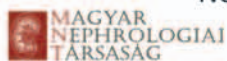




A Magyar
Hypertonia
Társaság

és a

Magyar
Nephrologiai
Társaság
lapja



HYPERTONIA — ÉS — NEPHROLOGIA



A magasvérnyomás-betegség és agyi funkció

Az ischaemiás szívbetegség, a diabetes mellitus és a krónikus vesebetegség előre jelző tényezői hypertóniás betegek körében a Magyar Hypertonia Regiszter 2011., 2013. és 2015. évi adatai alapján.

I. rész A 35–64 év közötti hypertóniás populáció

Az elektronikus cigaretta és a dohányzást utánzó elektronikus eszközök használatával járó kockázatok

A szerotoninerg szerek a testtömegcsökkentésben

Pitvarfibrilláló betegek katéterablációs vagy antiarrhythmias gyógyszeres kezelésének hatása a halálozásra, vérzésre, a stroke és hirtelen szívhalál gyakoriságára: CABANA randomizált vizsgálat

Dystopiás vese – Rendellenes elhelyezkedésű vese

A β -blokkolók hatása a bal kamra szisztolés és diasztolés funkciójára

Stevo Julius professzor 90 éves

A folyóirat minden számának teljes tartalma elérhető a www.eLitMed.hu oldalon!

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

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

Kiadói szerkesztő: Borda Tímea
Tervező és tördelő: Sándor Zsolt
Kézirat-előkészítés: dr. Ácsné Tamás Éva
Korrektor: Kulcsár Gabriella

Címlapkép: Gál Csongor

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. nyomdaipari Kft.
NYOMDA- ÉS PAPIRIPARI SZÖVETSÉG

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, Cseprekál 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, Tory Kálmán,
Tulassay Tivadar, Várbíró 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 Wieçek

ALAPÍTÓ FŐSZERKESZTŐK:

FARSANG CSABA

NAGY JUDIT

EMERITUS FŐSZERKESZTŐ:

RADÓ JÁNOS

Tartalomjegyzék/Contents

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK/REVIEW ARTICLES

A magasvérnyomás-betegség és agyi funkció	260
<i>Székács Béla, Kékes Ede</i>	

Az ischaemiás szívbetegség, a diabetes mellitus és a krónikus vesebetegség előre jelző tényezői hypertoniás betegek körében a Magyar Hypertonia Regiszter 2011., 2013. és 2015. évi adatai alapján. I. rész A 35–64 év közötti hypertoniás populáció	269
<i>Kékes Ede, Paksy András, Szegedi János, Járai Zoltán</i>	

EGÉSZSÉGES ÉLET

Az elektronikus cigaretta és a dohányzást utánzó elektronikus eszközök használatával járó kockázatok	277
<i>Kékes Ede, Vályi Péter</i>	

GYÓGYSZEREK, ÚJ INFORMÁCIÓK

A szerotoninerg szerek a testtömegcsökkentésben. A lorkaszerin hatásosságának és cardiovascularis biztonságosságának áttekintése	280
<i>Simonyi Gábor</i>	

JELENTŐS NEMZETKÖZI VIZSGÁLAT

Pitvarfibrilláló betegek katéterablatiós vagy antiarrhythmias gyógyszeres kezelésének hatása a halálózásra, vérzésre, a stroke és hirtelen szívhalál gyakoriságára: CABANA randomizált vizsgálat	283
<i>Várallyay Zoltán</i>	

KOMMENTÁR

Hozzászólás a Kékes E, Vályi P. Igaz-e a „bölcsek proféciája”, hogy a szisztolés vérnyomás célértéke hamarosan 130 Hgmm-nél kevesebb lesz? (Hypertonia és Nephrologia 2019;23:203-7). közleményhez	287
<i>Bajnok László</i>	
A szerzők válasza Bajnok László hozzászólására	288
<i>Kékes Ede, Vályi Péter</i>	

KÉPES DIAGNOSZTIKA

Dystopiás vese – Rendellenes elhelyezkedésű vese	290
--	-----

HÁZIORVOSI KÉPZÉS, TOVÁBBKÉPZÉS

A β-blokkolók hatása a bal kamra szisztolés és diasztolés funkciójára	294
<i>Moser György</i>	

A HYPERTONIA NAGYJAI

Stevo Julius professzor 90 éves	301
<i>Kékes Ede, Nagy Judit</i>	

REFERÁTUMOK	292
AKKREDITÁLT TOVÁBBKÉPZÉS	304

Kedves Olvasóink!

Ez évi utolsó számunkban számos új információt és érdekes megfigyelést teszünk közzé. *Székács* és *Kékes* összefoglaló közleményükben a vérnyomás és agyi funkció kapcsolatát elemzik különböző életszakaszokban. A hipertonia által kialakult agyi vascularis károsodások elsősorban a kognitív diszfunkcióban nyilvánulnak meg, amelynek hátterében az agyszövet hipoperfúziója, ischaemiás vagy vérzéses stroke, illetve a fehérállomány sérülése áll. A magas vérnyomás nemcsak a vascularis háttérű agyi károsodást – demenciát – eredményezheti, hanem a klasszikus, generedetű Alzheimer-kór kialakulását, progresszióját is okozhatja. *Kékes, Paksy, Szegedi, Járαι* eredeti közleményükben a Magyar Hypertonia Regiszter adatbázisa alapján az ischaemiás szívbetegség, a diabetes mellitus és a krónikus vesebetegség előre jelző tényezőit vizsgálták többváltozós logisztikus regresszióval 35–64 év közötti hipertoniás betegekben. Az ischaemiás szívbetegség fő prediktív tényezői a diabetes, a haskőrfogat, a dohányzás és a nem megfelelően kezelt hipertonia. Diabetes esetében domináns tényező a zsigeri elhízás, kóros trigliceridszint, míg krónikus vesebetegségben a nem jól kezelt hipertonia és a magas húgysavszint. Az Egészséges élet rovatban *Vályi és Kékes* az e-cigaretta és a dohányzást utánzó elektronikus eszközök használatával járó új, veszélyesen terjedő kockázatokról (pneumonitis, égési bőrváltozások) számolnak be. *Simonyi* a szerotoninerg lorkaszerin testsúlycsökkentő hatását ismerteti. A Képes diagnosztika új nefrológiai rovatában *Dolgos, Tárnoki Á., Tárnoki D.* a rendellenes elhelyezkedésű vesét demonstrálják számunkra. Nagy örömünkre szolgál, hogy közölhetjük *Bajnok professzor* hozzászólását a Kékes E., Vályi P. Igaz-e a „bölcsek prófécija”, hogy a szisztolés vérnyomás célértéke hamarosan 130 Hgmm-nél kevesebb lesz? (Hypertonia és Nephrologia 2019;23:203-7.) közleményhez, és természetesen a szerzők válaszát is olvashatják. A Háziorvosi továbbképzésben most *Moser* rendkívül szellemes módon tárja elénk a β -blokkoló szerek hatását a bal kamrai szisztolés és diasztolés funkcióra. *Várallyay* a CABANA vizsgálatot (pitvari fibrillációs betegek katéterablatiós vagy gyógyszeres kezelésének sikere) mutatja be. *Nagy és Kékes* egy képes összeállítással köszönti Julius Stevo professzort, lapunk nemzetközi szerkesztőbizottsága tagját 90. születésnapja alkalmából. A Társasági hírek keretében a Hypertension 7 Country Club Meetingen történt magyar részvétel (mosonmagyaróvári munkacsoport) jelzi az MHT egyre aktívabb nemzetközi szereplését. Most sem nélkülözzük Vályi kitűnő referátumait.

Szerkesztőségünk nevében minden olvasónknak kellemes ünnepeket és boldog új évet kívánunk!

Alföldi Sándor
főszerkesztő

Kékes Ede
felelős szerkesztő

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

A magasvérnyomás-betegség és agyi funkció

Hypertonia és demencia kapcsolata a szervezet öregedése során. Fiatalkori vérnyomás-emelkedés – időskori demencia

Székács Béla¹, Kékes Ede²

ÖSSZEFOGLALÁS A hipertonia által kialakult agyi vascularis károsodások elsősorban kognitív diszfunkcióban nyilvánulnak meg, amelynek hátterében az agyszövet hipoperfúziója, ischaemiás vagy vérzéses stroke, illetve a fehérállomány sérülése áll. A magas vérnyomás nemcsak a vascularis hátterű agyi károsodást – demenciát – eredményezheti, hanem a klasszikus, géneredetű Alzheimer-kór kialakulását, progresszióját is elősegítheti. Az idős és az igen idős életszakaszban a vérnyomás fokozatosan emelkedik és a hipertonia gyakorisága – leginkább mint izolált szisztolés hipertonia – 50-70%-ot is elér. A magas vérnyomás dominánsan vagy teljes értékűen már nemcsak a kiserek keringési ellenállásának növekedését, hanem – a szervezet öregedésének részeként – a nagyerek rugalmatlanságát (stiffness) is jelenti. Ezzel párhuzamosan a demencia gyakorisága az életkor előrehaladásával együtt ugrásszerűen, a 65 év feletti életkor 5-6%-áról a 85–90 éves életszakaszban 20%-ra, majd e felett 40% fölé emelkedik. A magas vérnyomás és a demencia viszonya a fiatalkortól az igen idős életkorig terjedő életszakaszokban az aktuális életkor függvényében módosulhat. Az igen idős életszakaszban mind az állapot, mind az agyfunkció romlásában egyre meghatározóbb a hipertonián kívül egyéb kóros tényezők individuálisan változó befolyása. Ebben a késői életszakaszban az éröregedés előrehaladt mértéke és a nutritív véráramlás gyakran magasabb perfúziós nyomást igényel és a nem kellően átgondolt mérvű vérnyomáscsökkentés inkább károsító, mintsem protektív befolyást eredményezhet az agy állapotára, funkciójára. A SPRINT MIND az intenzív vérnyomáscsökkentéssel nem oldotta meg a kérdést, sőt jogosan feltehetjük, hogy inkább a 130–140 Hgmm SBP a legkedvezőbb a demencia szempontjából. A DBP 70 Hgmm alatti értéke mindenképpen kedvezőtlen.

Kulcsszavak: agyi funkció, hipertonia, demencia, kognitív diszfunkció, SPRINT MIND, időskor, vérnyomáscsökkentés

Hypertension and brain function. Correlation of high blood pressure and dementia in aging. Hypertension in young-middle adults – dementia in elderly
Székács B, Kékes E.

SUMMARY The cerebral vascular damage caused by hypertension is manifested primarily in cognitive dysfunction, which is caused by hypoperfusion of brain tissue, ischemic, or bleeding stroke, or white matter injury. Hypertension may not only result in cerebral damage to the vascular background – dementia –, but may also contribute to the development and progression of classical gene-related Alzheimer's disease. Blood pressure gradually increases in the elderly and in the very elderly, and the frequency of hypertension – mostly as isolated systolic hypertension – is 50% to 70%. High blood pressure predominately, or in full, means not only an increase in the circulatory resistance of the small children, but also, as part of the aging of the body, the rigidity (stiffness) of the arteries. At the same time, the incidence of dementia, along with age, rises sharply – up to 20% in those over 65 years of age, and over 40% in 80-90 years of age. The relationship between high blood pressure and dementia from the young age to the very old age may change as a function of current age. In the very old age of life, the varying influence of other pathological factors other than hypertension is becoming more and more important in the deterioration of both the vascular structure and the brain function. In this late stage of life, the very advanced rate of aging and nutritive blood flow often require higher perfusion pressure, and the not enough thought-out blood pressure reduction can be more damaging than a protective effect on brain condition or function. SPRINT MIND – the Intense Blood Pressure Reduction – hasn't resolved the question, and we can legally assume that the 130-140 Hgmm SBP is the most favorable for dementia. The value of DBP 70 Hgmm is definitely unfavorable.

Keywords: brain function, hypertension, dementia, cognitive dysfunction, SPRINT MIND, elderly, antihypertensive therapy

- ¹ Szent Imre Egyetemi Oktatókórház Geriátriai és Gerontopszichiátria-Rehabilitációs Osztály; Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, Geriátriai Tanszéki Csoport, Budapest
² Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Pécs

Levelező szerző:

Prof. dr. Székács Béla,
Szent Imre Egyetemi Oktatókórház Geriátriai és Gerontopszichiátria-Rehabilitációs Osztály;
1115 Budapest, Tétényi út 12–16.
E-mail: bela@szekacs.eu

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.23.028>

Hypertonia és Nephrologia
2019;23(6):260-8.

A hypertonia által előidézett agyi vascularis károsodások elsősorban kognitív diszfunkcióban nyilvánulnak meg, amelyek hátterében az agyszövet hipoperfúziója, ischaemiás vagy vérzéses stroke, illetve a fehérállomány sérülése áll.

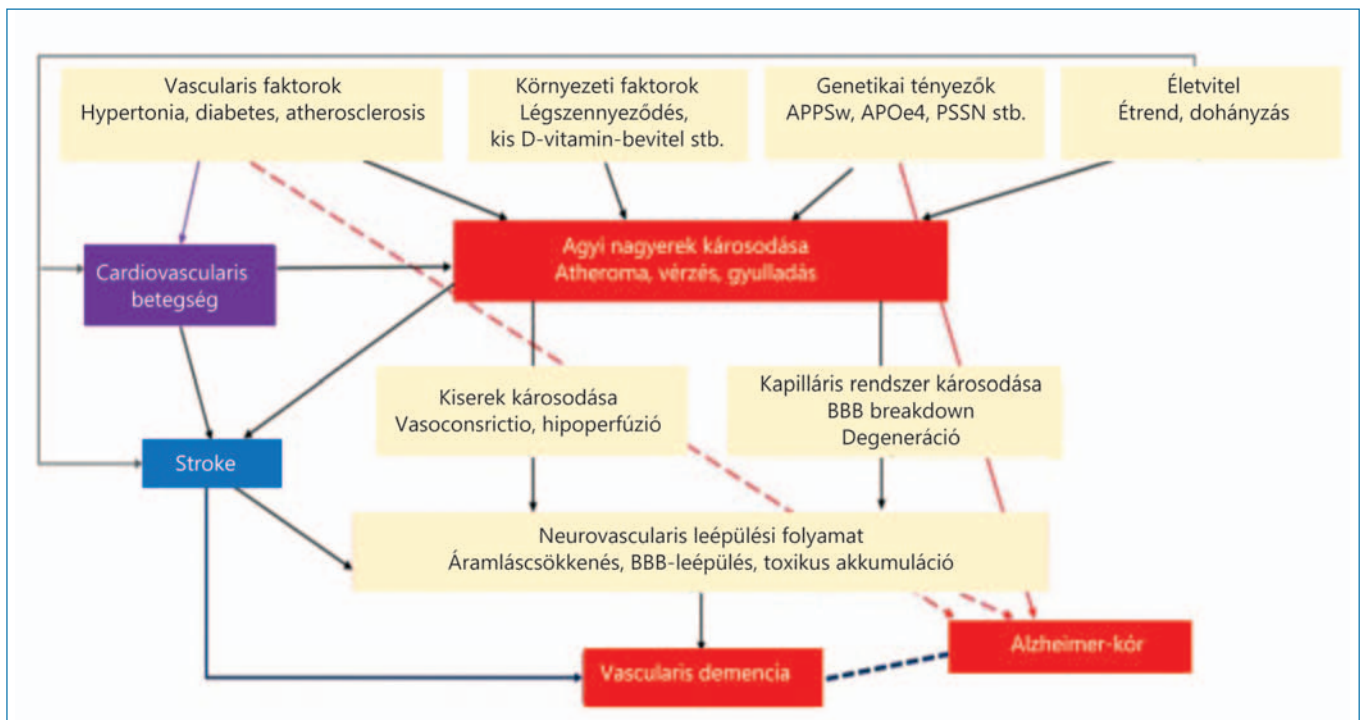
A kognitív diszfunkció, azaz az intellektuális teljesítő-képesség hanyatlása egy összetett fogalom, amelyben a figyelem, koncentrálóképesség, érzékelés, észlelés, végrehajtó, emlékezeti és gondolkodási funkciók romlása egyaránt előfordul, de egyénenként eltérő mértékben és formában. A kor előrehaladásával elsősorban a koncentrálóképesség és a memória romlik, amely később fokozatos elbutulásban, demenciában teljeseedik ki. A többfajta neurodegeneratív, illetve vascularis háttérű demencia-kórfarmák közül az öregedés folyamának kezdetén gyakori az Alzheimer-kór, vagyis az alapvetően géndeterminált β -amiloide, τ -proteinek lerakódásával definiálható kórfolyamat, majd a továbbiakban egyre gyakoribb a demenciához vezető vascularis agyi károsodás, végül igen idős korban e két kórállapot és a Lewy-testes patomechanizmus együttes érvényesülése áll az agyi morfológiai károsodás hátterében (1, 2). Vizsgálati eredmények arra is utaltak, hogy a magas vérnyomás nemcsak vascularis háttérű agyi károsodást – demenciát – eredményezhet, hanem a klasszikus, géndeterminált Alzheimer-kórfolyamat kialakulását, progresszióját is elősegítheti (3, 4). A kognitív diszfunkció kiteljesedése a demencia, végsőképpen az Alzheimer-kór. Általában a komplex háttérű patológiás agyéváltozások agyfunkciókárosító hatásmechanizmusát és egyben a primeren géndeterminált Alzheimer-betegségre is gyakorolt facilitáló hatását az 1. ábra mutatja be.

A hazai népesség fokozatos előregedése (5) és a demenciának (hazai prevalencia 1,5%, közel az európai átlaghoz) (2. ábra) az időskori életszakaszokban igazolt riasztó növe-

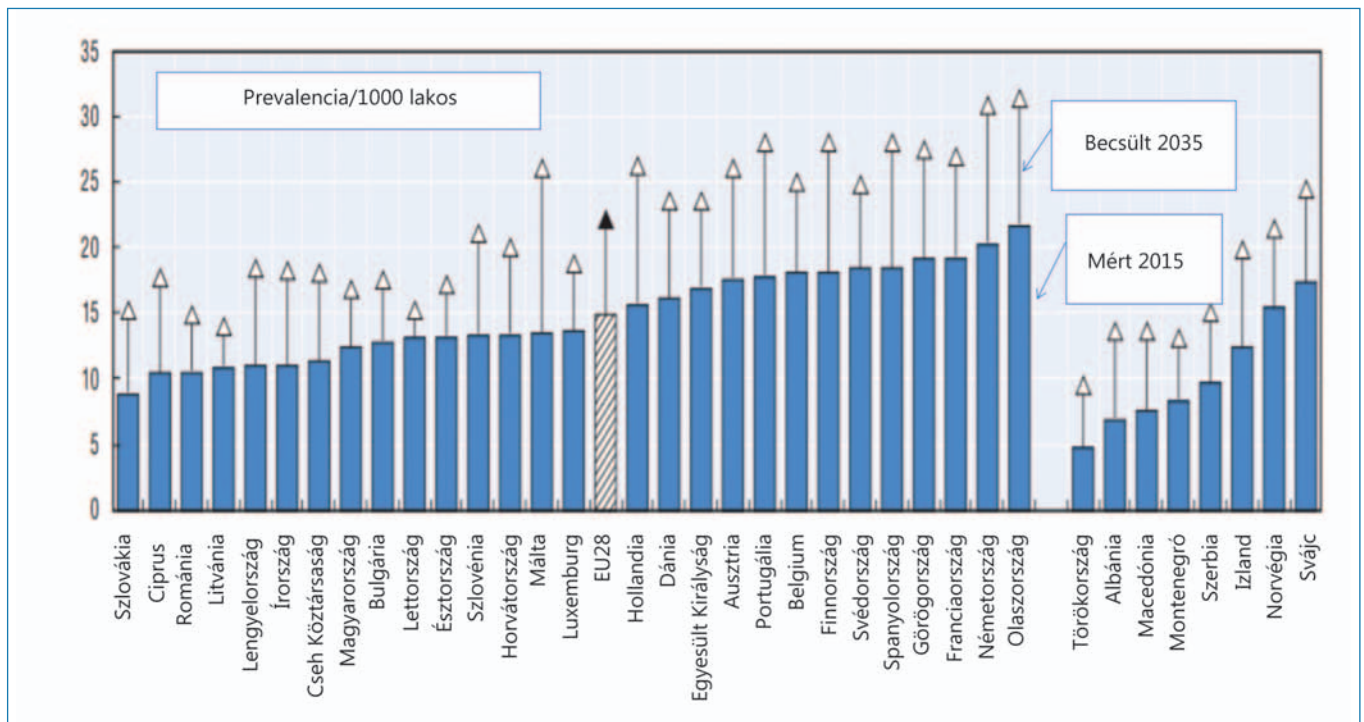
kedése (80–85 éves életkorban 13%, 90 év felett 40%) alapján (6) érdemesnek látszott áttekinteni a különböző életszakaszokban fennálló normális és kórosan megemelkedett vérnyomásszintek aktuális kapcsolatát és késői hatásait az agy kognitív működésének hanyatlására, demencia kialakulására.

A hypertonia hatása az agystruktúrára és -funkcióra

Az agyunkban egy neurovascularis egység áll fenn, amely a vascularis érrendszer elemei (az érárendszer, az endothelsejtek és érsimaizmok) és agysejtek (astrocyták, neuronok, microglia), valamint a perivascularis sejtek szoros kapcsolatán alapszik (7). Ennek az egységnek a vascularis oldalát támadja meg a hypertonia a cerebralis erek falszerkezetének károsításával. A simaizomsejtek hypertrophiája növeli a falvastagságot és csökkenti az érlumet, ezáltal kisebb lesz a vérátáramlás (8). A hosszan tartó hypertonia az érfalban kollagén-, fibronectinlerakódást és az elasztikus elemek fragmentációját okozza, ami fokozott artériás stiffnesshez vezet (9). A magas vérnyomás egyúttal elősegíti az atherosclerosis kialakulását az agyi erek szintjén is (10). A hypertonia jellemző módon kisérbetegséget, valamint a kiserek elvesztését (rarifikáció) okozza, amely az atherosclerosisral együtt jelentősen károsítja a subcorticalis régió és a ganglionok fehérállományát. Ez a jelenség az érfal fibrinoid necrosisával együtt már akár érrupturát, kis vagy nagyobb lokális vérzéseket okozhat, továbbá megmagyarázza a kialakuló agyi funkciókárosodást (11, 12). A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer és az angiotenzin-II kulcsszerepet játszik a hypertonia által



1. ábra. Agyérbetegséget, szélütést, demenciát eredményező kórosi faktorok és mechanizmusok az Alzheimer-betegség kialakulásában, hipotetikus kettős mechanizmus (érkárosodás β -amiloide) bemutatásával (3)



2. ábra. Demenciagyakoriság (2015, illetve becsülten 2035) az EU 28 országában és Európa többi államában. OECD 2016 (6)

kialakuló strukturális elváltozásokban a különböző szövetekben, így az agyban is (13).

A fentiekben jelzett strukturális károsodások befolyásolják a cerebrális funkciót. A hipertonia okozta endothel-diszfunkció csökkenti a nyugalmi agyi vérátáramlást (CBF), fokozza az atherosclerost (ATSC) és az amiloid- β -lerakódást az agyban, amely kognitív diszfunkcióhoz vezet. A stroke-„coupling” is károsodik és nem tud megfelelő véráramlást biztosítani, zavar alakul ki az energiaigény és -ellátás között, amely egyik fő okozója a hipertoniához társult kognitív diszfunkciónak (15). Normális körülmények között a CBF stabil marad a perfúziós nyomás széles határai között a fennálló autoreguláció miatt. A hipertonia azonban ezt a nyomás/áramlás viszonyt kóros irányba tolja el, azaz nagyobb nyomásra van szükség ugyanazon CBF eléréséhez (16). Igazolták, hogy a kialakuló oxidatív stressz – amelynek hátterében feltehetően a NADPH-oxidáz és szabad oxigénradikálok állnak – az agyi fehérállomány károsodásához vezet (17). Végül a vér-agy gát is sérül hipertóniás betegekben, ami ugyancsak egyik komponense a kialakuló funkciózavarnak (18).

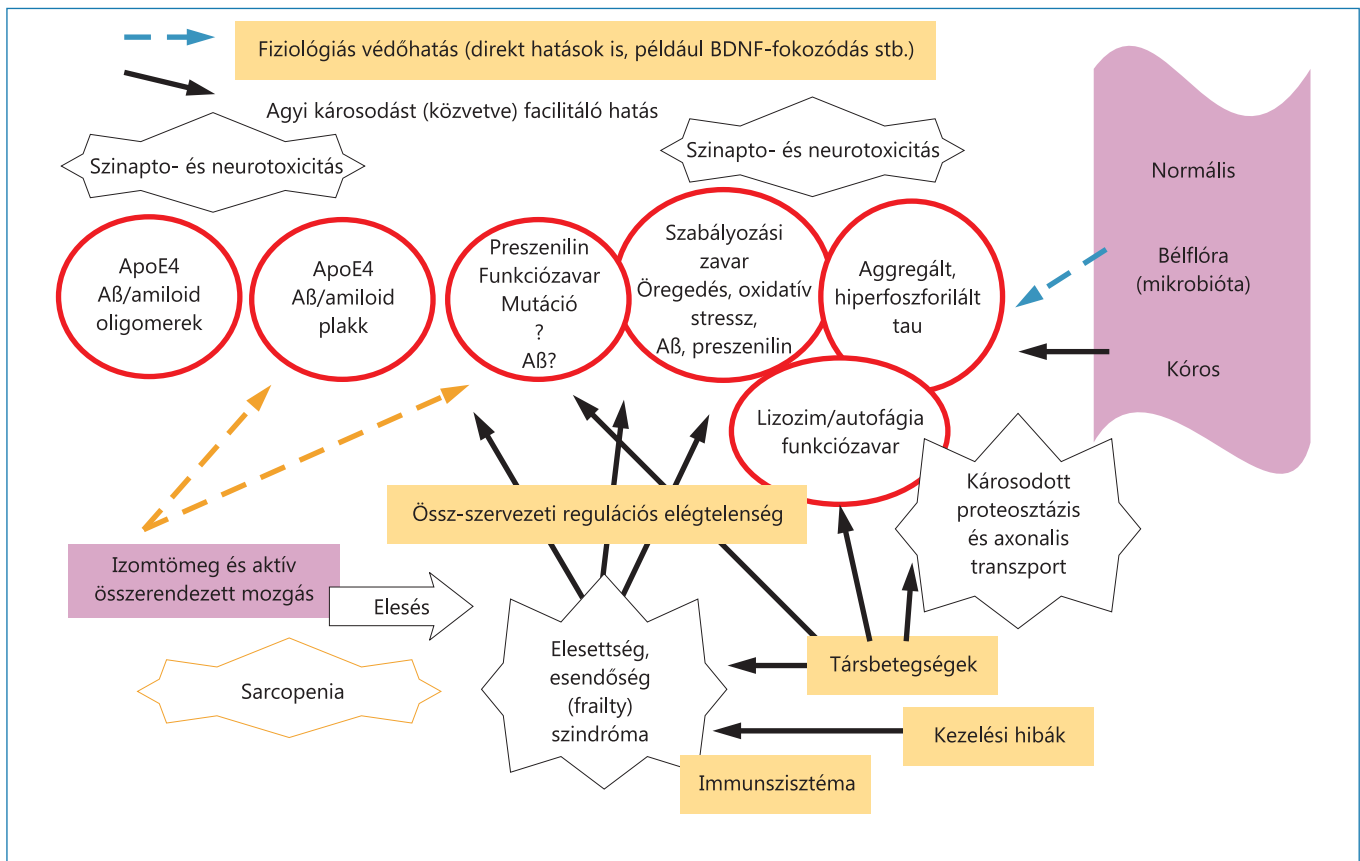
Hangsúlyozni szeretnénk, hogy azon túl, hogy a hipertonia, illetve a hipertóniát kiváltó kórosi faktorok az agyi keringési zavarok, hypoxia révén mikroinfarctások és más strukturális elváltozásokat hoznak létre, ugyanakkor más, az erek öregedésével, morfológiai változásaival is kapcsolatban álló biológiai, molekuláris biológiai hatások is siettetik az egyébként géndetermináltan kialakuló neurodegenerációt (19–23). Az idősödő szervezetben az agy funkcióját számos komplex hatás befolyásolja: csökkennek-megszűnnek a fiziológiás védőhatások, például az izomzat (24) vagy bélmikrobiota-rendszer felől (25), ugyanakkor érvényesülnek patológiai befolyások. Említhetjük még, hogy a tisztán génin-

dítottatású β -amiloid-lerakódást is a patomechanikai érvényesülés (epigenetikai és azon túli) folyamatában igen sok faktor tudja fékezni és még inkább facilitálni, például a hipertonia patomechanizmusában is érvényesülő celluláris Ca-transzport-zavarok és más hatások (21–23). Az időskorban alkalmazott helytelen kezelések (vasanyagcsere, bélflóra nemkívánatos megváltoztatása stb.), valamint a kiemelt jelentőségű „frailty” állapot kialakulása ugyancsak alapvetően befolyásolja a neurodegeneráció kialakulását (25, 26). A frailty szindróma, vagyis esendőség-sérülékenység állapot szignifikánsan befolyásolja a neurodegeneratív folyamatot, aminek kialakulására meghatározó befolyást gyakorolhat az idős és az igen idős beteg hipertóniájának nem kellően körültekintő kezelése, illetve a miatta bekövetkezett és ismétlődő elesések-sérülések szerteágazó következményegyüttese (27, 28). A fentiekben említett bonyolult összefüggéseket a 3. ábra foglalja össze.

Klinikai megfigyelések

Fiatalkori hipertonia

Lyngdoh és munkatársai (29) egy prospektív vizsgálat során 836 serdülőkorú fiatalnál 12–15 éves korban végzett vérnyomásmérés után 17 és 19 éves korban tesztelték a kognitív funkciót, azonban nem találtak összefüggést – megfelelő korrekciók mellett – a vérnyomáértékekkel. A szerzők úgy vélik, hogy ebben a korban lehetséges, hogy nem érvényesülnek az alapvető összefüggések a vérnyomás és kognitív funkció között, de lehetséges az is, hogy az alkalmazott tesztek nem tudták rögzíteni a kognitív funkció-



3. ábra. A neurodegeneráció kölcsönhatásai más szervekkel/szervrendszerekkel, betegségekkel, azok esetleges kezelési hibáival (19–28)

ban létrejövő variabilitást. Fentieknek kissé ellentmond az a tanulmány (30), amelyet fiatal felnőttkorban – 19–40 év között – végeztek és MRI-elemzéssel vizsgálták az agyi szürkeállomány volumenét a vérnyomásértékek függvényében széles értékhatárok között: 1. SBP < 120 és DBP < 80 Hgmm, 2. SBP 120–129 vagy DBP 80–84 Hgmm, 3. SBP 130–139 vagy DBP 85–89 Hgmm, 4. SBP ≥ 140 vagy DBP ≥ 90 Hgmm. Azt találták, hogy már 120/80 Hgmm felett szignifikánsan kisebb az agyi szürkeállomány volumene a hippocampus, amygdala, thalamus, valamint a frontális és parietalis corticalis területeken, és az elváltozás mértéke összefüggött a vérnyomásértékek nagyságával. Ennek alapján már fiatal korban is számításba kell venni ezen megfigyelést, bár a szerzők az összefüggésen túlmutató direkt oki kapcsolat következtetésében még óvatosak voltak.

Középkorúaknál fennálló hipertónia

Számos longitudinális tanulmány igazolta, hogy középkorú felnőtteknél észlelt magasabb vérnyomás, illetve az igazolt hipertónia együtt jár az idősebb korban kialakuló kognitív diszfunkcióval. Már a kilencvenes években a Framingham tanulmány kapcsán jelezték, hogy középkorú – stroke-mentes – egyéneknél a nagyobb SBP és DBP rontja a globális „kognitív score”-t, ezen belül kiemelten a koncentrálóképeséget és az emlékezetet (31). Meggyőző bizonyítékot adott a Honolulu-Asia Aging

study is (32), amelyben több ezer középkorú egyén esetében a szisztolés vérnyomás emelkedése – legnagyobb mértékben 160 Hgmm-es érték felett – 25 évvel később végzett tesztelésnél szignifikánsan nagyobb mértékű kognitív diszfunkciót találtak az alacsonyabb vagy normális SBP-vel rendelkezőkkel szemben. Az AGES-Reykjavik Study-ban (33) 4087 egyénnél időskorban (átlagéletkor 76,6 év) vizsgálták az agyi struktúrát MRI-vel, valamint a kognitív funkciót. Két érdekes megfigyelésük volt: 1. Akiknél időskorban lett magas az SBP és DBP, azoknál a fehérállomány károsodását találták és agyi mikrovérzéseket. Ez azoknál volt a legkifejezettebb, akiknél 50 éves korukban nem észleltek hypertóniát. 2. Akiknél 50 éves korukban volt hypertónia és az időskorban alacsony DBP-t észleltek, azoknál a teljes agyvolumen és a szürkeállomány csökkent. Ez együtt járt kognitív diszfunkcióval. Minél alacsonyabb volt a diasztolés nyomás, annál kórosabbak voltak az értékek. A szerzők nem írták, de egyértelmű, hogy itt az alacsony diasztolés vérnyomás volt a döntő elem, ami miatt kisebb volt az agyi CBF és nem volt megfelelő az autoreguláció (34). A legrészletesebb elemzést a Whitehall II tanulmányból nyerhetjük (35), amelyben 8639 egyénnél 1985-ben, 1991-ben, 1997-ben és 2003-ban mértek vérnyomást és követték a demencia kialakulását 2017-ig. Elemzésük szerint az 50 éves korban észlelt 130 Hgmm-nél nagyobb SBP megnöveli az időskorban kialakuló demencia kockázatát, a 60 vagy 70 éves korban észlelt hypertónia eseté-

1. táblázat. Az időskori demencia kockázata (hazard ratióban) különböző korban észlelt SBP mellett három modell alapján (35)

Oszlop1	HR M1	HR M2	HR M3
Hypertonia 50 éves korban			
≥ 140 Hgmm	1,39	1,4	1,3
≥ 130 Hgmm	1,45	1,45	1,38
Hypertonia 60 éves korban			
≥ 140 Hgmm	1,16	1,15	1,15
≥ 130 Hgmm	1,05	1,06	1,03
Hypertonia 70 éves korban			
≥ 140 Hgmm	1	0,98	1,03
≥ 130 Hgmm	1,07	1,06	1,14

M1 = kor, nem, képzettség, családi állapot, foglalkoztatási pozíció.
M2 = egészségszemlélet.
M3 = BMI, diabetes, cardiovascularis betegségek, szívelégtelenség, pitvarfibrilláció.

ben ez a kockázatonövekedés nem észlelhető. A 45–60 év közöttiekénél a tartósan fennálló 130 Hgmm feletti szisztolés vérnyomás ugyancsak növeli a demencia megjelenésének kockázatát az idősebb korban. A DBP és a demencia között nem találtak összefüggést. Az elemzésnél Cox regressziós analízist végeztek mindenre kiterjedő korrigálási modellekkel (1. és 2. táblázat).

A fent említetteken túl még számos megfigyelés, epidemiológiai vizsgálat igazolta, hogy a középkorú felnőtt populációban észlelt vagy diagnosztizált hypertonia egyértelműen megnöveli időskorban a kognitív diszfunkció, a demencia vagy Alzheimer-kór kialakulásának kockázatát (36–39).

Időskorban a vérnyomás, kognitív funkció és demencia kapcsolata

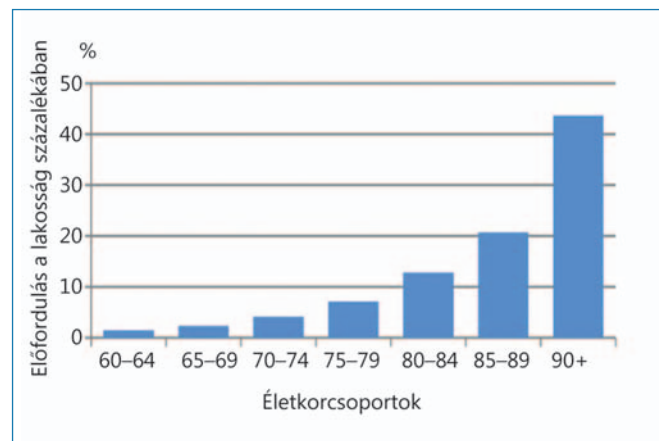
Ebben az életszakaszban a vérnyomás fiziológiás és kóros emelkedése jóval meghaladja a korábbi életszakaszok értékeit (58, 59, 71), ugyanakkor a demencia gyakorisága is jelentősen, 80 év felett pedig ugrásszerűen emelkedik (6). Ennek az emelkedésnek életkorfüggő dinamikáját a 4. ábra mutatja be.

Ebben a korcsoportban – 65–70 évnél idősebb egyéneknél – végzett vizsgálatok hálózatában nem könnyű eligazodni. Kiemelnénk a nagy létszámú, megbízható ELSA (English Longitudinal Study on Aging) tanulmányt, amelynek keretében 8780 (átlagéletkor 66,9 év) egyén esetében azt találták, hogy akiknél az SBP ≥ 160 Hgmm volt indításkor, a nyolcéves utánkövetés során szignifikánsan rosszabb volt a globális kognitív index és a memória-teszt, szemben azokkal, akiknél a kezdeti SBP < 140 Hgmm volt (40). A Women's Health and Aging Study II vizsgálatban csaknem hasonló eredményeket észleltek, az ELSA-nál szélesebb értelmezéssel: Ebben 337, 76–80 év közötti, indításkor nem demens nők esetében igazolták, hogy < 160 Hgmm SBP vagy < 68 Hgmm pulzusnyomás (PP) mellett szignifikánsan nagyobb kognitív diszfunkciót észleltek, szemben a < 140 Hgmm SBP és < 68 Hgmm PP alattiakkal. A kockázati arány 5,05, illetve 5,12 volt

2. táblázat. A hypertonia fennállási időtartamának összefüggése a demencia kialakulásának kockázatával

Hypertonia fennállási ideje az 1. RR-méréstől	HR M1	HR M2	HR M3
Rövid időtartam	1	1	1
Átlagnál (16 év) nagyobb	1,08	1,12	1,15
Hosszú időtartam	1,3	1,31	1,29

HR = hazard ratio; RR = vérnyomás; M = mint az 1. táblázatban



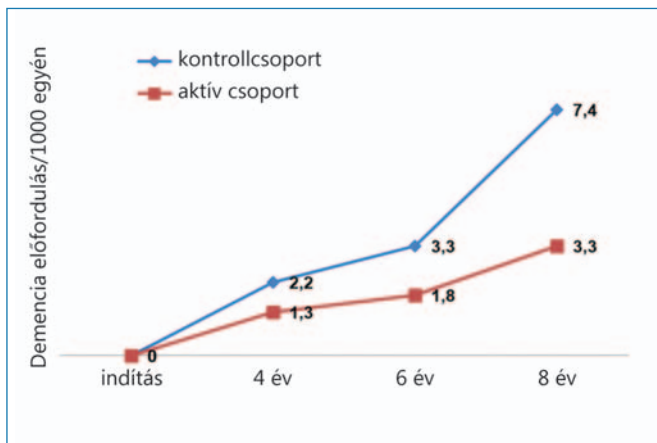
4. ábra. Demenciaprevalencia az életkor függvényében 60 év felett. EU-országok adatai alapján, 2015 (6)

(41). Ez egyúttal azt is jelenti, hogy az időskori izolált szisztolés hypertoniában nagy pulzusnyomás mellett jelentős a veszély kognitív diszfunkció, illetve demencia kialakulására. Az ARIC vizsgálatban (42) a ≥ 140/90 Hgmm vérnyomású vagy antihipertenzív gyógyszert szedő idős egyéneknél (58–70 évesek között) a hatéves utánkövetési időszakban a „felismerési gyorsaság” jelentős mértékben csökkent.

Az idős- vagy nagyon idős korban az AD és demencia kialakulása vagy éppen Alzheimer-kór megjelenése szempontjából feltehetően a nem túl alacsony SBP (140–150 Hgmm), valamint a 70–89 Hgmm közötti DBP látszik a megfelelőbb értékeknek (43–45). Ezek nem jelentenek ellentmondást azzal a ténnyel, hogy a fiatal- és középkorúaknál észlelt vagy diagnosztizált, tartósan fennálló hypertonia kedvezőtlenül befolyásolja a kognitív funkciót, illetve elősegíti az időskori demencia vagy Alzheimer-kór kialakulását.

A vérnyomás csökkenésének hatása az agyfunkcióra

Az antihipertenzív szerek alkalmazásának, illetve önmagában a vérnyomás csökkentésének hatása a kognitív funkcióra, illetve a demenciára eléggé összetett kérdés, amelyre nem lehet magabiztosan és egyértelműen válaszolni. Mindenképpen szét kell választani a mérsékelt fokú kognitív diszfunkciót (mild cognitive impairment) és a de-



5. ábra. A demencia megjelenési aránya a kontroll- és aktív csoportban. (Syst-Eur Demencia vizsgálat adatai alapján)

enciát. Ám bár a kognitív diszfunkció jelentősen fokozza a demencia kialakulásának kockázatát, de ez a progresszió nem egyértelmű, másrészt a kognitív diszfunkció javulhat az alkalmazott intervenciókra (46). Megfigyeléses vizsgálatok utaltak arra, hogy elsősorban a 65 év alattiaknál bevezetett és hosszan tartó antihipertenzív terápia képes befolyásolni az időskorban kialakuló kognitív diszfunkciót (47). Elsősorban a kalciumantagonista szerek és a RAS-gátlók preventív hatását említik (48). Rouch és munkatársai 2015-ben megjelent metaanalízisükben (48) az addigi kognitív diszfunkció és demencia prevenciójára vonatkozó vényomáscsökkentéssel foglalkozó közleményeket összeítették. Így 10 251 közleményben 1 346 176 egyénre vonatkozó elemzés készült el. Hét hosszan tartó megfigyeléses vizsgálatban az antihipertenzív terápia kedvezően befolyásolta a kognitív diszfunkciót. Nyolc, ugyancsak obszervációs tanulmányban a demencia előfordulásának csökkenését észlelték, háromban szignifikáns protektív hatást nem találtak. A pozitív vizsgálatokban nemcsak a vascularis demencia, hanem az Alzheimer-kór megjelenési kockázatának csökkenését is leírták. Néhány, általánosan ismert tanulmányt kiemelünk a kérdés helyes értelmezése érdekében.

- A SYST-EUR-Demenciában (49) 3228 egyén esetében elemezték a kalciumantagonista és/vagy más gyógyszeres kombináció hatását a demencia előfordulására. A demencia diagnózisát az akkori időben elfogadott DSM-III-R (Diagnosis and Statistical manual of Mental Disorders, revised III ed.) alapján állították fel, amelyben a kognitív diszfunkció, demencia és az Alzheimer-kór is szerepelt. A nyolc évig tartó megfigyelés végén a demencia megjelenése a kontrollcsoportban 7,4/1000 beteg, míg az aktív (kalciumantagonista terápia) csoportban 3,3/1000 beteg volt. Ez a demencia megjelenési kockázatának 55%-os csökkenését jelentette. Az adatok rekonstruálásával a két csoport közti különbséget az 5. ábrán mutatjuk be.
- A Heart Outcomes Prevention Evaluation-3 (HOPE-3) vizsgálat (50) sokkal szerényebb eredményt hozott. Ebben 2361 (átlagéletkor 74) hypertoniás betegnél 5,7

évig tartó antihipertenzív terápia és sztatinkezelés a kognitív diszfunkció előfordulását nem csökkentette a kontrollcsoporttal szemben, egyedül az indítási időszakban legmagasabb SBP-értékkel rendelkező alcsoportban a kombinált kezelés bizonyult eredményesnek a kognitív tesztek értékelése alapján.

- A HYVET tanulmány speciális alágában (HYVET-COG) 3336, 80 év feletti – indításkor demencia tünetei nélküli – hypertoniás beteget követtek 2,2 évig. Ezen időszak alatt 16 Hgmm-es SBP- és 5,9 Hgmm-es DBP-csökkenés mellett a demencia előfordulása az aktív csoportban 33/1000 beteg, míg a kontrollcsoportban 38/1000 beteg volt. A csökkenés csak 14% volt a két csoport között, amely nem bizonyult szignifikánsnak (51).
- A PROGRESS-ben (52) 6105 (átlagéletkor 64 év), strokeban szenvedő, hypertoniás betegnél – randomizált, ketős vak – placebokontrollos vizsgálat során a perindoprilkezelés hatására bekövetkezett vényomáscsökkentés 3,9 év alatt a demencia (DSM-IV kritérium) előfordulása az aktív csoportban 6,3% szemben a placebo 7,1%-ával. A kognitív diszfunkció (MMSE-score) előfordulása 9,1, illetve 11% volt. Ez utóbbinál a két csoport közötti előfordulás (19%-os csökkenés) különbsége szignifikánsnak bizonyult.

Mi a gond ezekkel a vizsgálatokkal? A tanulmányokban dominánsan idős vagy nagyon idős egyének szerepeltek és a Syst-Eur-ban, valamint a HYVET-ben csak izolált szisztolés hypertoniás (ISH) betegek szerepeltek. Ma már egyértelmű, hogy az alacsony DBP, különösen 70 Hgmm alatt ártalmas és elősegíti a demencia kialakulását (53). A másik gond, hogy a demencia definíciója jelentősen különbözik a vizsgálatokban, az értékhatarok különbözőek, még ugyanazon teszt esetében is. Az is nehezíti az értékelést, hogy nem voltak egyformák a vényomás terápiai célértékei, illetve a Syst-Eur-ban és a HYVET-ben csak 140–150 Hgmm közötti értékre vitték le az SBP-t. Utóbbiban a megfigyelési idő is igen rövid volt ilyen jellegű értékelésre. Végül a betegcsoportok terén is nagy eltérések voltak és különbözőek a használt gyógyszerkészítmények is.

Mindezek alapján mindenütt nagy érdeklődéssel várták a SPRINT MIND vizsgálat eredményeit. Teljes mértékben azonban – nem beszélve az alaptanulmány ismertté vált módszertani hibáiról – ez sem adott számunkra egyértelmű választ. Elemezzük az eredményeket!

- Egy 2018-ban megjelent közleményben a SPRINT MIND egy szeparált részelemzésében MR-vizsgálattal (640 egyénnél) nézték az agyi károsodott fehérállomány (white matter lesion – WML) volumenét és a teljes agyvolument (total brain volume – TBV). A négyéves aktív megfigyelési időszak végén a WML térfogat-növekedése szignifikánsan kisebb volt (0,28 cm³) az intenzív kezelési csoportban, szemben a hagyományos célértékű csoporttal (0,92 cm³). A TBV-ben nem találtak különbséget a két csoport között. A WML az agyi mikrocirkuláció károsodására utal és a stroke, demencia, valamint a növekvő mortalitás előjelezője (54), így ezt fontos preventív értékű megfigyelésnek tartották.

3. táblázat. A demencia és a kognitív diszfunkció előfordulása a két kezelési célpontú csoportban

Terápia	Intenzív kezelés	Standard kezelés	Analízis
	Esetszám/ 1000 beteg/év	Esetszám/ 1000 beteg/év	p-érték
Funkcióbesorolás			
Valószínű demencia	7,2	8,6	<0,1
Kognitív diszfunkció	14,6	18,3	<0,007

A SPRINT MIND eredmények (55)

9250, 50 évnél idősebb (átlagéletkor 67,7 év) és 130 Hgmm SBP feletti vérnyomással rendelkező nagy kockázatú (cardiovascularis megbetegedés stroke nélkül, KVB 60 alatti GFR-rel, Framingham-rizikópont ≥ 15) beteg esetében 3,34 éven át elemezték a kognitív diszfunkció (mild cognitive impairment) és a demencia megjelenését intenzív (< 120 Hgmm), illetve standard (< 140 Hgmm) gyógyszeres kezelés mellett. A teljes megfigyelési időtartam az demenciaelemzésnél 5,11 év volt. A használt vizsgálati módszerek teljesen megfelelőek voltak. A demencia kritériumánál a DSM-IV módszert (56), a kognitív diszfunkció meghatározásánál a *Winblad* és munkatársai által leírt módszert alkalmazták (57). Az értékelési folyamat három fázisból állt, amelyben a szűrési fázis után mélyebb elemzés történt, majd független szakértők döntöttek a végleges besorolásnál, három kritériummal: 1. nincs funkciókárosodás, 2. MCI (kognitív diszfunkció) van, 3. valószínű demencia áll fenn.

A közölt adatok szerint az elsődleges végpont (valószínű demencia) tekintetében az intenzív és standard terápia között szignifikáns különbséget nem találtak a fő értékelési periódusban (3,34 év), bár a későbbi megfigyelési időszak végén (7. év) a különbség növekedett (Schoenfeld $P = < 0,06$). A kognitív diszfunkció (MCI) esetében a fő megfigyelési időszakban szignifikáns különbséget találtak 0,81 kockázati aránnyal a két csoport között (3. táblázat).

A közlemény megjelenése után a nagy várakozással szemben csak növekedett a bizonytalanság. Ennek több oka van:

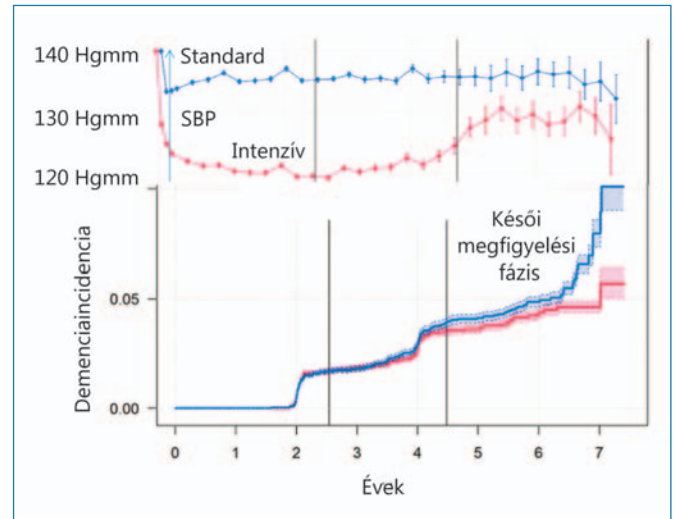
- A nagy cardiovascularis és renalis kockázatú betegeknél nem lehet általános szabályokat felállítani a számos befolyásoló tényező miatt.

- A vérnyomásmérés bonyolultsága, különbözősége a szokásostól.

- Nem volt megfelelő bizonyíték az SBP egyes értékei és a mért funkciók közötti összefüggésekre.

- A célértékek élesen eltérnek az európai irányelvektől és a túlzottan alacsony SBP haszna az agyi microvasculatio vonatkozásában erősen kétes.

A teljes negatív hozzáállást nem hangoztatnánk, mert azért mindkét funkció tekintetében mérhető csökkenés, illetve a demencia növekedési ütemének lassulása feltételezhető, csak éppen a kitűzött hipotézis nem volt sikeres. Erre utalhat az a megfigyelésünk, amelyet a tanulmány rész-



6. ábra. A demencia előfordulási aránya és a mért SBP-értékek. SPRINT MIND (55) adatai alapján készült összeállításunk

letes elemzésénél észleltünk. Eszerint, amikor a legnagyobb méretű különbség alakult ki a demencia előfordulásában a hetedik év végén, akkor már a folyamatosan mért SBP nem 120, hanem 130 Hgmm körül mozgott. Ezt kívánjuk demonstrálni a 6. ábrán. Ez jelezheti azt is, hogy az európai álláspont helyes volt, amikor a szisztolés célvérnyomást 130–139 Hgmm közé tették még időskorban is (58), természetesen a beteg általános állapotának, társbetegségeinek gondos mérlegelésével. Hangsúlyozni kell – több megbízható tanulmány alapján –, hogy a vérnyomás folyamatos, hosszasan tartó csökkentése nélkülözhetetlen az agyi mikrocirkuláció és a normális agyi funkció fenntartása szempontjából. Ezt a csökkentést már a fiataloknál és felnőttkorban jelentkező hipertóniánál is figyelembe kell venni prevenció célzattal. A másik biztos tény, hogy a diasztolés nyomás túlzott csökkentése – feltehetően 70 Hgmm alá – mindenképpen ártalmas. Erre különösen kell figyelni időskorban, ISH esetében (59).

A kognitív diszfunkció vonatkozásában a legtöbb jelentős számú és megbízhatóan kivitelezett vizsgálat – beleértve a SPRINT MIND-et is – alapján sokkal bátrabban mondhatjuk a megfelelő mértékű vérnyomáscsökkentés eredményességét az időskor első szakaszában (60, 61).

A fentiekén túl még egy fontos tényezőt nem hangsúlyoztunk a vérnyomással kapcsolatban és ez a vérnyomásvariabilitás. Az utóbbi évtizedben számos közlemény jelent meg, amelyben kiemelik, hogy a vérnyomás-fluktuáció befolyásolása legalább olyan fontos, mint a célvérnyomásértékek elérése és ez vonatkozik a kognitív diszfunkció, illetve a demencia és Alzheimer-kór befolyásolására is (60). 2012-ben *Nagai* munkacsoportja (61) 201 idős hipertóniás beteg (átlagéletkor 79,9 év) esetében igazolta, hogy a magas visit-to-visit variabilitás együtt jár a rosszabb kognitív funkcióval. *Sabayán* és munkatársai (62) 2013-ban 5481 idős hipertóniás egyént (átlagéletkor 75,3 év) vizsgáltak átlagosan 3,2 évig. A vérnyomás-variabilitást a standard deviációs (SD-) értékek alapján osztályozták. 553 esetben részletes agyi MR-vizsgálatot is végeztek. Minél

nagyobb volt a szisztolés vérnyomás variabilitása, annál gyakrabban találtak a különböző megbízható tesztek alapján kognitív diszfunkciót. A nagy variabilitású esetekben kisebb hippocampusvolumen és corticalis mikroinfarktusokat is találtak.

Vérnyomás és demencia megváltozó viszonya igen idős korban

A magasvérnyomás-értékek és demencia viszonyának életkorfüggő módosulását jól mutatja a University of Washington pszichiátriai munkacsoportjának közel 2400 idős személyt vizsgáló tanulmánya (64), amely a 65–74 évesek korosztályában egyenes arányú összefüggést talált a két állapot között, ugyanakkor > 85 éves korúknál ez az összefüggés nem szignifikáns, de erős tendenciával fordított összefüggéssé változott. A Rotterdam és Gothenborg H-70 tanulmány (63) nem talált szignifikáns összefüggést a hipertonia és a demencia előfordulása között az 55–74 és 75–84 éves életkorúknál, de a 84 éveseknél idősebb hipertóniások körében viszont kisebb volt a demencia gyakorisága, mint a normális vérnyomású kortársaikban. A Bronx Aging Study keretében 488 legalább 75 éves egyén 21 éves (medián 6,7 év) követésével és rendszeres, éves-másfél éves ellenőrzésével vizsgálták a magasabb vérnyomás és kognitív hanyatlás viszonyát. 122 egyénben alakult ki demencia: 65 Alzheimer-kór, 28 vascularis és 29 egyéb típusú demencia. A vérnyomás és az Alzheimer-típusú hanyatlás viszonyában igazolódott szignifikáns összefüggés: a normális vérnyomásúakhoz képest a 140–180 Hgmm közötti szisztolés vérnyomás esetén nagyobb volt a demencia kockázata, ugyanez volt < 70 Hgmm diasztolés vérnyomású csoportban (65). Az alacsony diasztolés nyomás és a demencia összefüggésére figyelmeztet a Kungsholmen projekt is (66). *Corrada* és munkatársai „90+” tanulmánya (559, 90+ éves személy nyomon követése 10 éven át, de végül az elhalálozások miatt csak 2,5 év volt az elért átlagos követési időtartam) a hipertóniás vérnyomásértékek és a demencia kialakulása között fordított összefüggést talált (67). Ausztráliában egy 100 éves személyeket (n = 142) vizsgáló tanulmány ugyancsak szignifikánsan jobb kognitív és funkcionális képességeket talált az antihipertenzív kezelés ellenére is a 140 Hgmm-nél magasabb vérnyomású hipertóniások (38%) között a normális vérnyomástartományú személyekhez képest (68). Hasonló összefüggést igazolt a 100 évesek körében egy lengyel tanulmány (69). Egy 2011. évi nagyobb szakirodalmi áttekintés és metaanalízis (70) általában az időskorban nem talált összesítve a vérnyomás és az Alzheimer-kórforma között statisztikai összefüggést, de az életkorra stratifikálva viszont fordított összefüggést találtak igen idős életkori szakaszban mind a magasabb szisztolés, mind az alacsonyabb diasztolés vérnyomás, valamint az Alzheimer-kór gyakorisága között.

Összegzés

Összefoglaló megállapításaink a vérnyomás-hypertonia és a kognitív funkcióhanyatlás-demencia viszonyának életkori eltéréseiről:

Az idős és az igen idős életszakaszban a vérnyomás fokozatosan emelkedik, eléri és meghaladja a 140 Hgmm szisztolés értéket (71), a 140 Hgmm feletti szisztolés vérnyomás gyakorisága pedig az igen idős korban az öregedés korábbi szakaszában megfigyelt 50%-ról 70% fölé emelkedik. Ez a magas vérnyomás dominánsan vagy teljes értékűen már nem a kiserek keringési ellenállásának növekedését, hanem a szervezet öregedésének részeként a nagyerek előrehaladó öregedését, rugalmatlanságát (fokozott stiffness) jelenti a párhuzamos kiskárosodás mellett. Ugyanakkor a demencia gyakorisága ugrásszerűen emelkedik a 65 év feletti életkor 5-6%-áról a 85–90 év életszakaszban 20%-ra, majd e felett 40% fölé (6)!

Az eddig áttekintett tanulmányok alapján a középkorúak vagy akár már a fiatalkorúak magas vérnyomásának távolhatása az időskor első szakaszán érvényesülő agyműködés hanyatlására, demencia kialakulására jól bizonyított, és patomechanizmusában is megfelelően értelmezhető. Az időskori, elsősorban az igen idős életkori magas vérnyomás (főleg, ha típusosan már az időskorban alakul ki a nagyerek domináns öregedése következtében) és a demencia kapcsolatában azonban már nehezebb kizárni azt a lehetőséget, hogy az időskori magas vérnyomás etiopatogeneziséhez hasonlóan a demencia kialakulásában jóval meghatározóbb kockázat *maga az előrehaladt öregedés más kóros tényezőkkel társuló közvetlen befolyása*. A másik mechanizmus, azaz az öregedés által indukált *közvetett* agykárosító hatás feltehetően az öregedés kiváltotta rugalmasságvesztésen alapuló kórosan magas szisztémás vérnyomás szint és a lokális autoregulációs elégtelenségek miatt jön létre (67). Igen idős korban, amikor már extrém méretű a nagy- és közeperek merevsége, valamint a kiserek arteriosclerosis, az optimális nutritív áramlás biztosítására eleve magasabb perfúziós nyomás szükséges. Ezek miatt kifejezetten rossz a lokális nutritív keringés autoregulációs alkalmazkodása a terápiásan létrehozott határozottabb mérvű (intenzív) vérnyomáscsökkentésre. Emiatt – az ischaemiás mechanizmussal közvetlenül, az eleve meglévő lassú degeneratív patomechanizmusok felgyorsulásával – előrehaladó diffúz agykárosodás alakulhat ki.

Ezt a gondolatmenetet az eddig idézettek túlmenően további tanulmányok is alátámasztják. A középkorúakban és az időskor 75–85 évig terjedő szakaszáig ugyanis a vérnyomás, a hipertonia és a kognitív funkció hanyatlás-demencia viszonyát vizsgáló rendkívül nagyszámú közlemények az eddigiekben nyilvánvalóan csak limitáltan citált eredményei – a nem teljesen elhanyagolható ellentmondások (34, 70, 72, 73), vagy éppen J görbe effektusra utaló (74, 75) konklúziók ellenére – megengedik azt az óvatos következtetést, hogy az agyerek károsodásában kiemelt szerepű hipertonia és magas pulzusnyomás és

mindezek variabilitása mindenképpen fokozza a kognitív hanyatlás, a demencia kockázatát (34). Ez az összefüggés igazolódott úgyis, ha a magasabb vérnyomásértékek már a fiatal felnőtt és középkorú életszakaszban kialakultak, de akkor is, ha inkább már az öregedési fázisban vizsgálták a hypertóniásokat. Ez logikus összefüggésnek látszik azért is, mert a kóros agyérstátusz, illetve a kognitív elégtelenség, a memóriazavar-elbutulás között számtalan tanulmány állapított meg szoros összefüggést (4, 76, 77). A hypertonia mellett döntő tényező az erek öregedése az agyi közepes és kiserekben az életkor előrehaladása során (78, 79). Mindezen túlmenően – feltehetően kísérkeringségi zavar kiváltásával – a vérnyomás emelkedési folyamata még valamelyest magát a dominánsan géndependens Alzheimer-kórt is befolyásolni képes, talán nem annyira a kialakulását, mint inkább a progresszióját segíti elő (19).

Ugyanakkor eléggé egybecsengő eredményű tanulmányok (73, 80, 81) figyelmeztetnek arra, hogy ez a logikai összefüggés már nem igazolható a 80–90 év feletti életkorú betegekre, sőt éppen fordított viszony látszik valószínűbbnek. Az időskor első fázisában a megfelelő célszintre csökkentett hypertonia több tanulmányban csökkentette a demencia kockázatát, bár hosszabb ideje fennálló hypertonia esetén ezt cáfoló eredmények is születtek (73, 82). Egy széles korosztályt felölelő tanulmányban az ARB-kezelés mérsékelte az agyi atrophia valószínűségét, de a kognitív funkciót a kezelés nem befolyásolta (73). A 80 vagy 90 év feletti korosztály esetében viszont az artériák athero- és arteriosclerosis, a rugalmatlanabb kiserek lecsökkent lumen/falvastagság aránya, így a romló helyi autoregulációs képesség miatt a 115–130 Hgmm közötti szisztémás szisztolés vérnyomás már többnyire nem biztosít megfelelő perfúziós nyomást az agy kisereiben, tehát időszakosan vagy állandóan az agyállományt károsító, demenciát eredményező szöveti hipoperfúzió érvényesül (83). Ilyen krónikus agyi hipoperfúzió állatkísérletes modellekben egyértelműen diffúz agyszövetkárosodás, sőt típusos Alzheimer-kórra utaló morfológiai jelek (β -amiloid-lerakódás stb.) alakulnak ki (84). Az egyelőre még képlékeny interpretá-

ciós felvetés, hogy igen idős korban az emelkedő vérnyomásértékek és a demencia többszörösen igazolódott fordított összefüggése esetleg a különböző etiopatogenezisű időskori neurodegeneráció kórállapot korai szakasza által indukált időskori vérnyomáscsökkenés lenne (85). Ez eddig se pró, se kontra nem nyert kielégítő alátámasztást. A 80 évesnél idősebbeket vizsgáló több nagy tanulmányban igazolódott vérnyomásszint/dementia fordított arányú összefüggésének azon értelmezése, hogy ez egyszerűen túlélési szelekció és/vagy a demencia kórfolyamatát felgyorsító, a vérnyomás csökkenését is eredményező romló összegészségi, frailty szindrómával jellemzett állapot következménye lenne, nem nyert alátámasztást (67). Kivételt jelenthet, ha a csökkenő vérnyomás a merev érrendszerben a kardiális pumpafunkció romlásának eredménye, mert ez esetben nyilvánvaló az agyi véráramlásnak a perctérfogat csökkenéséből is adódó szignifikáns csökkenése és a következményes diffúz agyi károsodás a szisztémás hypotensio érvényesülése mellett (86).

Mindezek alapján mondhatjuk: a kórosan magas vérnyomás állapot és a demencia viszonya a fiatalkortól az igen idős életkorig terjedő életszakaszokban az aktuális életkor függvényében módosulhat. Az *igen idős életszakaszban* mind az érállapot, mind az agyfunkció romlásában egyre meghatározóbb az előrehaladt életkor más kóros tényezőkkel individuálisan változó mértékben és módon társuló közvetlen befolyása. *Ebben a késői életszakaszban* – ellentétben a fiatalabb életszakaszokkal, beleértve az öregedés első fázisát is – az éröregedés igen előrehaladt mértéke és a nutritív véráramlás igen gyakran magasabb perfúziósnyomás-igénye miatt *a nem kellően átgondolt mérvű szisztémás vérnyomáscsökkentés* inkább károsító, mintsem protektív befolyást eredményezhet az agy állapotára, potenciálisan felgyorsítva az Alzheimer/vascularis eredetű kognitív hanyatlást.

IRODALOM

A szerzők kérésre az irodalmat rendelkezésre bocsátják.

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

Az ischaemiás szívbetegség, a diabetes mellitus és a krónikus vesebetegség előre jelző tényezői hypertoniás betegek körében a Magyar Hypertonia Regiszter 2011., 2013. és 2015. évi adatai alapján

I. rész. A 35–64 év közötti hypertoniás populáció

KÉKES Ede^{1, 2}, PAKSY András¹, SZEGEDI János^{1, 3, 4}, JÁRAI Zoltán^{1, 5}

ÖSSZEFOGLALÁS A legnagyobb terápiás kihívást a hypertonia társulása ISZB-vel, diabéteszel és krónikus vesebetegséggel jelenti, mert ezen társulások jelentősen növelik a halálozást és rontják az életkilátásokat. A klinikus számára fontos tisztázni az egyes társulások prediktív tényezőit a sikeres prevenció érdekében vagy a progresszió megakadályozásában. A Magyar Hypertonia Regiszter 2011., 2013. és 2015. évi adatbázisa alapján 35–64 év közötti életkorú és hypertoniabetegségben szenvedő 11 137 férfi és 11 112 nő társbetegségeit (ISZB, diabetes, KVB) elemeztük azon célból, hogy értékelni tudjuk egyes kockázati tényezők prediktív értékét a társbetegségek vonatkozásában. Az egyes változók prediktív súlyát, egy- és többváltozós stepwise logisztikus regresszióval elemeztük, az Odds ratio (OR, esélyhányados) értékét közöltük. A 35–64 év közötti hypertoniás betegek esetében (férfi/nő) ISZB 41,6%/35,8%-ban, diabetes 27,1%/23%-ban és KVB 16,2%/33,8%-ban fordult elő. Az ISZB kialakulásának esélye a legnagyobb azon hypertoniás egyéneknél (férfi/nő), akik cukorbeteg (OR 1,3/1,48), nagy a haskörfogatuk (OR 1,22/1,21), dohányoznak (OR 1,50/1,51) és vérnyomásuk nincs megfelelően beállítva (>140 Hgmm) (OR 1,23/1,29). A 2-es típusú diabetes domináns prediktív tényezői az elhízás (zsigeri obesitas) (OR 1,46/1,49), az alacsony HDL-koleszterin- (OR 1,32/1,35) és a magas trigliceridszint (OR 1,20/1,42); nőknél a kóros húgysavszint is magas esélyhányadost mutatott (OR 1,39). Krónikus vesebetegség kialakulására hypertoniában akkor van jelentős mértékű esély, ha kóros a húgysavszint (OR 1,73/1,46) és nem megfelelő a magas vérnyomás kezelése (OR 1,43/1,19). Nőknél a kóros trigliceridszint (OR 1,81) is nagyobb esélyt jelzett.

Kulcsszavak: Magyar Hypertonia Regiszter, hypertonia, ischaemiás szívbetegség, diabetes, krónikus vesebetegség, a kockázati tényezők előre jelző értéke

Predictive factors for ischemic heart disease, diabetes mellitus and chronic kidney disease among hypertensive patients based on the data of the Hungarian Hypertension Registry 2011-2013-2015. Part I. Hypertensive population aged 35 to 64 years

Kékes E, Paksy A, Szegedi J, Járai Z.

SUMMARY The association of hypertension with ischemic heart disease, diabetes and chronic kidney disease is the greatest therapeutic challenge because these associations significantly increase mortality and deteriorate life expectancy. It is important for the clinician to clarify the predictive factors of each association for successful prevention or slowing the progression of diseases. According to the database of the Hungarian Hypertension Registry 2011-2013-2015, 11,137 men and 11,112 women with hypertension and comorbidities (CHD, diabetes, CKD) aged between 35 and 64 were analyzed for the purpose of assessing the predictive value of the traditional risk factors in co-morbidity. We analyzed the predictive weight of each variable with single- and multi-variable stepwise logistic regression, and reported Odds ratio (OR, odds ratio). In patients with hypertension aged 35-64 (male / female), the prevalence of CHD was 41.6% / 35.8%, diabetes 27.1% / 23% and KVB 16.2% / 33.8%, respectively. The chance of developing CHD is highest in hypertensive individuals (male/female) who have diabetes (OR 1.30/1.48), who are obese (OR 1.22/1.21), who smoke (OR 1.50/1.51), and whose blood pressure >140/90 mmHg (OR 1.23/1.29). The dominant predictive factors of type 2 diabetes are obesity (visceral obesity) (OR

- ¹ Magyar Hypertonia Társaság, Budapest
- ² Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar. I. Belgyógyászati Klinika, Kardiológiai Centrum, Pécs
- ³ Jósa András Oktatókórház, I. Sz. Belgyógyászati Osztály, Nyíregyháza
- ⁴ B.Braun Avitum 2. Sz. Dialízisközpont, Nyíregyháza
- ⁵ Szent Imre Egyetemi Oktató Kórház, Általános Kardiológiai Profil, Budapest

Levelező szerző:

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

1.46/1.49), low HDL cholesterol (OR 1.32/1.35), and high triglyceride levels (OR 1.20/1.42); in women the uric acid level also showed high odds ratio (OR 1.39). There is a significant chance of developing chronic kidney disease in hypertension in both sexes, if abnormal uric acid levels (OR 1.73/1.46) and inadequate treatment of high blood pressure (>140Hgmm SBP) (OR 1.43/1.19) are present. In women, the abnormal triglyceride level) also showed a high odd (OR 1.81).

Keywords: Hungarian Hypertension Registry, is heart disease, diabetes, chronic kidney disease, predictive value of risk factors

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.23.029>

Hypertonia és Nephrologia
2019;23(6):269-75.

Bevezető

A hypertonia prevalenciája folyamatosan növekszik világszerte, ha nem is egyforma mértékben a világ különböző régióiban. 2010-ben a becsült előfordulás megközelítően 1,4 milliárd volt, és 2025-re 1,6 milliárd fölé valószínűsítik megjelenését (1). A nem kommunikábilis betegségek okozta halálozás 44%-a a hypertoniabetegséggel összefüggő cardiovascularis (CV) betegségektől ered (2). A hypertonia fennállási ideje, illetve a kezelés sikere szabja meg, hogy a betegséghez mikor társul szervi károsodás, illetve mikor jelennek meg hypertoniához köthető komplikációk (szív, agy, vese, érrendszer). A kérdés másik oldala, hogy a hypertonia társulása más, életet veszélyeztető betegségekkel igen nagyarányú, és jelentősen rontja az életkilátásokat, növeli a mortalitást. Az életet veszélyeztető társbetegségek közül kiemelt szerepe van a 2-es típusú diabetesnek (DM), az ischaemiás szívbetegségnek (ISZB) és a krónikus vesebetegségnek (KVB) (3, 4). A NHANES egyik reprezentatív, 192 millió amerikai lakosra kiterjedő elemzése alapján a coronariabetegek 73%-a, diabetesesek 76%-a, míg a KVB-ben szenvedők 81,8%-a egyúttal hypertoniás is (5). Ezen társulások esetén kiemelten fontos – a megfelelő gyógyszeres kezelés mellett – az érvényesülő hagyományos kockázati tényezők felismerése és azok befolyásolása a sikeres kezelés, illetve kimenetel érdekében (6–8). Hazánkban a Magyar Hypertonia Regiszter (MHR) adott lehetőséget a hypertonia társbetegségeinek, valamint a betegségkombinációknál észlelt kockázati tényezők tanulmányozására (9, 10). Jelen vizsgálatunk fő célkitűzése, hogy milyen a hagyományos, konvencionális kockázati tényezők szerepe hypertoniabetegségben a három fő társbetegség, az ischaemiás szívbetegség, a diabetes mellitus, illetve a krónikus vesebetegség kialakulásában.

Betegek és módszer

A Magyar Hypertonia Regiszter (MHR) 2011., 2013. és 2015. évi adatbázisából 35–64 év közötti életkorú és hypertoniabetegségben szenvedő 11 137 férfi és 11 112 nő kockázati tényezőit és társbetegségeit elemeztük azon célból, hogy értékelni tudjuk az egyes tényezők prediktív értékét az ischaemiás szívbetegség (ISZB), diabetes mellitus (DM) és krónikus vesebetegség (KVB) kialakulását illetően (10).

A Magyar Hypertonia Regiszter célvezérelt, a hypertoniás populáció alapvető tulajdonságairól, a hypertoniabetegség stádiumainak, a vérnyomáscsökkentési célérték elérésének előfordulási gyakoriságáról, a kockázati tényezőkről, a társbetegségekről és a terápiáról ad tudományos, gyakorlati információt, amelyről ismételten beszámoltunk (9–11). Az MHR esetében a mintavétel ismételt, egyszerű típusú (homogénnek tekintett csoportra jellemző) volt. Az egyének kiválasztása minden esetben a háziorvosi rendelőben történt, az egymást követő rendelési napokon, az egymást követően megjelent hypertoniás betegek kerültek regisztrálásra, a bejegyzést követő MHR-adatlap kitöltésével és az aktuális vizsgálattal (szisztematikus mintavétel, megjelenési sorrend alapján).

A vizsgált három betegség gyakorisági (prevalencia-) adatait a vizsgált hypertoniás populációban az 1. táblázatban mutatjuk be.

A három vizsgált betegség egymással is társul, azonban jelen elemzésünkben a hypertonia mellett értékeltük a három másik betegséget mint társbetegséget. A 2. táblázatban mutatjuk be.

1. táblázat. Az ISZB, DM és a KVB előfordulási gyakorisága a 35–64 év közötti hypertoniás populációban

Korcsoport	ISZB		Diabetes		Krónikus vesebetegség	
	Férfi	Nő	Férfi	Nő	Férfi	Nő
35–64 év	41,6	35,8	27,1	23,0	16,2	33,8

2. táblázat. A vizsgált prediktív jellemzők a két nemben

Férfiak	Nők
Életkor 5 évenkénti emelkedése	Életkor 5 évenkénti emelkedése
Diabetes	Diabetes
BMI ≥ 30 kg/m ²	BMI ≥ 30 kg/m ²
Haskőrfogat > 102 cm	Haskőrfogat > 88 cm
Húgysav > 420 μ mol/l	Húgysav > 360 μ mol/l
HDL < 1,04 mmol/l	HDL < 1,30 mmol/l
Triglicerid $\geq 1,70$ mmol/l	Triglicerid $\geq 1,70$ mmol/l
eGFR < 60 ml/min	eGFR < 60 ml/min
Vérnyomás $\geq 140/90$ Hgmm	Vérnyomás $\geq 140/90$ Hgmm
Dohányzás	Dohányzás
Alkoholfogyasztás	Alkoholfogyasztás

3. táblázat. A hypertoniás betegek prediktív tényezői ISZB kialakulása szempontjából

Prediktor változók	Logisztikus regresszió					
	Egyváltozós stepwise			Többváltozós stepwise		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
Férfiak						
Életkor 5 évenkénti emelkedése	1,09	1,06–1,12	<0,001	1,07	1,05–1,10	<0,001
Diabetes	1,50	1,39–1,63	<0,001	1,31	1,21–1,43	<0,001
BMI ≥ 30 kg/m ²	1,35	1,25–1,45	<0,001	1,22	1,13–1,32	<0,001
Haskőrfogat > 102 cm	1,23	1,14–1,32	<0,001	–	–	–
Húgsav > 420 μ mol/l	1,32	1,18–1,47	<0,001	1,16	1,04–1,29	<0,01
HDL < 1,04 mmol/l	1,11	1,02–1,21	0,02	–	–	–
Triglicerid $\geq 1,70$ mmol/l	1,35	1,25–1,47	<0,001	1,18	1,09–1,29	<0,001
eGFR < 60 ml/min	1,27	1,13–1,44	<0,001	1,13	1,00–1,28	0,049
Vérnyomás $\geq 140/90$ Hgmm	1,51	1,40–1,62	<0,001	1,23	1,14–1,33	<0,001
Dohányzás	1,64	1,52–1,77	<0,001	1,50	1,39–1,63	<0,001
Alkoholfogyasztás	1,51	1,40–1,63	<0,001	1,26	1,16–1,36	<0,001
Nők						
Életkor 5 évenkénti emelkedése	1,07	1,04–1,10	<0,001	1,07	1,04–1,10	<0,001
Diabetes	1,70	1,55–1,86	<0,001	1,48	1,35–1,63	<0,001
BMI ≥ 30 kg/m ²	1,30	1,20–1,40	<0,001	–	–	–
Haskőrfogat > 88 cm	1,38	1,27–1,49	<0,001	1,21	1,11–1,32	<0,001
Húgsav > 360 μ mol/l	1,53	1,39–1,68	<0,001	1,29	1,17–1,43	<0,001
HDL < 1,30 mmol/l	1,14	1,05–1,23	<0,01	–	–	–
Triglicerid $\geq 1,70$ mmol/l	1,30	1,20–1,41	<0,001	1,09	1,00–1,18	0,047
eGFR < 60 ml/min	1,27	1,17–1,38	<0,001	1,10	1,01–1,20	0,03
Vérnyomás $\geq 140/90$ Hgmm	1,43	1,33–1,55	<0,001	1,29	1,19–1,40	<0,001
Dohányzás	1,59	1,46–1,73	<0,001	1,51	1,38–1,65	<0,001
Alkoholfogyasztás	1,79	1,59–2,01	<0,001	1,46	1,29–1,66	<0,001

zatban soroljuk fel azon tényezőket, amelyeket mint prediktív változókat számításba vettünk.

A jellemzők normális/kóros határértékeit a nemzetközi irányelvek alapján határoztuk meg (12). A dohányzás esetében csak a rendszeresen (naponta) dohányzókat vettük figyelembe, az alkoholfogyasztás megítélése kikérdezésen alapult és a bevallottan rendszeresen alkoholt fogyasztók – függetlenül a mennyiségtől – kerültek az elemzésbe. A kor szerepét az 5 évenkénti növekedéssel jellemeztük. Az egyes változók kockázati szerepét, egy- és többváltozós stepwise logisztikus regresszióval elemeztük, az Odds ratio (OR, esélyhányados) értékét és 95%-os konfidencia-intervallumát (95% CI), valamint ennek szignifikancia-szintjét közöljük.

Eredmények

Ischaemiás szívbetegség

Hypertoniabetegségben az egy- és többváltozós regressziószámítás alapján a legnagyobb esélye ISZB kialakulására azoknak van, akik cukorbeteg, elhízottak és rendszeresen dohányoznak, illetve vérnyomásuk 140/90 Hgmm feletti (3. táblázat).

Elemzésünk alapján a diabeteses férfiaknak 31%-kal, nőknek 48%-kal nagyobb esélyük van ISZB kialakulására. A dohányzás mindkét nemből jelentősen, kb. 50%-kal növeli az esélyt, az alkohol különösen ártalmas a nők esetében. A haskőrfogattal jellemzett zsigeri elhízás 21%-kal

emeli a kialakulás esélyét. A nem megfelelően beállított hypertonia ($\geq 140/90$ Hgmm) ugyancsak erősen prediktív értékű mindkét nemből.

Diabetes mellitus

A hypertoniás betegek esetében a diabetes mellitus kialakulásának esélyeinél kiemelkedően legjelentősebb tényező az elhízás, amely 89%-kal, illetve 99%-kal (férfi/nő) növelte a DM kialakulásának relatív kockázatát a két nemből (férfi/nő). Emellett a kóros haskőrfogat (46%-os, illetve 49%-os rizikónövekedéssel), illetve ezzel összefüggésben az alacsony HDL-koleszterin- és a magas trigliceridszint (20%-os, illetve 42%-os rizikónövekedéssel) szerepe hangsúlyozható még. Nők esetében mindegyik említett tényezőnél nagyobb volt az esélyhányados. Nők esetében a kóros húgsavszint 39%-kal nagyobb relatív rizikót jelez. A diabetes és az ISZB szoros kapcsolatát jelzi, hogy ISZB-nél (mint prediktív változónál) az esélyhányados 1,32, illetve 1,47 (férfi/nő) (4. táblázat).

Krónikus vesebetegség

A hypertoniás betegeknek a KVB megjelenésének esélye szempontjából a két nem között jelentős különbségeket találtunk. Férfiak esetében a diabetes mellett a kóros húgsavszint és a $\geq 140/90$ Hgmm vérnyomásérték a legjelentősebb prediktor. Nőknél a kóros húgsavszintnél jelentősebb prediktornak tűnik a kóros trigliceridérték (5. táblázat).

4. táblázat. A hypertoniás betegek prediktív tényezői diabetes kialakulása szempontjából

Prediktor változók	Logisztikus regresszió					
	Egységelt stepwise			Többváltozós stepwise		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
Férfiak						
Életkor 5 évenkénti emelkedése	1,23	1,19–1,26	<0,001	1,22	1,18–1,25	<0,001
BMI ≥ 30 kg/m ²	2,46	2,26–2,67	<0,001	1,89	1,72–2,08	<0,001
Haskőrfogat >102 cm	2,13	1,96–2,31	<0,001	1,46	1,32–1,60	<0,001
Húgysav >420 μ mol/l	1,62	1,44–1,81	<0,001	1,28	1,13–1,44	<0,001
HDL <1,04 mmol/l	1,56	1,43–1,71	<0,001	1,32	1,20–1,45	<0,001
Triglicerid $\geq 1,70$ mmol/l	1,47	1,34–1,60	<0,001	1,20	1,09–1,33	<0,001
eGFR <60 ml/min	1,58	1,40–1,80	<0,001	1,26	1,11–1,44	<0,01
Vérnyomás $\geq 140/90$ Hgmm	1,35	1,24–1,46	<0,001	1,15	1,05–1,26	<0,001
Dohányzás	1,08	0,99–1,18	0,053	–	–	–
Alkoholfogyasztás	1,46	1,34–1,58	<0,001	1,27	1,16–1,38	<0,001
Nők						
Életkor 5 évenkénti emelkedése	1,19	1,15–1,23	<0,001	1,17	1,13–1,21	<0,001
BMI ≥ 30 kg/m ²	2,66	2,43–2,91	<0,001	1,99	1,79–2,20	<0,001
Haskőrfogat >88 cm	2,42	2,18–2,68	<0,001	1,49	1,33–1,67	<0,001
Húgysav >360 μ mol/l	2,01	1,81–2,23	<0,001	1,39	1,24–1,55	<0,001
HDL <1,30 mmol/l	1,56	1,43–1,71	<0,001	1,35	1,23–1,48	<0,001
Triglicerid $\geq 1,70$ mmol/l	1,88	1,71–2,07	<0,001	1,42	1,28–1,58	<0,001
eGFR <60 ml/min	1,54	1,40–1,69	<0,001	1,23	1,12–1,36	<0,001
Vérnyomás $\geq 140/90$ Hgmm	1,53	1,40–1,68	<0,001	1,25	1,14–1,38	<0,001
Dohányzás	1,02	0,92–1,12	0,73	–	–	–
Alkoholfogyasztás	1,44	1,26–1,64	<0,001	1,28	1,12–1,47	<0,001

Mindkét nemből kiemelkedő jelentőségű a diabetes a KVB kialakulása szempontjából, hiszen férfiaknál 2,5-szer nagyobb az esély, ha cukorbetegség is fennáll, és nők esetében is 58%-kal növeli a kockázatot.

Megbeszélés

A Global Burden of Hypertension munkacsoportja 2015-ben 154 országra és 8,69 millió lakosra kiterjedő elemzésben vizsgálta a 140 Hgmm feletti szisztolés nyomás (SBP) globális prevalenciáját, valamint az emelkedett SBP halálra gyakorolt hatását 1990 és 2015 között (11). A hypertonia előfordulása (>140 SBP) ezen időszak alatt 17 307/100 000-ről 20 526/100 000 lakosra emelkedett. A 140 Hgmm SBP feletti vérnyomással összefüggő becsült éves halálozás 97,9/100 000-ről 106,3/100 000-re nőtt. Jelen vizsgálatunk szempontjából különösen fontos azon megfigyelésünk, amelyben az SBP és a társbetegségek kapcsolatát elemezték (13). Elemzésünk alapján igazolt, hogy a >140 Hgmm SBP-nek jelentős szerepe van az összhalálozásban és egészségvesztésben (14%, illetve 5,8%). A magas SBP-vel összefüggő halálozás 41%-át a CV betegségek és 44%-át a krónikus vesebetegség adja. A CVB-k 41%-án belül az ISZB, ischaemiás és vérzéses stroke a három döntő tényező. A hypertonia és a 2-es típusú diabetes kapcsolata régóta ismert, hiszen az utóbbi patomechanizmusában eredő micro- és macrovascularis károsodások megnövelik a CV betegségek – elsősorban a coronariabetegség, myocardialis infarctus, valamint a krónikus vesebetegség – kialakulását. Az együttes jelenlétük még nagyobb mértékben segíti elő

az említett társbetegségek kialakulását és az azzal összefüggő egészségvesztést (14, 15).

A MHR 2011., 2013. és 2015. évi adatbázisából három társulást emeltünk ki, amikor a hypertoniához ISZB, 2-es típusú DM és KVB kapcsolódik. Mindhárom társulás előfordulása nagyarányú, így az értékelés statisztikai elemzése megbízható. A társulások egyúttal befolyásolják a célvérnyomás elérésének mértékét is (10). Az eredményes kezeléshez hozzátartozik az egyes betegségeket kiváltó vagy létrejöttében és progressziójában szerepet játszó kockázati tényezők felismerése és befolyásolása. Jelen elemzésünkben a három társbetegség vonatkozásában a hagyományos kockázati tényezők prediktív értékét önállóan vizsgáltuk.

Az ISZB kockázati tényezőire vonatkozó, első megfelelően értékelhető prediktív elemzést 6 világhírű prospektív tanulmány (pl. Framingham Heart study, az ARIC, a Cardiovascular Heart study) alapján mutatták be 2001-ben. Ebben a 140/90 Hgmm feletti vérnyomás, a kóros összkoleszterin, az alacsony HDL-koleszterin az értékek növekvő arányában egyre nagyobb relatív kockázati (RR) értéket adtak férfiaknál és nőknél egyaránt. A diabetes és dohányzás RR-értéke mindkét nemből 1,7 felett volt, nőknél 2,38–3,92 közötti értéket mutatott (16). Az európai IMMI-DIET projektben az összes hagyományos, életviteli és metabolikus tényezőt figyelembe vették, és a miénkkal teljesen egyező módszerrel elemezték az egyes tényezőknek a coronariaeseményekre vonatkozó prediktív értékét (17). Ebben a BMI, haskőrfogat, az alkohol, a dohányzás, a fizikai inaktivitás, az emelkedett SBP, valamint a kóros vércukorérték (diabetes) szerepét tartották erősen szignifikáns prediktív tényezőknél. Az utóbbi két évtizedben gyakorlatilag

5. táblázat. A hypertóniás betegek prediktív tényezői krónikus vesebetegség kialakulása szempontjából

Prediktor változók	Logisztikus regresszió					
	Egyváltozós stepwise			Többváltozós stepwise		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
Férfiak						
Életkor 5 évenkénti emelkedése	1,19	1,15–1,23	<0,001	1,15	1,11–1,19	<0,001
Diabetes	2,98	2,69–3,29	<0,001	2,46	2,21–2,73	<0,001
BMI ≥ 30 kg/m ²	1,55	1,41–1,71	<0,001	1,13	1,01–1,25	0,03
Haskőrfogat > 102 cm	1,43	1,30–1,58	<0,001	–	–	–
Húgysav > 420 μ mol/l	2,07	1,82–2,34	<0,001	1,73	1,51–1,97	<0,001
HDL < 1,04 mmol/l	1,54	1,38–1,71	<0,001	1,29	1,15–1,44	<0,001
Triglicerid $\geq 1,70$ mmol/l	1,66	1,49–1,87	<0,001	1,34	1,19–1,51	<0,001
Vérnyomás $\geq 140/90$ Hgmm	1,66	1,50–1,84	<0,001	1,43	1,28–1,59	<0,001
Dohányzás	1,29	1,17–1,43	<0,001	1,16	1,04–1,28	<0,01
Alkoholfogyasztás	1,41	1,28–1,56	<0,001	–	–	–
Nők						
Életkor 5 évenkénti emelkedése	1,16	1,12–1,19	<0,001	1,15	1,11–1,18	<0,001
Diabetes	1,95	1,71–2,13	<0,001	1,58	1,44–1,74	<0,001
BMI ≥ 30 kg/m ²	1,29	1,19–1,39	<0,001	–	–	–
Haskőrfogat > 88 cm	1,31	1,21–1,43	<0,001	–	–	–
Húgysav > 360 μ mol/l	1,87	1,70–2,06	<0,001	1,46	1,32–1,62	<0,001
HDL < 1,30 mmol/l	1,28	1,18–1,39	<0,001	1,10	1,01–1,20	0,02
Triglicerid $\geq 1,70$ mmol/l	2,11	1,91–2,30	<0,001	1,81	1,66–1,98	<0,001
Vérnyomás $\geq 140/90$ Hgmm	1,40	1,30–1,52	<0,001	1,19	1,10–1,30	<0,001
Dohányzás	1,26	1,15–1,37	<0,001	1,21	1,10–1,32	<0,001
Alkoholfogyasztás	1,40	1,24–1,58	<0,001	1,18	1,04–1,34	0,012

egyetértés alakult ki, hogy az obesitasnak (BMI, haskőrfogat, derék/csőpő arány), a diabetesnek (vércukorszint), dohányzásnak, az emelkedett vérnyomásnak, a dohányzásnak domináns szerepe van az ISZB kialakulásában, de hangsúlyozzák egyes biomarkerek (CRP), a fizikai inaktivitás és a szocioekonomiai státusz szerepét is (17–20).

A 2-es típusú diabetes és a hypertonia együttes előfordulása jelentős arányú és kedvezőtlen cardiovascularis és renalis következményei vannak (21, 22). Az egyik legkorábbi, gyakran idézett San Antonio tanulmányban a vizsgált amerikai populációban 40%-os előfordulást írtak és a tárulás együtt járt obesitással és kóros lipidprofíllal (21). Globálisan diabetesben a betegek 50-70%-a hypertóniás, míg hypertóniában 10-30% a DM megjelenési aránya (22, 23). Hazánkban Szegedi és Kiss (24), illetve Kékes és munkatársai (25) foglalkoztak a két betegség együttes prevalenciájával, és a hypertóniás populációban a 2-es típusú diabetes előfordulását 26-30% körülire tették. Nagy egyetértés van a diabetes kialakulásában szerepet játszó kockázati tényezők vonatkozásában. Kiemeltünk két tanulmányt, a Framingham Offspring Study-t (26) és a FINDRISK alapjául szolgáló vizsgálatot (27), amelyekben egy- és többváltozós regressziós modell alapján mérték a DM kialakulási esélyét (6. táblázat).

Látjuk, hogy az Európában elterjedt FINDRISK modellben az alacsony HDL-t és a kóros trigliceridszintet nem vették figyelembe, azonban más vizsgálatoknál mindkettő erősen szignifikáns tényezőnek számít (21, 28–30). Saját vizsgálatunkban az alacsony HDL-koleszterin és a magas triglicerid egyaránt szignifikánsan nagyobb esélyhányadost mutat mindkét nemből (nőknél az OR-értékek még nagyobbak voltak).

6. táblázat. A 2-es típusú DM prediktív tényezőinek értéke két regressziós modell alapján

Tényezők	Framingham Offspring study		Diabetes risk score	
	OR	P-érték	OR	P-érték
Kor ≥ 65 év	0,91	ns	2,44	<0,001
Férfi nem	1,05	ns		
BMI ≥ 30 kg/m ²	2,5	<0,001	2,55	<0,001
Haskőrfogat > 102 cm (ffi)/>88 cm (nő)	1,98	<0,001	4,16	<0,001
SBP > 135 Hgmm vagy kezelés	1,73	<0,001	2,04	<0,001
HDL-koleszterin < 1,03 mmol/l (ffi)/1,29 mmol/l (nő)	2,62	<0,001		
Triglicerid > 1,7 mmol	1,78	<,002		
Fizikai inaktivitás			1,31	ns
Családi DM vagy kóros glükóz			9,61	<0,001

Krónikus vesebetegség

A KVB a progresszív nephronvesztés következményeképpen vezet hypertóniához. Előfordulása 2-12% között mozog Európában és az USA-ban. Amilyen mértékben romlik a vesefunkció, annak függvényében egyre gyakoribb a hy-

per-tonia megjelenése, és a KVB 4-5. stádiumában ez már a 80%-ot is meghaladja (31–33). Hypertoniás betegek-nél 25-30%-ot is elérhet megjelenése. A KVB egyúttal önmagában is a CV betegségek kockázati tényezője, amely különösen <45 ml/min eGFR-nél érvényesül (33). A fiatal- és középfel-nőtt korban a KVB prediktív tényezőit illetően eléggé egye-ző vélemény formálódott az irodalomban. Az emelkedett vércukorszint, jelen lévő cukorbetegség vagy hipertonia, kóros húgysavszint domináns tényező a többváltozós reg-ressziós számításokat végző tanulmányokban (34, 35). Az SBP fokozatos növekedése, illetve a hypertoniastádium emelkedésével együtt az esélyhányados értéke szignifikán-san emelkedik (36, 37). Az USA-ban a 2010. évi szűrés alap-ján felmérésnél nem diagnosztizált hypertoniásoknál, nor-motoniásoknál 7,3%, praehypertoniában 22,0%, míg diag-nosztizált hipertonia esetén 27,5%-os KVB-előfordulást találtak (33). Magyarázatot igényel a hyperurikaemia mint kockázati tényező. Sokáig vitatott kérdés volt, hogy a kóros húgysavszint mint marker jelzi a kialakult oxidatív stresszt és endotheldiszfunkciót, vagy oki szerepet játszik a hypertonia és a KVB kialakulásában is (39). Az utóbbi évtizedek kísérletes, klinikai és epidemiológiai tanulmányai egyaránt igazolják, hogy a hyperurikaemia patológiai elváltozásokat eredményez a vesében (afferens arteriolopathia és intersti-tialis sérülés) és független kockázati tényező (39–42).

A hipertonia társbetegségeinek kialakulásában, a fen-tieken túl, még természetesen egyéb jelentős genetikai, ekonómiai, geográfiai tényezőknek, valamint a korrallal együtt járó atherosclerosisnak is jelentős szerepe van (6).

Következtetések

- A hypertoniás betegek körében igen nagy százalékban fordul elő társbetegséggént ISZB, DM és KVB.
- A diabetes mellitus jelenléte jelentősen növeli hyperto-niás betegekben az ISZB, illetve KVB kialakulásának kockázatát.
- Az ISZB kialakulásának esélye legnagyobb azon hypertoniás egyének-nél, akik cukorbeteg, elhízot-tak, dohányoznak és vérnyomásuk nincs megfelelően beállítva.
- A hypertoniás betegek-nél a legnagyobb esélye annak van 2-es típusú diabetes kialakulására, akik elhízottak (zsigeri obesitas), alacsony a HDL-koleszterin- és magas a trigliceridszintjük. Nőknél a kóros húgysavszint is jelentős prediktív tényezőnek tekinthető.
- Krónikus vesebetegség kialakulására hypertoniában akkor van jelentős mértékű esély, ha kóros a húgysav-szint és nem megfelelő a magas vérnyomás kezelése. Nőknél a kóros trigliceridszint is nagyobb esélyt jelez.

IRODALOM

1. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation* 2016;134:441-50. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912>
2. Global Health Observatory (GHO) data: NCD mortality and morbidity. www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/en/. [Accessed 20 September 2018]
3. Shrestha PL, Shrestha PA, Vīvo RP. Epidemiology of comorbidities in patients with hypertension. *Current Opinion in Cardiology* 2016;31:376-80. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000298C>
4. Parekh AK, Barton MB. The challenge of multiple comorbidity for the us health care system. *JAMA* 2010;303:1303-4. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.381>
5. Wang ND, Lopez VA, L'Italien G, et al. Inadequate Control of Hypertension in US Adults With Cardiovascular Disease Comorbidities in 2003-2004. *Arch Intern Med* 2007;167(22):2431-6. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.22.2431>
6. Wang J, Ma JJ, Jiaqi Liu, et al. Prevalence and risk factors of comorbidities among hypertensive patients in China. *Int J Med Sci* 2017;14(3):201-12. <https://doi.org/10.7150/ijms.16974>
7. Grundy SM, Benjamin EJ, Burke GL, et al. Diabetes and Cardiovascular Disease A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 1999;100:1134-46.
8. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension. 11. Effects of total cardiovascular risk and achieved blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. *Journal of Hypertension* 2017;35(11):2138-49. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001548>
9. Kiss I, Kékes E. Magyar Hypertonia Regiszter. *Orv Hetil* 2014;155(19):764-8. <https://doi.org/10.1556/OH.2014.29924>
10. Kiss I, Paksy A, Kékes E, Kerkovits L. A hypertoniás betegek kardiovaszkuláris kockázat függő hatékony terápiaja a Magyar Hypertonia Regiszter adatai alapján. *Hypertonia & Nephrologia* 2017;27:(Suppl.1):S11-8.
11. Kékes E, Pál L, Schanberg Zs, Kiss I. A tudatos törődés napja. Hypertonia és társbetegségek. Éljen 140/90 alatt! (szerk.: Kiss I és Kékes E). Budapest: Literatura Medica Kiadó; 2015. p. 274-8.
12. 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. *Hypertens* 2018;36:1953-2041. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001940>
13. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mmHg, 1990-2015. *JAMA* 2017;317(2):165-82. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19043>
14. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, Hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms Canadian. *Journal of Cardiology* 2018;34:575-84. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.12.005>
15. Muntner P, Judd SE, Gao L, et al. Cardiovascular risk factors in CKD associate with both ESRD and mortality. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:1159-65. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012070642>
16. D'Agostino RB, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham Coronary Heart Disease Prediction Scores. *JAMA* 2001;286:180-7. <https://doi.org/10.1001/jama.286.2.180>
17. Dhaliwal SS, Welborn TA. Central obesity and multivariable cardiovascular risk as assessed by the Framingham prediction scores. *Am J Cardiol* 2009;103(10):1403-7. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.12.048>
18. Ghandehari H, Le V, Kamal-Bahl S, et al. Abdominal obesity and the spectrum of global cardiometabolic risks in US adults. *International Journal of Obesity* 2009;33:239-48. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.252>
19. Gray L, Hart CL, Smith GD, Batty GD. What is the predictive value of established risk factors for total and cardiovascular disease mortality when measured before middle-age? Pooled analyses of two prospective cohort studies from Scotland. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17(1):106-12. <https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e3283348ed9>
20. Psaltopoulou T, Hatzis G, Papageorgiou N, et al. Socioeconomic status and risk factors for cardiovascular disease: Impact of dietary mediators. *Hellenic Society of Cardiology* 2017;58:32e42. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2017.01.022>
21. Morales PA, Mitchell BD, Valdez RA, et al. Incidence of NIDDM and impaired glucose tolerance in hypertensive subjects. The San Antonio Heart Study. *Diabetes* 1993;42:154-61.

22. *Grossman E, Messerli FH.* Hypertension and diabetes. *Adv Cardiol* 2008;45:82-106. <https://doi.org/10.1159/000115189>
23. *Mancia G.* The association of hypertension and diabetes: prevalence, cardiovascular risk and protection by blood pressure reduction. *Acta Diabetologica* 2005;42(Suppl./A):17-25. <https://doi.org/10.1007/s00592-005-0177-z>
24. *Szegedi J, Kiss I.* Hypertonia és diabetes mellitus. *Hypertonia & Nephrologia* 2013;17(2):53-8.
25. *Kékes E, Pál L, Schanberg Zs, Kiss I.* A 2-es típusú diabetes mellitus megjelenési gyakorisága a magyar hypertoniás populációban. *Hypertonia és Nephrologia* 2016;20(3):115-9.
26. *Wilson PW, Meigs JB, Sullivan L, Fox CS, Nathan DM, D'Agostino RB Sr.* Prediction of incident diabetes mellitus in middle-aged adults: the Framingham Offspring Study. *Arch Intern Med* 2007;167:1068-74. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.10.1068>
27. *Lindström J, Tuomilehto J.* The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care* 2003;26:725-31. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.3.725>
28. *Salomaa VV, Tuomilehto J, Jauhiainen M, et al.* Hypertriglyceridemia in different degrees of glucose intolerance in a Finnish population-based study. *Diabetes Care* 1992;15(5):657-65. <https://doi.org/10.2337/diacare.15.5.657>
29. *Kahn HS, Cheng YJ, Thompson TJ, Imperatore G, Gregg EW.* Two risk-scoring systems for predicting incident diabetes mellitus in U.S. adults age 45 to 64 years. *Ann Intern Med* 2009;150:741-51. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-11-200906020-00002>
30. *Griffin S, Little P, Hales C, Kinmonth A, Wareham N.* Diabetes risk score: towards earlier detection of type 2 diabetes in general practice. *Diabetes Metab Res Rev* 2000;16:164-71. [https://doi.org/10.1002/1520-7560\(200005/06\)16:3<164::AID-DMRR103>3.3.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/1520-7560(200005/06)16:3<164::AID-DMRR103>3.3.CO;2-I)
31. *Zoccali C, Kramer A, Jager KJ.* Epidemiology of CKD in Europe: an uncertain scenario. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1731-3. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq250>
32. *Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al.* Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007;298:2038-47. <https://doi.org/10.1001/jama.298.17.2038>
33. *Crews DC, Plantinga LC, Miller ER, et al.* Prevalence of chronic kidney disease in persons with undiagnosed or prehypertension in the United States. *Hypertension* 2010;55:1102-9. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSION.AHA.110.150722>
34. *Ohno M, Deguchi F, Izumi K, et al.* Correlation between Renal Function and Common Risk Factors for Chronic Kidney Disease in a Healthy Middle-Aged Population: A Prospective Observational 2-Year Study. *PLoS ONE* 2014;9(11):e113263. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113263>
35. *Alkerwi A, Sawagoot N, El Bahi I, et al.* Prevalence and related risk factors of chronic kidney disease among adults in Luxembourg: evidence from the observation of cardiovascular risk factors (ORISCAV-LUX) study *BMC Nephrology* 2017;18:358-68. <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0772-6>
36. *Haroun MK, Jaar BG, Hoffman SC, et al.* Risk Factors for Chronic Kidney Disease: A Prospective Study of 23,534 Men and Women in Washington County, Maryland. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2934-41. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000095249.99803.85>
37. *De Almeida EAF, Carlota Lavinas C, Teixeira C, et al.* Evaluation of an Instrument for Screening Patients at Risk for Chronic Kidney Disease: Testing SCORED (Screening for Occult Renal Disease) in a Portuguese Population. *Kidney Blood Press Res* 2012;35:568-72. <https://doi.org/10.1159/000339708>
38. *Pirkle JL, Freedman BI.* Hypertension and chronic kidney disease: controversies in pathogenesis and treatment. *Minerva Urol Nefrol* 2013;65(1):37-50.
39. *Mazzali M, Kanellis J, Han L, et al.* Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002;282(6):F991-F997. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00283.2001>
40. *Nagahama K, Iseki K, Inoue T, et al.* Hyperuricemia and cardiovascular risk factor clustering in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Hypertens Res* 2004;27(4):227-33. <https://doi.org/10.1291/hypres.27.227>
41. *Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS.* Uric acid and incident kidney disease in the community. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(6):1204-11. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007101075>
42. *Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G, Knechtelsdorfer M, Oberbauer R, Klausner-Braun R.* Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(12):2407-13. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008010080>

PÁLYÁZATI FELHÍVÁS

A European Society of Hypertension (ESH) és a Magyar Hypertonia Társaság (MHT) pályázatot hirdet a 2020. szeptember 12–18. között Szerbiában megrendezésre kerülő ESH Summer Schoolra.

A Summer School helyszíne és ideje: 2020. szeptember 12–18. Sremski Karlovci, Szerbia

A rendezvény honlapja: <https://www.eshonline.org/meetingevents/summer-school>

Pályázhat az a kolléga, aki legalább egy éve tagja az MHT-nak, és még nem vett részt ESH Summer Schoolon. 40 év alatti életkor előnyt jelent.

Beküldendő pályázati anyag: Egy hónapnál nem régebbi angol nyelvű önéletrajz és publikációs lista. A résztvevőket bátorítják saját tudományos munkásságukkal kapcsolatos absztrakt beadására is akár szóbeli prezentáció, akár poszter formájában, ennek angol nyelvű összefoglalóját szintén kérjük a pályázathoz mellékelni.

A pályázat beadásának határideje: 2020. február 15. 23:59.

Sikeres pályázat esetén a részvételi díjat, a szállást és teljes ellátást, a helyi kurzushoz kötődő utazási költségeket az ESH támogatja (~1500 euró). A kiutazás költségeit a Magyar Hypertonia Társaság a nyertes pályázónak teljes egészében megtéríti.

A pályázat elbírálása: A pályázatokat az MHT Ifjúsági Bizottsága bírálja el és javaslatot tesz az MHT vezetőségének a nyertes(ek) személyét illetően, akik szavazással döntenek a személy(ek)ről. Maximum két fő lehet nyertes. Ezt követően az országonként beküldött pályázatokat az ESH felülvizsgálja és végső döntést hoz a jelöltekéről. A pályázatokat az MHT Ifjúsági Bizottságához, dr. Cseprekál Orsolyának címezve az alábbi e-mail-címre kérjük küldeni: cseprekal.orsolya@med.semmelweis-univ.hu

A pályázat elbírálásának ideje (MHT): 2020. március 15.

A pályázat elbírálásának ideje (ESH): 2020. május.

dr. Cseprekál Orsolya
az Ifjúsági Bizottság elnöke

dr. Nemcsik János
az MHT főtítkára

EGÉSZSÉGES ÉLET

Az elektronikus cigaretta és a dohányzást utánzó elektronikus eszközök használatával járó kockázatok

A dohányfüst több mint 7000 kémiai anyag halálos keveréke. Közülük több száz mérgező, mintegy 70 rákkeltő hatású (1).

Az elektronikus cigaretta fejlesztési háttere

Napjainkra a fejlett országok egy részében, így Magyarországon is, jelentős eredményeket értek el a dohányzás visszaszorítása terén. A sikerekben nagy szerepe van a WHO Dohányzás-ellenőrzési Keretegyezménynek, amit már 180 ország ratifikált. A keretegyezmény célja, hogy a dohányzást minimális szintre szorítsa vissza, gátat vessen a dohányzás járványszerű terjedésének, mérsékelje az egészségre káros hatásokat, és elfogadható mértékre csökkentse a társadalomra rótt, dohányzással összefüggő költségeket (2).

Az egyre több országban bevezetett szigorú szabályozások, a dohányzás zárt légtérben történő teljes tiltása arra készítette a távol-keleti fejlesztőket, hogy a nikotin élvezetére egy új formát, a dohány elégetése nélküli, füstöt nem kibocsátó, így az „egyént és a környezetét is kímélő” elektronikus cigarettát (a továbbiakban e-cigi) hozzanak létre, amelyről a gyártók azt terjesztették, hogy a dohányzástól leszokásnak az egyik eszköze lehet. Erre utalt számos szakember véleménye és néhány rövid ideig tartó klinikai vizsgálat eredménye is (3). *Valójában nem másról, mint egy olyan módszerről van szó, amely révén fenntartható az addikció és megkerülhetők a füsttel járó dohányzást tiltó rendelkezések. Az e-cigi elterjedését az is elősegítette, hogy a multinacionális dohánygyárak a piac megtartása érdekében hozzájárulnak az alternatív dohányzási formáknak és az azokat lehetővé tevő eszközöknek a fejlesztéséhez. Az elmúlt években rohamosan terjedt el az elektronikus cigaretta és egyéb elektronikus termékek, mint az e-szivar, e-pipa, e-vízipipa, valamint egyszer használatos, dohányzást imitáló termékeknek a használata (4).*

A dohányzás és alternatív formái

A dohányzás és alternatív formáinak a definícióját a keretegyezmény iránymutatásait is figyelembe vevő, a *nemdohányzók védelmét és a dohánytermékek forgalmazását szabályozó törvény* alapján ismertetjük az alábbiakban.

Dohánytermék: Fogyasztható termék, amely akár csak részben is – géntechnológiával módosított vagy módosítatlan formában – dohányt tartalmaz.

Dohányzás: A dohánytermék, illetve dohányzási célú gyógynövénytermék elégetése, valamint hevítése.



1. ábra. Az e-cigaretta és szerkezete

Dohányzási célú gyógynövénytermék: Növény-, gyógynövény- vagy gyümölcsalapú termék, amely nem tartalmaz dohányt és égési folyamat során fogyasztható.

Elektronikus cigaretta: Olyan egyszer használatos vagy utántöltő flakonnal és tartállyal vagy egyszer használatos patronokkal utántölthető elektronikus termék, amely szopókán keresztül nikotintartalmú pára fogyasztását teszi lehetővé, vagy annak bármely alkatrésze, beleértve a patronokat, a tartályokat és a patron vagy tartály nélküli készüléket is (1. ábra).

Utántöltő flakon: Az elektronikus cigaretta utántöltésére szolgáló, nikotintartalmú folyadékot tartalmazó tartály.

Dohányzást imitáló elektronikus eszköz: Olyan egyszer használatos elektronikus termék, amely szopókán keresztül nikotinmentes pára fogyasztását teszi lehetővé.

Füst nélküli dohánytermék: Olyan dohánytermék, amelynek a felhasználása nem jár égési folyamattal, beleértve a rágódohányt, a tüsszentésre szolgáló dohányterméket és a szájon át fogyasztott dohányterméket.

Új dohánytermék-kategóriák: Olyan dohánytermék,

- amely nem tartozik a következő kategóriák egyikébe sem: cigaretta, cigarettadohány, pipadohány, vízipipa-dohány, szivar, szivarka, rágódohány, tüsszentésre szolgáló dohánytermék vagy szájon át fogyasztott dohánytermék; és
- amelyet 2014. május 19-e után hoznak forgalomba.

Új dohánytermék-kategóriák kiegészítő terméke: Olyan áru, amely az új dohánytermék-kategóriák fogyasztását közvetlen módon elősegíti, így különösen a fogyasztáshoz szüksé-



2. ábra. E-cigaretta okozta tüdőkárosodás komputertomográfias felvételei (12)

ges kiegészítő eszköz, továbbá az új dohánytermék-kategóriák használatához, tárolásához, karbantartásához, működtetéséhez kapcsolódó termékek (tartozék, alkatrész).

Módosított hatású termék: Olyan, az új dohánytermék-kategóriákba tartozó, fogyasztható nikotintartalmú termék, amelyet ilyen termékként nyilvántartásba vettek, továbbá a 2014. május 19-e után az Európai Unió területén jogszzerűen forgalomba hozott elektronikus cigaretta.

A törvény részletesen kitér az e-cigi engedélyeztetésének, forgalomba hozatalának, használatának a szabályaira. A jogszabály egyértelműen tiltja az e-cigi reklámozásának minden formáját. E-cigaretta csak a nemzeti dohányboltokban lehet árusítani (5).

Az e-cigaretta és a dohányzást utánzó elektronikus eszközök újonnan felfedezett veszélyei

A dohányzás mértéke a fejlett egészségüggyel rendelkező országokban fokozatosan csökken, de még mindig nagyon sokan dohányoznak Európában, az Amerikai Egyesült Államokban, Kanadában is.

A dohányzást részben felváltani szándékozó és egyre terjedő e-cigiről és a dohányzás alternatív formáiról részletes adatokat a „Tudta ön?” rovatunkban olvashatnak.

Az utóbbi években vált ismertté az e-cigaretta és a dohányzást utánzó elektronikus készülékek alkalmazásával járó két aggasztó klinikai tünetegyüttes, amelyekről tájékoztatni szeretnénk olvasóinkat.

Az Amerikai Egyesült Államokban 2019 tavaszán kezdtek beszámolni arról, hogy hirtelen megszorodott azoknak a súlyos tüdőkárosodás miatt kórházba került pácienseknek a száma, akiknél a pulmonális eltérés e-cigaretta alkalmazására vagy más elektronikus készülékkel előállított aeroszol belégzésére volt visszavezethető. A kórképet e-cigaretta vagy más készülék használata okozta tüdőkárosodásnak (e-cigarette, or vaping, product use associated lung injury – EVALI) nevezték el. Azóta több összefoglaló közlemény jelent meg az EVALI epidemiológiájáról, lehetséges okairól, patomechanizmusáról, klinikumáról, kezeléséről (6–8). Az e-cigi és a hasonló készülékek alkalmazásakor fellépő tüdőkárosodás ellátásá-

ra egy irányelvet is kiadtak (9). Az Egyesült Államok Közegészségügyi Intézetének (USA Centers for Disease Control and Prevention – CDC) 2019. november 5-ig 2051 EVALI-esetet jelentettek az USA 49 államából, Columbia kerületből és az USA egy szárazföldön kívüli területéről. Eddig az időpontig 39, EVALI okozta halálesetről számoltak be 24 államból és Columbiából. Az adatokat hetente frissítik. A 2019. november 8-án közölt adatok szerint az USA 10 államából 29 betegből származó bronchoalveolaris mosófolyadékot küldtek be a CDC laboratóriumába elemzésre. A minták 100%-ában E-vitamin-acetátot, 82%-ában tetrahidrokannabinolt (THC), 62%-ában nikotint mutattak ki. Más, az e-cigiben található, a THC-hez gyakran hozzáadott kémiai anyagokra (növényi olajok, ásványi olajszerű petróleum-desztillátumok, középláncú trigliceridek, terpének) is vizsgálták a bronchoalveolaris folyadékot, de közülük egyiket sem lehetett kimutatni (10). A klinikai tünetekről, kezelésről, rövid távú kimenetelről megjelent legfrissebb közlemény szerint a 13 kórházban jelentkező 60 betegből 33 személyt (55%) az intenzív terápiás osztályra (ITO) kellett felvenni. 53 betegnek (88%) voltak általános tünetei (gyengeség, rossz közérzet stb.), 59-nek (98%) légzőszervi panaszai és tünetei (tachypnoe, hypoxaemia, légzési elégtelenség), 54-nek (90%) gastrointestinalis panaszai, tünetei. 54 páciens (90%) kapott antibiotikumot, 57 (95%) szteroidot. A 60 betegből 6-ot (10%) két héten belül ismét fel kellett venni az ITO-ra, közülük 3 ismét e-cigaretta vagy dohányzást imitáló e-eszközt használt. 26 páciens kéthetes követésének az adatai szerint, bár minden esetben javult a klinikai és a radiológiai kép, az esetek jelentős részében sem a mellkas-röntgenvizsgálat, sem a légzésfunkció alapján nem volt teljes a restitutio. Két beteg halt meg, de az EVALI-t csak járulékos tényezőnek, de nem a halál fő okának tartották (11).

A tüdő gyakran észlelt kétoldali diffúz infiltrációját mutatja a 2. ábra (12).

Az e-cigi másik veszélyes hatása, hogy az e-cigiben lévő lítiumtelep a túlhevülés miatt felrobbanhat, a hőhatás miatt súlyos égést, a telepben lévő alkálifémek miatt kémiai korrózív sérülést, a robbanás miatt mechanikus ártalmat okozva. 2019-ben 285 eset/évre becsülik a komplex sérülés előfordulását, amit elsősorban a 45 év alatti férfiaknál észlelnek (13). A kiterjedt sérülések elsősorban a végtagokon, de az arcon is megjelennek, és az érintett lágy szövetek kiterjedt károsodá-

sához, a fogak elvesztéséhez vezethetnek, maradandó károsodásokat okoznak (3. ábra) (14).

Az eddigi adatokat figyelembe véve állíthatjuk, a fő probléma az e-cigarettával és a dohányzást imitáló eszközökkel, az ezen termékek a nikotinon kívül propilén-glikolt, növényi glicerint és olyan különböző kellemes illatú aromákat (csokoládé, vanília, gyümölcsíz) tartalmaznak, amelyek hozzájárultak ahhoz, hogy a használatuk világszerte nagymértékben elterjedt a jelenlegi és korábbi dohányzók, valamint a nem dohányzó fiatalok körében. Ehhez társul, hogy egyes rövid tartamú klinikai vizsgálatok alátámasztani látszottak: ezek a termékek hasznosak vagy éppen a legalkalmasabbak a dohányzásról leszoktatásra (3). Emiatt egyre növekszik azoknak a személyeknek a száma, akik a dohányzás mellett e-cigit is használnak (úgynevezett „dual user”-ek). A korábban említett összefoglaló közlemények (6–8) és irányelv (9) alapján ma már világosan meg tudjuk fogalmazni a káros hatásokat. Egyértelműen kimutatható káros hatásuk van az emberek, állatok egészségére, az in vitro vizsgálatok alapján az egyes szervek és sejtek épségére. Nem igazolható, hogy az e-cigi kevésbé ártalmas, mint az éghető dohánytermékek. Bár hosszú távú vizsgálati eredmények még nem állnak rendelkezésre, az e-cigi és a dohányzást utánozó elektronikus eszközök tartós használata feltehetően krónikusan károsítja az egész légzőrendszert, még ha eltérő mechanizmussal is, mint azt a klasszikus dohánytermékek esetében igazolták. Azt is kimutatták, hogy a nikotin, illetve a dohány-specifikus toxikus anyagok (nitrózamin, kadmium, naftalin, pirén, policiklikus aromás hidrokarbonát) a legnagyobb koncentrációban a „dual user”-eknél mutatható ki (15). Súlyosbítja a helyzetet, hogy az e-cigi és a dohányzást utánozó elektronikus eszközök forgalmazása óriási hasznot termel a gyártó cégeknek, amelyekkel nem kell elvégezni a gyógyszerekre, az orvosi beavatkozásokra vagy orvostechikai eszközökre kötelező, alkalmazás előtti vizsgálatokat. Nincs szilárd bizonyíték arra, hogy az e-cigarettát kevésbé ártalmas, mint a hagyományos dohánytermékek, és arra sem, hogy ezek



3. ábra. E-cigarettá lítiumtelepének felrobbanása okozta végtag- és arcsérülések (14)

használata támogatja a dohányzásról történő leszoktatást. Számos országban a nem megfelelően szigorú törvényi szabályozások lehetővé teszik, hogy az e-cigarettát gyártók ronthassák a dohányzásellenes álláspontok és üzenetek hitelességét (16).

A magyarországi törvényi szabályozás az e-cigarettá és a dohányzást imitáló elektronikus eszközök esetében egyértelműen szigorú.

Az Emberi Erőforrások Minisztériuma egészségügyi szakmai irányelve a dohányzásról való leszokás támogatásáról egyértelműen meghatározza a leszoktatás színtereit, stratégiáját, módszereit, az egyes szakemberek szerepét, a nem gyógyszeres és farmakoterápiás módszereket (nikotinos rágógumi, tapasz, spray, bupropion, vareniklin). Az e-cigarettát és a dohányzást imitáló elektronikus eszközöket egyértelműen alkalmatlannak tartja erre a célra (17).

Kékes Ede
felelős szerkesztő

Vályi Péter
vezető szerkesztő

IRODALOM

1. https://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/2010/consumer_booklet/chemicals_smoke/. Megtekintve: 2019.11.10.
2. WHO Framework Convention on Tobacco Control. World Health Organization 2003, updated reprint 2004, 2005. Letöltve: 2019.11.10.
3. Bullen C, Howe C, Laugesen M, McRobbie H, Parag V, Williman J, Walker N. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382(9905):1629-37. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61842-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61842-5).
4. Az elektronikus cigaretták és a dohányzást imitáló elektronikus eszközök használatával járó kockázatok. Készítette: NEFI Dohányzás Fókuszpont és Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet. 2015. november 2.
5. 1999. évi XLII. törvény a nemdohányzók védelméről és a dohánytermékek fogyasztásának, forgalmazásának egyes szabályairól. http://njt.hu/cgi_bin/njt_doc.cgi?docid=40547.354502. Megtekintve: 2019.11.10.
6. Gotts JE, Jord SE, McConnell R, Tarran R. What are the respiratory effects of e-cigarettes? *BMJ* 2019;366:15275.
7. Layden JE, Ghinai I, Pray I, Kimball A, Laver M, Tenforde M, et al. Pulmonary illness related to e-cigarette use in Illinois and Wisconsin – preliminary report. *N Engl J Med* Előzetes elektronikus közlés: 2019.09.06. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911614>
8. Christian DC. Vaping-induced lung injury. *N Engl J Med*. Előzetes elektronikus közlés: 2019.09.06. <https://doi.org/10.1056/NEJMe1912032>
9. Siegel DA, Jarlaozi TC, Koumans EH, et al. Update: Interim Guidance for Health Care Providers Evaluating and Caring for Patients with Suspected E-cigarette, or Vaping, Product Use Associated Lung Injury – United States, October 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019;68: 919–927. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6841e3>
10. https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/severe-lung-disease.html#what-is-new. Megtekintve: 2019.11.10.
11. Blagov DP, Harris D, Dunn AC, Guidry DW, Grissom CK, Lansp MJ. Clinical presentation, treatment, and short-term outcomes of lung injury associated with e-cigarettes or vaping: a prospective observational cohort study. *Lancet*. Előzetes elektronikus közlés: 2019.11.08. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32679-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32679-0).
12. Davidson K, Brancato A, Heetderks P, et al. Outbreak of electronic-cigarette – associated acute lipoid pneumonia – North Carolina, July–August 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019;68:784-6. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6836e1external icon>
13. Dohmalek HM, Harley EH. Analysis of electronic cigarette-related injury presenting to U.S. Emergency Departments, 2008–2017. *J Emerg Med* 2019;57(3):399-404. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2019.05.037>
14. Brownson EG, Thompson CM, Goldsberry S, Chong HJ, Friedrich JB, Pham TN, et al. Explosion injuries from E-cigarettes. *N Engl J Med* 2016; 375(14):1400-402. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1608478>
15. Goniewicz ML, Smith DM, Edwards KC, Blount BC, Caldwell KL, Jun Feng, et al. Comparison of nicotine and toxicant exposure in users of electronic cigarettes and combustible cigarettes. *JAMA Network Open* 2018;1(8):e185937. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.5937>
16. E-cigarettes: time to realign our approach? Editorial. *Lancet* 2019;394(10206):1297. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32277-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32277-9)
17. Az Emberi Erőforrások Minisztériuma egészségügyi szakmai irányelve a dohányzásról való leszokás támogatásáról. https://www.hbc.hu/uploads/jogszabaly/2837/fajlok/EMMI_szakmai_iranyelve_dohanyzasrol. Letöltve: 2019.11.10.

GYÓGYSZEREK, ÚJ INFORMÁCIÓK

A szerotoninerg szerek a testtömegcsökkentésben. A lorkaserin hatásosságának és cardiovascularis biztonságosságának áttekintése

SIMONYI Gábor

ÖSSZEFOGLALÁS Az elhízás komplex kezelésének egyik eleme a gyógyszeres terápia. Az Egyesült Államokban számos testtömegcsökkentő készítmény érhető el, amelyek egyike az 5-HT_{2c}-agonista lorkaserin. A korábbi nem szelektív szerotoninerg szerekkel (fenfluramin, dexfenfluramin) kapcsolatos kudarcok után nagy várakozás és még több kérdés övezte a lorkaserin forgalomba kerülését, amely számos fázis III vizsgálatban bizonyította hatékonyságát és biztonságosságát. Tekintettel arra, hogy a lorkaserin az 5-HT_{2c}-receptorok szelektív agonistája, ezért mentes a korábbi nem szelektív készítmények valvulopathiát, illetve pulmonalis hipertóniát okozó hatásaitól. A nemrégiben publikált CAMELLIA-TIMI 61 vizsgálat eredményei igazolták a lorkaserin cardiovascularis biztonságosságát.

Kulcsszavak: elhízás, gyógyszeres terápia, lorkaserin, cardiovascularis biztonságosság

Serotonergic drugs for weight loss. A review of efficacy and cardiovascular safety of lorcaserin

Simonyi G.

SUMMARY Complex therapy of obesity consist the medical treatment. Several weight lowering drugs are available in the United States, one of which is 5-HT_{2c} agonist lorcaserin. After failures with former non-selective serotonergic agents (fenfluramine, dexfenfluramine), there was great anticipation and more questions about the release of lorcaserin, which proved its effectiveness and safety in several phase 3 studies. Lorcaserin is a selective agonist of 5-HT_{2c} receptors, therefore free form adverse effects of former non-selective serotonergic drugs on valvulopathy or pulmonary hypertension. The results of the recently published CAMELLIA-TIMI 61 study confirmed the cardiovascular safety of lorcaserin.

Keywords: obesity, drug therapy, lorcaserin, cardiovascular safety

Szent Imre Egyetemi Oktatókórház,
Anyagcsere Központ, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Simonyi Gábor,
Szent Imre Egyetemi Oktatókórház,
Anyagcsere Központ, Budapest
1115 Budapest, Tétényi út 12–16.
E-mail: bmbel3@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.23.027>

Hypertonia és Nephrologia
2019;23(6):280-2.

Az étvágy szabályozásában a hypothalamus játssza a főszerepet, ahol számos neurotransmitter és hormon szabályozza a táplálékfelvétel összetett folyamatát. Ezek egyike a szerotonin (5-hidroxi-triptamin – 5HT), amely neurotransmitterként ingerli a szerotoninerg receptorokat. A szerotonint először 1948-ban izolálták marhaszérumból, és vasoconstrictor hatásúnak találták. Csak később jöttek rá, hogy a szerotonin nemcsak a perifériás szövetekben, hanem a központi idegrendszerben is megtalálható. A szerotoninerg receptoroknak jelenleg 14 altípusát ismerjük. A számos szerotoninreceptor

közül az 5-HT₂-receptor-családba (5-HT_{2a}, 5-HT_{2b} és 5-HT_{2c}) tartozók közül az étvágy szabályozásában az 5-HT_{2c} játszik kiemelkedő szerepet. Az 5-HT_{2c}-receptorok szinte kizárólag a központi idegrendszerben (CNS) találhatóak, itt is főleg a plexus chorioideusban és a limbicus rendszerben.

Az 5-HT_{2c}-receptorok az étvágy szabályozásán keresztül fontos szerepet játszanak a kalória-egyensúly fenntartásában. Az étvágycsökkentő hatás dominálón az 5-HT_{2c}-receptorokon keresztül megy végbe. Az 5-HT_{2b}-receptorok főleg a szív véredényeiben, a szív különböző

sejtjeiben (például cardialis fibroblastokban) és a szívbillentyűkben található.

Az 5-HT_{2b}-receptorok stimulációja carcinoid szindrómát, cardiomyopathiát, illetve a szívbillentyű-endocardium fibrosist okozhatja. Az 5-HT_{2a}-receptorok részben a központi idegrendszerben (cortex, hippocampus), részben a szív ereiben, illetve a szívbillentyűkben találhatók (1, 2).

A fenfluramin és a dexfenfluramin kudarca

Az 5-HT₂-receptorok nem specifikus agonistái, a fenfluramin és a dexfenfluramin a szerotoninerg rendszerre ható gyógyszercsoportba tartoznak, amelyek az idegvégződéseknél fokozzák a szerotoninkiráramlást, illetve gátolják a szerotoninreuptake-et, végeredményben a posztzinaptikus végződéseken emelkedik a szerotoninszint.

A fenfluramin fokozza a jóllakottság érzését, csökkenti az éhséget, így a szénhidrátok, illetve a nagy mennyiségű étel fogyasztását. A fenfluramin először 1973-ban Pondimin néven került forgalomba (dexfenfluramin és levofenfluramin keveréke), majd ezt követően jelent meg a tiszta dexfenfluramin az Egyesült Államokban 1996-ban Redux, míg hazánkban az 1990-es évek közepén Isolipan néven.

A fenfluramin a fenterminnel kombinálva (fen-phen) hatásosan csökkentette a testtömeget, kedvező hatása tartós szedése esetén akár 3,5 évig fennállt, azonban a terápia abbahagyásakor a súlygörbe felfelé mozdu. A dexfenfluramint és a fentermint is gyakran kombinálták (dexfenphen). A bajok is ekkor jelentkeztek, mivel e kombinációknál valvulopathiás szövödményeket tapasztaltak, és az 1990-es években nagy népszerűségnek örvendő fenfluramint és dexfenfluramint 1997-ben visszavonták a piacról. A fenfluramin és a dexfenfluramin nem szelektív szerotoninagonisták voltak, és az étvágy szabályozásáért főszerepet játszó 5-HT_{2c}-receptorok mellett az 5-HT_{2b}-receptorok stimulációja is kialakult. Ez utóbbi hatás lehetett felelős a szívbillentyűk kötőszövetes burjánzásáért, továbbá a pulmonalis artériák simaizomsejtjeinek proliferációjáért. A fentermin-monoterápiában nem jelentettek valvulopathiás szövödményeket.

Lorkaszerin

A szerotoninerg szerek fejlesztése e kudarcok ellenére sem szünetelt, ugyanakkor tanulságul is szolgált, mert ezt követően a szelektív szerotoninerg vegyületek felé fordultak és ennek eredményeként született meg a szelektív szerotonin receptoragonista lorkaszerin. A lorkaszerin a centrálisan elhelyezkedő szerotonin- (5-HT_{2C}-) receptorra hat és aktiválja a hypothalamusban elhelyezkedő proopiomelanokortin- (POMC-) neuronokat, amellyel telítettségérzést idéz elő és csökkenti a táplálékfelvételt.

Testsúlycsökkentő hatását több vizsgálatban tanulmányozták. Egy 12 hetes, placebo kontrollált, randomizált

vizsgálatban a lorkaszerin napi 1 × 10 mg, 1 × 15 mg, illetve 2 × 10 mg adagjával dózisdependens testtömegcsökkenést figyeltek meg (−1,8 kg, −2,6 kg, −3,6 kg), míg a placebónál csak −0,3 kg-os fogyást találtak. A lorkaszerinnel kezelt betegeknek csökkent az összkoleszterinszint, a haskőrfogat, az éhomi vércukor és a húgysavszint is. A legalább 5%-os fogyást elérők aránya szintén dózisdependensen alakult: 12,8%, 19,5%, illetve 31,2%. Tekintettel a lorkaszerin szelektivitására, az alkalmazott adagok nem okoztak az 5HT_{2A}-receptor-aktivációra jellemző neuropszichiátriai mellékhatásokat (3).

A BLOSSOM (Behavioral Modification and Lorcaserin Second Study for Obesity Management) vizsgálatban az elhízással összefüggő kísérő betegséggel élő túlsúlyos és elhízott betegeket 2 : 1 : 2 arányban randomizálták 2 × 10 mg lorkaszerint, 1 × 10 mg lorkaszerint és a placebo szedők csoportjaira. A betegek a diéta és a fizikai aktivitás vonatkozásában tanácsadásban részesültek. Egy év elteltével a lorkaszerint szedők (2 × 10 mg, 1 × 10 mg) csoportjaiban szignifikánsan (p < 0,001 vs. placebo) több beteg fogyott legalább 5%-ot a placebohoz képest (47,2%, 40,2% vs. 25,0%). A legalább 10%-os fogyást elérők az egyes gyógyszercsoportokban az alábbiak szerint alakult: 22,6% (2 × 10 mg lorkaszerin), 17,4% (1 × 10 mg lorkaszerin), 9,7% (placebo), (p < 0,001 vs. placebo). Echokardiográfiával monitorozva nem találtak valvulopathiás mellékhatást a placebohoz képest (4). A BLOOM (Behavioral Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management) vizsgálatban az aktív csoportban a túlsúlyos vagy elhízott betegek naponta 2 × 10 mg lorkaszerint szedtek. A betegek diétás oktatásban, továbbá a fizikai aktivitás növelésével összefüggő tanácsadásban részesültek. Az 52. héten a placebo szedők tovább folytatták ennek szedését, míg a lorkaszerint szedők egy része ezt követően placebo kapott, míg másik felük folytatta a 2 × 10 mg lorkaszerin szedését. Az elsődleges végpont az 52. hétre kialakult testtömegcsökkenés mértéke, illetve ennek a 104. hétre történő megtartása volt. Emellett a betegek echokardiográfiás ellenőrzés alatt álltak, hogy az esetleges valvulopathiás mellékhatásokat monitorozzák. Egy év alatt a lorkaszerint szedők átlagosan 47,5%-a, míg a placebón lévők csupán 20,3%-a ért el legalább 5%-os testtömegcsökkenést (p < 0,001). A lorkaszerincsoportban a betegek egy év alatt átlagosan 5,8 kg-ot, míg a placebo csoportban 2,2 kg-ot fogytak (p < 0,001). Az első év végére a lorkaszerinnel több mint 5% testtömegcsökkenést elérők 67,9%-ban tartották meg elért eredményüket a második év végére, szemben a placebo szedők 50,3%-os eredményével (p < 0,001). Echokardiográfiás követéssel nem találtak valvulopathiára vagy pulmonalis hypertoniára utaló eltéréseket. A leggyakoribb mellékhatás a fejfájás, a szédülés és a hányinger volt a lorkaszerincsoportban. A súlyos mellékhatások gyakorisága a placebo csoportjával egyezett meg (5).

A BLOOM-DM vizsgálatban 2-es típusú cukorbetegségben szenvedőknél értékelték a lorkaszerin hatásait. A placebohoz képest ebben a vizsgálatban is a lorkaszerint szedők érték el nagyobb arányban a legalább 5%-os testtömegcsökkenést. Egy év elteltével a lorkaszerint szedők

(2 × 10 mg, 1 × 10 mg) csoportjaiban szignifikánsan (p < 0,001 vs. placebo) több beteg fogyott legalább 5%-ot a placebohoz képest (37,5%, 44,7% vs. 16,1%). A 2 × 10 mg lorkaszerint szedők egy év alatt átlagosan 5,0%-ot, az 1 × 10 mg lorkaszerint kapók 4,5%-ot, míg a placebo szedők 1,5%-ot fogytak (p < 0,001 vs. placebo). A HbA_{1c}-érték a 2 × 10 mg lorkaszerint szedőknél 0,9 százalékponttal, a napi 1 × 10 mg lorkaszerinterápián lévőnél 1 százalékponttal, míg a placebo csoportban 0,4 százalékponttal csökkent (p < 0,001 vs. placebo) (6).

E vizsgálatokra alapozva a lorkaszerint az Egyesült Államokban 2012 óta Belviq néven forgalmazzák. A lorkaszerin forgalomba hozatalát az EMA viszont nem engedélyezte, mivel úgy látták, hogy a lorkaszerinterápia előnyei nem ellensúlyozzák potenciális kockázatait. A lorkaszerinnel végzett vizsgálatokat elemezve az EMA szerint hosszú távú alkalmazása során fokozódik a mentális, a cardiovascularis betegségek és a neoplasma kialakulásának a kockázata. Az EMA végleges döntése előtt, 2013 májusában a gyártó cég (Arena Pharmaceuticals Company) önként visszavonta a lorkaszerin engedélyezési forgalomba helyezési kérelmét.

A CAMELLIA-TIMI 61, a lorkaszerin cardiovascularis biztonságossági vizsgálata

A lorkaszerinnel végzett cardiovascularis biztonságossági vizsgálat eredményeit az ESC 2018-as berlini kongresszusával egy időben publikálták (7).

A CAMELLIA-TIMI 61 randomizált, kettős vak, placebo-kontrollált vizsgálat volt, amelyben 12 000 túlsúlyos vagy elhízott, atheroscleroticus betegséggel élő vagy többszörös cardiovascularis kockázati tényezővel rendelkező beteget választottak be. A betegeket 1 : 1 arányban randomizálták 2 × 10 mg lorkaszerinre vagy placebo-ra, a háttérben előírt életmód-terápia mellett. Az átlagosan 3,3 évig tartó vizsgálatban a major cardiovascularis események összevont végpontjában (cardiovascularis halál, szívizominfarktus vagy stroke) noninferioritás igazolódott, azaz a lorkaszerin- és a placebo-terápia nem különbözött egymástól ebből a szempontból (hazard ratio 0,99; 95%-os CI 0,85–1,14; p < 0,001

a noninferioritásra). A korábban praediabetesesek alcsoportjában a lorkaszerinterápia mellett 19%-kal kevesebb diabetes mellitus alakult ki, mint a placebo csoportban. Mindezek mellett a lorkaszerin csoportban számszerűen kedvezőbben alakultak a különböző cardiovascularis kockázati tényezők (vérnyomás, szívfrekvencia, LDL-koleszterin, triglicerid, non-HDL-koleszterin, HbA_{1c}).

Mivel a lorkaszerin testtömegcsökkentő készítmény, ezért természetesen értékelték a testtömegcsökkentést is. A lorkaszerinnel kezeltékben egy év után 4,2 kg-os, míg a placebo csoportban 1,4 kg-os fogyást regisztráltak (p < 0,0001). 5%-nál nagyobb fogyás a lorkaszerin csoportban a betegek 39%-ánál, míg a placebo csoportban 17%-ánál jelentkezett (p < 0,001).

Nagy kérdés volt a lorkaszerin biztonságossága a szívbillentyűk vonatkozásában. Az echokardiográfias vizsgálaton átesett alcsoportban (az összes beteg mintegy negyede) az FDA által definiált új keletű vagy rosszabbodó valvulopathia gyakorisága a lorkaszerinnel kezeltékben 1,8%-ban, míg a placebo csoportban 1,3%-ban jelentkezett (nem szignifikáns) egy év után. A valvulopathia egyik betegcsoportban sem járt tünetekkel, nem volt szükség emiatt hospitalizációra vagy szívbillentyűműtétre. A pulmonalis nyomás változása sem különbözött a két csoportban, mivel az újonnan kialakuló vagy rosszabbodó pulmonalis hipertónia gyakorisága a lorkaszerint szedőkben 1,6%, míg a placebo csoportban 1,0% volt egy év elteltével (nem szignifikáns). A szerzők ezzel az eredménnyel kapcsolatban szükségesnek tartották megjegyezni, hogy a tünetekkel kísért valvulopathia a fenfluramin-fentermin terápia során már egy év elteltével jelentkezett, azaz ez is a lorkaszerin biztonságossága mellett szólt.

Összefoglalva megállapítható, hogy a korábbi szerotonerg testtömegcsökkentőkkel szemben a lorkaszerin biztonságosnak bizonyult cardiovascularis szempontból, miközben javította a cardiovascularis kockázati tényezőket, illetve praediabetesesekben mérsékelte a 2-es típusú cukorbetegség kialakulásának a gyakoriságát. A CAMELLIA-TIMI 61 vizsgálat eredményeire alapozva lehetséges, hogy az EMA ezek után már hozzájárul a lorkaszerin európai forgalmazásához.

IRODALOM

1. *Rapport MM, Green AA, Page IH.* Serum vasoconstrictor, serotonin; isolation and characterization. *J Biol Chem* 1948;176:1243-51. *Carr GV, Lucki I.* The role of serotonin receptor subtypes in treating depression: a review of animal studies. *Psychopharmacology (Berl)* 2011;213:265-87. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-2097-z>
2. *Thomsen WJ, Grottick AJ, Menzaghi F, et al.* Lorcaserin, a novel selective human 5-hydroxytryptamine 2C agonist: in vitro and in vivo pharmacological characterization. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;325:577-87. <https://doi.org/10.1124/jpet.107.133348>
3. *Smith SR, Prosser WA, Donahue DJ, et al.* Lorcaserin (APD356), a selective 5-HT 2C agonist, reduces body weight in obese men and women. *Obesity* 2009;17(3):494-503. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.537>
4. *Fidler MC, Sanchez M, Raether B, et al.* BLOSSOM Clinical Trial Group. A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3067-77. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1256>
5. *Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, et al.* Behavioral Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management (BLOOM) Study Group. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med* 2010;363:245-56. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909809>
6. *O'Neil PM, Smith SR, Weissman NJ, et al.* Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial of Lorcaserin for Weight Loss in Type 2 Diabetes Mellitus: The BLOOM-DM Study. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20:1426-36. <https://doi.org/10.1038/oby.2012.66>
7. *Bohula EA, Wiviott SD, McGuire DK, et al.* CAMELLIA-TIMI 61 Steering Committee and Investigators. Cardiovascular Safety of Lorcaserin in Overweight or Obese Patients. *N Engl J Med* 2018;379:1107-17. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1808721>

JELENTŐS NEMZETKÖZI VIZSGÁLAT

Pitvarfibrilláló betegek katéterablatiós vagy antiarrhythmias gyógyszeres kezelésének hatása a halálzásra, vérzésre, a stroke és hirtelen szívhalál gyakoriságára: CABANA randomizált vizsgálat

Problémafelvetés – jelentőség

Várallyay Zoltán

A pitvarfibrilláció a leggyakoribb tachyarrhythmia-típus (60 év felett gyakorisága rapidan nő), amely a tünetmentestől a jelentős életminőség-romlásra át a korlátozotttsággal kísért állapotig változatos klinikai képet mutat. Az epidemiológiai vizsgálatok (Framingham, Olmsted County) alapján rossz prognózissal társul, beleértve a csökkent túlélést, major nem fatális kardiális betegségek fokozott kockázatát: stroke, szívelégtelenség, késői kognitív károsodás. Ennek a betegcsoportnak az ellátása növekvő jelentőséggel bír az egészségügyi ráfordítások terén is. Hogy ezek a kockázatok a sinusrhythmus visszaállításával hogyan enyhíthetők, még bizonytalan. Az évtizedekig elsődleges gyógyszeres terápia korlátozott hatékonysága, illetve a nem meghatározott kockázat vezetett a sinusrhythmus fenntartásának más stratégiáihoz. Az ablatiós stratégia effektívebb volt a visszatérő paroxysmusok csökkentésében az antiarrhythmias terápiához képest (A4, APAF, STOP-AF, ThermoCool AF vizsgálatok) a korai vizsgálatokban, és a magasabb kockázatú betegcsoportokban is, ugyanakkor nagy, randomizált, komparatív, evidence-based vizsgálat nem volt a klinikai kimenetellel kapcsolatban.

A CABANA (Catheter Ablation vs. ANtiarrhythmic Drug Therapy in Atrial Fibrillation) vizsgálat egy vizsgáló által iniciált, multicentrikus, prospektív, randomizált, open-label klinikai vizsgálat, amely az NHLBI és gyógyszeripari szponzorok támogatásával vizsgálta azt a feltételezést, hogy az ablatív terápia hatékonyabb-e, biztonságosabb-e (kompozit végpont: összesség, stroke, súlyos vérzés, hirtelen szívhalál), mint a standard gyógyszeres terápia széles populációban vizsgált tünetes pitvarfibrilláló betegeknél.

Módszerek

A vizsgálat bevonási kritériumai: tájékoztató-beleegyező nyilatkozat aláírása; életkor: 18–90 év; hat hónapon belül ≥ 2 paroxysmalis vagy 1 perzisztáló, vagy hosszú ideje fennálló (> 1 év) pitvarfibrilláció; ablatióra alkalmas és ≥ 2 ritmusfenntartó vagy frekvenciakontroll-gyógyszer;

≥ 65 év vagy < 65 év és ≥ 1 stroke-rizikótényező (HT, DM, CHF, korábbi stroke vagy TIA, ASCVD [MI, PAD, aortaplakk], bal pitvar > 50 mm, EF $\leq 35\%$).

Főbb kizárási kritérium: Lone pitvarfibrilláció stroke-rizikófaktorok nélkül, nem szükséges terápia, > 2 inefektív vagy mellékhatás miatt elhagyott membránaktív antiarrhythmias szer, amiodaron inefektív/kontraindikáció, reverzibilis eredetű pitvarfibrilláció (alkoholabúzus, posztoperatív, pajzsmirigy-diszfunkció), < 3 hónapon belül akut coronariaesemény/szívűtét, HOCM, NYHA IV, CCS IV angina, egyéb arrhythmia, korábbi szívsebészeti/ablatiós arrhythmia kezelése, antikoagulációs terápia ellenjavallata, dialízisterápia, < 1 év életkilátás, fogamzóképes nő.

A randomizáció 1 : 1 arányban történt a katéteres (vena pulmonalis izoláció körkörös ablatióval kötelező + opcionálisan járulékos ablatiós metódusok) vagy gyógyszeres terápias (frekvenciakontroll [metoprolol, atenolol, acebutolol, karvedilol, diltiazem, verapamil, digoxin] vagy ritmuskontroll [propafenon, flecainid, szotalol, dofetilid, amiodaron, quinidin, dronedaron]) csoportba 2009–2016 között 10 ország 126 gyakorlott centrumában. Minden beteg az ajánlásoknak megfelelően (CHA₂DS₂-VASc-score alapján) antikoaguláns terápiában részesült, illetve minden ablált beteg a beavatkozást követő minimum három hónapig. A hároméves követéssel, 3000 bevont beteggel tervezett vizsgálatba végül 2204 beteget vontak be átlagosan 48,5 hónapos követéssel (2017-ig), a betegek 89,3%-a komplettálta a vizsgálatot: katéteres csoport (1108 randomizált fő, 1002 fő fejezte be a vizsgálatot, 79 kilépett, 27 követése hiányos volt), illetve gyógyszeres csoport (1096 randomizáció, csak 966 fő fejezte be a vizsgálatot, 112 kilépett, 18 hiányos követés; ritmuskontroll: 88,4%, frekvenciakontroll: 11,6%; 301 fő [27,5%] végső terápiaként ablatióban részesült). A betegek kiindulási karakterisztikáját, illetve terápiáját az 1. táblázat mutatja.

A követés a harmadik hónapban, illetve hathavonta történt. A rekuráló pitvarfibrilláció (> 30 s) detektálása eseményrögzítő EKG, illetve hathavonta 96 órás Holter-vizsgálattal történt központi EKG-analízissel.

A vizsgálat ITT (intention to treat) bevonással, a statisztikai analízis log-rank test, Cox-modell, Kaplan–Meier-függvény-elemzéssel történt. A kétoldalas szignifikanciaszt során a $p \leq 0,05$ értéket vették szignifikánsnak. Az adatbázis rendszeres központi monitorozása történt SAS 9.4 szoftverrel.

Elsődleges kompozit végpont: összhálozás, stroke (≥ 2 Rankin Stroke Scale), súlyos vérzés (hemodinamikai meg-ingás, amely sebészeti ellátást vagy ≥ 3 egység vértranszfúziót igényel), hirtelen szívhalál.

Másodlagos végpontok: összmortalitás; összmortalitás vagy cardiovascularis hospitalizáció, cardiovascularis halálozás, pitvarfibrilláció-mentes periódus kerül ismertetésre. (A többi, jelenleg még nem publikált végpont: cardiovascularis halálozás + stroke, arrhythmogen halálozás/szívleállás, szívértelenség okozta halálozás vagy cardiovascularis hospitalizáció, költséghatékonyság, életminőség, összes adverz esemény gyakorisága, bal pitvari méret, morfológia összefüggése a morbiditással, mortalitással).

Eredmények

Az elsődleges kompozit végpontesemény (összhálozás, stroke, súlyos vérzés, hirtelen szívhalál) az ablatiós csoportban 89/1002 (8,0%), a gyógyszeres csoportban 101/966 (9,2%) volt, a HR: 0,86 (95%-os CI 0,65–1,15), $p = 0,3$ (nem szignifikáns). A kompozit egyes összetevőit külön vizsgálva sem volt szignifikáns különbség. Az összmortalitás 5,2% vs. 6,1% (HR 0,85 [95%-os CI 0,60–1,21], $p = 0,38$). A másodlagos végpontokban az összhálozás vagy cardiovascularis hospitalizáció szignifikánsan ritkábban fordult elő az ablatiós csoportban: 51,7% vs. 58,1% (HR 0,83 [95%-os CI 0,74–0,93], $p = 0,01$ (S), a pitvarfibrilláció rekurrenciája szintén az ablatiós csoportban volt egyértelműen ritkább 49,9% vs. 69,5% (HR 0,52 [95%-os CI 0,45–0,6]; $p < 0,001$ (S), a többi másodlagos végpontokban nem volt szignifikáns különbség (2. táblázat).

Alcsoport-analízis sem mutatott szignifikáns különbséget (3. táblázat). Adverz események (pericardialis effúzió tamponáddal: 0,8%, pulmonalis vena stenosis, pseudoaneurysma: 1,1%) az ablatiós csoportban ritkán fordultak elő a regiszterek, illetve korábbi vizsgálatok adataihoz képest, köszönhetően a gyakorlott centrumoknak. A gyógyszeres csoportban pajzsmirigy-rendellenesség: 1,6%; proarrhythmia 0,8%-ban fordult elő.

Megbeszélés

A két terápiás stratégia nem mutatott érdemi különbséget az elsődleges végpontok tekintetében a 48,5 hónapos követés során. Bár előzetesen az ITT (intention to treat) tervezésnél kedvezőbb végponteredményeket becsültek az ablatiós csoport javára, mint a vizsgálatban ténylegesen megvalósult, ennek hátterében a posztrandomizációs protokoll deviációk, illetve keresztkezelések okozta statisztikai gyengülés állhat (a katéteres csoportban a betegek 9,2%-a

1. táblázat. Kiindulási demográfiai és klinikai jellemzők

Kiindulási jellemzők, n (%)	Katéterablatio, n = 1108	Gyógyszeres terápia, n = 1096
Életkor (év) medián Q1, Q3	68 (62,72)	67 (62,72)
< 65 éves	375 (33,8)	391 (35,7)
65–75 éves	577 (52,1)	553 (50,5)
≥ 75 éves	156 (14,1)	152 (13,9)
Férfi	695 (62,7)	690 (63,0)
Nő	413 (37,3)	406 (37,0)
Rassz		
Fehér	1018 (92,0)	1007 (92,1)
Fekete	39 (3,5)	38 (3,5)
Egyéb	50 (4,5)	48 (4,4)
BMI (Q1, Q3)	30 (27,34)	30 (26,35)
CCS-osztály		
0	105 (9,5)	118 (10,8)
1	166 (15,1)	173 (15,9)
2	350 (31,8)	353 (32,4)
3	401 (36,5)	382 (35,0)
4 legsúlyosabb	78 (7,1)	65 (6,0)
NYHA-osztályozás		
I	153 (13,9)	126 (11,6)
II/III súlyosabb	376 (34,3)	400 (36,7)
Körelőzmény		
Hypertonia vagy balkamra-hypertrophia	924 (83,4)	927 (84,7)
Hypertonia	876 (79,1)	900 (82,2)
Balkamra-hypertrophia	334 (30,7)	328 (30,1)
Diabetes	280 (25,3)	281 (25,7)
OSAS	262 (23,6)	246 (22,5)
Coronariabetegség	208 (18,8)	216 (19,7)
Szívértelenség	174 (15,7)	163 (14,9)
Familáris pitvarfibrilláció	130 (11,8)	122 (11,2)
Korábbi TIA/stroke	117 (10,6)	103 (9,4)
Thrombemboliás esemény	41 (3,7)	49 (4,5)
EF $\leq 35\%$	38/790 (4,8)	31/740 (4,2)
CHA ₂ DS ₂ -VASc: medián Q1, Q3	3,0 (2,0, 4,0)	3,0 (2,0, 4,0)
0–1	208 (18,8)	187 (17,1)
2	273 (24,6)	291 (26,6)
3	308 (27,8)	329 (30,0)
4	178 (16,1)	151 (13,8)
≥ 5 magas kockázat	141 (12,7)	138 (12,6)
Arrhythmias anamnézis		
Pitvarfibrilláció megjelenése óta eltelt idő (év): medián (Q1, Q3), év	1,1 (0,3, 4,1)	1,1 (0,3, 3,7)
Pitvarfibrilláció típusa		
Perzisztens	524 (47,3)	518 (47,3)
Paroxysmalis	470 (42,4)	476 (43,5)
Permanens	114 (10,3)	101 (9,2)
Pitvarfibrilláció miatti hospitalizáció	449 (40,6)	425 (38,8)
Korábbi cardioversio	398 (36,0)	411 (37,5)
Korábbi pitvari flutter	140 (12,9)	158 (14,6)
Korábbi pitvari flutter ablatio	48 (4,3)	60 (5,5)
Ritmuskontroll-terápia		
1 antiarrhythmias szer	398 (35,9)	452 (41,3)
≥ 2 ritmuskontrollszer	90 (8,1)	98 (9,0)

2. táblázat. Elsődleges és másodlagos végpontok az ITT-analízis alapján

	Esemény, n (%)		Kaplan–Meier négyéves eseménygyakoriság (%)			HR (95%-os CI)	p-érték S ≤ 0,05
	Ablatiós csoport, n = 1108	Gyógyszeres csoport, n = 1096	Ablatiós csoport, n = 1108	Gyógyszeres csoport, n = 1096	Abszolút csökkenés		
Elsődleges kompozit végpont	89 (8,0)	101 (9,2)	7,2	8,9	1,7	0,86 (0,65–1,15)	0,30 NS
Elsődleges végpont komponensei külön-külön							
Összhalálozás	58 (5,2)	67 (6,1)	4,7	5,3	0,6	0,85 (0,60–1,21)	0,38 NS
Stroke	3 (0,3)	7 (0,6)	0,1	0,7	0,6	0,42 (0,11–1,62)	0,19 NS
Súlyos vérzés	36 (3,2)	36 (3,3)	3,0	3,7	0,7	0,98 (0,62–1,56)	0,93 NS
Szívleállás	7 (0,6)	11 (1,0)	0,7	1,1	0,4	0,62 (0,24–1,61)	0,33 NS
Másodlagos végpont							
Összhalálozás vagy cardiovascularis hospitalizáció	573 (51,7)	637 (58,1)	54,9	62,7	7,8	0,83 (0,74–0,93)	0,001 S
Visszatérő pitvarfibrilláció	305/611 (49,9%)	437/629 (69,5%)	477/611 (78,0)	535/629 (85,0)	7	0,52 (0,45–0,60)	<0,001 S

3. táblázat. Elsődleges végpont (összhalálozás + stroke + súlyos vérzés + szívhalál) alcsoport-analízis

	Katéterablatio vs. gyógyszeres terápia, eseményszám/betegszám (beteg-évek)	HR (95%-os CI)	p-érték-interakció
Életkor			
< 65 éves	14/375 (1483)	27/391 (1489)	0,52 (0,27–1,00)
65–75 éves	50/577 (2159)	56/553 (2019)	0,84 (0,57–1,23)
≥ 75 éves	25/156 (514)	18/152 (529)	1,46 (0,80–2,67)
Férfi			
Nő	54/695 (2670)	71/690 (2591)	0,74 (0,52–1,06)
	35/413 (1485)	30/406 (1456)	1,14 (0,70–1,86)
Rassz			
Fehér	80/995 (3721)	82/984 (3654)	0,96 (0,71–1,31)
Nem fehér	9/113 (434)	19/112 (393)	0,43 (0,20–0,95)
BMI (kg/m ²) < 30			
> 30 obesitas	42/541 (2012)	53/523 (1886)	0,74 (0,49–1,11)
	45/545 (2088)	48/561 (2122)	0,96 (0,64–1,44)
NYHA-osztályozás			
Nincs vagy I	55/719 (2735)	52/689 (2657)	1,04 (0,71–1,52)
II/III	34/378 (1396)	49/400 (1372)	0,68 (0,44–1,05)
Kórelőzmény			
Hypertonia és balkamra-hypertrophia nincs	53/632 (2391)	51/544 (2022)	0,89 (0,61–1,31)
Van	22/286 (1126)	27/301 (1152)	0,83 (0,47–1,46)
Hypertonia			
Nincs	15/232 (857)	14/195 (761)	0,97 (0,47–2,01)
Van	74/876 (3298)	87/900 (3287)	0,85 (0,62–1,15)
OSAS			
Nincs	65/846 (3129)	69/849 (3106)	0,94 (0,67–1,32)
Van	24/262 (1027)	32/246 (941)	0,69 (0,41–1,17)
Szívélgtelenség			
Nincs	68/934 (3506)	72/931 (3500)	0,95 (0,68–1,32)
Van	21/174 (650)	29/163 (574)	0,61 (0,35–1,08)
CHA ₂ DS ₂ -VASc			
≤ 2	26/481 (1861)	28/478 (1859)	0,93 (0,54–1,58)
> 2	63/627 (2295)	73/618 (2188)	0,83 (0,59–1,16)
Arrhythmias anamnézis			
Pitvarfibrilláció megjelenése			
óta eltelt idő: ≤ 1 év	50/540 (1922)	58/523 (1835)	0,83 (0,57–1,21)
> 1 év	39/560 (2207)	42/562 (2177)	0,92 (0,59–1,42)
Pitvarfibrilláció típusa			
Perzisztens	31/470 (1756)	38/476 (1761)	0,82 (0,51–1,31)
Paroxysmalis	49/524 (1922)	55/518 (1860)	0,87 (0,59–1,28)
Permanens	9/114 (477)	8/101 (426)	1,01 (0,39–2,61)
Összes beteg	89/1108 (4155)	101/1096 (4047)	0,86 (0,65–1,15)

[102/1108] mégis elállt a beavatkozástól, a gyógyszeres ágon lévő betegek 27,5%-a [301/1096] pedig végül ablatióra kényszerült). Az összhalálozás vagy cardiovascularis hospitalizáció, valamint a pitvarfibrilláció rekurrenciája szintén az ablatió csoportban volt egyértelműen ritkább az előzetes várakozásnak megfelelően, de még így is 190 beteg (17,1%) igényelt reablatiót. A betegek 57%-ának kiinduláskor perzisztáló pitvarfibrillációja volt, amely a vizsgálat végére a gyógyszeres csoportban 26%-ra, az ablatió csoportban 16%-ra csökkent. Súlyos vérzéseket, illetve a kevés észlelt stroke esetet is figyelembe véve, érdemi különbség nem volt, amit a mindkét csoportban magas antikoaguláns terápia adherenciája és a háttérterápia magyarázhatja.

Összefoglalás

Pitvarfibrilláló betegeknél a katéterablatió és gyógyszeres kezelési stratégiát összehasonlítva 48,5 hónapos követés során az elsődleges kompozit végpontesemény (összhalálozás, stroke, súlyos vérzés, hirtelen szívhalál; $p = 0,3$,

NS) tekintetében nem volt szignifikáns különbség. A vizsgálat értékelésénél nem lehet figyelmen kívül hagyni a becsléshöz képest kevesebb eseményszámot, illetve a keresztezett kezelések számát.

Forrás

Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Poole JE, Noseworthy PA, Rosenberg YD, Jeffries N, Mitchell LB, Flaker GC, Pokushalov E, Romanov A, Bunch TJ, Noelker G, Ardashev A, Revishvili A, Wilber DJ, Cappato R, Kuck KH, Hindricks G, Davies DW, Kowey PR, Naccarelli GV, Reiffel JA, Piccini JP, Silverstein AP, Al-Khalidi HR, Lee KL, for the CABANA Investigators. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation The CABANA (Catheter Ablation vs ANtiarrhythmic Drug Therapy in Atrial Fibrillation) Randomized Clinical Trial. JAMA 2019;321(13):1261-74.

DOI: 10.1001/jama.2019.0693

Összefoglalta:

Dr. Várallyay Zoltán

ERRÁTUM

Winkler Gábor „GLP-1-receptor-agonisták a 2-es típusú diabetes kezelésében” kézirat leadása (2019. május 2.) és megjelenése (2019. október 22.) között eltelt idő a prandialis/nem prandialis hatású alcsoportok kérdését új megvilágításba helyezte. Emiatt a közlemény 2. táblázat tartalma megváltozott.

2. táblázat. A rövid és hosszú hatású GLP-1-receptor-agonisták főbb hatástani jellemzői (1, 7, 8)

Laboratóriumi/klinikai jellemzők	Rövid hatású készítmények	Hosszú hatású készítmények
Vércukorszint, éhomi	↓	↓↓
Vércukorszint, pp.	↓↓	↓
Széruminzulín, éhomi	↑?	↑↑
Széruminzulín, pp.	↑	↑
Szérumglükagon	↓	↓
Gyomorürülés	lassul	nem változik vagy mérsékelt hatás*
Vérnyomás	↓ (1–3 Hgmm)	↓ (2–3 Hgmm)
Pulzusszám	nem változik/↑ (0–2 ütés/perc)	↑ (2–5 ütés/perc)
Súlycsökkenés	1–4 kg	2–5 kg
Mellékhatás	émelygés, hányinger**	émelygés, hányinger**

? = ellentétes adatok ismeretesek;

*Bár a gyomorfalli GLP-1-receptorok GLP-1-érzékenysége csökken, egyes esetekben megfigyelhető a gyomorürülés kismértékű lassulása.

**Az esetek 20-40%-ában jelentkezik, elsősorban az adagolás első időszakában. Kis kezdő adagok esetében ritkább, négy-nyolc hét alatt általában elmúlik.

3. táblázat felső része helyesen:

Kompozit végpont (MACE) Hospitalizáció szívelégtelenség miatt

Vizsgálatok	HR, 95% CI	p	HR, 95% CI	p
-------------	------------	---	------------	---

1. táblázatban exenatid helyett exenatid helyesen.

KOMMENTÁR

Hozzászólás a Kékes E, Vályi P. Igaz-e a „bölcsek próféciája”, hogy a szisztolés vérnyomás célértéke hamarosan 130 Hgmm-nél kevesebb lesz? (Hypertonia és Nephrologia 2019;23:203-7). közleményhez

Bajnok László

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

Nagy érdeklődéssel és haszonnal olvastam az „Igaz-e a »bölcsek próféciája«, hogy a szisztolés vérnyomás célértéke hamarosan 130 Hgmm-nél kevesebb lesz?” című, igazi bölcsek (Kékes Ede és Vályi Péter) által írt közleményt (1), és a kommentárra biztatásnak nem tudtam ellenállni. Furcsa, hogy az eredeti közlemény „öt bölcse” akkor nem tartja indokoltnak, hogy általánosságban írjuk elő a 130 Hgmm-nél alacsonyabb szisztolés vérnyomásra való törekvést, amikor a mérvadó irányelvek már széles körben – van, amelyik általánosságban is – ezt a rendelési értéket írják elő.

A vérnyomásbetegség kezelésének tudományos eredményeit szorosan nem követők számára olybá tűnhet, mintha az elmúlt évek „variálása” a célértékekkel (hol le, hol fel, majd megint le stb.) abból fakadna, hogy „nem tudják ezek, hogy mit is csináljanak” vagy „mozgásban a jelentőségük nagyobbak látszik”. Holott ebben a történetben a tudomány (a megismerés, a tudás és alkalmazása) valódi drámája íródott, íródik (2): a tények (durva) torzítása nélkül hogyan illeszthetők az adatok kisebb-nagyobb súlyú darabjai egy egységes képbe, illetve, hogy milyen mértékű általánosítás a megengedhető. (Avagy a vérnyomásbetegség hogyan kerülje el Prokrusztesz ágát.)

A 140/85-90 alatti (nagyjából és kész) célérték-tő állóvizét a SPRINT kavarta fel leginkább (3), a korábbi vizsgálatok metaanalitikus átértelmezését kényszerítve ki (4, 5). Nem hagyható figyelmen kívül ugyanakkor, hogy a SPRINT egy nem diabeteseseken végzett, alapvetően primer prevenció vizsgálat volt. (20% volt a cardiovascularis betegek aránya, de a stroke-ot elszenvedettek nem kerülhettek be.) Ez kijelöli a vizsgálat potenciális érvényességi körét is – amit tághatnak más, ezzel egybehangzó bizonyítékok. Az irányelvek diabetesesek irányában történő általánosítása azért nem túlzó, mert az ezen betegcsoporton végzett ACCORD (6) végpontváltozásainak trendjei a SPRINT-hez igen hasonlatosak voltak, s a különbség leginkább a statisztikai erő eltérő voltával magyarázható (7). Tehát azokkal az irányelvekkel rokon-szenvezem, amelyek nem rekesztik ki a diabeteseseket a szigorú vérnyomáscélok szép (rég-)-új világából. A

SPRINT különböző alcsoportjai – így a 75 év felettiak – esetében sem volt szignifikánsan más a hatásosság és kockázat. Az, hogy a 65 év felettiak esetében magasabb célérték (cél tartomány) indokolt-e, amint azt az európai prófécia tartja (8), vagy sem (9), attól függ (elsősorban), hogy milyen egyéb (általában nem vagy nem erre randomizált) vizsgálatok figyelembevételével történt az adott ajánlás kidolgozása. Megjegyzendő, hogy a krónikus vesebetegség mellett egy másik betegcsoport, a cardiovascularis esetében is határozottan felvetődik a túlkezelés kockázata (10–12). Ez viszont nem kapott (legalább) „sárga jelzést” az irányelvekben, annak ellenére, hogy a SPRINT ebben a vonatkozásban korlátozott statisztikai erővel bírt. Megérthető persze az az igény is, hogy egy ajánlás minél kevesebb (memorizálandó) kivételt tartalmazzon. Az európai cél tartomány vélhetően a cardiovascularis betegek számára is biztonságot jelent (ami nem állítható ilyen határozottan az alsó határ nélküli célértékjavaslatokról).

A „SPRINT-alapú célérték (cél tartomány)” hordoz még egy ellentmondást. Nevezetesen: a vizsgálatban a vérnyommérés, bár rendelésben történt, az otthoni körülményeket szimulálta. Az így nyert értékek a rendelési körülmények között mértekénél jóval alacsonyabbak, lényegében „home blood pressure monitoring” (HBPM) értékeknek tekinthetők (8). Tehát leginkább a SPRINT HBPM jellegű eredményeiből – ami szerint a 120 Hgmm körüli szisztolés átlag általánosan jobb, mint a 135 körüli, legalábbis primer prevencióban – konstruálódta az új rendelési célértékek. Bár az utóbbiak 10-15 Hgmm-rel magasabbak (8), ez a korrekció az ajánlásokban a célérték (cél tartomány) vonatkozásában nem jelenik meg, csak a hipertonia európai és magyar definíciójában, mint 5-5 Hgmm-rel alacsonyabb szisztolés és diasztolés HBPM- és nappali ABPM-érték (8, 13). És ezek a valamikor érvényben lévő általános 140/90 célértékhatárral harmonizáltak is. (A diabetesben, posztinfarktusos vagy stroke utáni állapotban, illetve vesefunkció-csökkenés vagy proteinuria esetén az akkortájt javasolt 130/80-ból akkor sem került 5-5 Hgmm levonásra.) De mennyi most az ABPM, HBPM célértéke? A rendelésnél (legalább) 5 Hgmm-rel alacsonyabb lenne a

logikus. Ha végiggondoljuk a rendelői vérnyomásmérés elmélete és gyakorlata vagy az ABPM kell és van gyakorisága közötti szakadék áthidalásának az esélyeit, akkor a HBPM standardizálása hatékonyabb stratégiának tűnik – az előbbieket felzárkóztatásának fontosságát is elismerve, természetesen. Jól kihasználható adottság, hogy a betegek rendszerint mérik a vérnyomásukat és sokszor dokumentálják is az eredményeket. Az azonban általában tisztázatlan, hogy ez milyen mandzsettával, milyen készülékkel, milyen körülmények között történik, és hogy ennek mennyi lehet az átlaga. (Magam egy edukációs sablonszöveggel igyekszem mindezt standardizálni, rutinszerűen.) A megtudott átlagra – jobb híján – az MHT céltartományait alkalmazom. (Nagyjából, mert a 65 év feletti 130–139 szisztolés céltartomány így – a logika szabályai szerint, de szinte betarthatatlanul – 130–134-re zsugorodik.) Úgy gondolom, hogy ez jobb gyakorlat, mint a kapkodva elvégzett rendelői mérésekből származtatott értékek karámba terelésének kísérlete, ami óhatatlanul a túlkezelést kockáztatja. Ily módon vélhetően általánosságban elkerülhető, hogy 130 Hgmm-nél alacsonyabb legyen a rendelői szisztolés vérnyomás. (De mi legyen, ha a vérnyomás 142/65 átlagú? És ha 65 év alatti és/vagy coronariabeteg?)

A hypertonia (talán) a legfontosabb emberi betegség, élethosszig vett prevalenciája, incidenciájának globális növekedési üteme, rizikóereje és potenciálisan kezelhető volta miatt. Ezért van értelme azon (is) tanakodni, hogy a 134 vagy a 139 a nyerőbb szám. Nagy utat járt be az emberiség a vérnyomásbetegség mezején is: a tudomány bebizonyította, hogy a hypertonia általában nem kell, hogy esszenciális legyen (például az akut stroke-ot leszámítva), hanem eredményesen kezelhető és kezelendő (14). És ennek etosza áthatja a mindennapokat is. Általában ugyanis a betegek számára sem kérdés, hogy a magas vérnyomást kezelni kell(ene). Harmincnégy év alatt, amióta praktizálok, a vérnyomáscsökkentés, mint a (szerintem) leghatékonyabb prevenció szép sikereket ért el. Ugyanez nem mondható el a legalább ilyen fontos és általánosan indokolt koleszterincsökkentésről (15). (Körülbelül ennyi idősök a – ma már bagóért kapható –, „reduktázgátlók”,

amelyek kifejlesztésében elért érdemekért kapott Nobel-díjat *Michael Brown* és *Joseph Goldstein*.) De ez egy másik sztori.

IRODALOM

1. *Kékes E, Vályi P* Igaz-e a „bölcsek profécijája”, hogy a szisztolés vérnyomás célértéke hamarosan 130 Hgmm-nél kevesebb lesz? *Hypertonia és Nephrologia* 2019;23:203-7.
2. *Kiss I, Kékes E*. A SPRINT vizsgálat eredményeinek kritikája és gyakorlati értéke. *Hypertonia és Nephrologia* 2017;21:34-6.
3. *SPRINT Research Group*. A randomized trial of intensive versus standard bloodpressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-16.
4. *Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al*. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:957-67.
5. *Xie X, Atkins E, Lv J, et al*. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:435-43.
6. *Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al*. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85.
7. *Perkovic V, Rodgers A*. Redefining Blood-Pressure Targets – SPRINT Starts the Marathon. *N Engl J Med* 2015;373:2175-8.
8. *Williams B, Mancia G, Spiering W, 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;39:1953-2041.
9. *Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al*. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018;71:1269-324.
10. *Böhm M, Schumacher H, Teo KK, et al*. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Lancet* 2017;389:2226-37. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30754-7. Epub 2017 Apr 5.
11. *Wokhlu A, Smith SM, Gong Y, et al*. Mortality implications of lower DBP with lower achieved systolic pressures in coronary artery disease: long-term mortality results from the International VErampil-trandolapril Study US cohort. *J Hypertens* 2018;36:419-27.
12. *Saiz LC, Gorricho J, Garjón J, et al*. Blood pressure targets for the treatment of people with hypertension and cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7:CD010315. DOI: 10.1002/14651858.CD010315.pub3.
13. A magyar hypertonia társaság szakmai irányelve. A hypertoniabetegség ellátásának irányelvei. 11., módosított, javított és kiegészített kiadás. *Hypertonia és Nephrologia* 2018;22(S5):1-36.
14. *Moser M*. Historical perspectives on the management of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006;8(8Suppl2):15-20.
15. *Bajnok L*. A koleszterincsökkentés nem a Szent Grál, de nem is az ördög műve. *Cardiologia Hungarica* 2018;48:14-8.

A szerzők válasza Bajnok László hozzászólására

Nagy élvezettel olvastuk *Bajnok László* professzor úr közismerten szellemes, hasznos, nagy gyakorlati tapasztalaton és széles körű irodalmi ismereteken alapuló észrevételeit. Valóban, a SPRINT vizsgálat felkavarta a vizet, és ez nem baj, mert sok fontos új megfigyelést indított el, és talán ez egy lépcső is, hogy egységesen kezdjünk gondolkodni a világ különböző tájain a hypertonia mint világnépbetegség kezelése vonatkozásában. Nem véletlen az öt bölcs felvetése, hiszen a legjelen-

tősebb öt terápiás irányelv (amerikai, angol, európai, kanadai és ausztrál) még mindig sok eltérést mutat egymástól, hiszen még az irányelvekhez használt vizsgálatok értékelési módja (evidenciaszintje) is eltér. Ugyancsak nem egységes a cardiovascularis kockázat felmérési módja (ASCVD, Heart Score, QRisk I-II, Globorisk) (1), amelyek szerint történnek a terápiás célvérnyomás-javaslatok. A legnagyobb gond valóban a vérnyomásmérésben, illetve a mérési mód különbözőségében van. Igen fontos az is, hogy

a beteg vagy az orvos milyen készülékeket használ a mérésre, mennyiben tartja be az egyébként előírt utasításokat. Ugyanakkor ez a vita elindított egy „tisztulási” folyamatot is, amelynek első jelei már mutatkoznak. Megjelent a vérnyomásmérő készülékekre vonatkozó, az AAMI/ESH/ISO által megfogalmazott univerzális standard, amely az egész világra egységes validációs protokollt ír elő (2). Kiadták a NICE 2019. évi terápiás irányelvét (3), amelyben, hasonlóan az utóbbi években megjelent más irányelvekhez, pontosították, hogy az otthoni vérnyomásellenőrzéskor (HBPM) egy hosszabb időszak átlagos értékét (négy, de inkább hét napon keresztül, a reggeli és az esti gyógyszerbevétel előtti két-két vérnyomás, azaz 12, de inkább 24 mérés, az első napi értékeket nem vesszük figyelembe) kell elemezni. Az ambuláns vérnyomás-monitorozáskor nappal legalább 14, de inkább 20 értékelhető mérésnek kell lennie. Ilyen feltételek esetén továbbra is <135/85 Hgmm-es HBPM- és nappali ABPM-érték felel meg a szabályoknak megfelelő módon mért rendelői < 140/90 Hgmm-es vérnyomásnak. Számos adat arra utal, hogy standardizált feltételek esetén, például a nem felügyelt, programozott készülékkel mért rendelői vérnyomás és a HBPM során mért érték megközelítheti egymást, akár egybe is érhet. Ezért egyre többen (az amerikai, a kanadai és az ausztrál irányelvekben) felvetik annak a lehetőségét, hogy a rendelőben automata vérnyomásmérővel a beteg mérje a vérnyomást. Ez különösen fontos lehet, amikor korlátozottak a személyi feltételek az orvosi rendelőben (4). Ugyanakkor a brit irányelv nem látja indokoltnak a jelenlegi gyakorlat megváltoztatását. A konszenzusos megoldást az is nehezíti, hogy még a hypertonia definíciójában is eltér egymástól az AHA és az ESC álláspontja (5). Jogos Bajnok professzor úrnak az a „tanakodása” is, hogy a 134 Hgmm vagy a 139 Hgmm legyen-e a „nyerőbb” célérték. Egyetértve a levélíróval, ez függ a páciens életkorától, a kockázati tényezőktől, a magas vér-

nyomással kapcsolatos szervi szövődeményektől, a társbetegségektől. Egyébként ezt a véleményt tükrözi az európai és a magyar irányelv is, amelyek alapján szinte személyre szabott lehet a kezelés. A legnagyobb vita az idős, 80 év feletti korcsoportban van, itt még most gyűlnek az adatok (6), és korai lenne véleményt mondani. Ebben a kérdésben szintén az ESH és a MHT jelenlegi álláspontja fogadható el, amely szerint egyéni megítélés szükséges a fizikai, a mentális és a szociális állapot figyelembevételével.

IRODALOM

1. Kékes E, Kiss I. Útvesztők és irányítók a cardiovascularis kockázati tényezők prognosztikai értékéről. *LAM* 2017;27(4-5):167-76.
2. Stergiou G, Alpert B, Mieke S, et al. A universal standard for the validation of blood pressure measuring devices: Association for the Advancement of Medical Instrumentation/European Society of Hypertension/International Organization for Standardization (AAMI/ESH/ISO) Collaboration Statement. *J Hypertens* 2018;36:472-8.
3. Hypertension in adults: diagnosis and management NICE guideline HG136 2019 Developed by national Guideline Centre-ISBN 978-1-4731-3503-1 www.nice.org.uk/guidance/hg136
4. Salazar MR, Espeche WG, Stavile RN, et al. Could self-measured office blood pressure be a hypertension screening tool for limited-resources settings? *Journal of Human Hypertension* 2018;32:415-22.
5. Bakris G. Similarities and Differences Between the ACC/AHA and ESH/ESC Guidelines for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. A Perspective. *Circ Res* 2019;124:969-71. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.314664.
6. Garrison SR, Kolber MR, Korownyk CS, et al. Blood pressure targets for hypertension in older adults (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 8. Art. No.: CD011575. DOI: 10.1002/14651858.CD011575.pub2.

Kékes Ede
felelős szerkesztő

Vályi Péter
vezető szerkesztő

KÉPES DIAGNOSZTIKA

Dystopiás vese – Rendellenes elhelyezkedésű vese

A nefrológiai rovat szerkesztői:

Dolgos Szilveszter, PhD; Szent Margit Kórház, Nefrológiai Osztály, Budapest

Tárnoki Ádám Domonkos, PhD; Semmelweis Egyetem, Radiológiai Klinika, Budapest

Tárnoki Dávid László, PhD; Semmelweis Egyetem, Radiológiai Klinika, Budapest

Meghatározás

A rendellenes elhelyezkedésű, dystopiás vese egy olyan veleszületett fejlődési rendellenesség, amely során a magzati korban, a vesék felfelé történő vándorlása csak részben történik meg. Normális körülmények között a vesék a kismedencéből a lumbalis gerinc felső részének (Th_{XII}–L_{II}) magasságáig vándorolnak.

Dystopiás vesebetegség esetén, a kóros anatómiai helyzet következtében, a vesék forgása nem lesz teljes, így a vesébe be- és kilépő erek és az ureter elhelyezkedése is szabálytalan lesz. A rendellenes elhelyezkedésű vese vérrellátása és a veséből kilépő ureter lefutása is szabálytalan lehet. A vérrellátási zavar következtében az érintett vese zsugorodhat, parenchymája elvékonyodhat, de az uretermeztöretés és a tartós vizeletfolyási akadály következtében kialakult üregrendszeri tágulat mellett akár hydro-nephroticusan megnagyobbodhat.

Tünetek, panaszok

A dystopiás vese elsősorban akkor okoz klinikai tüneteket (hasi-deréktáji fájdalom, láz, hidegrázás, hányinger, hányás), amikor a fejlődési rendellenesség következtében fennálló üregrendszeri tágulat tartós vizelet-pangást, visszatérő húgyúti fertőzéseket okoz. A tartósan fennálló obstruktív uropathia és tubulointerstitialis károsodás fokozatosan progrediáló vesefunkció-romláshoz vezet.

Diagnosztika

Fizikális vizsgálattal a medencében lévő vese tapintható lehet. Hasi-kismedencei ultrahangvizsgálattal a vese nem a megszokott helyen ábrázolódik. A rend-



1. ábra. Kontrasztanyagos CT, coronalis szelet, vénás/parenchymás fázis. 70 éves nőbeteg dystopiás jobb veséje: jobb oldalon a veseágy területét belek töltik ki



2. ábra. Kontrasztanyagos CT, coronalis szelet, vénás/parenchymás fázis. A beteg jobb veséje a kismedencében helyezkedik el, az extrarenális pyelonban hiperdenz vesekő helyezkedik el



3. ábra. Kontrasztanyagot CT, axiális szelet, vénás/parenchymás fázis. Dystopiás jobb vese: a jobb vese a kismedencében helyezkedik el, az extrarenális pyelonban hiperdenz vesekő helyezkedik el



4. ábra. Kontrasztanyagot CT, axiális szelet, vénás/parenchymás fázis. Dystopiás jobb vese: jobb oldalon a vese helyét bélkacsok töltik ki

ellenes elhelyezkedésű vesék és az abnormális lefutású ureter és érkepletek pontos meghatározásához – a vizsgálatot korlátozó meteorismus miatt – azonban CT-vizsgálat szükséges.

Kezelés

Teljes mértékben panasz- és tünetmentes esetekben nem igényel kezelést. Visszatérő húgyúti fertőzés esetén célzott antibiotikus terápia indokolt, bő folyadékbevitel mellett. A vesék rendellenes helyzete miatt extrém sportok nem javasoltak.

Vizeletelfolyási akadály és tartósan fennálló vizeletpanás esetén urológiai plasztikai műtétek elvégzése, elvékonyodott parenchymájú, funkcionális zsákvese esetén nephrectomia szükséges.

Képanyag:

dr. Tárnoki Ádám Domonkos, PhD
és dr. Tárnoki Dávid László, PhD
Simmelweis Egyetem, Radiológiai Klinika, Budapest



5. ábra. Kontrasztanyagot CT, sagittális szelet, vénás/parenchymás fázis. Dystopiás jobb vese: jobb oldalon a dystopiás vese a kismedencében van

AJÁNLOTT IRODALOM

1. Stein RJ, et al. Management of urolithiasis in the congenitally abnormal kidney (horseshoe and ectopic). *Curr Opin Urol* 2007;17:125-31. <https://doi.org/10.1097/MOU.0b013e328028fe20>.
2. Mehmet RN, et al. Direct pelvic access percutaneous nephrolithotomy in management of ectopic kidney stone: a case report and literature review *Ren Fail* 2013;35(10):1440-4. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2013.828357>.
3. Gross AJ, et al. Management of stones in patients with anomalously sited kidneys. *Curr Opin Urol* 2006;16(2):100-5. <https://doi.org/10.1097/01.mou.0000193380.16480.e1>.
4. Agarwal S, et al. CASE REPORT: Horseshoe kidney with unilateral single ectopic ureter *BMJ Case Reports* 223913, JAN 2018. <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-223913>.
5. Alfaseh A, et al. RCC in cross ectopic kidney: a challenging diagnosis and management. *BMJ Case Rep* 2018 Oct 7. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-226879>.

REFERÁTUMOK

A vérnyomás megfelelő kezelése és a mortalitási kockázat közötti összefüggés idős betegek körében: a Berlin Initiative Study tanulmány eredményei

Antonios Douros, Markus Töle, Natalie Ebert, Jens Gaedeke, Dörte Huscher, Reinhold Kreutz, et al. Control of blood pressure and risk of mortality in a cohort of older adults: the Berlin Initiative Study. *European Heart Journal* 2019;40(25):2021-8. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz071>

A tanulmányban azt vizsgálták, vajon a vérnyomásnak az antihypertensív gyógyszeres kezeléssel 140/90 Hgmm-nél alacsonyabbra csökkentése együtt jár-e a teljes halálozás kockázatának a csökkenésével a közösségben élő idős személyeknél. A Berlin Initiative Study tanulmányba ≥ 70 éves, magas vérnyomás miatt gyógyszert szedő személyeket vontak be 2009. november–2011. június között. A páciensek prospektív követése 2016. decemberben fejeződött be. A Cox-féle arányos kockázati modell azt mutatta, hogy a teljes halálozás illesztett kockázati aránya és a 95%-os konfidenciaintervallum (95%-os CI) összefüggést mutatott a vérnyomás normalizálódásával (szisztolés vérnyomás < 140 Hgmm és diasztolés vérnyomás < 90 Hgmm), 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. Ezt az összefüggést a vizsgált népességben mind általánosságban kimutatták, mind abban az esetben is, ha a páciensek kockázatát az életkor vagy a korábbi cardiovascularis események figyelembevételével elemezték. Az antihypertensív gyógyszert szedő 1628 páciens (átlagéletkor 81 év) közül 636-nak a vérnyomása normalizálódott. A 8853 személy-évet kitevő követés során 469 személy halt meg. A normálisnál magasabb vérnyomással összehasonlítva, a vérnyomásnak a normális szintre csökkentése együtt járt a teljes halálozási kockázat növekedésével (gyakorisági arány 60,3 versus 48,5/1000/év; kockázati arány 1,26; 95%-os CI 1,04–1,54). A fokozott kockázat a 80 évesnél idősebb személyek között (102,2 versus 77,5/1000/év; kockázati arány 1,40; 95%-os CI 1,12–1,74) és a korábban cardiovascularis eseményen átesett páciensek között (98,3 versus 63,6/1000/év; kockázati arány 1,61; 95%-os CI 1,14–2,27) egyaránt megfigyelhető volt. Nem volt észlelhető azonban a mortalitási kockázat növekedése 70–79 éves személyek (22,6 versus 22,7/1000/év; kockázati arány 0,83; 95%-os CI 0,54–1,27) vagy a korábbi cardiovascularis esemény nélküli páciensek (45,2 versus 44,4/1000/év; kockázati arány 1,16, 95%-os CI 0,90–1,48) között. Következésképpen, a vérnyomásnak az antihypertensív gyógyszeres kezelés hatására 140/90 Hgmm-nél alacsonyabbra csökkentése fokozott halálozási kockázattal járhat együtt a 80-as éveikben járó vagy a korábban cardiovascularis eseményen átesett személyek között.

A magas vérnyomás eredményes kezelése és a cardiovascularis kimenetel összefüggése pitvarfibrillációban szenvedő betegekénél (az ORBIT-AF regiszter adatai)

Vemulapalli S, Inohara T, Kim S, Thomas L, Piccini JP, Patel MR, et al. Blood Pressure Control and Cardiovascular Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation (From the ORBIT-AF Registry). *Am J Cardiol* 123(10):1628-36. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.02.010.

Nincsenek megfelelő adatok arra vonatkozóan, hogy a pitvarfibrillációban szenvedő pácienseknél a mindennapi gyakorlatban milyen összefüggés van a szisztolés vérnyomás és a kimeneteli mutatók között. Pitvarfibrillációban szenvedő személyeknél a következő céljai voltak a közleménynek: 1. megvizsgálni, hogy a vizsgálati időszak kezdetekor milyen gyakori a nem megfelelően kezelt magas vérnyomás és összességében hogyan változik a szisztolés vérnyomás megfelelő ellenőrzöttsége; 2. meghatározni azokat a tényezőket, amelyek előre jelzik a szisztolés vérnyomás nem megfelelő beállítottságát a kétéves követési idő alatt; 3. meghatározni a szisztolés vérnyomás és a klinikai következmények közötti összefüggéseket. Az ORBIT-AF regiszter 2010–2014 közötti adatai alapján 176 klinikai helyszínről 10 132 páciens eredményeit elemezték. A pácienseket a következő kategóriákba sorolták: 1. nem szerepel a kórelőzményben hipertonia; 2. megfelelően kezelt hipertonia (a szisztolés vérnyomás kezdeti értéke < 140 Hgmm); 3. nem megfelelően ellenőrzött hipertonia (a szisztolés vérnyomás alapértéke 140 Hgmm vagy magasabb). Az alapállapotban vagy a követési idő alatt a 140 Hgmm vagy annál magasabb szisztolés vérnyomásnak a prognosztikai tényezőit összegzett logisztikai regresszió alapján határozták meg. Cox-féle véletlenhatás-modell alapján hasonlították össze, hogy milyen összefüggés mutatható ki a cardiovascularis események és a súlyos vérzések, valamint a szisztolés vérnyomás folyamatos, időfüggő változása között. A pitvarfibrillációban szenvedő betegek 83%-ának ($n = 8383$) volt magas vérnyomása. Közülük 24,2%-nak ($n = 2032$) volt kezdetben nem megfelelően ellenőrzött magas vérnyomása, ami alig változott a kétéves követési idő alatt. A követési idő alatt is magasabb szisztolés vérnyomást a már kezdetben is észlelt hipertonia, a női nem, a korábbi percutan coronariaintervenció és a diabetes mellitus jelezték előre. A követési időszakban a szisztolés vérnyomásnak minden 5 Hgmm-nyi emelkedése mérsékelten növelte az illesztett kockázatot a szélütés vagy szisztémás embolia vagy a tranzitorikus cerebrális ischaemia (1,05, 95%-os konfidenciaintervallum [CI] 1,01–1,08, $p = 0,01$), a myocardialis infarctus (1,05, 95%-os CI 1,00–1,11, $p = 0,04$) és a súlyos vérzés (1,03, 95%-os CI 1,00–1,06, $p = 0,04$) esetében. Következésképpen, a pitvarfibrillációban szenvedő betegek között a magasabb szisztolés vérnyomás a nemkívánatos események gyakoribbá válásával járt együtt, ami miatt fontos, hogy a vérnyomás ellenőrzése megfelelő legyen.

A coronariaartéria kalciumtartalmának szerepe a magas vérnyomásban szenvedő felnőtt személyek cardiovascularis kockázatának besorolásakor

Uddin SMI, Mirbolouk M, Kianoush S, Orimoloye OA, Dardari Z, Whelton SP, et al. Role of coronary artery calcium for stratifying cardiovascular risk in adults with hypertension. *Hypertension* 2019;73(5):983-9. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12266.

A közleményben azt elemzik, hogy milyen mértékben alkalmas a coronariaartéria-kalciumtartalom (CAC) vizsgálata a magas vérnyomásban szenvedő felnőtt páciensek cardiovascularis kockázatának a felmérésére, beleértve azokat a személyeket is, akik a SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) tanulmány beválaszthatósági kritériumait is teljesíthetik. A CAC vizsgálatát azoknak a cardiovascularis betegségben (CVD) szenvedő hipertóniás személyeknek az azonosítására is kiterjesztették, akiknek a mortalitási aránya azonos volt a SPRINT vizsgálatban részt vett betegeknek megfigyelt halálzással, következésképpen számukra a legkedvezőbb lehet az intenzív vérnyomáscsökkentésnek a hatása. A CAC Consortium megfigyelési kohorsz résztvevői közül 16 167, magas vérnyomásban szenvedő páciens adatait elemezték. A bevont személyek közül 6375 felelt meg a SPRINT tanulmány kritériumainak is. A CAC-kategóriák (0, 1–99, 100–399, ≥400) figyelembevételével többváltozós illesztett modellben hasonlították össze a coronariabetegség és a CVD okozta halálzással kockázati arányait. Az 50 évesnél idősebb betegek adatai alapján egy CAC-CVD mortalitási görbét is szerkesztettek annak a meghatározására, vajon melyik CAC-pontérték mutat összefüggést a SPRINT tanulmányban megfigyelt CVD mortalitási aránnyal. A vizsgálati személyek átlagéletkora $58,1 \pm 10,6$ év volt. Az átlagosan $11,6 \pm 3,6$ követési idő alatt 409 CVD-eredetű halál és 207, coronariabetegséggel kapcsolatos halál következett be. A CAC-pontérték növekedése a coronariabetegség és a CVD-mortalitás növekedésével mutatott összefüggést. (A coronariabetegség-CAC összefüggést mutató kockázati arány [95%-os konfidenciaintervallum] 100–399 pont esetén 1,88 [1,04–3,40], CAC 400 pont esetén 4,16 [2,34–7,39]; a CVD-mortalitás-CAC összefüggés vonatkozásában a kockázati arány [95%-os CI] 100–399 pont esetén 1,93 [1,31–2,83], CAC 400 pont esetén 3,51 [2,40–5,13] volt.) Hasonló mértékű kockázattövedést figyeltek meg a 10 éves atherosclerosis CVD kockázati kategóriákban és a SPRINT-kritériumoknak megfelelő személyek csoportjában is. A 220 CAC-pontérték (konfidenciatartomány 165–270) járt együtt azzal a CVD-halálzással aránnyal, amit a SPRINT tanulmányban közöltek. A közlemény eredményei alapján a CAC alkalmas lehet a magas vérnyomásban szenvedő személyek kockázati kategóriákba sorolására. A CAC 220 pont az a küszöbérték, amely alapján azonosítani lehet azokat a magas vérnyomásban szenvedő felnőtt személyeket, akiknél a CVD halálzással kockázat megfelel a SPRINT tanul-

mányban kimutatott rizikóval, ezért a CAC alkalmazása észszerű lehet azoknak a betegeknek a kimutatására, akik számára az intenzív vérnyomáscsökkentés a legkedvezőbb hatású lehet.

A becsült glomerularis filtrációs ráta csökkenési ütemének prognosztikai jelentősége azoknál a magas vérnyomásban szenvedő pácienseknél, akiknek nincs krónikus vesebetegségük

Coll-de-Tuero G, Comas-Cufí M, Rodríguez-Poncelas A, Barrot-de-la Puente J, Blanch JI, Figa-Vaello J, et al. Prognostic value of the estimated glomerular filtration rate decline in hypertensive patients without chronic kidney disease. *Am J Hypertens* 2019;32(9):890-9. DOI: 10.1093/ajh/hpz029

A közlemény célja annak meghatározása volt, vajon a becsült glomerularis filtrációs ráta (eGFR) csökkenése és annak mértéke összefüggést mutat-e a magas vérnyomásban szenvedő, kezdetben $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ -nél nagyobb eGFR-rel rendelkező betegek cardiovascularis kockázatával és halálzással. A tanulmányban 2516, magas vérnyomásban szenvedő olyan személy vett részt, akiknél négy év alatt legalább két alkalommal meghatározták a szérumkreatinin-szintet. Az eGFR-nek az évenként $\geq 10\%$ -os csökkenését nagy üteműnek, az eGFR évenkénti $< 10\%$ -os csökkenését kis ütemű csökkenésnek tartották. A vizsgálat végpontjai a következők voltak: coronariaartéria-betegség, szélütés, tranzitorikus cerebrális ischaemia, perifériás verőérbetegség, szívelégtelenség, pitvarfibrilláció, a bármilyen okból bekövetkező halál. Cox-féle regressziós elemzés alapján vették figyelembe a lehetséges befolyásoló tényezőket. 2354 személynél az eGFR csökkenése kis ütemű, 149 páciensnél nagy ütemű volt. Az illesztett modellben történt elemzés azt mutatta, hogy -10% -os évenkénti eGFR-csökkenés a magas vérnyomásban szenvedő mindegyik betegcsoportban együtt járt az elsődleges vizsgálati végpont és az arteriosclerosis vascularis betegség nagyobb kockázatával: kockázati arány 1,9; 95%-os konfidenciaintervallum (CI) 1,1–3,5; $p = 0,02$; illetve 2,2; 95%-os CI 1,2–4,2; $p < 0,001$). A logisztikai regressziós modell alapján az eGFR nagy, illetve kis ütemű csökkenésével összefüggésben lévő változók a következők voltak: szérumkreatinin-szint (esélyhányados 3,35; $p < 0,001$), női nem (esélyhányados 15,3; $p < 0,001$), dohányzás (esélyhányados 1,9; $p < 0,002$) és pulzusnyomás (esélyhányados 0,99; $p < 0,05$). A közlemény eredményei alapján az eGFR évenkénti 10% -os vagy annál nagyobb ütemű csökkenése a kezdetben krónikus vesebetegségben nem szenvedő hipertóniás páciensek cardiovascularis kockázatának a jelzője. Ezeknél a személyeknél fontos lehet, hogy az eddigieknél gyakrabban alkalmazzák az általános cardiovascularis kockázat meghatározásának a szemléletét.

Dr. Vályi Péter

A β -blokkolók hatása a bal kamra szisztolés és diasztolés funkciójára

MOSER György

ÖSSZEFOGLALÁS A szerző áttekinti azokat a farmakodinamikai effektusokat, amelyek által a β -blokkolók a szisztolés és a diasztolés funkciót befolyásolhatják. Rámutat arra, hogy bár a hatásösszetevők didaktikailag szétválaszthatók, érdemes átlátni azok interdependenciáját. Elemzi, hogy a hemodinamikai helyzet miként befolyásolja, hogy egy komplex hatásmechanizmusnak melyik eleme jut érvényre, és miért. Foglalkozik azzal a problémakörrel is, hogy milyen klinikai szituációban mely hatások kívántak, és melyek célszerűtlenek. Kiemelten taglalja továbbá, hogy a β -blokkád legnagyobb veszélyét, a negatív inotropiát hogyan tudjuk antagonizálni, illetve hemodinamikai következményeivel szemben milyen lehetőségeink vannak.

Kulcsszavak: β -blokkoló, szisztolés funkció, diasztolés funkció, inotrop hatás, lusitrop hatás

The effect of the β -blockers on left ventricular systolic and diastolic function

Moser Gy.

SUMMARY The author surveys the pharmacodynamic effects, by which the β -blockers can exercise an influence on systolic and diastolic function. He points out, that the constituents of the effect can be separated only in didactic aspect, its worthwhile to take the situation of their interdependence. Analyses the how the when and the wherefore the hemodynamic state determines the component of the complex mode of action that sets off. Deals with the problem, that what kind of effects are desired in certain clinical settings and which of those are deleterious. On emphasized he discusses the greatest danger of the β -blockade, the negative inotropic effect, and the mode of its offset or rather counteraction of its hemodynamic result.

Keywords: β -blocker, systolic function, diastolic function, inotropic effect, lusitropic effect

Jász-Nagykun-Szolnok Megyei
Hetényi Géza Kórház-Rendelőintézet,
Kardiológiai Osztály, Szolnok

Levelezési cím:

Dr. Moser György,
2092 Budakeszi, Rákóczi u. 6.
E-mail: mosergy109@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.23.026>

Hypertonia és Nephrologia
2019;23(6):294-300.

Bevezetés

Aki a statisztikát ismeri, az statisztikailag ér el jó eredményt, aki a patomechanizmusokat is ismeri, az egyedileg is. A kettő között nem kell ellentmondást keresni. Például nem kérdés, hogy az invazív kardiológia mekkora előrelépést hozott, éppen ez hordozza magában annak lehetőségét, hogy egy-egy (akár malignus) szövődményt elrejtessen. Ennek elismeréséhez önvizsgálat, őszinteség és bátorság kell. A szövődmények jelentős része előre látható és megelőzhető. Ahhoz nem jóstehetségre, hanem a patomechanizmusok, farmakodinamikai hatások alapos ismeretére van szükség. Ennek szelleme a β -blokkoló terápia „sikertörténetére” is igaz, és erre szeretnék a későbbiekben fókuszálni. Az ismertetésre kerülő gondolatok jelentős

része már különböző publikációkban megjelent, de ugyanazon mozaikkockákból sokféle mozaikkép készíthető. A témakörre vonatkozó megatrialeket, ajánlásokat már „szakmai ártalom” szintjén ismerjük, de az ördög itt is a részletekben van.

Általános megfontolások

A β -blokkoló terápia minőségi áttörést hozott mind az ischaemiás szívbetegségek, mind pedig a szívelégtelenség kezelésében (1). Az előbbi igaz a revascularisatiós lehetőségek birtokában is, hiszen a revascularisatio gyakran inkomplett. Szívelégtelenség vonatkozásában gyakran elkövetett hiba, ha formális a β -blokkád, ha nem használjuk ki a

β -blokkoló terápia által kínált lehetőségeket. A felvittrálásban és az individuálisan elérhető céldózis nagyságában érdemi előrelépést nyújt az ivabradin, amely nemcsak szimptomatikus frekvenciacsökkentő, hanem azáltal endogén inotrop rezervet képes mobilizálni. Semmi nem indokolja, legkevésbé a beteg érdeke, hogy a frekvenciacsökkentésre eltökélten és öncélúan β -blokkoló „monoterápiával” törekedjünk. Az irodalomban is fellelhető a „dogmatikus felvittrálás” mint pejoratív jelző (2, 3). Ha az ivabradin a β -blokkád iniciálását és felvittrálását elősegíti, akkor nem fér kétség ahhoz, hogy az adott helyzetben biztosan nem konkurens, hanem szövetségesek. Ugyanakkor hiba a β -blokkoló terápiában rejlő veszélyek elbagatellizálása is. Szerencsés, akinek nincs tudomása instabil állapotban bevezetett β -blokkád nyomán súlyos (nagyon súlyos...) állapotromlásról. A β -adrenerg „támogatás” nem ab ovo rossz, a referenciát a természet bölcsessége adja, sokszor olyan, mint a levegő, akkor tudatosul bennünk a jelentősége, amikor elfogy. Ugyanakkor e kompenzáló mechanizmus maladaptációba történő átcsapására bizonyítékok szolgálnak a szívelégtelenséget vizsgáló nagy tanulmányok (MERIT-HF, CIBIS II stb.) eredményei. Árnyaltabb megközelítés, hogy a szervezetnek a saját hatáskörében végrehajtott kompenzáló mechanizmusait jogunk van blokkolni, de csak akkor, ha jobb alternatívát tudunk nyújtani helyette.

A β -blokkád szisztolés és diasztolés hatásait a jobb megérthetőség és áttekinthetőség kedvéért érdemes didaktikailag elkülöníteni, ugyanakkor összefüggésükre is rámutatni. A sarcoplasmaticus reticulumhoz kötött Ca^{2+} -release és -reuptake egymással ölelkező folyamatok. Vannak továbbá kedvező hatások, amelyek nem köthetők a szív-ciklus egyes fázisaihoz (vagy nincs gyakorlati jelentősége a pontos analízisnek). Ilyen a hiperdinám ritmuszavarokkal összefüggésbe hozható „tachycardia related cardiomyopathia”, amelynek prevenciójában és kezelésében a β -blokkolók egyaránt terápiás értékűek.

A β -blokkolók hatása a szisztolés funkcióra

A β -blokkolók szisztolés funkcióra gyakorolt hatásának tételes taglalása előtt tisztázni szükséges, hogy mi a célunk, milyen kontraktilitásra gyakorolt hatástól várunk kedvező terápiás effektust az eltérő klinikai helyzetekben. Ki kell emelni továbbá, hogy a későbbiekben a β -blokkolók „intrinszik kontraktilis funkcióra” gyakorolt hatásáról lesz szó, nem a lökettérfogatra gyakorolt eredő hatásról, amelyet a β -blokkolók vazóaktív hatásai is befolyásolhatnak. Az utóbbi eltér a különböző generációs β -blokkolók, illetve a pleiotrop hatással bíró vagy azt nem kifejtő β -blokkolók esetén.

Myocardialis ischaemia és jó kontraktilitás esetén az energiapazarlás, a kontraktilitásfelesleg minél hatékonyabb mérséklésére van igény, az aktuális metabolikus igény rendelkezésre álló metabolikus fedezethez történő adaptálására. Itt érdemes megemlíteni az ischaemiás hyperkinesis fogalmát és pato-

mechanizmusát: lényege, hogy myocardialis ischaemiában preszinaptikus β_2 -stimuláció útján a szívben a noradrenalinfelszabadulás fokozódik, mintegy pozitív visszacsatolást indukálva. E kórállapotban (adekvát dózis mellett) a β -blokkolók negatív inotrop hatása nem manifesztálódik, csak a „túlbiztosítás” (kontraktilitástartalék) mértéke lesz kisebb.

A szisztolés funkció károsodása esetén a kontraktilitás (per definitionem: dP/dt) hosszú távú javítása a cél: a reverse remodeling által, felvállalva a potenciális rövid távú hemodinamikai állapotromlást (de minden lehetőséget kihasználva annak megelőzésére).

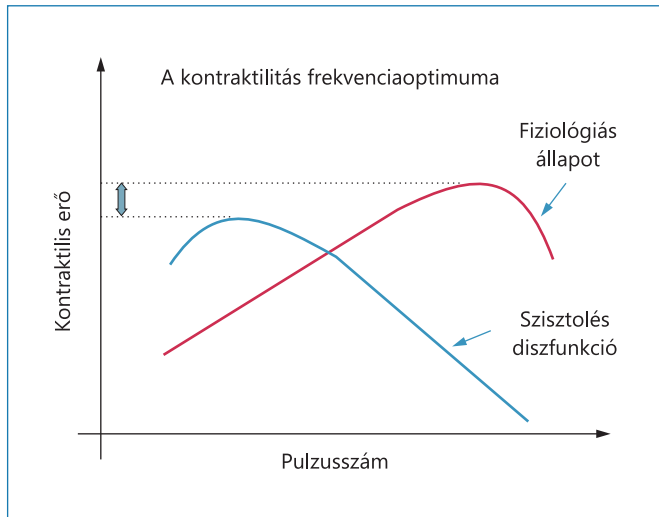
A β -blokkolók szisztolés funkcióra gyakorolt hatásának összetevői

A β -blokkolók negatív inotrop hatásai közül két komponensnek van döntő jelentősége:

1. A myocardiumban a β_1 -stimuláció fokozza a cAMP-termelést, amely foszforilálja a protein kináz-A-t. A protein kináz-A foszforilál és azáltal aktivál minden Ca^{2+} -transzportban részt vevő enzimet. Annak folytán megváltozik mind a kontrakció, mind a relaxáció kinetikája: mindkettő felgyorsul. A sarcoplasmaticus reticulum Ca^{2+} -ATP-áz (SERCA) aktivitása, azáltal a diasztolés Ca^{2+} -reuptake fokozódik, s következményesen a szisztolés Ca^{2+} -release is. Az említett folyamatot a β -blokkád gátolja, tehát az ellentett hatás: negatív inotropia.

2. Fiziológiásan a szívfrekvencia emelése a kontrakciós erőt fokozza. Egészséges szív esetén az célszerű stresszreakciónak, adaptációs mechanizmusnak tekinthető körülbelül 60-180/min pulzusszám között (4). Mechanizmusa: a Ca^{2+} citoszolba történő beáramlásának upregulációja a gyors, repetitív depolarizációs hullámok nyomán, amely triggereli a sarcoplasmaticus reticulumból a Ca^{2+} -release-t. Ez a bowditch treppe jelenség lényege. Az „izoláltan” (például a pacemaker ingerlési frekvenciájának változtatásával) létrehozott, neurohormonális hatásoktól független frekvenciaemelkedés nyomán a kontraktilis erő fokozódása néhány másodperc alatt létrejön. A β -adrenerg-stimulációra bekövetkező cAMP-dependens kontraktilis erő fokozódása – lásd az 1. pontban! – ezzel szemben körülbelül 30-40 másodpercet igényel (5). *Megtartott pumpafunkció esetén tehát a pulzusszám csökkentése (jelen esetben a β -blokkád által) önmagában oly módon változtatja meg a Ca^{2+} -handlinget, hogy az a kontraktilitás csökkenéséhez vezet. Itt érdemes egy rövid kitérőt tenni. A β -blokkolók és az ivabradin kompetitorok és komplementerek egyaránt, de a beteg érdekét jobban szolgálja, ha a problémakört arra fókuszáljuk, hogy melyik gyógyszer (illetve gyógyszercsoport) mit tud hozzátenni a másik kedvező hatásához. A fenti esetben a β -blokkolók két mechanizmussal csökkentik az O_2 -fogyasztást (adott esetben egy öngerjesztő folyamatot leállítva), míg az ivabradin kedvező hatása csak a 2. pontban leírt effektushoz köthető.*

A β -blokkolók pozitív inotrop hatásai közül szintén két komponensnek van döntő jelentősége:



1. ábra. A bowditch treppe és az invertált bowditch treppe jelenség

1. Szisztolés diszfunkció esetén a frekvenciadependens kontraktilitásreguláció invertálódik, azaz a kontrakciós erő a pulzusszám csökkenésével fokozódik (6–8). A bal kamrai lökettérfogat akut szelektív bradycardizálás nyomán akár 50%-kal emelkedik (9). Ez esetben invertált bowditch treppe jelenségről beszélünk (1. ábra).

Az 1. ábra azt is demonstrálja, hogy mindkét összefüggés J alakú görbét ír le, s a frekvenciaoptimumon a kontraktilis erő abszolút értékében különbség lehet. Szisztolés diszfunkció esetén a SERCA expressziója és aktivitása csökken. Ehhez társul, hogy a ryanodinreceptor (a sarcoplasmaticus reticulumból történő Ca^{2+} -release ezen a csatorán át történik) áteresztővé válik – „szivárog”. A fentiek nyomán a sarcoplasmaticus reticulum végdiasztolés Ca^{2+} -tartalma alacsonyabb lesz, s ez meghatározza (értelemszerűen csökkenti) a szisztolés Ca^{2+} -release-t is. Ez utóbbi mechanizmus a szisztolés funkciót rontja, míg a citoszolikus Ca^{2+} -tartalom nem kellő dinamikájú csökkentése a relaxáció károsodásában manifesztálódik. A leírt diszfunkciót jelentős mértékben kompenzálja a szívfrekvencia csökkentése – ezért invertálódik a frekvenciadependens kontraktilitásregulációt illusztráló görbe. (E mechanizmus áll az inverz bowditch treppe effektus hátterében.) Ha arra a kérdésre keresünk támpontot, hogy a β -blokkolók szívelégtelenségben kifejtett pozitív hatásában a frekvenciacsökkentésnek kizárólagos, lényegi, esetleg indifferens szerepe van-e, vizsgálati eredmények és következtetések inkonzisztens halmazával találjuk szembe magunkat. A SHIFT és a BEAUTIFUL tanulmány eredményeinek ismeretében azonban a frekvenciacsökkentés jelentőségét (illetve a β -blokkádtól eltérő bradycardizáló szer létjogosultságát) már nem lehet megkérdőjelezni. A SHIFT study mérföldkőnek tekinthető a szívfrekvencia és balkamra-elégtelenség patofiziológiai kapcsolatának felértékelésében. Flannery és munkatársai 22 926 beteget felölelő, 35 szívelégtelen betegen β -blokkoló hatást vizsgáló tanulmány metaanalízise alapján jutottak arra a

következtetésre, hogy a klinikai eredmény szempontjából nem a céldózis elérése, hanem a frekvenciacsökkenés mértéke a fontos (10). A frekvenciamoduláció inotrop hatása tehát az aktuális hemodinamikai állapottól függ. A fentiek folyamánya, hogy *szisztolés diszfunkció esetén a bradycardizálás kedvező hatása a szisztolés funkcióra*.

2. A kontraktilitás hosszú távú javítása hátterében a catecholamintoxicitás eliminálása áll. Ez egy kissé filozofikus megközelítés, de az önmagában még nem von le igazságtartalmából. Kézzelfoghatóbb megközelítés a konkrétan megnevezett catecholaminerg hatások gátlása, például a proapoptotikus hatás gátlása. Még konkrétabb, hogy a β -blokkád upregulálja a SERCA génexpresszióját, amely a myocardium kontraktilis funkcióját direkt javítja (11). Állatkísérleti adatok utalnak arra, hogy a carvedilol potensebb SERCA-génexpressziót fokozó szer, mint a metoprolol. (A COMET vizsgálat eredményével való összefüggésbe hozása azonban elharmarkodott következtetés lenne.) Azon korábbi magyarázattal szemben, hogy a β -blokkád kedvező hatásában szerepe van a β -adrenerg jelátvitel restitúciójának (β -receptor-downreguláció, -uncoupling megszüntetésének), számos ellenérv hozható fel. Csak néhányat említünk: a β -adrenerg jelátvitelt „konzerváló” (carvedilol) és a restituáló β -blokkolók (metoprolol, bisoprolol) egyaránt hatékonyak, s kedvező hatásuk catecholaminmentes milióben is fennmarad (12). (Amúgy is nehéz lenne „összeilleszteni” szívelégtelenségben a frekvenciacsökkentő terápiás intenciót a β -adrenerg jelátvitel restitúciójával.)

Szívelégtelenségben a β -blokkolók szisztolés funkcióra gyakorolt ellentmondásos hatásának esszenciája a következőképpen fogalmazható meg: a bradycardizáló hatás (az invertált bowditch treppe jelenség folytán) önmagában javítja a pumpafunkciót, az adenilcikláz-gátlás viszont rontja. Szisztolés funkció károsodása esetén azonban a bradycardizálás a β -blokkádnak nem olyan direkt következménye, mint például nitroglicerinnel adásakor a vasodilatatio. Szívelégtelenségben a β -blokkoló hatás egy többváltozós függvényhez válik hasonlóvá, ahol egy változóból nem lehet az eredő vektor irányára következtetni. A SHIFT study elemzése (is) kétségeket ébreszt afelől, hogy a β -blokkolók dózisa emelésének mindig szükségszerű következménye a szívfrekvencia csökkentése, a célfrekvencia közelítése szívelégtelen betegeken. A szisztolés funkció károsodása esetén a β -blokkoló terápiában két olyan momentum van, amely a frekvenciacsökkentés által mediált terápiás értékét kérdésessé teheti (13, 14).

- A β -blokkoló terápia iniciálása vagy érdemi dózisa történő feltitrálása sikertelen a szívelégtelenség precipitálása (hypotonia, hemodinamikai állapotromlás) miatt.
- A β -blokkoló terápiát sikerül bevezetni, de az ellenreguláció folytán frekvenciacsökkentést nem vagy nem a kívánt mértékben eredményez. (Úgy is lehet fogalmazni, hogy a homeosztatis ellenreguláció védi a szívet az inadekvát időzítésű vagy dózisos β -blokkádtól, az nem manifesztálódik.) A háttérben állhat a β -blokkoló hatása nyomán (tovább) emelkedő bal kamrai végdiasztolés nyomás (EDP), amely a szív catecholamintermelésének

triggere, gátolva a β -blokádnak frekvenciacsökkentő hatásának manifesztálódását. (Fiziológiásan is a sinus coronariusban a legmagasabb a plazmanoradrenalin-szint.) A beteg elviselheti a β -blokádot, de a benefit kétséges. (A fentiek rossz prognosztikai jelnek tekinthetők.)

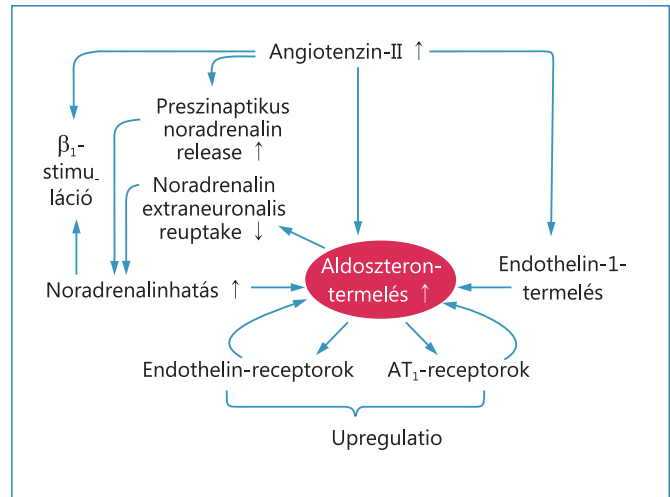
A β -blokkolók hatása a diasztolés funkcióra

A bal kamra diasztolés funkcióját az aktív relaxáció és a passzív elaszticitás együttesen határozzák meg. A neurohormonális aktiváció és a myocardialis fibrosis összefüggésbe hozható. A „reciprocal reinforcement” komplex autoaggravációs összefüggésrendszerének része a sympathoadrenalis és a RAAS-aktiváció bidirekcionális kölcsönhatása (2. ábra). Ez a katecholaminok fibroszra kifejtett hatását (is) jelenti.

Itt azonban a β -blokádnak és a relaxáció összefüggését taglaljuk. Ez esetben is két csomópontja van a komplex hatásnak. Az egyik a β -adrenerg-receptor-aktivitás cAMP-dependens hatása a relaxációra, a másik a frekvenciamoduláció Ca^{2+} -handlingre gyakorolt direkt hatása, amely a relaxációt is befolyásolja.

Korábban már említettük, hogy a β -1-stimuláció – a cAMP-termelés – a relaxációt felgyorsítja, de az összefüggésrendszer ennél lényegesen összetettebb. Az izovolumniás relaxáció a bal kamrai coronariaperfúzió legfontosabb időszaka (15). Az izovolumniás relaxáció szinonimájaként használható: luzitropia, kora diasztolés dP/dt (időegység alatti nyomásváltozás – ez esetben nyomáscsökkenés). Az aktív, energiaigényes izovolumniás relaxáció (a kora diasztolés nyomáscsökkenés sebessége és a relaxáció kiteljesedése) a szív teljesítményének és a coronariaperfúzióknak egyaránt meghatározó tényezője. Az intenzíven relaxáló myocardium, a bal kamrai intrakavitális nyomáscsökkenés „megszívja” az epicardialis coronariákat (amellett, hogy a vénás beáramlást fokozza). Az adrenerg tónus nemcsak az izovolumniás relaxáció sebességét (dP/dt) fokozza, hanem komplettálódását is (P diast. min.). Először érdemes röviden összefoglalni az izovolumniás relaxáció és néhány olyan paraméter kapcsolatát, amely a β -blokádnak hatásával is összefüggésbe hozható (16–18). Az izovolumniás relaxációt fokozza az adrenerg tónus, lassítja a bal kamrai végdiasztolés volumen növekedése és a myocardialis ischaemia. (A kettő összefügg, de mindkettő önmagában is rontja a relaxáció folyamatát.) Az afterload (a végszisztolés falfeszülés) fokozódása (durván egyszerűsítve: a vérnyomás emelkedése) is kedvezőtlen a kora diasztolés relaxáció szempontjából. Már itt utalhatunk a vasodilatator hatást is kifejtő β -blokádnak finom különbözőségére.

Szisztolés diszfunkció fennállásakor a SERCA expressziója és aktivitása csökken. Basalis állapotban a Ca^{2+} -release és -reuptake egyaránt lelassult, és frekvenciafokozódáskor mindkettő tovább csökken. E diszfunk-



2. ábra. A „reciprocal reinforcement” egyszerűsített összefüggésrendszere

ciót jelentős mértékben kompenzálja a szívfrekvencia csökkentése (a meglassult folyamat több időt kap). Szisztolés diszfunkció fennállásakor tehát a pulzusszám csökkentése önmagában egy kontraktilitást és luzitropiát egyaránt javító tényezőnek tekinthető. Logikusabb az a megközelítés (megfogalmazás), hogy a sarcoplasmaticus reticulumba történő diasztolés Ca^{2+} -reuptake frekvenciaoptimumán várható a legnagyobb mértékű szisztolés Ca^{2+} -release, az intrinszik inotrop tartalék legjobb kiaknázása. Átlátható tehát, hogy mind egészséges szíven, mind szisztolés diszfunkció esetén a kontraktilitás és a luzitropia frekvenciaoptimuma azonos irányultság szerint változik a frekvencia függvényében. Itt érdemes áttekinteni egy további, a diasztolés hosszával összefüggő mechanizmust. Ahogy már említettük, a diasztolés relaxáció előfeltétele a Ca^{2+} eltávolítása a citoszolból. E folyamatot a sarcoplasmaticus reticulum Ca^{2+} -ATP-áz (SERCA) mellett a Na^{+}/Ca^{2+} exchanger is katalizálja. Meghatározó jelentőségű a SERCA. A Na^{+}/Ca^{2+} exchanger a sarcolemmában és a sarcoplasmaticus reticulumban egyaránt megtalálható, tehát nemcsak a sarcoplasmaticus reticulumba történő Ca^{2+} -reuptake-et katalizálja, hanem a sejtből történő Ca^{2+} -exportot is, az utóbbi a fontosabb effektusa. A Na^{+}/Ca^{2+} exchanger fiziológiásan kevésbé aktív, O_2/ATP igénye magasabb, és megrövidült diasztolés idő esetén „küszöbeffektus formájában” jut szerephez a Ca^{2+} eltávolításában. A diasztolés időtartamának meghosszabbodásával tehát egy újabb tényező lép életbe. (A SERCA működésének hatástartama és ezáltal a hatékonysága nő, a fokozott ATP-igényű Na^{+}/Ca^{2+} exchanger rovására.) Azáltal a szív oxigénmérlege gazdaságosabbá válik a frekvenciacsökkenés számarányánál nagyobb mértékben. Abban az esetben, ha a szívfrekvencia-csökkentés valóban érdemileg megnyújtja a diasztolét, nemcsak arról van szó, hogy van idő arra, hogy egy olcsóbb energiaigényű mechanizmus beteljesítse feladatát, hanem arról is, hogy a Ca^{2+} -exchange helyett a „recycling”, a Ca^{2+} -„újrahasznosítás” jut nagyobb sze-

rephez. (Az utóbbiak is részét képezik a β -blokkád szisztolés és diasztolés funkcióra gyakorolt hatásának.)

A β -blokkolók negatív inotrop hatása a diasztolés funkcióra

A valójában bidirekcionális kölcsönhatásnak itt csak azon vonatkozásaira térünk ki, amelyek által a szisztolés funkció romlása a diasztolés funkciót kedvezőtlenül befolyásolja. Korábban már utaltunk arra, hogy a bal kamrai EDP emelkedése kedvezőtlenül hat az aktív relaxációra, itt további két momentumot emelünk ki a szisztolés diszfunkció diasztoléra gyakorolt kedvezőtlen folyamányai közül.

Ha a β -blokkád nyomán annak negatív inotrop hatása manifesztálódik, a szisztolés dP/dt (időegységre eső nyomásemelkedés) csökken, a szisztolés csúcsterhelés csökken, de a *végyszisztolés terhelés* fokozódik. Az utóbbi *csökkenti a relaxáció sebességét*. Az izovolumniás relaxáció tehát szisztolés funkciótól függő folyamat.

Károsodott szisztolés funkció esetén a β -blokkoló negatív inotrop hatása manifesztálódik, a dP/dt csökken, a szisztolé intervalluma megnyúlik a diasztolé rovására (19, 20). (Az intramuralis coronariák szisztolés kompressziója tehát meghosszabbodik, a szív O_2 -mérlege romlik.) Megtartott szisztolés funkció esetén a frekvenciacsökkentés nyomán a diasztolé hossza aránytalanul megnyúlik. (Jobban, mint ahogyan az a frekvenciacsökkenés számarányából következne.) Oka, hogy a szisztolé hossza nem nyúlik meg érdemileg, s a megnyúlt ciklushosszból a diasztolé aránytalanul jobban részesedik. (Kivételek az extrém bradycardia, ahol már a szisztolé megnyúlásával is számolhatunk.) A coronariaperfúzió szempontjából ez tehát többszörösen kedvező hatást jelent. Ezt az előnyt veszítjük el akkor, ha a β -blokkoló negatív inotrop hatását hagyjuk manifesztálódni! Mint sarkított példát, megemlítjük, hogy fiziológiás vagy ahhoz közeli állapotban a szív ciklus hosszának kétharmadát a diasztolé tölti ki, míg sokkban a szisztolé!

Az aktuális klinikai állapot (myocardiumfunkció, hemodinamikai állapot) ismerete alapján gyakran előre jelezhető a β -blokkoló várható hatása a diasztolés funkcióra (is). Láthatjuk előre, hogy melyik hatásösszetevő válik dominánssá. Például: egy β -blokkolóra reagáló hiperdinám ritmuszavar eliminálása (de akár egy potens kamrai frekvenciakontroll) minden egyéb faktort elsősorban jelentőséggel bírhat. A negatív inotrop hatás várható manifesztálódása viszont a remélt benefitet eleve kétségessé teheti. Egyszerű, gyakorlatias megközelítés a β -blokkolók diasztolés funkcióra gyakorolt hatásának előrejelzésére: a jó szisztolés funkció előfeltétele a jó Ca^{2+} -release, annak előfeltétele pedig a megfelelő Ca^{2+} -reuptake. „Rövidre zárva”: Jó szisztolés funkció esetén valószínűsíthetjük, hogy az aktív relaxációban is „rátartás” van, s a cikluson belül sem várjuk az intervallumok arányának eltolódását a

szisztolé „javára” β -blokkoló hatására. E logikai lánc akkor is érvényes, ha echokardiográfiával nyert paraméterek alapján a relaxáció megváltozott dinamikája objektíválható (relaxációs zavart írunk le).

Lehetőségeink a β -blokkád negatív inotrop hatásával szemben

A β -blokkolás elkezdése előtt fel kell tennünk a kérdést: Várható-e klinikailag releváns negatív inotrop hatás, illetve felvállalható-e a várt benefitért (például antiischaemiás, antiarrhythmias hatásért). Rossz döntéssel nem csak a kívánt terápiás effektust veszíthetjük el...

Bár korábban kellő hangsúlyt kapott a β -blokkolók negatív inotrop hatása, az nem azt jelenti, hogy e veszélyüket „feltartott kézzel” vegyük tudomásul. A szívelégtelen betegek populációjában beszélhetünk e mellékhatás megelőzéséről, a negatív inotrop hatás antagonizálásáról, illetve következményeinek kivédéséről. A profilaxis lényege, hogy szívelégtelenségben a β -blokkád bevezetése előtt a hemodinamikai állapotot stabilizáljuk, mintegy tartalékot képezve a potenciális állapotromlás esetére. A profilaktikus hemodinamikai stabilizálás és a „restabilizálás”, a terápia eszközei (gyógyszerei) nem különböznek. Megfelelően előkészített betegek esetén adekvát a két ismert szlogen: „A kevés β -blokkoló is jobb a semminél!”, illetve „Ha kevés β -blokkolót adsz is, legalább kezd el!” Instabil állapotban iniciált β -blokkád esetére viszont egy másik jól ismert mondás illik: „Egy diagnosztikus tévedést (többé-kevésbé) kompenzálhat egy terápiás tévedés.” β -blokkoló bevezetésére érettnek nyilvánítottunk egy katecholamindependens beteg állapotát, de legalább mélyen aludozítottuk a gyógyszert.

A negatív inotrop hatás antagonizálásának eszközei a pozitív inotrop szerek. (Az sem feltétlenül baj, ha azokkal „túllövünk a célon”). A tét gyakran a β -blokkád bevezetése és feltitrlása. A jelentős, rendelkezésre álló arzenálból azon készítmények jönnek szóba, amelyek hatásukat nem β -receptor-mediáltan fejtik ki. A β -blokkoló és β -mimetikum egyidejű adása esetén olyan helyzetet teremtenénk, amikor a β -agonizmus és β -antagonizmus, -upregulatio és -downregulatio, uncoupling és recoupling stb. áttekinthetetlen szövevényében az eredő hatás megjósolhatatlan. A fenti kombináció kivételes esetekben lehet csak megokolt. Azok közül egyet kiemelünk: β -blokkoló adása nyomán létrejött hemodinamikai krízisben, egyéb lehetőség hiányában, átmenetileg, a β -blokkoló adásának prompt felfüggesztése mellett. Lehetőség esetén az említett helyzetben foszfodiészteráz-III-gátló (például milrinon, enoximon) jön szóba, kevésbé sürgős esetben levosimendan adható, a bolus a hatás kifejlődését meggyorsítja. „Elektív esetekben” levosimendan, digitális adható. Az endogén inotrop rezerv mobilizálásával az ivabradin is terápiás értéket képviselhet e vonatkozásban is (invertált bowditch treppe effektus esetén). Az

a tény, hogy a szívelégtelenségben vezetett megatrialokban β -blokkoló frekvenciacsökkentő monoterápiával jó eredményt igazoltak, nem zárja ki egy még jobb alternatíva lehetőségét. Itt is érdemes egy-egy kitérőt tenni a levosimendan, illetve a digitális irányába. Ismeretes, hogy a LIDO vizsgálatban a β -blokkoló „előkezelésben” részesült betegeken a levosimendan kifejezettebb pulmonalis kapilláris éknyomás csökkenését és a perctérfogat emelkedését hozta létre. A β -blokkoló a cAMP-szintet csökkentve gátolja a proteinkináz-A foszforilációját, inaktíválva az enzimet. Annak nyomán csökken a troponin I foszforilációja, s az olyan konformációváltozást indukál a myocardialis troponin C-n, amely fokozza a levosimendan kötődését. A β -blokkoló + levosimendan kombináció tehát racionális (több okból is). Elgondolkodtató viszont, hogy az intenzív osztályos gyakorlatban, krízisállapotokban gyakran alkalmazzák (kényszerülnek alkalmazni) a levosimendan + dobutamin szinergista kombinációt (21–23). Az utóbbi β_1 -mimetikum, az intracelluláris Ca^{2+} -ion-szintet emeli, potenciózza az intracelluláris Ca^{2+} -szint-dependens levosimendan hatását. (Amellett több összetevője is van a két inotrop szer szinergizmusának.) A digitálisszal kapcsolatban éppen az ivabradin frekvenciacsökkentő hatásával összefüggő, áttörő eredmények vetették fel több szerzőben e gyógyszerrel kapcsolatos nézetek revidálásának igényét. A SHIFT vizsgálat eredményei inspirálták *Castagnót* és munkatársait a DIG tanulmány újraértékelésére, párhuzamba állítva a digoxin és az ivabradin hatását (24). A cardiovascularis halálozás és a szívelégtelenség miatt történt hospitalizáció kompozit végpont tekintetében a két gyógyszer hasonló eredményt hozott. A szerzők hangsúlyozzák, hogy nincs a birtokunkban nagy tanulmány eredménye, amely a β -blokkádhoz adott digoxin hatását értékelné, s anélkül kétségbe vonható, hogy a terápiás algoritmusban a „last resort” a digoxint megillető szerep. Még egy momentumot érdemes kiemelni a digitálisszal kapcsolatban. Kevésbé ismert, hogy a RALES tanulmányban a spironolakton a digitalizált betegeken kétszeres mortalitási benefitet hozott (25). Ennek hátterében két mechanizmus is szóba jön. Egyrészt a „magas-normális” szérum- K^+ -szint a digitálisszal összefüggésbe hozható, hiperdinám ritmusszavarok létrejöttét csökkenti. Másrészt, a digitálisról ismert „saját” vasoconstrictor hatása (amelyet antagonizálhat, a pumpafunkció javulása folytán a mérséklődő sympathicotoniából eredő vasoconstrictio csökkenése). A mineralokortikoidreceptor-antagonizmus vascularis hatása (NO-szint emelése, a szérum- K^+ -szint emelése nyomán vascularis simaizom-membrán hiperpolarizáció stb.) is egy összetevő lehet a fenti gyógyszer-kombináció kedvező voltának hátterében (26). („Az ördög a részletekben van” a digitáliskezelés vonatkozásában is.)

Bár sok kritika éri ezt a gyógyszert, jelenleg nem rendelkezőnk hatékonyabb és biztonságosabb pozitív inotrop

hatású szívfrekvencia-csökkentő szerrel, pitvari hiperdinám ritmuszavarokban is.

Az „unloading kezeléssel” (a preload, illetve afterload modifikálására/optimalizálására irányuló terápiával, a gyakorlatban például a diuretikus kezelés intenzifikálásával) a β -blokkoló negatív inotrop hatásának következményei adott esetben mérsékelhetők/eliminálhatók. E vonatkozásban tényező lehet a carvedilol, illetve a nebivolol vasodilatator hatása is. A problémakör átfogó elemzése helyett itt csak egy speciális betegcsoportra fókuszálunk, a szignifikáns aortastenosis talaján kialakult szívelégtelen betegekre, hogy e példával a specifikus szempontokra, a kezelés individualizálására rámutassunk (27, 28). (A fejlett országokban ez a leggyakoribb vitium.) A dekompenzált aortastenosis esetén az ESC guideline a szívelégtelenség kezelésének általános irányelveit tartja irányadónak, annak alapján, hogy a neurohormonális milió lényegében megegyezik, ha a szívelégtelenséget aortastenosis okozta, vagy ha más az etiológiai faktor. (Ennek ellenére a gyakorlatban jártas klinikusban fenntartások lehetnek.) A dekompenzált aortavitiumban szenvedők rendkívül törekeny betegcsoportot alkotnak, ahol az „unloading kezelés” nem, illetve nemcsak a β -blokkoló negatív inotrop hatását kompenzálja, hanem önálló veszélyforrás. A mérsékelt emelkedett bal kamrai EDP fenntartásának igénye miatt a vizelethajtó kezelést szűk keretek közé kell szorítani, az artériás oldalon ható vasodilatatorok csökkentik az aortanyomást és a coronaria perfúziós nyomását, a bal kamrai afterload ekvivalens csökkentése nélkül! *A preload és az afterload csökkentése egyaránt fokozhatja a transvalvularis gradienst, rapid klinikai állapotromlást hozva létre.* Mindez csak egy kiragadott példa az egyedi megítélés fontosságáról.

Áttekintő gondolatok

A szívelégtelenségben vezetett β -blokkoló terápia nem egy logikai algoritmus gépies alkalmazása, hanem minden guideline és a folyamatosan bővülő támpontok, fogódzók ellenére művészet. A szívelégtelenségben a β -blokkoló terápia „kakukktójás”, az egyetlen terápiás csapás, amelyet annál visszafogottabban vezetünk, minél súlyosabb a szívelégtelenség (például a diuretikus terápia ezzel szemben annál intenzívebb és annál komplexebb). Ez önmagában még nem zárja ki hosszú távon a céldózisra törekvést. A legsúlyosabb szisztolés diszfunkció állapotában, ahol a legnagyobb az igény a katecholaminok inotrop támogatására, ott várjuk a legkifejezettebb katecholamintoxicitást. Ott a legnagyobb az igény a β -blokkádra, ugyanakkor ott tolerálják azt legkevésbé a betegek. Ez az ellentmondás a β -blokkoló monoterápiára igaz, de ha egy komplex kezelés elemeként sikerül azt megfelelően beilleszteni, az ellentmondást fel tudjuk oldani.

IRODALOM

1. *Kékes E.* Az anginaszindróma értelmezése – a kezelési stratégiai kiterjesztése. Egis Gyógyszergyár NyRt. 2006.
2. *Sy RW, Freedman SB.* Beta-blocker up-titration or addition of ivabradine in stable angina: more is not necessarily better. *Cardiovasc Drugs Ther* 2011;25:501-2. <https://doi.org/10.1007/s10557-011-6340-6>
3. *Amosova E, Andrejev E, Zaderay I, et al.* Efficacy of ivabradine in combination with beta-blocker versus uptitration of beta-blocker in patients with stable angina. *Cardiovasc Drugs Ther* 2011;25:531-7. <https://doi.org/10.1007/s10557-011-6327-3>
4. *Bombardini T.* Myocardial contractility in the echo lab: molecular, cellular and pathophysiological basis. *Cardiovasc Ultrasound* 2005;3:27. <https://doi.org/10.1186/1476-7120-3-27>
5. *Bombardini T, Correia MJ, Cicerone C, et al.* Force-frequency relationship in the echocardiography laboratory: A noninvasive assessment of bowditch treppe? *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:646-55. [https://doi.org/10.1016/S0894-7317\(03\)00221-9](https://doi.org/10.1016/S0894-7317(03)00221-9)
6. *Mulieri LA, Hasenfuss G, Leavitt B, et al.* Altered myocardial force frequency relation in human heart failure. *Circulation* 1992;85:1743-50. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.85.5.1743>
7. *Hasenfuss G, Holubarsch C, Hermann HP, et al.* Influence of the force-frequency relationship on haemodynamics and left ventricular function in patients with non-failing hearts and in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1994;15:164-70. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060471>
8. *Inagaki M, Yokota M, Izawa H, et al.* Impaired force-frequency relations in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1999;14:1822-30. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.99.14.1822>
9. *De Ferrari GM, Mazzauro A, Agnesina L, Bertoletti A, Lettino M, Campana C, Schwartz PJ, Tavazzi L.* Favourable effects of heart rate reduction with intravenous administration of ivabradine in patients with advanced heart failure. *Eur J Heart Fail* 2008;10:550-5. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2008.04.005>
10. *Flannery G, Gehrig-Mills R, Billah B, et al.* Analysis of randomized controlled trials on the effect of magnitude of heart rate reduction on clinical outcomes in patients with systolic chronic heart failure receiving beta-blockers. *Am J Cardiol* 2008;101:865-9. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.11.023>
11. *Gottlieb SS, Fisher ML, Michael L, Kjekshus J, et al.* Tolerability of β -Blocker Initiation and Titration in the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) *Circulation*. 2002; 105:1182-8. <https://doi.org/10.1161/hc1002.105180>
12. *Lichtonen L, Sunberg S.* The contractility enhancing effect of calcium sensitizer levosimendan is not attenuated by carvedilol in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:449-52. <https://doi.org/10.1007/s00228-002-0500-3>
13. *Gullestad L, Wikstrand J, Deedwania P.* What resting heart rate should one aim for when treating patients with heart failure with a beta-blocker? Experiences from the Metoprolol Controlled Release/Extended Release Randomized Intervention Trial in Chronic Heart Failure (MERIT-HF). *J Am Coll Cardiol* 2005;45:252-2. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.10.032>
14. *Cullington D, Goode KM, Clark AL, et al.* Heart rate achieved or beta-blocker dose in patients with chronic heart failure: which is the best target? *Eur J Heart Fail* 2012;14:737-47. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs060>
15. *Heusch G, Skyschally A, Gres P, et al.* Improvement of regional myocardial blood flow and function and reduction of infarct size with ivabradine: Protection beyond heart rate reduction. *Eur Heart J* 2008;29:2265-75. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn337>
16. *Lattuca B, Roubille F.* Ivabradine: A promising drug in cardiogenic shock to prevent the undesirable sinus tachycardia induced by dobutamine? *Int J Card* 2015;178:308-10. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.09.106>
17. *Colin P, Ghaleh B, Monnet X, et al.* Effect of graded heart rate reduction with ivabradine on myocardial oxygen consumption and diastolic time in exercising dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;308(1):236-40. <https://doi.org/10.1124/jpet.103.059717>
18. *Colin P, Ghaleh B, Hittinger L, et al.* Differential effects of heart rate reduction and β -blockade on left ventricular relaxation during exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282:672-79. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00547.2001>
19. *Thackray S, Ghosh JM, Wright GA, et al.* The effect of altering heart rate on ventricular function in patients with heart failure treated with beta-blockers. *Am Heart J* 2006;152:e9713-e18. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2006.07.007>
20. *Colin P, Ghaleh B, Monnet X, et al.* Contributions of heart rate and contractility to myocardial oxygen balance during exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;284(2):H676-82. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00564.2002>
21. *Karth GD, Buberl A, Geppert A, et al.* Hemodynamic effects of a continuous infusion of levosimendan in critically ill patients with cardiogenic shock requiring catecholamines. *Acta Anaesth Scand* 2003;47:1251-6. <https://doi.org/10.1046/j.1399-6576.2003.00252.x>
22. *Jardin F.* Ventricular interdependence: how does it impact on hemodynamic evaluation in clinical practice? *Int Care Med* 2003;29:361-3. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-1643-0>
23. *Mara T, Colucci WS, Gottlieb SS, et al.* Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. *Heart Failure Circulation* 2000;102:2222-7. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.18.2222>
24. *Castagno D, Petrie MC, Claggett B, et al.* Should we SHIFT our thinking about digoxin? Observations on ivabradine and heart rate reduction in heart failure. *Eur Heart J* 2012;33:1137-41. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs004>
25. *Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al.* The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341(10):709-17. <https://doi.org/10.1056/NEJM199909023411001>
26. *Vitale D, De Santis V, Guarracino T, et al.* Use of ivabradine in catecholamine-induced tachycardia after high risk cardiac surgery. *Clin Res Cardiol* 2010;99:853-5. <https://doi.org/10.1007/s00392-010-0208-9>
27. *Boon NA, Bloomfield P.* The medical management of valvular heart disease. *Heart* 2002;87(4):395-400. <https://doi.org/10.1136/heart.87.4.395>
28. *Calcific aortic valve.* (ed Aikawa E.). *Disease Cardiology and Cardiovascular Medicine* 2013. <https://doi.org/10.5772/46239>

A HYPERTONIA NAGYJAI

Stevo Julius
professzor 90 éves

Stevo Julius professzor



University of Michigan

Prof. dr. Stevo Julius 1929-ben született Kovinban, Horvátországban. Apja, Dezider Julius híres jugoszláv orvos, aki a Vrapce Pszichiátriai Kórház igazgatója volt. Hétéves korában Stevo a családdal Zágráb köze-

lébe költözött, ahol iskoláit elkezdte. 1953-ban befejezte a Zágrábi Egyetemen végzett tanulmányait és orvosi diplomát szerzett. Kezdetben Zágrábban, majd Goraždéban általános orvosként szolgált, utána asszisztensként visszatért Zágrábba. 1964-ben az amerikai Ann Arborba (Michigan) ment, ahol a Michigan Állami Egyetem Orvostudományi Karán dolgozott. Itt hamarosan a fiziológia és a hipertonia professzora lett és 40 éven keresztül vezette a kar hipertoniaosztályát.

Kutatásainak két vezérfonala volt. Az egyik a „praehypertonia”-konceptió, amelynek lényege az, hogy a hipertonia kialakulása során egy hiperkinetikus határhypertoniás állapot van, amelyben a szimpatikus idegrendszernek alapvető patofiziológiai szerepe van. Ezt bizonyította a Tecumseh Blood Pressure Study-ban (Tecumseh Michigan délkeleti városrésze), miszerint a felnőttthatárok (magas-normális) hypertoniában magasabbak voltak a gyermek- és serdülőkorban, mint azoknál, akik felnőttkorban normotoniások voltak. Hangsúlyozta, hogy ha ezeket az egyéneket nem kezelik, akkor a vérnyomás fokozatosan emelkedik és a továbbkötetésnél nő a cardiovascularis betegségek előfordulása és a mortalitás (1. ábra; betegevizsgálat, Michigan Department of Hypertension, 1970).



1. ábra. Stevo Julius professzor egy beteg echokardiográfiás képét elemzi. Michigan, Department of Hypertension, 1970

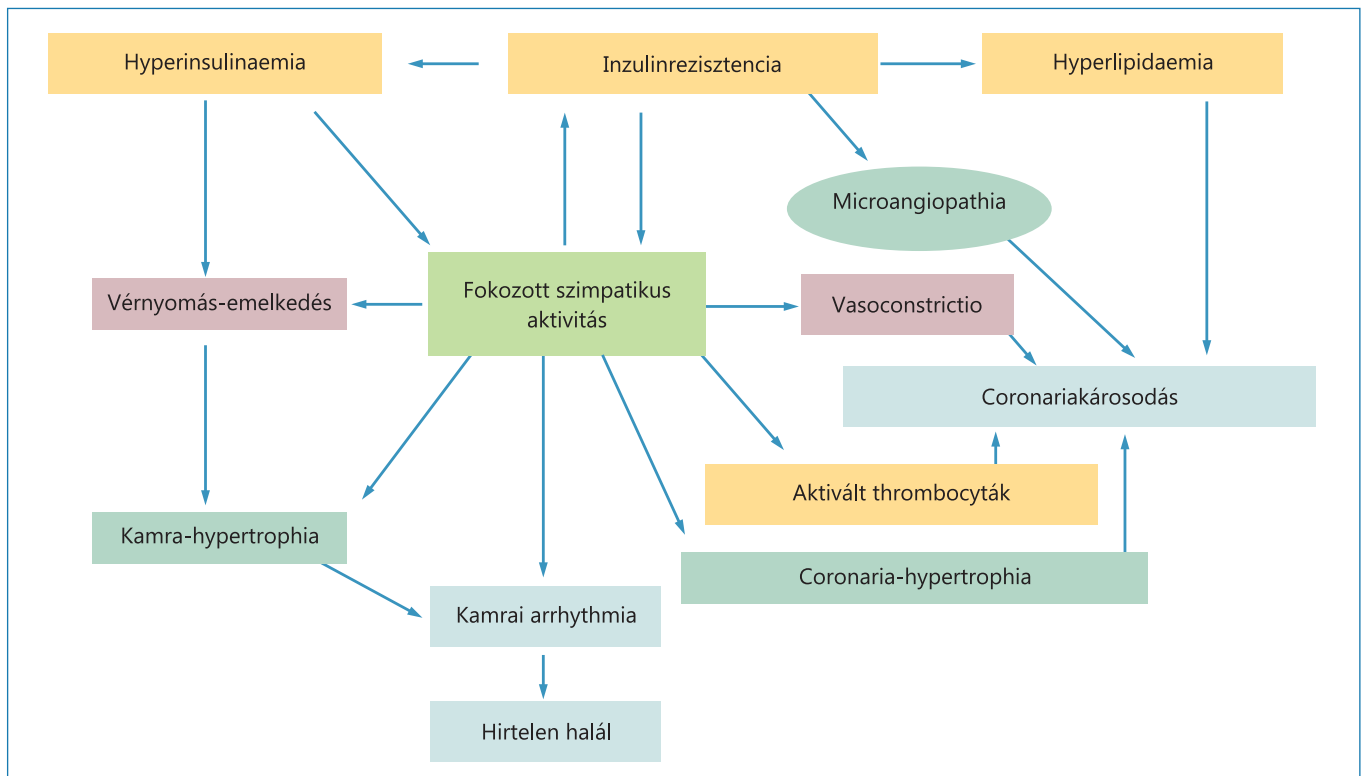


The 6th International Conference on
Prehypertension, Hypertension, Metabolic Disorder
and Cardiovascular Disease
28/2 – 3/3, 2019 | Vilnius, Lithuania

Friday, March 1st, 2019

07:30	Registration
09:00-10:45	Plenary Session 1: Opening Session Chairs: Stevo Julius, USA, Rimvydas Slapikas, Lithuania, Reuven Zimlichman, Israel
09:00	Greetings
09:05	Hemodynamic and Sympathetic Tone Changes in the Course of Prehypertension Stevo Julius, USA

2. ábra. Stevo Julius bevezető referátuma 2019 márciusában Vilniusban



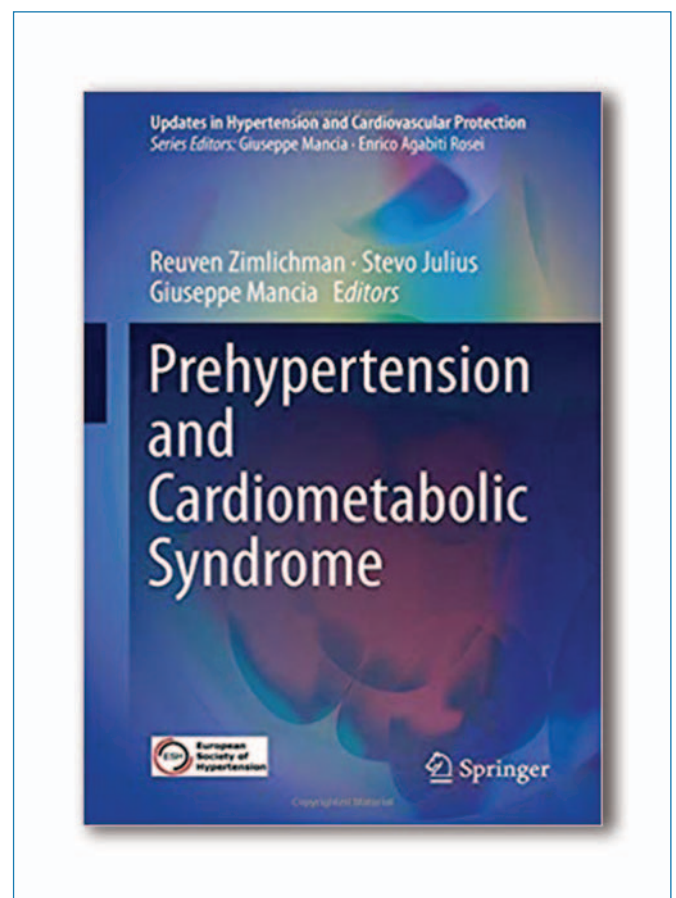
3. ábra. Hemodinamikai kapcsolat az inzulínrezisztencia és hypertonia között (Julius S, et al. J of Hypertension 1991)

A kezelés fontosságát igazolta a TROPHY vizsgálatban, amelyben a praehypertoniás betegek kétéves ARB-kezelése megakadályozta vagy későbbre tolta az I. stádiumú hypertonia kialakulását. Kutatásainak hatására 2008-ban az Amerikai Egyesült Államokban bevezették a praehypertension kategóriát, Európában pedig az ESC magas-normális vérnyomásnak nevezte a 120/80–139/89 Hgmm közötti hypertoniastádiumot. Ez a koncepció végigkísérte az egész szakmai tevékenységét. Erre utal – valamint jelenlegi szellemi aktivitására –, hogy ebben az évben Litvániaiban, a 6. nemzetközi praehypertoniával foglalkozó konferencián Julius professzor tartotta a főreferátumot (2. ábra).

A másik fő téma, amely foglalkoztatta, a metabolikus szindróma. Ezen belül egyrészt a szindróma és az inzulínrezisztencia kapcsolatát vizsgálta az antropológiai tényezőkkel egybevetve, kiemelve a BMI, haskörfogat, derék/csípő arány klinikai jelentőségét: „In the interim, preventing and treating overweight and obesity remain vital in efforts to reduce the growing burden of metabolic syndrome and insulin resistance-related disease.” Másrészt azt hangsúlyozta, hogy a szimpatikus idegrendszernek központi szerepe van az inzulínrezisztencia és a hypertonia kapcsolatrendszerében. Egyik e témával foglalkozó előadásának ábráját a 3. ábra mutatja.

Ez a két tudományos téma végigkísérte egész életét, amelyre a legjobb példa a praehypertoniáról és a metabolikus szindrómáról szóló könyve, amely három kiadást ért meg, a legutolsó alkalommal 2018-ban adták ki (4. ábra).

Ann Arborban a Metabolic Syndrome Institute-ben a mai napig aktívan tevékenykedik. Emellett még több világhírű – a hypertonia gyógyszeres terápiájával foglalkozó



4. ábra. A Prehypertension and Cardiometabolic Syndrome 2018. évi kiadása, amelyet hárman szerkesztettek (Zimlichman, Julius és Mancia)



5. ábra. Egy kirándulás tervezése 1990-ben. Balról jobbra: Natasha, Susan (a feleség), ifjabb Stevo és Stevo

zó – vizsgálat (VALUE, LIFE, ALLHAT) irányítója, illetve szervezője volt.

Oktatási tevékenysége is kiemelkedő. A világ minden táján tartott előadást, a hypertoniával foglalkozó szakemberek és kutatók két generációját is oktatta, akik vezető szakmai pozíciókat töltöttek be a világ különböző tájain. Hazánkban is többször járt. Ő hozta létre az ISH Visiting Faculty-ját, amelynek keretében a hypertonia aktuális témáit kiváló szakemberek terjesztették világszerte. Az ISH oktatási érdemei elismerésképpen „Stevo Julius Hypertonia Oktatás Kiválósága” díjat alapított, amelyet minden évben az ISH-kongresszusokon ítélnek oda egy-egy kiváló szakembernek. Julius professzor önmaga is számos szakmai díj tulajdonosa és több nemzeti hypertonia-társaság, így például az ausztrál, svéd, finn, spanyol, lengyel és a Magyar Hypertonia Társaság is tiszteletbeli tagjává választotta.

Szakmai munkásságát jelzi a több mint 300 publikációja, valamint 12 ismert és világhírű könyve. A fentiekben bemutatott könyvön kívül ki kell emelnünk a Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management című kétkötetes alampunkáját. Hosszú éveken át főszerkesztője volt a *Cardiovascular Medicine*, *Cardiovascular Reviews & Reports*, *American Journal of Hypertension* nevű ismert szaklapoknak is.

Magánéletét, gondolatvilágát, a kutatás szenvedélyes szeretetét legjobban saját önéletrajzi könyvét olvasva ismerhetjük meg. Élénk, emlékekben dús beszámolója arra utal, hogy előre tudta, élete szenvedélyes kaland lesz. Könyvének első kötetében felidézzi a II. világháborús Jugoszlávia fiatalemberének rendkívüli tapasztalatait, aki csatlakozott a fegyveres ellenálláshoz a fasiszta megszá-

lókkal szemben, és aki később aktívan ellenállt a kommunista rezsimmel szemben is. Második kötetében szakmai karrierjének emlékeit, gondolatait, tudományos koncepcióit tárja elénk, amelyek jelentős mértékben hozzájárultak ahhoz, hogy jobban megismerjük a hypertoniabetegség epidemiológiáját, patofiziológiáját, a terápia és a megelőzés lehetőségeit, valamint azt, hogy mit kell tennünk az emberi közösség érdekében a megelőzés tekintetében.

Harmonikus családi életet él feleségével és két gyermekével, amelyet egy otthoni pihenőnapon készült kép is szemléltet, amelyen éppen egy kirándulást terveznek (5. ábra).

További szép és sikeres éveket kívánunk Julius professzornak!

AJÁNLOTT IRODALOM

1. Julius S, Jamerson K, Mejia A, Krause L, Schork N, Jones K. The association of borderline hypertension with target organ changes and higher coronary risk. Tecumseh Blood Pressure study. *JAMA* 1990;264:354-8.
2. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, et al., Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 2006;354:1685-97.
3. Julius S, Gudbrandsson T, Jamerson K, Shahab ST, Anderson O. The hemodynamic link between insulin resistance and hypertension. *J Hypertens* 1991;9:983-6.
4. Kaplan N. Book review Blood Pressure 2003;12:345-6.
5. Curriculum vitae Stevo Julius. <http://www.laraghmethod.org/curriculum-vitae.html>
6. Stevo J. Neither red nor dead. Coming of age in former Yugoslavia during and after World War II. Medvista, PO Box 3053, Ann Arbor, MI 48106, USA (www.medvistaa.com).

Összeállította: Kékes Ede és Nagy Judit

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. november 27.–december 31.

Moser György: *A β -blokkolók hatása a bal kamra szisztolés és diasztolés funkciójára*

- Milyen hatást fejt ki a sarcoplasmaticus reticulum Ca-ATP-áz aktivitásának fokozása?
 - A szisztolés funkció javul.
 - A diasztolés funkció javul.
 - Mindkét állítás igaz.
- Mi a bowditch treppe jelensége?
 - A szívfrekvencia emelkedése fokozza a myocardium kontraktilitását.
 - A szívfrekvencia emelkedése csökkenti a myocardium kontraktilitását.
 - A jelenség nincs összefüggésben a szívfrekvenciával.
- Mi az invertált bowditch treppe jelenség lényege?
 - A szívfrekvencia emelkedése fokozza a myocardium kontraktilitását.
 - A szívfrekvencia emelkedése csökkenti a myocardium kontraktilitását.
 - A jelenség nincs összefüggésben a szívfrekvenciával.
- Melyik fogalom (fogalmak) használatos (használatosak) az izovolumniás relaxáció szinonimájaként?
 - Luzitropia.
 - Kora diasztolés dP/dt.
 - Mindkettő.

Kékes Ede, Paksy András, Szegedi János, Járai Zoltán: *Az ischaemiás szívbetegség, a diabetes mellitus és a krónikus vesebetegség előre jelző tényezői hipertóniás betegek körében a Magyar Hypertonia Regiszter 2011., 2013. és 2015. évi adatai alapján – I. rész. A 35–64 év közötti hipertóniás populáció*

- A Magyar Hypertonia Regiszter szerint a 2011., 2013. és 2015. évi felmérés alapján a hipertóniás betegek hány százalékában találtak ischaemiás szívbetegséget férfiaknál és nőknél a 35–64 éves korcsoportban?
 - Férfi 41,6%, nő 35,8%.
 - Férfi 31,6%, nő 30,8%.
 - Férfi 30,6%, nő 28,8%.

- Hypertóniabetegségben kinek van a legnagyobb esélye arra, hogy koszorúér-betegség alakuljon ki?
 - Aki elhízott.
 - Akinek magas a trigliceridszintje.
 - Akinek cukorbetegsége van.
- Hypertóniabetegségben kinél várható a legnagyobb valószínűséggel, hogy 2-es típusú cukorbetegség fog kialakulni?
 - Akinek kóros a BMI-értéke.
 - Akinek kóros a haskőrfogata.
 - Akinek kóros a szérumtrigliceridszintje.
- Hypertóniabetegségben kinél várható a legnagyobb valószínűséggel, hogy krónikus vesebetegség fog kialakulni?
 - Akinek diabeteze van.
 - Akinél kóros a szérumhúgysavszint.
 - Akinél kóros a szérumtrigliceridszint.

Székács Béla, Kékes Ede: *A magasvérnyomás-betegség és agyi funkció*

- Jelölje meg az igaz megállapítást a közlemény által citált vizsgálati eredmények alapján!
 - A fiatalkori hypertonia biztosan nem befolyásolja még a memóriazavarban, a kognitív hanyatlásban kiemelt fontosságú agyi részek állapotát.
 - A fiatalkori hypertonia csak 105 Hgmm diasztolés nyomás felett érinti a memóriazavarban, a kognitív hanyatlásban fontos agyi területek állapotát.
 - A fiatalkori hipertóniában is bekövetkezhetnek már igen finom szerkezeti-térfogatbeli eltérések olyan agyi szerkezeti egységekben, amelyek károsodása meghatározó a késői memóriakárosodásban, kognitív hanyatlásban.
- Jelölje meg az igaz állítást!
 - 80-85 év feletti életkorban is a 160 Hgmm-t elérő szisztolés dominanciájú hypertonia 135 Hgmm alá csökkentése szignifikánsan javítja a deméntálódó személy kognitív működését.
 - 80 év felett a kognitív képességek vagy e képességek szignifikáns hanyatlása nem mutat korrelációt a vizsgálatok túlnyomó többsége szerint az aktuális vérnyomással, sőt az is gyakori eredmény, hogy a magasabb vérnyomás esetén volt jobb a kognitív funkció, vagy az ebben az életszakaszban kialakult kognitív hanyatlást mutató személyekben alacsonyabb vérnyomást találtak, mint azokban, akiknél nem alakult ki.
 - 80 év felett is a memória és más kognitív képességek szignifikáns korrelációt mutatnak a vizsgálatok túlnyomó többsége alapján az aktuális vérnyomással.

- Jelölje meg a hamis állítást!
 - A SPRINT MIND vizsgálat egyértelműen bebizonyította, hogy az időskori vérnyomás agresszívebb, 125-120 Hgmm szisztolés értékekre vagy az alá csökkentése jobban javítja a kognitív képességeket, mint a szokványos, a 140-130 Hgmm közötti vérnyomás-tartományba való csökkentés.
 - A SPRINT MIND tanulmányban a standardizált feltételrendszerű nyomon követésben akkor kezdett a szokványos konzervatív (< 140 Hgmm szisztolés vérnyomás) és az agresszívebb (< 120 Hgmm) kezelés között különbség kialakulni csakis az úgynevezett MCI (enyhe kognitív működési zavar) vizsgálati paraméterekben (feltételezett iniciális demencia folyamat), amikor már túl voltak a negyedik éven (átlagosan 3,34 év), tehát azon az időszakon, amikor még valóban standardizált körülmények között történt a betegek követése, és csakis a „fellazulási periódus” vége felé, a hatodik-hetedik évben a korábban vérnyomáscsökkentő szerekkel „agresszíven” kezelt csoportnak éppenséggel egyértelmű vérnyomás-emelkedése során alakult ki furcsa módon ez az enyhe és csupán 6%-nál kisebb „p”-értékű különbség. Mindezek alapján a tanulmány bizonyító ereje a kétfajta intenzitású vérnyomáscsökkentő kezelés eltérő hatására a kognitív hanyatlásra erősen kétséges.
 - A hosszabb távú betegkövető vizsgálatok túlnyomó többsége szerint a középkorú felnőttek 40–60. életkora között volt igazán eredményes a hipertóniás betegek vérnyomáscsökkentése a jóval később bekövetkező kései időskori demencia kialakulásának fékezésében, gátlásában.
- Jelölje meg a hamis állítást!
 - A hazai össznépességben 1,5%-os a demencia előfordulási gyakorisága, ami megfelel az európai átlagnak.
 - A hazai össznépességben, a rossz szív- és érrendszeri állapotnak is betudhatóan, az európai átlagot meghaladó, 5% feletti a demencia gyakorisága.
 - Európai statisztikai adatok szerint míg az össznépességben 60–75 év között 5% alatti a demencia gyakorisága, a további években a gyakoriság kritikusan növekszik, 85 év felett meghaladja a 20%-ot, 90 év felett a 40%-ot.