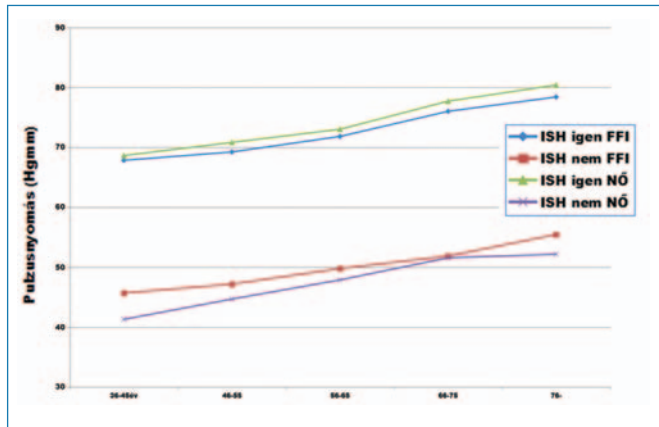
A vérnyomás-átlagértékek az egyedi mérések hullámlásait, variabilitását jelzik, a baroreflex érzékenységének és az autonóm cardiovascularis neuropathiának egy érzékeny mutatója. Használjuk a vérnyomás-variabilitás jellemzésére, mint paramétert, erre később térünk ki.

Pulzusnyomás

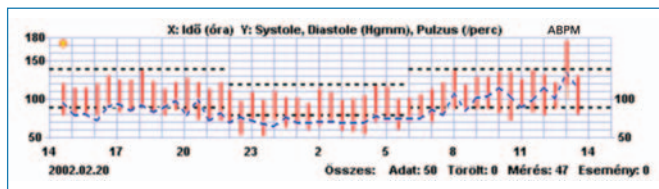
A szisztolés és diasztolés vérnyomásátlagok különbsége. A 24 órás értéket használják mint cardiovascularis kockázati tényezőt. 60 éves korig 40–50 Hgmm közötti az átlagos pulzusnyomás. 60 év felett fokozatosan emelkedik, 60 Hgmm feletti PP-érték már erős prediktora a cardiovascularis betegségeknek. Izolált szisztolés hypertóniában (ISH) 70–90 Hgmm-es értéket is elérhet (11–13) (5. és 6. ábra).

Az 5. ábra jelzi, hogy a 24 órás vérnyomásprofil teljes időszakában a szisztolés és diasztolés vérnyomás értékei között jelentős különbség van, nappal és éjszaka egyaránt. A PP-érték változását az életkorral nem hypertóniás és ISH-ban szenvedő egyéneknél Kékes és munkatársai (12) népegészségügyi szűrésének adatai alapján a 6. ábrán mutatjuk be.

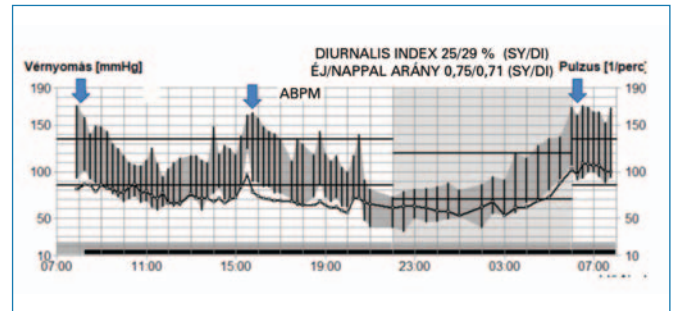
A 6. ábra egyértelműen mutatja, hogy a nem hypertóniás egyéneknél is a kor előrehaladásával együtt a PP fokozatosan emelkedik, de nem haladja meg a 60 Hgmm-t. Az ISH-ban szenvedő egyéneknél minden vizsgált korcsoportban szignifikánsan nagyobb a PP, 56 év felett az átlagérték már 70 Hgmm fölé kerül.



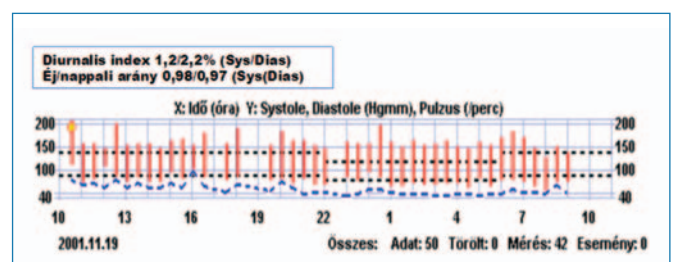
6. ábra. A pulzusnyomásátlagok (Hgmm-ben) változása az életkorral nem hypertoniás egyéneknél és ISH esetében (12). ISH-esetek száma = 1775/2655 (férfi/nő). 2010–2016 MÁESZ-adatbázis. Kontroll: 14 851 619 993 személy



7. ábra. Kezelt hypertoniás beteg ABPM-profilja. Dipper típus. Diurnális index: 16/18% (sziszt/diaszt) (Kékes E. Pécsi Tudományegyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika)



8. ábra. Kezelt hypertoniás beteg. Extrém dipper ABPM napi profil. Diurnális indexek 20% feletti. Éjjeli/nappali átlag BP-arány < 8. A nyílak a kora délutáni és kora reggeli vérnyomás-emelkedéseket (surge) jelzik. (Studinger P. Semmelweis Egyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika)



9. ábra. Nehezen beállítható hypertonia. Nem dipper típus. 24 órás vérnyomásátlag 157/87 ± 10,2/8,8 Hgmm. Nagy a vérnyomás-variabilitás. (Kékes E. Pécsi Tudományegyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika)

Hypertoniás időindex (percent time elevation index)

Jelzi, hogy a vizsgált időtartam hány százalékában haladta meg a vérnyomás a normális szisztolés/diasztolés értéket. 15% felett valószínűsítheti a hypertóniát, 40% feletti érték célszervkárosodásra utalhat.

Hyperbariás impakt

Hgmm × óra dimenzióban fejezi ki a normális értéket meghaladó vérnyomást. Normális 60 alatt.

Az utóbbi két indexet ma már nem használják a praxisban (13).

A diurnális index

Az egyik leggyakrabban használt index, amely a nappali és éjszakai vérnyomáskülönbség a nappali érték százalékában kifejezve. Hypertoniabetegségben a 24 órás vérnyomás-monitorozás igazolja, hogy négy vérnyomásprofil-típust lehet elkülöníteni egymástól: dipper, extrém dipper, nem dipper és reverz dipper (vagy nocturnális hypertonia) típusokat. A leggyakoribb, általános a dipper típus, ahol 10–20%-kal alacsonyabb az éjszakai átlagvérnyomás, mint a nappali. A nappali és éjjeli nyomásdifferencia legnagyobb extrém dipper esetében (20% felett), míg nem dipper típusnál

10% alatti a különbség. Ha éjszaka magasabb értékeket kapunk, mint nappal, akkor beszélünk éjszakai hypertóniáról (reverz dipper jelenség) (13–15).

ESH-definíciók a vérnyomás napi ritmusának tipizálására (6)

Dipping típus

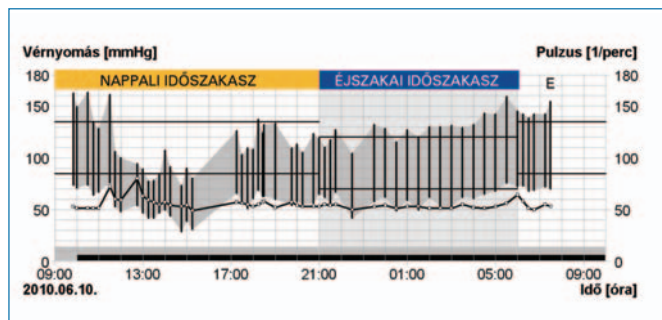
Az éjszakai SBP- és DBP-csökkenés 10%-kal nagyobb a nappali vérnyomásértékekhez képest, vagy az éjszakai/nappali SBP/DBP arány < 0,9 és > 0,8 között. Ez a normális diurnális BP-profil (7. ábra).

Extrém dipping profil

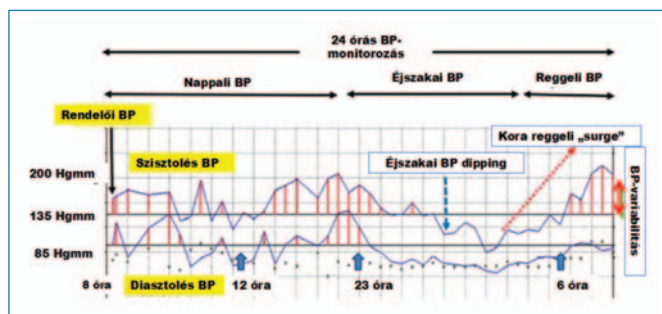
Kifejezett éjszakai SBP- és DBP-esés, amely > 20% a nappali értékekhez képest, vagy az éjszakai/nappali szisztolés és/vagy diasztolés arány < 0,8 alatt van (8. ábra).

Nem dipping (nondipping) vérnyomásprofil

Az éjszakai SBP és/vagy DBP nem csökken. A diurnális index 1–10% közötti, az éjjeli/nappali vérnyomásátlag aránya < 1 és > 0,9 között van (9. ábra). Ez a típus növeli a cardiovascularis kockázatot (6, 14, 15).



10. ábra. Reverz dipper típus. Hypertoniabetegség. Az éjjeli időszakban a vérnyomás 127/58 Hgmm. Az alacsony diasztolés nyomás valószínűleg a korral összefüggő nyomáseséssel magyarázható. A kora délelőtti vérnyomásesést antihipertenzív gyógyszer is okozhatta (Studinger P. Semmelweis Egyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika)



11. ábra. A napi BP fő hullámai a teljes 24 óra alatt

Reverz dipper típus

Ebben a típusban többféle formát és magyarázatot adnak. Lehet hypertonia nélkül vagy hypertoniával, az ESH-irányelvekben (6) nocturnalis hypertoniának írják. Ennek önálló része a fentiekben már említett izolált nocturnalis hypertonia. A diagnózis szempontjából fontos tudni, hogy az éjjeli magasvérnyomás-hullámnak vagy -kiugrásnak legfőbb okai: az OSAS, a szem hirtelen nyomása vagy nyomódása, az éjjeli vizelések, a hirtelen-váratlan éjszakai felébredés lehetnek (16). Parati (6) a definícióban csak azt emeli ki, hogy az ABPM-nél az éjszakai vérnyomásátlag 120/70 Hgmm felett legyen, ez az új, 2017. évi AHA-ajánlásnál 110/65 Hgmm (17). A jelenség túlzott gyógyszeres vérnyomáscsökkentésből (alacsony délelőtti vérnyomás) is eredhet (10. ábra).

A nappal/éjszaka meghatározás nagyon relatív fogalom. Parati az irányelvekben (6) hangsúlyozza, hogy hivatalosan a nappali időszak 8–24 óra között, az éjszakai éjjel 1 és 6 óra között van, mert így kikerülhet az életmódszokások, éghajlati viszonyok miatti kora délutáni szieszta, valamint az idősebb egyéneknél szokásos délutáni pihenő (alvással vagy a nélkül). Ennek ellenére az ABPM-nél alkalmazott szoftverek nappali időszakot általában 8–23 óra között, az éjszakait 23–6 óra között jelzik. Természetesen ma már lehetőség van speciális időszakaszokat mérni és azokat elemezni. Szerepel az irodalomban izolált éjjeli hypertonia is, mint a maszkírozott hypertonia egy formája, amelyben a rendelői BP < 140/90 Hgmm és az ABPM 24 órás átlaga

< 130/80 Hgmm, nappali átlag < 135/85 Hgmm, az éjjeli átlag azonban > 120/70 Hgmm.

A kora reggeli, éjszakai és a kora délutáni vérnyomásváltozások értelmezése

A nap 24 órájában folyamatos életjelenség-változások mennek végbe, amelyek állandóan a BP ingadozását, hullámzását eredményezik. Ez a hullámzás a BP napi variabilitása, amelyet a különböző időszakokban az átlag standard deviációjával és más számított indexszel mérhetjük. Ettől függetlenül három nagy ingadozás jellemzi a BP-profil: a kora reggeli, éjszakai és a kora délutáni pozitív, illetve negatív irányú nagy hullám (11. ábra).

Éjszakai tartós BP-emelkedés

Nagy nemzetközi ABPM-adatbázis (IDACO) alapján mondhatjuk, hogy hypertóniás egyénekben az éjszakai vérnyomás-átlag szorosabban összefügg a végzetes és nem végzetes cardiovascularis események (stroke, myocardialis infarctus, cardiovascularis halál) kockázatnövekedésével, mint a nappali vagy 24 órás átlag (18). A tartósan magas éjszakai vérnyomás (reverz típus) jellemzően a leggyakrabban társul cardiovascularis eseményekkel (19), sőt a kognitív funkció romlásával is (20). A tartós éjjeli hypertonia az alábbi körülmények, illetve betegségek mellett fordulhat elő:

- igen nagy külső hőmérséklet mellett,
- nagyfokú sóbevitel,
- jelentősen csökkent fizikai aktivitás a nap nagy részében,
- rossz alvás, gyakori éjszakai vizelés,
- sószenzitivitás,
- autonóm diszfunkció,
- szekunder hypertóniák (OSAS, primer aldosteronismus, renalis és renovascularis hypertonia).

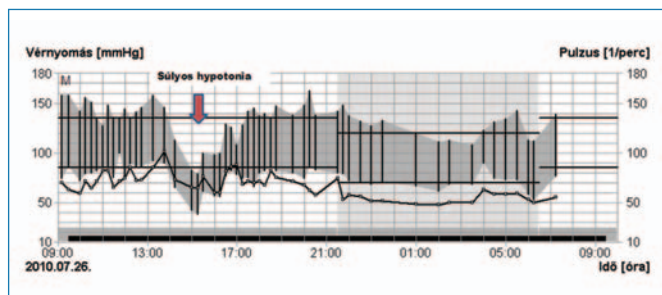
Gyakran társul diabetesszel, krónikus vesebetegséggel, szívelégtelenséggel, a központi idegrendszer betegségeivel (stroke, kognitív diszfunkció, depresszió), nyugtalan láb szindrómával (16).

Éjszakai BP-surge

Speciális esetekben rövid idejű, akár ismételt BP-kiugrások alakulhatnak ki. Ez a legjellemzőbb OSA-szindrómában, ahol az apnoe által kiváltott hypoxia triggereli a BP-emelkedést, amely akár 160 Hgmm-t is elérhet (21). Okozhatja hirtelen éjjeli felébredés, gyakori vizelés az éjszakai időszakban (prostata-hypertrophia) vagy a szem erős nyomása vagy nyomódása (16).

Kora reggeli BP-surge

Számos vasoconstrictor neurohumoralis tényező aktiválódása, mint a szimpatikus idegrendszer, a RAS, játszik sze-



12. ábra. Váratlan kora délutáni vérnyomáscsökkenés. A naplózás szerint gastrointestinalis infekció következtében súlyos hányás, hasmenés (nagy folyadékvesztés!) zajlott le (Studinger P. *Semmelweis Egyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika*)

repet a korai reggeli órákban fokozatosan növekvő BP-emelkedésben. Különösen az α -adrenerg-hatás érvényesül, amely fokozza a kis rezisztenciaerek tónusát. Gyakori:

- hypertoniabetegségben, metabolikus szindrómában, hyperglykaemiában;
- nagyfokú alkoholfogyasztás után, erős dohányosoknál;
- stressz-szituációknál;
- rossz alvásnál, túlzott reggeli fizikai aktivitás során.

Megjelenése – különösen, ha a naponkénti BP-kiugrás mértéke erősen változik (nagy a variabilitás) – jelzi a nagyobb cardiovascularis kockázatot (22).

Kora-késő délutáni BP-hullám

Már régen megfigyelték, hogy a vérnyomás és szívfrekvencia napi ritmusában három pozitív irányú hullám van, amely időszakban ugyancsak megnő a cardiovascularis események száma (14, 23).

A három BP-kiugrási tendenciát a 8. ábrán nyilakkal jelöltük.

Vérnyomásvariabilitás-mérés

A rövid távú vérnyomás-variabilitás (BPV) jellemzésére is a 24 órás vérnyomás-monitorozás (ABPM) alkalmas. Számos indexet használnak: a 24 órás, nappali vagy éjszakai szórás (SD), valamint a variációs koefficiens. Ezen indexeket szelektíven is nézzük a szisztolés és diasztolés vérnyomás vonatkozásában. A variációs koefficiens (normalizált BPV) úgy kapjuk meg, hogy az átlag-SD-értéket elosztjuk az átlagos artériás nyomással (24, 25). Megjegyezzük, hogy az SD-érték valójában az értékek diszperzióját jelenti és nem pontos, ha a mintavételezés ritkán történik. Annak érdekében, hogy a rövid időtartamú BPV

prognosztikai értéke javuljon, bevezették a nappali és éjszakai átlagos reális variabilitás (ARV) fogalmát. Ez az index az egymást követő vérnyomásmérések abszolút különbségeinek átlaga. Az ARV jobban jelzi a cardiovascularis kockázatot hypertóniás betegeknél, mint a tradicionális SD-értékek (26). A 11. ábrán a piros függőleges vonalak jelzik az SBP és DBP hullámzását a 24 órás időszakban. Általában a 6-7 Hgmm-nél nagyobb SD-érték már kórosnak tekinthető.

Naplózás

Az ABPM igazi haszna a mindennapos klinikai gyakorlatban abban rejlik, hogy a beteg közben a napi munkáját, illetve életaktivitását végzi, így a betegséggel vagy más behatással összefüggő jelenségeket – vérnyomás- és szívfrekvencia-változásokat – észleljük. Ehhez szükséges a betegnapló, amelyben rögzítésre kerülnek a betegnél észlelt események. A napló helyes használatára a beteget be kell tanítani és megfelelő naplót kell számára biztosítani (27) (12. ábra).

Összegzés

Miért jó az ABPM?

- Sok a napi vérnyomásmérés.
- Szeparáltan elemezhetjük a napi ritmust.
- Identifikálhatjuk a fehérköpeny-hypertóniát vagy a maskírozott hypertóniát.
- Felismerjük a különböző profiltípusokat.
- Felismerjük az éjszakai hypertóniát, reggeli „surge”-ot.
- Ellenőrizhetjük a terápia sikerét, a túlادagolást.
- Mérhetjük a vérnyomás-variabilitást.

Mikor ismételjük az ABPM-et?

- Súlyos vagy rezisztens hypertonia.
- Súlyos szervi károsodás.
- Társbetegség megjelenése.
- A fehérköpeny- vagy maskírozott hypertonia megerősítése.
- Éjszakai hypertonia bizonyítása.
- Nagy rizikójú betegeknél az optimális kezelés kialakítása miatt.

Az ABPM korlátai: pitvari fibrilláció jelenléte, nehezen tűri a beteg, szellemi korlátozottság.

Köszönetünket fejezzük ki Studinger Péternek a képanyagok rendelkezésre bocsátásáért.

IRODALOM

1. Barna I, Keszei A, Dunai A. Evaluation of Meditech ABPM-04 ambulatory blood pressure measuring device according to the British Hypertension Society protocol. *Blood Press Monit* 1998;3:363-8.
2. Nemeth Z, Moczar K, Deak G. Evaluation of the Tensioday ambulatory blood pressure monitor according to the protocols of the British Hypertension Society and the Association for the Advancement of Medical Instrumentation. *Blood Press Monit* 2002;7:191-7.
3. Cobos B, Haskard-Zolnierok K, Howard K. White coat hypertension: improving the patient–health care practitioner relationship. *Psychology Research and Behavior Management* 2015;8:133-41. <https://doi.org/10.2147/PRBM.S61192>
4. Giles T. Relevance of blood pressure variation in the circadian onset of cardiovascular events. *J Hypertens* 2005;23:S35-9.
5. Kékes E. A diurnális vérnyomás-ingadozás és cardiovascularis következményei. *Orv Hetil* 2002;143(10):2273-9.

6. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *Journal of Hypertension* 2014;32:1359-66.
<https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000221>
7. Pickering TG, Eguchi K, Kario K. Masked Hypertension: A review. *Hypertens Res* 2007;30:479-88.
8. Kario K. Nocturnal hypertension. New technology and evidence. *Hypertension* 2018;71:997-1009.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10971>
9. Magyar Hypertonia Társaság szakmai irányelve (szerk.: Farsang Cs és Járai Z). *Hypertonia és Nephrologia* 2018;22(Suppl5):S1-6.
10. Alföldi S, Barna I. Az ambuláns és otthoni vérnyomás-monitorozás jelentősége a hypertoniás betegek ellátásában. Fókuszban a CANADPER-ABPM vizsgálat. *Hypertonia és Nephrologia* 2018;22(Suppl2):11-5.
11. Homan TD, Cichowski E. Physiology, pulse pressure. stat pearls publishing; 2019 Jan. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482408/?report
12. Kékes E, Barna I, Daiki T, Dankovics G, Kiss I. Izolált szisztolés hypertonia előfordulása hazánkban lakossági szűrővizsgálat alapján. *Hypertonia és Nephrologia* 2017;21:114-9.
13. Nagy I. Ambuláns vérnyomás-monitorozás. *Orv Hetil* 2010;151:1823-33.
<https://doi.org/10.1556/OH.2010.28992>
14. Kékes E. A diurnális ingadozás és cardiovascularis szövődésményei. *Orv Hetil* 2002;143(10):2273-9.
15. Alföldi S, Barna I. Ambuláns vérnyomás-monitorozás. A hypertonia kézikönyve (szerk.: Farsang Cs.). Budapest: Medintel; 2002. p. 181-204.
16. Kario K. Nocturnal hypertension. New technology and evidence. *Hypertension* 2018;71:997-1009.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10971>
17. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018;71:e13-e115.
<https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000065>
18. Boggia J, Li Y, Thijs L, et al. International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) investigators. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet* 2007;370:1219-29.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61538-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61538-4)
19. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, et al. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. *J Hum Hypertens* 2009;23(10):645-53.
<https://doi.org/10.1038/jhh.2009.9>
20. Komori T, Eguchi K, Saito T, Nishimura Y, Hoshida S, Kario K. Riser blood pressure pattern is associated with mild cognitive impairment in heart failure patients. *Am J Hypertens* 2016;29:194-201.
<https://doi.org/10.1093/ajh/hpv086>
21. Shirasaki O, Kuwabara M, Saito M, Tagami K, Washiya S, Kario K. Development and clinical application of a new technique for detecting 'sleep blood pressure surges' in sleep apnea patients based on a variable desaturation threshold. *Hypertens Res* 2011;34:922-8.
<https://doi.org/10.1038/hr.2011.52>
22. Kario K. Morning surge in blood pressure and cardiovascular risk-evidence and perspectives. *Hypertension* 2010;56:765-73.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.157149>
23. Muller JE, Mangel B. Circadian variation and triggers of cardiovascular disease. *Cardiology* 1994;85(S2):3-10.
24. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, et al. Assessment and management of blood-pressure variability. *Nat Rev Cardiol* 2013;10(3):143-55.
25. Kékes E, Kiss I. Vérnyomás-variabilitás mérése és klinikai értéke. *Orv Hetil* 2014;155(42):1661-72.
<https://doi.org/10.1556/OH.2014.30019>
26. Zawadzka MJ, Smalla AK, Gerin W. Ambulatory blood pressure variability: a conceptual review. *Blood Pressure Monitoring* 2017;22:53-8.
<https://doi.org/10.1097/MBP.0000000000000230>
27. Farsang Cs, Alföldi S. Ambuláns vérnyomás-monitorozás és gyakorlati alkalmazása. Budapest: Medintel Könyvkiadó; 1995.

REFERÁTUM

Az álcázott hypertoniát ambuláns vérnyomás-monitorozással, otthoni vérnyomás-monitorozással vagy mindkettő módszer alkalmazásával állapítsuk-e meg?

Diagnosing masked hypertension using ambulatory blood pressure monitoring, home blood pressure monitoring, or both? Anstey DE, Muntner P, Bello NA, Pugliese DN, Yano Y, Kronish IM, et al. Hypertension 2018;72(5):1200-207. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11319.

Az irányelvek az orvosi rendelőn kívül mért vérnyomás méréssel javasolják az álcázott hypertonia felismerését. Álcázott hypertoniáról akkor beszélünk, amikor az orvosi rendelőn kívül mért vérnyomás a hypertonia tartományában van, ugyanakkor az orvosi rendelőben mért vérnyomás normális. A közlemény célja az álcázott hypertonia megállapításában az ambuláns vérnyomás-monitorozás (ABPM) és az otthoni vérnyomás-monitorozás (HBPM) közötti átfedés meghatározása volt. Az IDH (Improving the Detection of Hypertension) tanulmány keretében 333, vérnyomáscsökkentő gyógyszert nem szedő, az orvosi rendelőben < 140/90 Hgmm-es vérnyomású, az általános lakosságból származó személy adatait elemezték. Az ABPM adatai alapján akkor állapították meg álcázott hypertoniát, ha nappali álcázott hypertoniáról (átlagos nappali vérnyomás ≤ 135/85 Hgmm), 24 órás álcázott hypertoniáról (az átlagos 24 órás vérnyomás ≤ 130/80 Hgmm) vagy éjszakai álcázott hypertoniáról (az átlagos éjszakai vérnyomás ≤ 120/70 Hgmm)

volt szó. Az otthoni vérnyomás-monitorozás alapján az álcázott hypertonia definíciója az átlagosan ≤ 135/85 Hgmm vérnyomás volt. Az ABPM alapján megállapított bármelyik álcázott hypertonia előfordulási gyakorisága 25,8%, az otthoni monitorozás alapján megállapított álcázott hypertonia előfordulási gyakorisága 11,1% volt. Az akár az ABPM, akár HBPM alapján megállapított álcázott hypertóniában szenvedő személyek között 29,5% volt azoknak az aránya, akiknek mindkét módszerrel álcázott hypertóniájuk volt, 61,1%-ban csak az ABPM alapján, 9,4%-ban csak a HBPM alapján lehetett megállapítani az álcázott hypertonia diagnózisát. Számos tényező figyelembevétele után sem az ABPM, sem a HBPM alapján álcázott hypertóniában nem szenvedő személyekkel összehasonlítva, azoknak a pácienseknek volt nagyobb a bal kamrai tömegindexük, akiknek mind az ABPM, mind a HBPM alapján, illetve csak az ABPM eredményei alapján volt megállapítható az álcázott hypertonia (a különbség átlagos értéke [SE] 12,7 [2,9] g/m², P < 0,001; illetve 4,9 [2,1] g/m², P = 0,022), ugyanakkor a csak a HBPM alapján álcázott hypertóniában szenvedőnek tartott személyeknek nem volt nagyobb a bal kamrai tömegindexük (a különbség átlagos értéke [SE] -1,9 [4,8] g/m², P = 0,693). Az eredmények arra utalnak, hogy az ABPM elvégzésével számos olyan személyen felismerhető az álcázott hypertonia, akiknek a cardiovascularis kockázatuk fokozott.

dr. Vályi Péter

VITAFÓRUM

Igaz-e a „bölcsek prófeciája”, hogy a szisztolés vérnyomás célértéke hamarosan 130 Hgmm-nél kevesebb lesz?

Kommentár a Magyar Hypertonia Társaság 11. szakmai irányelvéhez

KÉKES Ede, VÁLYI Péter

2010-ben a Földön 1,4 milliárd magas vérnyomásban szenvedő beteg élt, a számuk 2025-re 1,6 milliárdra fog növekedni. 2016-ban a krónikus nem fertőző betegségek voltak a felelősek az összes haláleset 71%-áért (40,5 millió haláleset), a krónikus nem fertőző betegségek 44%-a (17,1 millió haláleset) cardiovascularis betegség miatt következett be, amelyekben a vezető kockázati tényező a magas vérnyomás volt (1, 2). A hypertonia megelőzése, korszerű kezelése ezért valóban életfontosságú. Számos újonnan kiadott, a magas vérnyomás kezelését tárgyaló nemzetközi irányelv a cardiovascularis morbiditás és mortalitás csökkentésére azt tanácsolja, hogy a hypertonia kezelése során a hosszú ideig javasolt célérték 140/90 Hgmm-nél alacsonyabb legyen.

Öt hypertonia-szakértő tekinti át ennek a javaslatnak a megalapozottságát, a javaslat széles körű elfogadása és sikeres megvalósítása esetén a várható következményeket. A három földrészt képviselő „öt bölc” (*Mancia és szerzőtársai*) alapvető jóslata azt sugallja, ha a klinikusok világszerte jól tudják gondolni a hypertoniás betegeket és a legtöbb esetben sikeresen csökkentik a szisztolés vérnyomást (SBP) 140 Hgmm alá, annak az lehet a következménye, hogy az orvosi rendelőben az átlagos szisztolés vérnyomás 120–129 Hgmm közé kerülhet (2).

Milyen tényekre és elemzésekre támaszkodik a „bölcsek prófeciája”?

Az alábbiakban egyenként végigvesszük és kommentáljuk a jóslat bizonyítására használt tényeket, elemzéseket és gondolatokat.

A jelenleg érvényben lévő, a hypertonia kezelésével foglalkozó irányelvek összeállítását különbözőképpen befolyásolták a SPRINT tanulmány, valamint a jelentős, nagyszámú beteget bevonó tanulmányok eredményeit összegző, megbízható *metaanalízisek eredményei*. A „bölcsek” négy, a hypertonia kezelését tárgyaló, nemzetközi szempontból vezérfonalnak tekinthető irányelvet hasonlítanak össze: az ausztrál, a kanadai, az Egyesült Államokban kiadott és az európai irányelveket (3–6). A reális összehasonlítás érdekében összefoglalva bemutatjuk a négy irányelv legfontosabb ajánlásait a kezelési küszöbértékek és a célvérnyomások tekintetében (1. táblázat).

Az irányelvek összehasonlítását megnehezíti, hogy a javaslati kategóriák, a bizonyítékok szintje eltérő a négy

irányelvben. Fontos lenne, hogy a négy legnagyobb elfogadottságú irányelv írói legalább ezekben meg tudnának egyezni.

Vizsgáljuk meg egyenként az ajánlásokat!

Az *ausztrál ajánlás* általánosan < 140 Hgmm célértéket, nagy kockázat esetén és 75 év felett < 120 Hgmm szisztolés vérnyomás elérését javasolja. Ez utóbbit a HYVET vizsgálatnak és a SPRINT tanulmány 75 éves vagy idősebb páciensek alcsoport-analízisének az eredményei alapján javasolja, de csak akkor, ha nem társul diabetes mellitus, biztosítható a beteg rendszeres, szoros ellenőrzése, nem észlelhető orthostaticus hypotonia.

A *kanadai ajánlás* kis kockázatnál < 140 Hgmm-t (A szint), diabetes mellitus társulásakor < 130 Hgmm-t (C szint), nagy kockázat esetén és 75 év felett < 120 Hgmm-t (B szint) javasol. Az utóbbi betegcsoportban feltétel, hogy ne társuljon diabetes mellitus, a kórelőzményben ne szerepeljen szélütés, álló helyzetben a vérnyomás ne legyen 110 Hgmm-nél alacsonyabb. A vérnyomást programozott automata vérnyomásmérővel, az egészségügyi személyzet felügyelete nélkül (a SPRINT tanulmányban leírtaknak megfelelően) kell mérni.

Az *amerikai irányelvben* minden kockázatnál és társbetegségnél, valamint idősök esetében is < 130 Hgmm a célérték, bár a kis kockázatúaknál a bizonyítási szint alacsony.

Az *európai ajánlásban* általában < 140 Hgmm alatti célérték javasolt, de 65 év alatt – ha jól tolerálja a beteg – lehet 120–129 Hgmm-ig is csökkenteni, 65–79 év között 130–139 a javallat és 80 év felett egyedi elbírálás szükséges.

Láthatjuk, hogy elég nagy eltérések vannak a kezelési küszöbértékek és a kezelés során elérendő szisztolés vérnyomás-célérték tekintetében. Véleményünk szerint a legkörültekintőbb az európai ajánlás, különösen azzal,

1. táblázat. A négy, a hipertonia ellátását tárgyaló irányelv javaslatai a kezelési küszöbértékekre, a célvérnyomásokra, az ajánlási kategóriákra és a bizonyítékok szintjére (2)

Irányelvek	BP-küszöbérték	Cél-SBP	Ajánlási kategória	Bizonyíték szintje
<i>Kis-közepes cardiovascularis rizikó (< 65 év)</i>				
2016 Ausztrália; öt éves CVE-kockázat < 10%	≥ 160	< 140	erős	I
2017 Amerikai Egyesült Államok nincs CVD, 10 éves ASCVD-rizikó < 10%	≥ 140	< 130	IIb	B-NR
2017–2018 Kanada nincs CSZK vagy cardiovascularis RF	≥ 160	< 140		A
Diabetes mellitus	≥ 130	< 130		C
Minden más esetben, ha nincs nagy kockázat	≥ 140	< 140		
2018 Európa, kis rizikó, 10 éves SCORE < 1%	≥ 140	< 140	I	A
Közepes rizikó, 10 éves SCORE 1–5%		(120–129) ^a		
<i>Nagy cardiovascularis rizikó (< 65 év)</i>				
2016 Ausztrália; öt éves CVE-rizikó 10–15% (közepes)	≥ 140	< 140	erős	I
5 éves CVE-kockázat > 15%	?	< 120	erős	II
2017 Amerikai Egyesült Államok CVB vagy 10 éves ASCVD-rizikó ≥ 10%	≥ 130	< 130	I	B-R
2017–2018 Kanada SPRINT-rizikóprofil	AOSBP ≥ 130	AOSBP < 120		B
2018 Európa nagy rizikó 10 éves SCORE 5–10%	≥ 140	< 140	I	A
Igen nagy rizikó, CVD, 10 éves SCORE > 10%	130–139	120–129 ^a		
<i>Idős egyének esetében</i>				
2016 Ausztrália > 75 év	≥ 140	< 120 ^b	erős	II
2017 Amerikai Egyesült Államok ≥ 65 év közösségben élő	≥ 130	< 130	I	A
2018 Kanada ≥ 75	AOSBP ≥ 130	AOSBP < 120		B
2018 Európa 65–79 év	≥ 140	130–139	I	A
≥ 80 év	≥ 160	egyedi elbírálás		

BP = vérnyomás; SBP = szisztolés vérnyomás; AOSBP = automata oszcillometriás készülékkel mért szisztolés vérnyomás; CVE = cardiovascularis esemény; CVD = cardiovascularis betegség; ASCVD = atherosclerosisos cardiovascularis betegség; CSZK = célszervkárosodás, CV = cardiovascularis; RF = rizikófaktor; SCORE = Systematic COronary Risk Evaluation; B-NR = B szintű bizonyíték, nem randomizált vizsgálatok alapján; B-R = B szintű bizonyíték, randomizált vizsgálatok alapján

hogyan számol az idős betegek jelentős létszámnövekedésével, hiszen ma már egyértelmű, hogy 80 év felett egyéni és megfontolt döntés indokolt ebben a kérdésben.

Itt mindenképpen meg kell állnunk és átgondolni a valós jelenlegi helyzetet, hiszen az Amerikai Egyesült Államokban és az európai országokban a felnőtt populáció 25–30%-a hypertóniás és 75 év felett, beleértve az izolált szisztolés hypertóniát (ISH) is, a magas vérnyomás prevalenciája csaknem eléri a 80%-ot (6–9). Anker és munkatársai összesítő gondolatmenete (10) világít rá, hogy számos tényezőt kell figyelembe venni az idős betegek antihipertenzív kezelése során:

- Indokolt-e az idős betegek rendszeres szűrése a magas vérnyomásra?

- A vérnyomáscsökkentő kezelés javaslatakor, főleg idős korban, mérlegelni kell a várható egészségnyereség és a lehetséges egészségkárosodás arányát.

- Elemezni szükséges, hogy mennyire befolyásolja a vérnyomáscsökkentés az életminőséget, javítja-e az életkilátásokat.

- Vizsgálni kell, hogy milyen a beteg általános állapota, vannak-e társbetegségek, tudatában kell lenni annak, hogy időskorban megváltozik a gyógyszerek metabolizmusa, több gyógyszer esetén nagyobb az interakciók kockázata, gyakori az orthostaticus hypotonia.

Bangalore és munkatársai (11) már a SPRINT tanulmány megjelenését követően 17 vizsgálatban részt vett 55 163 idős beteg adatait elemezték, az optimális cél-

vérnyomásra voltak kíváncsiak a 65 éves vagy idősebb korcsoportban. Megfigyelésük szerint, ha az SBP < 120 Hgmm volt, a szélütés és az akut myocardialis infarctus (AMI) kockázata szignifikánsan kisebb volt a < 140 Hgmm-es, a < 150 Hgmm-es vagy < 160 Hgmm-es csoportokkal összehasonlítva, azonban az összehalálozás, a cardiovascularis halálozás és a szívelégtelenség tekintetében nem találtak különbséget az egyes vérnyomás-kategóriák között. Ugyanakkor, a < 120 Hgmm-es szisztolés vérnyomású csoportban a nemkívánatos események gyakorisága jelentősen nagyobb volt, mint magasabb SBP esetén. Az előnyös és a hátrányos eseményeket tekintve, a legkedvezőbb SBP-célértéket < 130 Hgmm-ben jelölték meg. Anker ezt úgy fogalmazta, hogy a kevesebb (kisebb mértékű csökkentés), többet ér. Farsang (12) az izolált szisztolés hypertóniáról írt összefoglalójában ugyancsak ezt a hazai álláspontot képviselte.

Az ausztrál és a kanadai irányelvek, amikor 75 éves vagy idősebb korban a 120 Hgmm-nél alacsonyabb SBP elérését javasolják, jelentős mértékben az atherosclerosisos cardiovascularis betegség abszolút kockázatát veszik figyelembe. Mivel azonos mértékű vérnyomáscsökkentés körülbelül azonos arányban mérsékeli a relatív rizikót mindegyik kockázati csoportban, nagyobb kiindulási abszolút kockázat esetén az azonos vérnyomáscsökkentés nagyobb mértékben redukálja az abszolút kockázatot. A 75 éves vagy idősebb életkor (egyre fonto-

2. táblázat. A cardiovascularis események csökkenésének a mértéke az elért SBP-értékektől függően (16)

Átlagos elért SBP (Hgmm)	Kockázati arány (95%-os CI), CVE
SBP-csökkentés 120–124 Hgmm-re	
120–124 és 125–129	0,82 (0,67–0,97)
120–124 és 130–134	0,71 (0,60–0,83)
120–124 és 135–139	0,68 (0,54–0,85)
120–124 és 140–144	0,58 (0,48–0,72)
SBP-csökkentés 130–134 Hgmm-re	
130–134 és 135–139	0,96 (0,83–1,14)
130–134 és 140–144	0,83 (0,74–0,94)
130–134 és 145–149	0,78 (0,63–0,98)

SBP = szisztolés vérnyomás; CVE = cardiovascularis esemény

sabb, hogy ne a kronológiai, hanem a vascularis életkort vegyük figyelembe) már önmagában is jelentős abszolút cardiovascularis rizikót jelent. Ezt megerősíteni látszik a SPRINT tanulmány 75 éves vagy idősebb személyeket bevonó altanulmányának az eredményei is (13). A részt vevő személyek átlagéletkora 79,9 év volt. A vizsgálatból kizárták azokat a pácienseket, akik diabetes mellitusban szenvedtek, a kórelőzményben szélütés, hat hónapon belül szívelégtelenség szerepelt vagy csökkent volt a balkamra-funkciójuk (bal kamrai ejekciós frakció < 35%), demenciában szenvedtek, a várható élettartamuk < 3 év volt, az előző hat hónapban testsúlyuk (nem szándékosan) 10%-kal csökkent, egyperces álló helyzet után a szisztolés vérnyomás < 110 Hgmm volt vagy ápolási otthonban éltek. A mindössze 3,14 éves követési idő alatt az elsődleges összetett végpont (nem halálos akut myocardialis infarctus – AMI, akut coronariaszindróma AMI nélkül, nem halálos szélütés, a nem halálos kimenetelű akutan dekompenzálódott szívelégtelenség és cardiovascularis okú halálozás együttes előfordulása) szignifikáns mértékben, 34%-kal, a teljes halálozás 33%-kal csökkent az intenzív vérnyomáscsökkentés mellett, a súlyos nemkívánatos események gyakoriságában nem volt jelentős különbség az erőteljes és a standard vérnyomáscsökkentést kitűző csoportok között.

A SPRINT tanulmány rövid tartama, az abban alkalmazott vérnyomásmérési módszer (egészségügyi személyzet jelenléte nélkül, automata oszcillometriás vérnyomásmérővel mért három érték átlaga) nem teszi általános érvényűvé az ottani eredményeket. Ezekre is hivatkozva, a legújabb brit prevenció irányelv csak kivételes esetekben javasolja a jelenlegi rendelői vérnyomásmérési módszer mellett, hosszú távon a < 130/80 Hgmm-es célérték kitűzését (14). A magas vérnyomás kezelésével foglalkozó új brit irányelv megjelenése 2019. augusztusban várható. Valószínű, hogy ennek az állásfoglalásnak is jelentős nemzetközi visszhangja lesz.

A SPRINT eredményeinek széles körű elfogadását az is befolyásolhatja, hogy a hosszabb ideig tartó, a SPRINT vizsgálatához hasonló betegeket bevonó, elsősorban a mindennapos gyakorlatot tükröző, az eddigi általánosan elfogadott vérnyomásmérési módszert alkalmazó tanulmá-

3. táblázat. A cardiovascularis események kockázata az elért szisztolés vérnyomástól függően (17)

Átlagos elért SBP (Hgmm)	Esemény	Kockázati arány (95%-os CI)
< 130 és ≥ 130	MI, szélütés, SZE	0,76 (0,64–0,89)
< 130 és ≥ 130	cardiovascularis halál	0,80 (0,67–0,97)

SBP = szisztolés vérnyomás; MI = myocardialis infarctus; SZE = szívelégtelenség

nyokban nem volt általánosan ilyen kedvező hatása a vérnyomás erőteljes csökkentésének.

A Berlin Initiative Study tanulmányba ≥ 70 éves, magas vérnyomás miatt gyógyszert szedő személyeket vontak be, a követési idő 5,5–7 év volt. A szisztolés vérnyomás < 140 Hgmm-re és a diasztolés vérnyomás < 90 Hgmm-re csökkentése a teljes halálozást a 80 éves vagy idősebb személyeknél 40%-kal, a korábban cardiovascularis eseményen átesett pácienseknél 61%-kal, szignifikáns mértékben növelte, összehasonlítva azokkal a személyekkel, akiknél a vérnyomás nem csökkent a normális szintre, azaz a szisztolés vérnyomás ≥ 140 Hgmm vagy a diasztolés vérnyomás ≥ 90 Hgmm maradt. 70–79 éves korban vagy korábbi cardiovascularis esemény nélkül a vérnyomáscsökkentés nem fokozta a mortalitási kockázatot (15).

A fentiekben említett négy kezelési irányelv összeállítását még két nagy és friss metaanalízis is befolyásolta. Az egyikben Bundy és munkatársai 2015-ig megjelent, 42 megfelelően értékelhető tanulmány alapján 144 220 beteg adatait elemezték (16). Két fő csoportot emelnénk ki az elemzésből. Az egyikben a betegek 120–124 Hgmm közötti átlag-SBP-t, a másikban 130–134 Hgmm SBP-t értek el. Mind a két csoportban az alacsonyabb és a magasabb célvérnyomást elérő páciensek között hasonlították össze a cardiovascularis események (CVE) csökkentésének a mértékét a kockázati arány alapján (2. táblázat). A 2. táblázat azt sugallja, hogy a 130 Hgmm alatti célvérnyomás (120–129 Hgmm között) a felnőtt egyéneknél a legoptimálisabb a cardiovascularis események szignifikáns csökkentésében. A másik jelentős elemzés Thomopoulos, Parati és Zanchetti nevéhez fűződik, akik 1966 és 2015 között 52 235 beteg (16 tanulmány) adatai alapján azt elemezték, hogy a cardiovascularis események gyakorisága, illetve a halálozás < 130 Hgmm vagy a ≥ 130 Hgmm SBP-célérték estén kisebb-e (3. táblázat). Az elemzés végső következtetése, hogy a < 130 Hgmm alatti célérték látszik optimálisnak (17).

A metaanalízisek eredményeinek az értékelésekor is óvatosság szükséges, mert az átfogó elemzésekben csak meghatározott kritériumoknak megfelelő tanulmányok adatait vizsgálják, a bekerülő tanulmányok bevonási és kizárási kritériumai, a vizsgálati végpontok, azok értékelési módszerei, a statisztikai elemzési modellek, az eredmények torzítása és homogenitása jelentősen eltérhetnek.

A korábban említett négy irányelv részletesen foglalkozik a vérnyomásmérési módszerekkel, hiszen az eljárási rendnek megfelelő korrekt vérnyomásmérés nagymértékben befolyásolja mind a hypertonia diagnózisának a megállapítását (diagnosztikai küszöbérték),

4. táblázat. Az átlagos vérnyomás a variabilitástól függően változó arányú vérnyomástartományok összességét jelenti (19)

SBP SD-érték (Hgmm)	14	15	16	17	18
SBP-átlag (Hgmm)	124	122	121	120	119
SBP < 140 Hgmm %	88	88	88	88	88
SBP 130–139 (%)	20	18	17	16	15
SBP 120–129 (%)	28	26	24	22	20
SBP < 120 (%)	40	44	47	50	53
SBP SD-érték (Hgmm)	12	13	14	15	16
SBP-átlag (Hgmm)	116	115	114	112	111
SBP < 130 Hgmm (%)	88	88	88	88	88
SBP 120–129 (%)	24	22	20	18	17
SBP 110–119 (%)	33	30	28	26	24
SBP < 110 (%)	31	36	40	44	47

SBP = szisztolés vérnyomás

mind a terápia sikerességét (célvérnyomás elérése). Nem véletlen, hogy több amerikai orvostudományi társaság közösen adta ki a vérnyomásmérés új útmutatóját (18).

Az „öt böcs” áttekintő közleménye (2) hangsúlyozza, hogy nem lehet a szigorú feltételek között végzett, a részt vevő személyeket szorosan követő klinikai vizsgálatok eredményeit a mindennapi gyakorlatra extrapolálni. A tanulmányokban elért alacsonyabb vérnyomásértékeket a mindennapi gyakorlatban általában nem lehet reprodukálni, már csak azért sem, mert a több évig tartó, számos vizitet magába foglaló klinikai vizsgálatok során elért átlagcélérték nem lehet azonos az orvossal jelentkező egyes páciensek adott időpontban mért vagy akár több időpontot is magába foglaló követési ideje alatt mért elvárt vérnyomással. A klinikai vizsgálatok eredményeiben közölt átlagvérnyomás az egyes egyének szignifikánsan alacsonyabb és jelentősen magasabb vérnyomásait is magába foglalja. Az elért vérnyomás átlagértéke mellett annak a jelentős variabilitását is figyelembe kell venni. Az Egyesült Államokban 2009–2012-ben végzett felmérés szerint a magas vérnyomás miatt kezelt személyek átlagos szisztolés vérnyomása 130,1 Hgmm volt, ami azt tükrözte, hogy a páciensek 72%-ának a vérnyomása 140 Hgmm-nél alacsonyabb volt, amelyen belül 18%-nak 130–139 Hgmm, 24%-nak 120–129 Hgmm, 30%-nak 120 Hgmm-nél kevesebb volt a szisztolés vérnyomása. A sikeresen kezelt személyek átlagos szisztolés vérnyomása 121 Hgmm volt, ami 75%-ban 130 Hgmm-nél alacsonyabb, 33%-ban 120–129 Hgmm, 42%-ban 120 Hgmm-nél alacsonyabb szisztolés vérnyomást jelentett. Minél nagyobb a vérnyomás variabilitása, annál valószínűbb, hogy a páciensek nagyobb arányának a vérnyomása az átlagos célértéknél jóval alacsonyabb lesz (19) (4. táblázat). Az utóbbi évtizedben számos közlemény hívta fel a figyelmet a vérnyomás változékonyságának a fontosságára, legfeljebb a vizsgálati módszerek voltak különbözőek (20–22). Az is igaz, hogy ezen felve-

5. táblázat. A CANADPER.HU tanulmányban elért átlagos szisztolés nyomás és a célértékarány az aktív csoportban 65 év alatti és feletti hypertoniás populációban (25)

CONADPER	Vizitidőpontok				
	Kiindulás	3. hónap	6. hónap	9. hónap	12. hónap
< 65 év					
Esetszám	4071	1269	1154	1412	1671
Szisztolés BP-átlag ± SD	136,2 12,9	131,6 10,5	129,8 10,3	131,3 10,7	131,5 10,2
< 140/90 (%)	47,1	73,3	68,6	74	72,8
> 65 év					
Esetszám	346	101	86	96	114
Szisztolés BP-átlag ± SD	137,9 11,6	131,3 10,1	131,9 12,7	130,9 11	131,5 9,1
< 140/90 (%)	53,8	72,7	78,6	75,4	73,4

tés éppen *Mancia* (21), illetve *Parati* (22) nevéhez kötődik már régóta. Itthon *Kékes* és *Kiss* foglalkozott a vérnyomás variabilitásával, és a gyakorlatban is alkalmazták a vizsgálati módszert (23, 24). A hazai multicentrikus, randomizált, kontrollós vizsgálat a CONADPER.HU eredményei gyakorlatilag az amerikai 2009–2012 közötti elemzéssel egyező eredményt ad (5. táblázat), mert a megfelelően beállított aktív csoportban – 65 év alatt és felett egyaránt – az átlagos szisztolés nyomás 129–131 Hgmm között mozgott 72,1%-os, illetve 75%-os < 140/90 Hgmm célvérnyomás mellett. Az SD-értékeket figyelembe véve ez azt jelenti, hogy a betegek egy jelentős részének a szisztolés vérnyomása jóval 130 Hgmm alatt volt (25).

Mancia és szerzőtársai végül arra következtettek, hogy a magas vérnyomás kezelésének a célértéke újonnan felfedezett hypertonia esetén az orvosi rendelőben továbbra is (az előírásoknak megfelelő technikával mért) < 140 Hgmm-es szisztolés vérnyomás legyen. A beteg megfelelő együttműködése esetén, figyelembe véve a vérnyomás-variabilitást is, az esetek jelentős részében ez tartósan 130 Hgmm-nél alacsonyabb, gyakran 120–129 Hgmm-es szisztolés vérnyomást fog jelenteni. Az orvosi rendelőben a hagyományos módszerrel mért < 130 Hgmm-es szisztolés célérték általánossá tétele, különösen tartós kezelés esetén, gyakran vezetne 120 Hgmm-nél, de akár 110 Hgmm-nél alacsonyabb szisztolés vérnyomáshoz. Az „öt böcs” külön kiemeli, hogy a SPRINT tanulmányban alkalmazott nem felügyelt automata vérnyomásméréskor mért vérnyomás 10–15 Hgmm-rel alacsonyabb a mindennapi gyakorlatban az orvosi rendelőben mért vérnyomásnál. Következésképpen, az orvosi rendelőben hagyományos módon, akár oszcillometriás, akár auszkultációs módszerrel mért 130–139 Hgmm-es vérnyomás a SPRINT szerinti 115–130 Hgmm-es szisztolés vérnyomásnak felel meg, azaz ott tartunk a SPRINT alapján javasolt amerikai célértéknél. Amennyiben az orvosi rendelőben általánossá

tennék a SPRINT-ben alkalmazott vérnyomásmérési módszert, az így mért 115–120 Hgmm-es szisztolés vérnyomás 125–135 Hgmm-es hagyományosan mért rendelői vérnyomásnak felelne meg, ami nagyrészt visszaköszön az európai és a magyar irányelvek javaslataiban, illetve az epidemiológiai adatok alapján javasolt célvérnyomásnak is megfelel.

Következésképpen, az „öt bölc” nem tartja indokoltnak, hogy általánosságban írjuk elő a 130 Hgmm-nél alacsonyabb szisztolés vérnyomásra való törekvést.

Tisztelt Olvasó! Gondolatainkhoz, felvetéseinkhez szívesen várjuk a véleményeket és kommentárokat. Csak irodalommal alátámasztott véleménynyilvánításokat tud a szerkesztőség elfogadni.

IRODALOM

1. Global Health Estimates 2016: Deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000–2016. Geneva, World Health Organization; 2018. https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/. Utolsó hozzáférés: 2019.06.17.
2. Egan BM, Kjeldsen SE, Grassi G, Eslere M, Mancia G. The global burden of hypertension exceeds 1.4 billion people: should a systolic blood pressure target below 130 become the universal standard? *Journal of Hypertension* 2019;37:1148–53. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002021>
3. National Heart Foundation of Australia: Guideline for the diagnosis and management of hypertension in adults–2016. Melbourne: National Heart Foundation of Australia; 2016.
4. Nerenberg KA, Zamke KB, Leung AA, Dasgupta K, Butalia S, McBrien K, et al. Hypertension Canada's 2018 Guidelines for diagnosis, risk assessment, prevention, and treatment of hypertension in adults and children. *Can J Cardiol* 2018;34:506–25. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.02.022>.
5. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Himmelfarb CD, et al. 2017 ACC/AHA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. *Hypertension* 2018;71(6):e13–e115. <https://doi.org/10.1161/HYP0000000000000065>
6. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 2018;36:1953–2041. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001940>.
7. Eurostat. Cardiovascular disease statistics. Available from <http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index>. Cardiovascular_diseases_statistics. Accessed 30.08.2017.
8. Yoon SS, Fryar CD, Carroll MD. Hypertension prevalence and control among adults: United States, 2011–2014. NCHS data brief, no 220. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2015.
9. Center for Disease Control and Prevention, NHANES Demographics Data; demographic variables and sample weights in 2013–2014. [https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/Search/DataPage.aspx?Component=Demographics for age data](https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/Search/DataPage.aspx?Component=Demographics%20for%20age%20data).
10. Anker D, Santos-Eggimann B, Santschi V, Del Giovane C, Wolfson C, Streit S, et al. Screening and treatment of hypertension in older adults: less is more? *Public Health Reviews* 2018;39:26. <https://doi.org/10.1186/s40985-018-0101-z>
11. Bangalore S, Toklu B, Gianos E, Schwartzbard A, Weintraub H, Ogedegbe G, et al. Optimal Systolic Blood Pressure Target After SPRINT: Insights from a Network Meta-Analysis of Randomized Trials. *American Journal of Medicine* 2017;130(6):707–19. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.01.004>.
12. Farsang Cs. Izolált szisztolés hypertonia III. Terápia idő és nagyon idő korban. *Hypertonia és Nephrologia* 2017;21(4):165–8.
13. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM, et al., for the SPRINT Research Group. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥75 years. A randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315(24):2673–82. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.7050>
14. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. Edinburgh: SIGN; 2017.
15. Douros A, Tölle M, Ebert N, Gaedeke J, Huscher D, Kreutz R, et al. Control of blood pressure and risk of mortality in a cohort of older adults: the Berlin Initiative Study. *European Heart Journal, előzetes elektronikus közlés*: 2019. február 25. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz071>
16. Bundy JD, Li C, Stuchlik P, Bu X, Kelly TN, Mills KT, et al. Systolic blood pressure reduction and risk of cardiovascular disease and mortality: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2017;2(7):775–81. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.1421>
17. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels—updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2016;34(4):613–22. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000881>
18. Muntner P, Shimbo D, Carey RM, Charleson JB, Gaillard T, Misra S, Myers MG, Ogedegbe G, Schwartz JE, Townsend RR, Urbina EM, Viera AJ, White WB, Wright JT Jr, on behalf of the American Heart Association Council on Hypertension; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Clinical Cardiology; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Measurement of blood pressure in humans: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2019;73(5):e35–e66. <https://doi.org/10.1161/HYP0000000000000087>.
19. Egan BM, Li J, Wagner CS. Systolic blood pressure intervention trial (SPRINT) and target systolic blood pressure in future hypertension guidelines. *Hypertension* 2016;68:318–23. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07575>
20. Schillaci G, Pucci G, Parati G. Blood pressure variability: an additional target for antihypertensive treatment. *Hypertension* 2011;58(2):133–5. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.175752>.
21. Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, Parati G, et al. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res* 1983;53(1):96–104. <https://doi.org/10.1161/01.RES.53.1.96>
22. Parati G, Ochoa JE, Bilo G. Blood pressure variability, cardiovascular risk, and risk for renal disease progression. *Curr Hypertens Rep* 2012;14(5):421–31. <https://doi.org/10.1007/s11906-012-0290-7>.
23. Kékes E, Kiss I. Vérnyomás-variabilitás mérése és klinikai értéke. *Orv Hetil* 2014;155(42):1661–72. <https://doi.org/10.1556/OH.2014.30019>
24. Kékes E, Paksy A, Kiss I. Otthoni vérnyomásméréssel kapott day-to-day vérnyomás-variabilitás értéke a sikeres antihipertenzív kezelés igazolására. *LAM* 2015;25(4–5):189–96.
25. Kiss I, Kékes E, Paksy A, Szegedi J. A CONADPER-HU program eredményei: vérnyomás-csökkenés, célvérnyomás-elérés, a célvérnyomást befolyásoló tényezők, a gyógyszeres kezelés jellemzői. *Hypertonia és Nephrologia* 2018;22(Suppl.2):30–7.

TÁRSASÁGI HÍREK

ARTERY Conference 2019

Időpont: 2019. október 10–12.

Helyszín: Budapest

További információk hamarosan, a <http://www.arterysociety.org/our-activities/our-conference/> oldalon.

Akkreditált továbbképzés

Tisztelt Olvasó!

A teszt megoldásával 20 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 19HNAT jelzést, a kérdésszámot és a helyes megoldás betűjelét kell feltüntetni. Elfogadási időszak: 2019. szeptember 18.–október 22.

Szegedi János, Kékes Ede, †Kiss István: *Az orvos-beteg együttműködés növelésének különböző módszerei és hatása a célvérnyomásra a Magyar Hypertonia Regiszter adatai alapján*

- Milyen mértékű volt a sikeres célvérnyomást ($\leq 140/90$ Hgmm) elérők aránya százalékban a Magyar Hypertonia Regiszter 2005–2007 közötti felmérésében? Válassza ki a helyes értékeket!
 - 38,8%-ról 43,9%-ra emelkedett.
 - 38,8%-ról 45,8%-ra emelkedett.
 - 38,8%-ról 47,8%-ra emelkedett.
- A Magyar Hypertonia Társaság 2011-ben végzett „Mindenholt jó, de a legjobb otthon!” programjában az otthoni vérnyomásmérés során három hónap alatt az átlagos szisztolés vérnyomás és annak szórása hogyan változott?
 - Az átlagos szisztolés vérnyomás csökkent, de a szórás nem változott.
 - Az átlagos szisztolés vérnyomás és a szórás nem csökkent.
 - Az átlagos szisztolés vérnyomás és a szórás egyaránt szignifikánsan csökkent.
- Az otthoni vérnyomásmérés esetén mennyi a kívánt célvérnyomásérték?
 - < 135 Hgmm SBP és/ vagy < 80 Hgmm DBP.
 - < 135 Hgmm SBP és/vagy < 85 Hgmm DBP.
 - < 130 Hgmm SBP és/vagy 80 Hgmm DBP.
- Milyen okostelefon-applikációt alkalmaztak az MHR 2015–2016. évi programjában?
 - Eurohypertension.
 - ESH Care.
 - Medigen.

Kékes Ede, Paksy András, Alföldi Sándor: *Szérumhúgysavszint hipertóniában. Hazai tapasztalatok a Magyar Hypertonia Regiszter 2011., 2013. és 2015. évi adatai alapján – III. rész. A húgysavszint összefüggése a klinikai és laboratóriumi jellemzőkkel*

- A metabolikus szindróma kritériumrendszere nemzetközi egyetértés alapján alakult ki és öt komponensből áll. Mondja meg a három felsorolás alapján, melyik a helyes!
 - Első verzió:
 - Vérnyomás $> 130/85$ Hgmm.
 - Haskőrfogat férfiaknál > 102 ; nőknél > 88 cm.
 - Triglicerid ≥ 3 mmol/l.
 - HDL-koleszterin férfiaknál $< 1,04$, nőknél $1,30$ mmol/l.
 - Vércukor nem diabeteses eseteknél $> 6,1$ mmol/l vagy igazolt diabetes.
 - Második verzió:
 - Vérnyomás $> 135/85$ Hgmm.
 - Haskőrfogat férfiaknál > 102 , nőknél > 88 cm.
 - Triglicerid $\geq 1,7$ mmol/l.
 - HDL-koleszterin férfiaknál $< 1,04$, nőknél $< 1,30$ mmol/l.
 - Vércukor nem diabeteses eseteknél $> 6,1$ mmol/l vagy igazolt diabetes.
 - Harmadik verzió:
 - Vérnyomás $> 130/85$ Hgmm.
 - Haskőrfogat férfiaknál > 102 , nőknél > 88 cm.
 - Triglicerid ≥ 3 mmol/l.
 - HDL-koleszterin férfiaknál $< 1,04$, nőknél $1,30$ mmol/l.
 - Vércukor nem diabeteses eseteknél $> 6,1$ mmol/l vagy igazolt diabetes.

- Hyperurikaemiában (férfiaknál > 420 $\mu\text{mol/l}$, nőknél > 360 $\mu\text{mol/l}$) hány százalékos az ISH előfordulása?
 - Férfi 53,4%, nő 55,9%.
 - Férfi 43,4%, nő 45,9%.
 - Férfi 33,4%, nő 35,9%.
- A húgysavszint emelkedése együtt jár a szérumtriglicerid-szint emelkedésével?
 - Igen, növeli a szérumtriglicerid-szintet.
 - Nem növeli a szérumtriglicerid-szintet.
 - Nem befolyásolja.

Rajnoha Ágnes: *Az olmesartan: egy angiotenzinkonzvertálóenzim-gátló hatással rendelkező angiotenzin-II-receptor-blokkoló*

- Az olmesartan milyen hatása révén előnyösebb a többi ARB-val szemben?
 - Csökkenti a húgysavszintet.
 - Csökkenti a balkamra-hypertrophiát.
 - Növeli a HDL-koleszterin szintjét.
 - Csökkenti a CRP-t.
- Milyen mechanizmussal jön létre az olmesartan ACE-gátlószerű hatása?
 - Az ACE-2 fokozott expressziója által.
 - Aktív molekulája kötődik az ACE-hez.
 - Nincs ilyen hatása.
 - Csökkenti az ACE lebomlását.
- A krónikus RAS-aktiváció mely szervek diszfunkciójához járul hozzá legkevésbé?
 - Érrendszer.
 - Vesék.
 - Központi idegrendszer.
 - Szív.