



# 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, Lebach 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

## NEMZETKÖZI IRODALOM/INTERNATIONALE MEDICAL LITERATURE

<b>The Role of the Brain in Prehypertension</b>	6
<i>Stevo Julius</i>	
<b>Szerkesztőségi kommentár</b>	10
<b>A praehypertoniáról</b>	

## ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY/REVIEW ARTICLE

<b>Közepes (HFmrEF) és megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenség (HFpEF)</b>	2714
Heart failure with mid-range ejection fraction (HFmrEF) and heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF)	
<i>Nyolczas Noémi</i>	
<b>Szerkesztőségi kommentár</b>	19
<b>Miért szükséges ismernünk a szívelégtelenség új beosztását?</b>	

## ESETISMERTETÉS/CASE REPORT

<b>Globális gondolkodás, avagy a rizikófaktorok együttes kezelésének fontossága</b>	21
Thinking globally – the significance of the joint treatment of risk factors	
<i>Benczúr Béla</i>	

## IRÁNYELVEK

<b>A 2-es típusú diabetes mellitus kezelése, gondozása – ADA–EASD, 2018–2019</b>	27
<i>Kékes Ede</i>	

## TUDTA ÖN?

<b>A 2-es típusú diabetes előfordulása a világban, Európában és Magyarországon</b>	32
<i>Kékes Ede</i>	

## A KLINIKAI MUNKA AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

<b>A hyperkalaemia epidemiológiája I. rész</b>	35
<i>Deák György, Pató Éva, Kékes Ede</i>	

## JELENTŐS NEMZETKÖZI VIZSGÁLAT

<b>A sztatinterápia intenzitása és a mortalitás összefüggése atheroscleroticus cardiovascularis betegeknél</b>	36
<i>Várallyay Zoltán</i>	

## HÁZIORVOSI KÉPZÉS, TOVÁBBKÉPZÉS

<b>Vérnyomás és menopauza</b>	39
<i>Masszi Gabriella</i>	

## KÉPES DIAGNOSZTIKA

<b>A balkamra-hypertrophia megítélése</b>	44
<i>Hati Krisztina</i>	

<b>AKKREDITÁLT TOVÁBBKÉPZÉS</b>	48
---------------------------------	----

## Tisztelt Olvasóink!

Az új év kezdete mindig gondolatokat ébreszt bennünk: Helyesen cselekszünk? Minden fontos eseményre, új ismeretre figyelünk? Ez valószínűleg lehetetlen, de a szerkesztőség mindent megtesz annak érdekében, hogy olvasói megismerjék a legfontosabb eseményeket, eredményeket és új ismereteket. Újságunk egyes számainak összeállítása mindig nagy gondossággal, holisztikus szemlélettel történik. Ezt tükrözik Rosivall professzor újévi bevezető gondolatai. Ebben az évben is új, előremutató lépésekkel indítunk. Újra visszatérünk régebbi – Radó János főszerkesztősége idején alkalmazott – sikeres lépésre és ennek szellemében az egyes számok elején egy-egy neves külföldi szakember közleményét publikáljuk. Elsőnek Julius Stevo professzor – aki újságunk nemzetközi szerkesztőségének tagja – egy igen érdekes tanulmányával indítunk. A másik újításunk, hogy – ahol erre az adott összefoglaló vagy tanulmány megértéséhez szükség van, ott – szerkesztőségi kommentárt írunk. A többi bevált rovatunk változatlan formában jelenik meg a továbbiakban is.

Reméljük, új kezdeményezéseink kedvező fogadtatásban részesülnek!

Boldog, sikerekben gazdag új évet kívánunk olvasóinknak!

**Alföldi Sándor**  
főszerkesztő

**Kékes Ede**  
felelős szerkesztő

## Komplex kezelés a célunk

### 25 év múlva mégis az egészségügy barbár korszakaként emlegetik majd

A terápia a gyógykezeléssel, illetve a betegségek kezelésével foglalkozó tudományág, azaz a gyógyítás során alkalmazott kezelési eljárások összessége. A terápiás eszközök igen sokfélék lehetnek, gyógyszeres terápia, fizioterápia, pszichoterápia, elektroterápia, fototerápia, termoterápia, sugárterápia, balneoterápia, hipponoterápia, zeneterápia, táncterápia, csakhogy néhányat felsoroljunk.

A gyógykezeléseknél az oki terápia alkalmazása lenne a kívánatos, de ennek számos akadálya van, például nem ismerjük a betegség okát, vagy ismerjük, de nincs megfelelő terápiás eszközünk. Egyre gyakrabban fordul elő, hogy nem rendelkezőnk olyan antibiotikummal, amelyre a fertőző ágens érzékeny lenne.

A tüneti terápia, azaz a következmények kezelése gyakori eljárás, így például a lázcsillapítás vagy a bélpaszszaszt biztosító műtét. Az ilyen elváltozások a betegség előrehaladtával maguk is újabb folyamatok okává válnak, és akár halálos kimenetellel végződhetnek.

A holisztikus vagy komplex terápia ugyan egyre jobban terjed, de ma még mindig nem alkalmazzák elég széles körben, pedig a krónikus betegek kezelésében, gondozásában különösen fontos lenne. Ennek egyik alapvető oka, hogy az orvosok a beteget nem mint egészet kezelik, szemlélik, hanem inkább csak a saját szakterületüknek megfelelő ellátásra koncentrálnak.

Ha dísznövényt akarunk tartani a lakásunkban, akkor a vásárlás előtt részletes tájékoztatást keresünk az adott növény speciális igényeiről. Cserepes virágok esetén például a földbe szúrt kis műanyag lapocskán olvasható a fényigény (árnyékos, beeső fény, direkt fény, félárnyék), hőmérsékletigény, fagyűrő képesség, ellenálló képesség, páraigény, öntözési igény, tápoldatozás, mikroelemek adása, ültetés, átültetés, talajválasztás (pH: lúgos, savanyú, kötött, laza, agyagos, textúra, vízlevezetés, víztartás stb.).

Miért nem vagyunk ugyanilyen gondosak az emberek és a betegek esetén?! A kórházi felvétel előtt a betegről meg kellene kérdeznünk, milyen ágyban és párnával szeret pihenni

a lehetséges mozgásszervi következmények miatt. Milyen szobát (ágyszám, falszín, hőmérséklet stb.) kedvel a mérhető környezetpszichológiai következmények miatt. Mikor szokott reggel ébredni, felkelni, mert a ritmusváltás kimerítő lehet. Mit szeret, illetve tud enni (a megfelelő táplálás csökkentheti az ellenállást), milyen hőmérsékletre szokott (alapanyagcsere, életmód stb.). Milyen megszólítást és szolgáltatásokat kíván (könyvtár, zene, fodrász stb.). Van abban igazság, hogy manapság a betegeknek a gyógyuláshoz két dolgot kell túlélniük, a kórházi ellátást/bentléteket (például: kórházi hyponatraemiát, fertőzéseket, stresszt) és az orvosok beavatkozásait, azok mellékhatásaival együtt.

Az emberi szervezetet nem úgy kell elképzelnünk, mint az egyes szervek, a szív, a tüdő, a máj, a vese és a belek stb. összességét, még csak nem is úgy, mint ezek együttműködését, hanem mint az egyes szervek szövvényes hálózati rendszerét. Ebben minden szerv egy-egy önmagában is bonyolult belső hálózattal rendelkező csomópontként működik a rendszerben, és saját magát éppen úgy regulálja, mint ahogy részt vesz a többi csomópont, illetve szerv működésének szabályozásában. Ez a szabályozási rendszer nemcsak a szervek, hanem a sejtek szintjén, sőt bizonyos értelemben a társadalom szintjén is érvényes.

A betegek eredményes gyógyításához szükséges, hogy ismerjük a betegség okát. De meg lehet találni a tüzet okozó gyufaszálat az égő szénakazalban? Ahogy nehéz lenne a pillangóelv alapján létrejött vihar esetén a pusztulás helyén meghatározni, visszakövetkeztetni, hogy hol is történt pontosan az a szárnycsapás, amely az egész folyamatot elindította, ugyanúgy a betegségek esetén is nehéz az elindító, az igazi okot feltárni. A betegek aktuális állapota, kórbonctani eltérései, elváltozásai kétséget kizáróan utalhatnak a kóroki szereplő(k)re, de azoknak a szereplő(k)nek az aktiválódási okát, illetve azoknak is az elindítóját, valamint az ezek által generált, illetve generálandó elváltozásokat már nem is biztos, hogy keresi, illetve képes megtalálni az orvos. Sem idő, sem energia, sem pénz, sőt még gyakran eszköz sem áll rendelkezésre e munka elvégzéséhez. Ráadásul, ha végül sikerülne is visszafelé felgöngyöltetni az eseményeket, addigra azok már el is évülhettek, mert meggyógyult a beteg, vagy a betegség tovább fejlődött, vagy a beteg itt hagyott bennünket. Ezt a problémát *Claude Bernard* (1865-ben) saját vizsgálódására vonatkozólag így fogalmazta meg: „...*Ha az ember egy élő szervezet felbont és egyes részeit egymástól elkülöníti, akkor azt csak azért teszi, hogy megkönnyítse a kísérletes elemzést, és semmiképpen sem azért, hogy az egyes részeket külön-külön megértse. Valójában, ha az ember egy élettani tulajdonság értékét és valódi jelentőségét akarja megadni, akkor azt mindig az egészre kell vonatkoztatnia, és végérvényes következtetéseket csak az egészre gyakorolt hatás összefüggéseiben szabad levonni.*”

Ha a betegeket a maguk integritásában vizsgáljuk és tudomásul vesszük az összetett kölcsönhatások sokaságát és a szabályozási lépések nemcsak lineáris voltát és a nem egyensúlyi dinamika létét, akkor levonhatjuk a következtetést, hogy a bonyolult helyzetben csakis a kórélettan segíthet, amely modern eszközökkel képes feltárni a folyamatokat a saját teljességükben. Ami az életfolyamatok, a betegek stabilitását illeti, Wiener szerint: „*Az élet egyetlen stabil állapota a halál.*” Ezt úgy is fogalmazhatnánk,

hogy az „Élet egy nagy gömböc!”, amelyet akárhogy görgetünk, mindig csak egyetlen pontban talál nyugvóra, de akkorra a gyógyítás már csak utólagos, elvi kérdéssé válik.

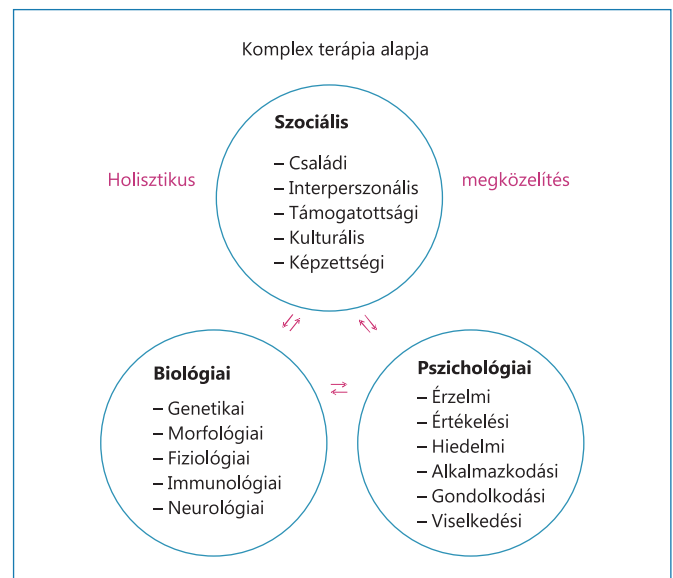
A belső folyamatokat a külső hatások is befolyásolják és teszik még kiszámíthatatlanabbá. Ezek száma ugyancsak szinte beláthatatlan. Kik az őseink, milyenek a génjeink, milyenek a családi hagyományaink, kultúránk, társadalmi viszonyaink, hogyan és mivel táplálkozunk, mit iszunk és szívunk be a tüdőnkbe, ezt ma mi még nem tudjuk beszámítani, követni, legfeljebb a költő, József Attila:

„*Anyám kun volt, az apám félig székelly,  
félig román, vagy tán egészen az.*”

...

„*Megszólítanak, mert ők én vagyok már;  
gyenge létemre így vagyok erős,  
ki emlékszem, hogy több vagyok a soknál,  
mert az összejtig vagyok minden ős –  
az Ős vagyok, mely sokasodni foszlik:  
apám- s anyámmá válok boldogon,  
s apám, anyám maga is ketté oszlik  
s én lelkes Eggyé így szaporodom!*”

A XXI. századi definíciója szerint a magas vérnyomás az a vérnyomás, amely hosszú ideig tartó fennállása esetén célszervkárosodást, mikrocirkulációs zavart okoz. A XIX. század végén, amelyről utólag a *Nature* folyóiratban (*Nature* 2001;409:4.) megjelent cikkében a kanadai *Vaclav Smil* azt írja, hogy a XX. században, a Budapesten született, Korányi Sándor ennél sokkal összetettebben, holisztikusan határozta meg a betegséget. „*A beteg baja nemcsak egy szerv, nem is egész egyéniségének egyetlen szerv állapotából megítélhető betegsége, de mind annak összessége, amit felőle érez, amit felőle gondol, ami morfológiailag beteg szerve állapotából a többire következett, vagy következni fog és amit általa testileg, lelkileg szenved.*” – írja 1928-ban. Vajon melyik meghatározás előremutatóbb, használhatóbb?



1. ábra. Korányi már 100 évvel ezelőtt tudta, hogy az éremnek két oldala van, de a betegségnek három! A múlt segít megérteni a jövőt

A betegségek kialakulásának nagyon gyakran – éppen úgy, mint a hipertonia létrejöttének – megszámlálhatatlan befolyásoló és meghatározó tényezője, oka lehet. A patomechanizmust meghatározó tényezők egyrészt külsők, másrészt belsők. A belső tényezők a szervezet bonyolult szabályozási mechanizmusai, illetve az azokat meghatározó tényezők, rendszerek. Fontos meghatározó belső tényező a genetikai adottság, ami nem csak egy-egy gént jelent, hanem azok rendszerét és összetett kölcsönhatásait. A genetikai adottságok és ennek megfelelően a szervezet működése nem állandó, hanem a külső és belső körülmények függvényében folyamatosan változhat.

Az örökölhetőség például a hipertonia esetén, a rokonnok közötti fenotípusos hasonlósága szerint 30-50%. Ugyanakkor az ismert „hypertoniás” locusok alapján a következményes hypertoniáknak csak 3,5%-ában sikerült bizonyítani, jelezve, hogy a gének hatása összetett, és nemcsak a genetikai architektúrától függ, hanem a környezeti tényezőktől és a genomon belüli kölcsönhatásoktól is.

A helyzetet csak nehezíti, hogy minél többet tudunk a betegről vagy a betegségről, annál jobban nő a hiányzó ismeretek száma, hasonlóan a fa elágazásaihoz, vagy a csökkenő átmérőjű gömb felületéhez. Az orvostudományban megtanult és felhasznált általános következtetések csak az átlagra vonatkoznak, de az átlag nem érvényesülhet adott betegben; tehát a kívánatos, egyénre szabott kezeléshez nincsenek igazán támpontjaink. Sem a gyakorló, sem a kutatóorvos nem birkózhat meg egyedül eredményesen a bizonytalanságok határtalanságával. A diagnózishoz rendelkezésünkre álló laboratóriumi, vizsgálati paraméterek csak fokozzák a bizonytalanságot, hiszen legtöbbször nem a beteg saját korábbi adatával vetjük össze, hanem a tankönyvi átlaggal, az elvárttal. Gyakran a módszerek értelmezési tartományát sem ismerjük teljes részletességgel, így az értékek ártalmasabbak, mintha nem is lennének, mert a félrevezető információ veszélyesebb, mint az adott információ hiánya. A diagnózis valószínűségi megállapítás, amelynek adott betegre nézve jelentős hibahatára is lehet.

Az oki terápiát nemcsak az egyes embereket ért hatások, a különböző és az élet, illetve a betegség folyamán változó válaszok sokszínűsége, hanem diagnosztikai eszközeink hiányossága, az időnk és az anyagi lehetőségeink

határossága is befolyásolják. A változó és bonyolult patomechanizmusok nem megtanulhatók és nem is alkalmazhatók egyszerűen a klinikumban; ezért új módszerekre, megközelítésekre van szükség, hogy elkerüljük az orvosi tévedések, bizonytalanságok káros következményeit.

Meggyőződésem, hogy ahány beteg, annyi patomechanizmus! Ráadásul, akit ma kezelsz, nem kezelsz holnap! Sohasem biztos, hogy a daganat, amelyet kezelni kezdted, még mindig ugyanaz! A baktérium, amely ellen az antibiotikumot adod, már rég megváltozott! Ma csak „látszólag” ugyanaz a beteg, akit tegnap kezelni kezdted.

Az orvosbiológiai, a számítástechnikai és robotika tudományok XXI. századi fejlődési üteme exponenciális sebességgel ontja az új tudományos eredményeket és azok felhasználási lehetőségét. Ennek következtében hamarosan nemcsak májat, szívet és tüdőt ültetnek majd be a betegekbe, hanem számítógépes diagnosztikai eszközöket, adatfeldolgozó és -elemző egységeket és sok más olyan fejlett technikát, amit ma még elképzelni sem tudunk.

Az egészségügyi ellátás, gyógyítás, megelőzés és rehabilitáció további fejlesztésének szükségszerűsége elkerülhetetlenné teszi a módszertani váltást, a személyi orvos robotok elterjedését, az egyéni nagy adatfeldolgozó, rendszerszemléletű analízist, az ehhez szükséges megfelelő oktatás és gondolkodás kialakítását, a kórleltani szemlélet általánossá válását.

Bár sejtjük, hogy alig egy emberöltő múltán mint az egészségügy barbár korszakának végkifejleteként értékelnek majd bennünket, egyelőre nincs más lehetőségünk, mint küzdeni tovább a betegekért és a tudomány fejlődéséért, és betartani, illetve követni az emberiség történelme közben felhalmozódott tudást és iránymutatást, még akkor is, ha ez akár több mint ezeréves jó tanács, mint például Hippokratész (i. e. 460–377) alábbi, ma is érvényes bölcsessége a megelőzésről: *„Ha minden személynek biztosítani tudnánk a megfelelő mennyiségű táplálékot és testmozgást – nem túl keveset és nem túl sokat –, akkor megtalálnánk a legbiztosabb utat az egészséghez.”*

**Prof. emer. dr. Rosivall László**

egyetemi tanár

Semmelweis Egyetem, Transzlációs Medicina Intézet,

Nemzetközi Nefrológiai Kutató és Képző Központ

## NEMZETKÖZI IRODALOM

## The Role of the Brain in Prehypertension

Stevo JULIUS

Michigan Medicine, Frankel Cardiovascular Center, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA

Chronic BP elevation induces changes in the structure and function of cardiovascular organs. Consequently, pathophysiologic studies of advanced hypertension are likely to reveal a mixture of causes and consequences of the high BP. Therefore, we focused on young patients with marginal BP elevation (prehypertension). It was assumed that in these subjects it may be possible to detect mechanisms which precede the evolution of advanced hypertension.

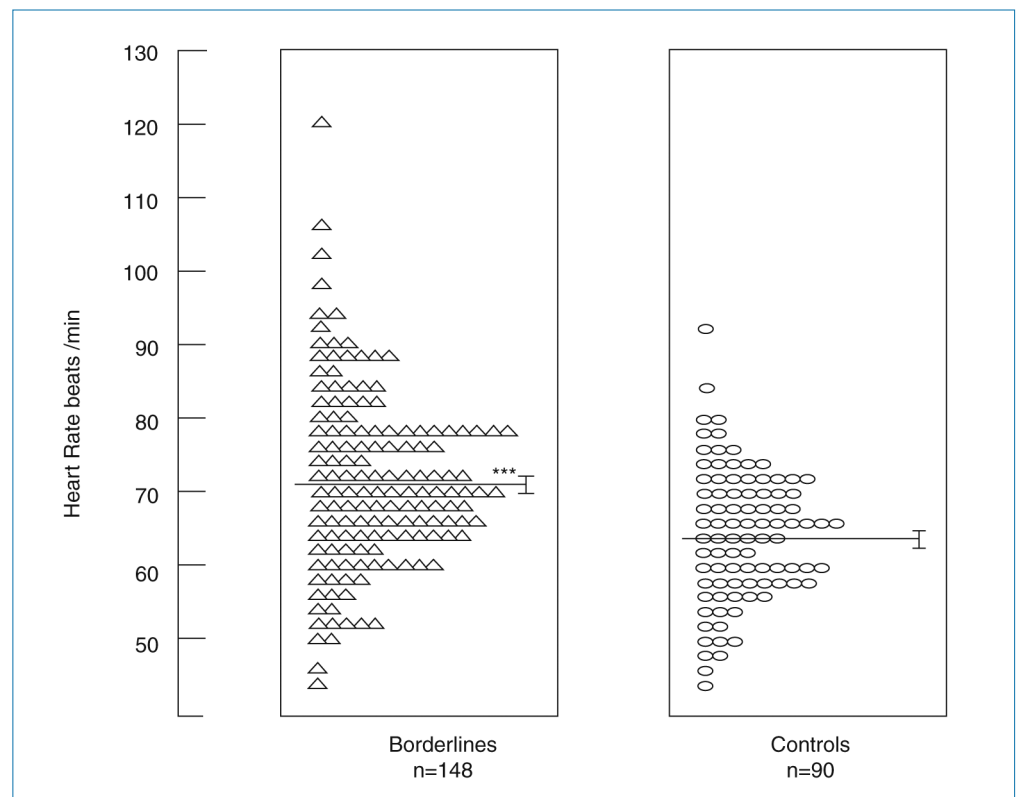
In early studies we used invasive methods for assessment of hemodynamics. A catheter was introduced into the brachial vein and advanced near to or in (80%) the right atrium to inject indocyanine green dye. In parallel a short catheter was placed in the brachial artery to measure the dye dilution curve with a densitometer. The intra-arterial BP was monitored throughout the study.

Using this method, we confirmed previous reports (1–4)

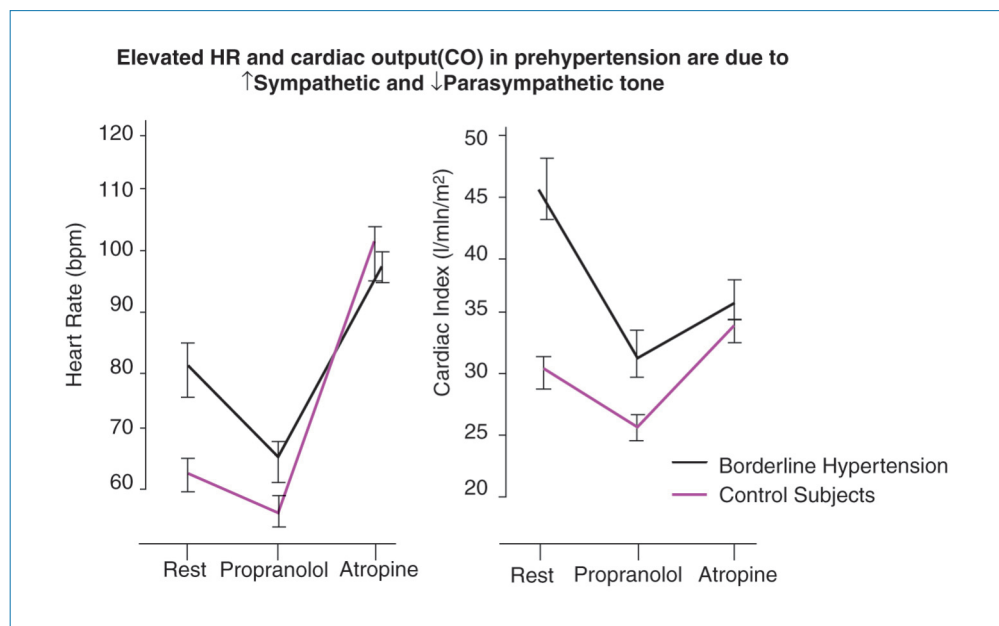
that prehypertension is associated with a hyperkinetic state of increased cardiac output and fast heart rates. By year 1976 we accumulated invasive hemodynamic data on 145 participants with prehypertension and 90 healthy normotensive volunteers (5). About one third of the prehypertensive group had tachycardia (*Fig. 1*). Another graph in the same study showed a similarly skewed distribution of cardiac output in the prehypertension group.

In an early study (6), we compared the hemodynamic characteristics of normotension and borderline hypertension (prehypertension). At rest in a recumbent position, the vascular resistance values of normotension and borderline hypertension groups overlapped. But when the resistance was compared in relation to cardiac output, the borderline hypertensives had higher vascular resistance. In other words, patients with prehypertension were not capable to adequately dilate to accommodate the

**Fig. 1.** Distribution of the heart rate after 10 min of rest in recumbent position in young men (18–35 years). (Figure reprinted with permission from Julius S, Esler MD, editors. *The nervous system in arterial hypertension*. Springfield: Charles C Thomas; 1976. Library of Congress Card Number 74-30203, ISBN: 0-398-03377-3)



**Fig. 2.** Response to intravenous injection of propranolol (0.2 mg/kg) followed by 0.04 mg/kg of atropine in patients with hyperkinetic borderline hypertension ( $n = 14$ , average age 23 years) ( $n + 88$ ) and in paid volunteers ( $n = 16$ , average age 24 years). (Figure reprinted with permission from Julius S, Esler MD, editors. *The nervous system in arterial hypertension*. Springfield: Charles C Thomas; 1976. Library of Congress Card Number 74-30203, ISBN: 0-398-03377-3)



increased cardiac output. This suggested that the circulation in prehypertension is not normal and that it resembles the characteristically increased vascular resistance of established hypertension.

In another study (7), we injected intravenously large doses of first propranolol (0.2 mg/kg) and second atropine (0.04 mg/kg) to completely block the autonomic nervous system receptors both in prehypertension and healthy volunteers. Injection of propranolol elicited a larger than normal decrease of heart rate and cardiac output which was indicative of an increased sympathetic tone in prehypertension. After atropine a lesser increase of heart rate and cardiac output was seen in the prehypertension group. Thus the parasympathetic tone in prehypertension was decreased (Fig. 2).

The fact that both sympathetic and parasympathetic tones were involved demonstrated that the aberration emanated from the medulla oblongata where the sympathetic and parasympathetic tone are regulated in a reciprocal fashion. Furthermore, the blockade erased the difference in heart rate and cardiac output between the two groups. Thus the hyperkinetic circulation in prehypertension was entirely neurogenic.

However, the blockade did not erase the increase of BP in prehypertension. Prior to injection the BP elevation was associated with a high cardiac output, and after the blockade, it was due to high vascular resistance (8).

This hemodynamic plasticity in which the BP level is maintained while the underlying hemodynamic changes is well documented. The comparison of hemodynamic responses to various stressors is shown in Figs. 3 and 4.

The bold diagonal lines in the graph are iso-resistance lines. The mean BP is represented on the ordinate, and the cardiac output index is shown on the abscissa. Prehypertension is marked by triangle and healthy volunteers are shown by circles. Figure 3 shows stressors which

increase the cardiac output. The left panel is the response to mild exercise (4 min on a load of 300 kg-m/min), and the right is the effect of expansion of plasma volume by infusion 5% dextran in saline 13 ml/kg over a period of 45 min.

In both instances there was a substantial increase of cardiac index and a decrease of vascular resistance in both groups. The BP in the prehypertension remained elevated, and the response lines of the prehypertension and volunteer groups were perfectly parallel.

Stimuli which increased the vascular resistance are shown in Fig. 4. In the left panel, measurements were taken at baseline and 10 min after injection of propranolol. In the right panel, measurements were taken in recumbence and after 4 min of sitting.

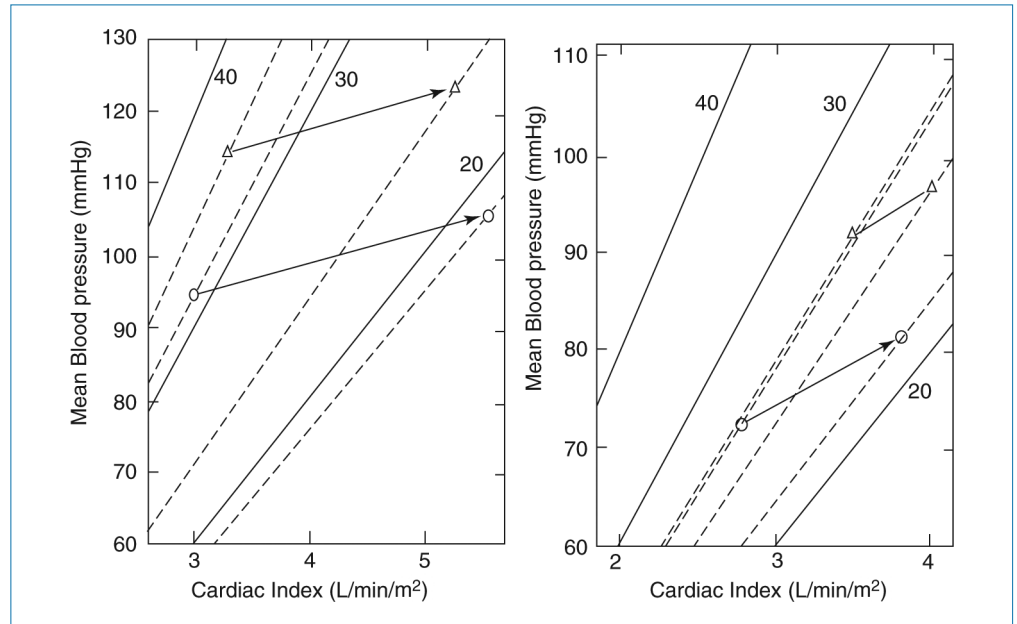
Both after propranolol and after sitting, the prehypertension group maintained a higher BP level, and the trends of BP changes in prehypertension and control group were similar. Note the hemodynamic plasticity in the graph. At baseline the higher BP in prehypertension was associated with a high cardiac output. The blockade abolished the difference in cardiac output, and at that point, the higher BP in the prehypertension was linked to an increase of vascular resistance.

The effect of total cardiac receptor blockade with propranolol and atropine is shown in Fig. 5. There was a remarkable difference in hemodynamic adjustment in the two groups. The prehypertensives maintained the BP elevation by increasing the vascular resistance, whereas the control group responded by a modest increase of cardiac output.

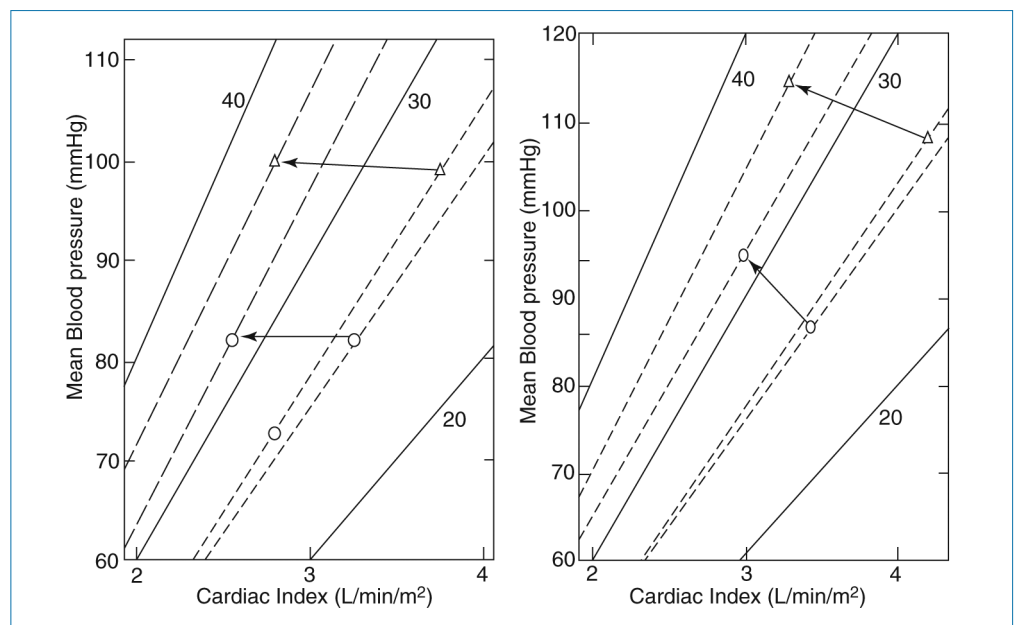
The evidence above proves that the brain seeks a certain preset BP level in the two groups; higher in prehypertension and lower in healthy volunteers. If the BP goal cannot be achieved by changes in cardiac output, it will be attained by a raise of vascular resistance.



**Fig. 3.** Hemodynamic response to mild exercise and plasma volume expansion in borderline hypertension ( $n = 77$ ) and in paid volunteers ( $n = 88$ ). (Figure reprinted with permission from Julius S, Esler MD, editors. *The nervous system in arterial hypertension*. Springfield: Charles C Thomas; 1976. Library of Congress Card Number 74-30203, ISBN: 0-398-03377-3)



**Fig. 4.** Hemodynamic response to sitting up after recumbent position (right panel) and after injection of propranolol (left panel). (Figure reprinted with permission from Julius S, Esler MD, editors. *The nervous system in arterial hypertension*. Springfield: Charles C Thomas; 1976. Library of Congress Card Number 74-30203, ISBN: 0-398-03377-3)

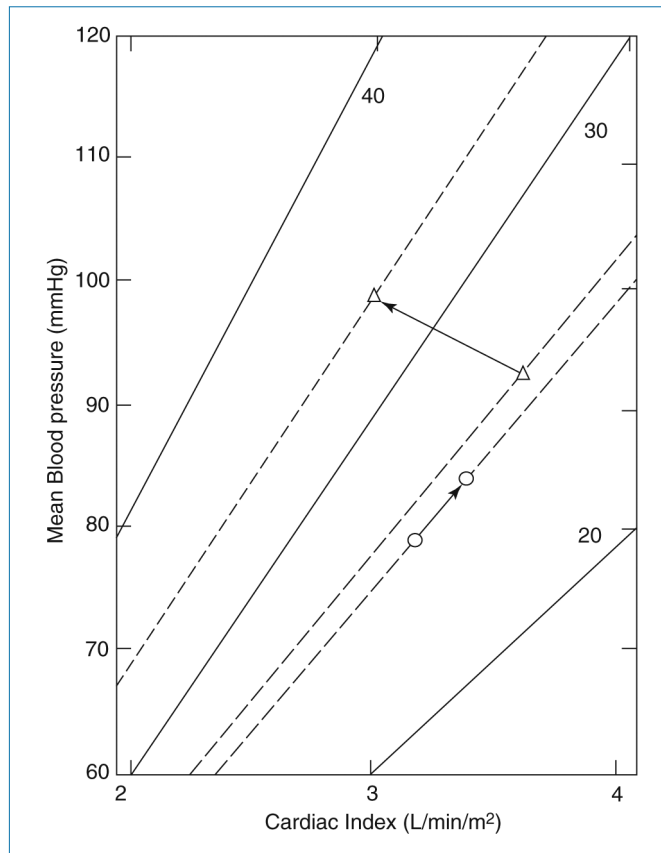


This hemodynamic plasticity appears to be the „modus operandi” of the brain under many other circumstances. In a series of experiments, we investigated the BP increase with hindquarter compression in dogs (9). In these experiments an inflatable suit was placed on the hindquarter of the animals. When inflated, the suit compresses the dog’s hind limbs, and this elicited a large increase of mean BP (+30–40 mm Hg). This increase lasted as long as the suit was inflated (up to 3 h), but after deflation the BP instantly returned to normal values. The BP elevation was neurogenic and could be abolished by spinal anesthesia. The BP surge after compression was invariably due to increased vascular resistance. In a group of dogs, we injected the alpha-blocker phenoxybenzamine (10) to prevent vasoconstriction (Fig. 6). The broken line shows that prior to the injection, the increase of BP was associated with an increase of vascular resistance. As the solid line shows, after the alpha-adrenergic, the BP increase blockade did not abolish the BP

response, but at that point, the BP surge was linked to an increase of cardiac output.

This hemodynamic plasticity is ubiquitous, and in paper titled „Blood Pressure Seeking Property of the Central Nervous System” (11), we reviewed the ample evidence in the literature that the magnitude of BP increase will be preserved regardless of the underlying hemodynamics.

All evidence about the role of the brain in prehypertension shown so far was obtained by invasive hemodynamic measurement. However, the validity of such findings was challenged already in 1960 by ED Freis (1). He confirmed that two thirds of patients with hypertension have increased peripheral resistance. He wondered „whether (in) the remaining one third the elevated cardiac output is the primary hemodynamic fault or whether apprehension associated with the procedure disturbed the basal hemodynamic state.” This notion that the hyperkinetic state is a sign of passing nervous-

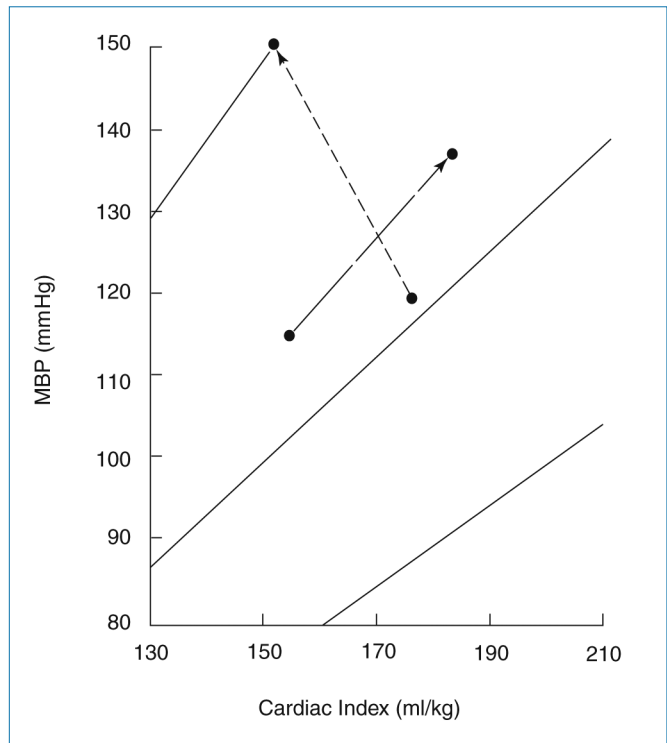


**Fig. 5.** In this experiment subjects remained recumbent and received an injection of propranolol. Circles represent the healthy volunteers ( $n = 17$ ) and triangles represent the borderline hypertensives ( $n = 18$ ). Arrows indicate the trends after an injection of atropine was added to propranolol in order to chemically denervate the heart. (Figure reprinted with permission from Julius S, Esler MD, editors. *The nervous system in arterial hypertension*. Springfield: Charles C Thomas; 1976. Library of Congress Card Number 74-30203, ISBN:0-398-03377-3)

ness was embraced by many practicing physicians. Such attitude ignored the contemporary existing solid evidence that transient tachycardia is a predictor of hypertension and of adverse cardiovascular outcomes (12). Evidence that tachycardia is a strong cardiovascular risk factor continues to accumulate and has been more recently reviewed (13).

The objection that our findings may reflect the stress caused the invasive measurement could not be rejected out of hand. After assessing the validity of various noninvasive methods of measurement of cardiac output (14, 15), we chose the echo-Doppler technique for the Tecumseh field study (16). The study investigated the evolution of hypertension in a sample of the healthy village population. Of 691 healthy villagers (average age 32.6 years), 99 had a clinic BP reading exceeding 140/90 mm Hg. Thirty-seven percent of these subjects with prehypertension had hyperkinetic circulation.

Besides finding a similar prevalence of hyperkinetic prehypertension with noninvasive as with invasive methods, the field study in Tecumseh provided additional information about the pathophysiology and natural histo-



**Fig. 6.** The blood pressure (BP) of eight dogs after hindquarter compression. Compression reproducibly causes huge BP increases (+60 mmHg). The increase is neurogenic since it is abolished with spinal anesthesia. Invariably the compression BP increase is associated with increased vascular resistance (broken line). After vasoconstriction was prevented with alpha adrenergic blockade the BP increase was associated with an increase of cardiac output (solid line). (Figure reprinted with permission from Julius S, Esler MD, editors. *The nervous system in arterial hypertension*. Springfield: Charles C Thomas; 1976. Library of Congress Card Number 74-30203, ISBN: 0-398-03377-3)

ry of the hyperkinetic state. Hyperkinetic prehypertensives had significantly elevated plasma norepinephrine values. Their parents had significantly increased BP levels. We had access to previous BP measurement, and the present hyperkinetic prehypertensives had elevated BP at 5, 8, 21, and 23 years of age. A subgroup with „pure” hyperkinetic state at 32 years of age had tachycardia at 7 and 22 years of age (17). Thus rather than having a passing BP elevation, individuals with hyperkinetic state had a lifelong increase of BP and heart rate.

In conclusion, one third of young adults have a neurogenic prehypertension characterized by increased BP and tachycardia. In such patients sympathetic stimulation is increased, whereas the parasympathetic inhibition is decreased. This suggests that the aberration emanates from the medulla oblongata where the sympathetic and parasympathetic tones are integrated in a reciprocal fashion. In achieving the higher BP goal, the brain shows a remarkable plasticity; if the stressor is associated with increased cardiac output and that increase is blocked (by beta-blockers), an equal BP increase will be achieved by a higher vascular resistance. Similarly, if the original stressor

induced increased vascular resistance and this was blocked (with alpha-blockers), the same degree of BP elevation will be achieved by increased cardiac output.

There is no evidence of increased BP variability in hyperkinetic prehypertension, and such patients are not hyper-responders to various stressors.

Overall these findings prove that the brain plays an

important role in the pathophysiology of one third of subjects with prehypertension.

*Szerkesztőségi megjegyzés:*

A közlemény a Prehypertension and Cardiometabolic syndrome. Springer AG 2019 könyvben jelent meg. A másodközlést a szerző és a Springer Kiadó engedélyezte.

## REFERENCES

1. *Freis ED.* Hemodynamics of hypertension. *Physiol Rev* 1960;40:27-54.
2. *Eich RH, Peters RJ, Cuddy RP, et al.* The hemodynamics of labile hypertension. *Am Heart J* 1962;63:188-95.
3. *Widimski J, Fejfarova MH, Fejfar Z.* Changes of cardiac output in hypertensive disease. *Cardiologia* 1957;31:381-9.
4. *Finkelman S, Worcel M, Agrest A.* Hemodynamic patterns in essential hypertension. *Circulation* 1965;31:356-68.
5. *Julius S.* Neurogenic component in borderline hypertension. Chapter 14. In: Julius S, Esler MD, editors. *The nervous system in arterial hypertension.* Springfield: Charles C Thomas Publisher; 1976.
6. *Julius S, Conway J.* Hemodynamic studies in patients with borderline blood pressure elevation. *Circulation* 1968;38:282-8.
7. *Julius S, Pascual A, London S.* Role of parasympathetic inhibition in the hyperkinetic type of borderline hypertension. *Circulation* 1971;44:413-8.
8. *Julius S, Pascual AV, Sannerstedt R, Mitchell C.* Relationship between cardiac output and peripheral resistance in borderline hypertension. *Circulation* 1971;43:382-90.
9. *Osterziel K, Julius S, Brant DO.* Blood pressure elevation during hindquarter compression in dogs is neurogenic. *J Hypertens* 1984;2:411-7.
10. *Julius S, Sanchez R, Brant D.* Pressure increase to external hind quarter compression in dogs: a facultative regulatory response. *J Hypertens* 1986;4:54-6.
11. *Julius S.* The blood pressure seeking property of the central nervous system. *J Hypertens* 1988;6:177-85. Editorial review.
12. *Levy RL, White PD, et al.* Transient tachycardia; prognostic significance alone and in association with transient hypertension. *Med Press Egypt* 1946;38:207-12.
13. *Palatini P, Julius S.* Association of tachycardia with morbidity and mortality: pathophysiological considerations. *J Hum Hypertens* 1997;11:S19-27.
14. *Ferguson RJ, Faulkner JA, Julius S, Conway J.* Comparison of cardiac output determined by CO2 rebreathing and dye dilution methods. *J Appl Physiol* 1968;25:450-4.
15. *Kiowski W, Randall OS, Steffens TG, Julius S.* Reliability of echocardiography in assessing cardiac output. A comparative study with a dye dilution technique. *Klin Wochenschr* 1981;59:1115-20.
16. *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.
17. *Julius S, Jamerson K.* Sympathetics, insulin resistance and coronary risk in hypertension: the 'chicken-and-egg' question. *J Hypertens* 1994;12:495-502. Editorial review.

## SZERKESZTŐSÉGI KOMMENTÁR

### A praehypertoniáról

Indokolt-e az elkülönítése, és minek nevezzük?

**M**elyik a helyesebb fogalom: praehypertonia vagy praehypertensio? A *prae* előtag időbeni megelőző állapotot jelent. A hypertonia összetett szó: *hyper* és *tonos* (a görög írásmódot most mellőzzük), mindkét tagja görög eredetű, magasat, valamit meghaladót, illetve nyomást jelent. A hypertensio is összetett szó, a *hyper* itt is görög eredetű, de az utótag a latin *tensio* szóból (jelentése nyomás, feszülés) származik, ezért keverék szó. Helyesebb lenne a „supertensio” kifejezés, aminek mindkét tagja latin, de ezt nemigen használják a mindennapi orvosi nyelvben. A fentiek miatt a nyelvi szempontból helyesebb praehypertonia terminust fogjuk a továbbiakban használni.

Neves szakemberektől is gyakran halljuk: a praehypertonia elkülönítése nem indokolt, hiszen minden olyan állapotot ide lehetne sorolni, amikor a páciens vérnyomása még nem felel meg a hypertonia kritériumainak. A betegségmegelőző állapotok fogalmát mintegy 100 évvel ezelőtt vezették be. Akkor sikerült olyan rákmegelőző állapotokat igazolni, amelyek, ha időben nem fedezték fel

és nem kezelték, malignus betegségekbe mentek át. A diabetológiában is elfogadott a praediabetes fogalma, az ebben az időszakban elkezdett életmód-változtatás, egyes gyógyszerek jelentősen késleltethetik vagy meg is előzhetik a diabetes mellitus kialakulását. Nem véletlen, hogy egy olyan krónikus, jelentős morbiditást és mortalitást is okozó betegség, mint a hypertonia esetében is fontos lehet a megelőző állapot kutatása. A praehypertonia fogalmának alakulásáról, jelentőségéről később még részletesebben írunk.

A *Hypertonia és Nephrologia* mostani számában közöljük *Stevo Julius* professzor „The Role of the Brain in Prehypertension” című munkáját. A közleményben azokról, elsősorban az 1960-as évek vége, 1980-as évek eleje között végzett, kísérletes vizsgálatokról számol be, amelyeknek a célja a normális vérnyomás és a tartósan magas vérnyomás közötti, azaz a hypertoniát megelőző, ahhoz átmenetet jelentő állapotnak, a praehypertoniának a hemodinamikai jellemzése, a háttérben álló kóros autonóm szabályozási mechanizmusoknak a kutatása volt. A

praehypertonia idején észlelhető eltéréseknek a pontosítása, az azoknak a háttérét képező komplex összefüggéseknek a befolyásolása segíthet a tartós magas vérnyomással, a hypertóniával összefüggő morbiditás és mortalitás kialakulásának a megelőzésében, késleltetésében. *Julius* és munkatársai vizsgálati eredményeiből kiderült, hogy a fiatal korban jelentkező praehypertonia (azaz tartós, nem csak átmenetileg emelkedettebb vérnyomás) mintegy egyharmadában neurogén mechanizmusú hyperkinesis mutatható ki tachycardiával, nagyobb perc-térfogattal, a fokozott szimpatikus és csökkent paraszimpatikus aktivitás következtében. A centrális szabályozás, egyelőre nem teljesen tisztázott okok miatt, mintegy magasabb vérnyomást „állít be”: teljes autonóm blokádnak (propranolol és atropin adása) után megszűnik a tachycardia, de a normális vérnyomású kontrollszemélyekkel összehasonlítva a vérnyomás magasabb marad a perifériás vascularis rezisztencia fokozódása miatt. Fordítva is igaz, amikor praehypertóniában a vérnyomás emelkedését okozó stresszor elsősorban a perifériás vascularis rezisztencia növekedését okozza (például fájdalom idején), az  $\alpha$ -receptor-gátló adása ellenére a vérnyomás nem csökken a normális szintre, mert a perc-térfogattal fog növekedni. A Tecumseh hypertóniavizsgálatban is a praehypertóniás személyek (átlagéletkor 32,6 év) mintegy egyharmadában (37%-ban) volt észlelhető a fokozott szimpatikus idegrendszeri aktivitás miatti tachycardiával járó hyperkinesis, náluk jelentősen magasabb volt a noradrenalin szint, a szüleik is gyakrabban szenvedtek magas vérnyomásban, és már gyermekkoruktól (ötéves korig visszakövetve) magasabb volt a szívfrekvenciájuk és vérnyomásuk. *Julius professzor* cikke azt bizonyítja, hogy a praehypertóniában szenvedő személyek egyharmadában a nem megfelelő autonóm idegrendszeri szabályozás fontos szerepet játszik a vérnyomás-emelkedés patofiziológiájában.

### Indokolt-e ma a praehypertonia fogalmának alkalmazása a mindennapi gyakorlatban?

A praehypertonia elnevezést *Robinson* és *Bruce* 1939-ben használták először, amikor 10 883 chicagói férfit és nőt vizsgáltak a vérnyomás normális tartományának a meghatározására (1). Megfigyelték, hogy a 120–139/80–89 Hgmm-es vérnyomás „veszélyes zóna”, amit praehypertóniának neveztek el. Leírták, hogy az érrendszer viselkedése eltér a praehypertóniás és az egészséges személyekben. A felnőtt lakosság 40%-át tartották praehypertóniásnak vagy magas vérnyomásúnak.

Ezután hosszú ideig feledésbe merült a praehypertonia fogalma, habár a nagy biztosítótársaságok több évtizedes adatainak az elemzése nyilvánvalóvá tette, hogy az egyezményesen már hypertóniának tartottnál alacsonyabb vérnyomásértékek esetén is növekedhet a cardiovascularis morbiditás és mortalitás. A biztosítói eredmények hatására elkezdett epidemiológiai, megfigyeléses vizsgálatok során az is kiderült, hogy:

- az alacsonyabb, hypertóniásnak még nem tartott vérnyomásértékek is gyakran társulnak olyan metabolikus,

immunológiai és egyéb eltérésekkel, amelyek együttesen a már tartós hypertonia alacsonyabb kategóriáinak a kockázatával megegyeznek;

- az egyre korszerűbb vizsgálómódszerek alkalmazása során az is bebizonyosodott, hogy a hypertóniát még el nem érő vérnyomás esetén is olyan cardiovascularis morfológiai és funkcionális eltérések észlelhetők, amelyeket korábban a tartós magas vérnyomással kapcsolatos célszervkárosodásokhoz soroltak.

Egyértelművé vált, hogy mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomás emelkedése folyamatos, lépcsőzetes összefüggésben van a cardiovascularis kockázattal. A 2002-ben megjelent metaanalízis 67 prospektív tanulmányban részt vett 1 millió, az alapvizsgálatkor cardiovascularis betegségtől mentes, 40–89 éves személy adatait összegezte. 40–69 éves korban a szisztolés vérnyomás minden 20 Hgmm-nyit, a diasztolés vérnyomás minden 10 Hgmm-nyit emelkedése kétszeresére növelte a különböző etiológiájú cardiovascularis mortalitást 115 Hgmm-es szisztolés és 75 Hgmm-es diasztolés vérnyomás felett. Ezen vérnyomásértékek alatt már nem találtak összefüggést a vérnyomás és a cardiovascularis mortalitás között. Bár 80–89 éves korban a mortalitás relatív növekedése a fele volt a 40–49 éves korban észleltnek, az időskorral járó mortalitás abszolút értéke miatt a vérnyomás-emelkedéssel összefüggő évenkénti halálozások száma összességében nagyobb volt, mint 40–49 éves korban (2).

A praehypertonia fogalma újból a „Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC-7)”-ben jelent meg 2003-ban. A JNC-7 kihangsúlyozta, hogy a *praehypertonia nem betegségkategoría*, hanem egy olyan fogalom, amely mind az orvos, mind a páciens figyelmét arra hívja fel, hogy nagy a kockázata a tartós magas vérnyomásnak és az azzal kapcsolatos egészségkárosodásnak. Az ebben a vérnyomástartományban elkezdett és hosszú távon fennmaradó életmód-változtatás késleltetheti vagy meg is előzheti a tartós magas vérnyomás kialakulását. A praehypertonia tartománya a 120–139 Hgmm-es szisztolés és/vagy a 80–89 Hgmm-es diasztolés érték volt. A praehypertonia fogalmának újbóli bevezetését, a korábbi irányelvben (JNC-6) még elkülönített normális vérnyomás (szisztolés vérnyomás 120–129 Hgmm és/vagy diasztolés vérnyomás 80–84 Hgmm) és emelkedett-normális vérnyomás (szisztolés vérnyomás 130–139 Hgmm és/vagy diasztolés vérnyomás 85–89 Hgmm) összevonását az indokolta, hogy a Framingham tanulmány eredményei szerint a vérnyomásnak az optimálisnak tartott 120 Hgmm-nél kevesebb szisztolés és/vagy a diasztolés vérnyomásnak a 80 Hgmm-nél kevesebb értékéről a normális tartományba emelkedése a cardiovascularis események halmozott gyakoriságát 12 év alatt nőkben 1%-ról 3%-ra, az emelkedett-normális vérnyomás 8%-ra, férfiakban az optimálisból a normális tartományba került vérnyomás 4%-ról 8%-ra, az emelkedett-normális vérnyomás 12%-ra növelte (3). A Framingham tanulmány eredményei azt is igazolták, hogy az optimálisnál magasabb, de a hypertóniát még el nem érő vérnyomás szignifikánsan nagyobb

arányban progrediál magas vérnyomásba, és a praehypertonián belül is a magasabb vérnyomású személyek között gyakrabban fejlődik ki hypertonia.

A praehypertonia fogalmának a „felélesztése” a korábbi biztosítótársasági és epidemiológiai vizsgálati eredményekre támaszkodó, a hypertoniával kapcsolatos nagyobb lakossági kockázat mellett *az egyén fokozott rizikójára is ráirányította a figyelmet:*

– Praehypertonia esetén lényegesen nagyobb a tartós hypertonia kialakulásának a kockázata, mint az optimális vérnyomású személyekben.

– A praehypertoniás tartományban szignifikánsan nagyobb a későbbi cardiovascularis eseményeknek a kockázata, mint alacsonyabb vérnyomás esetén.

– A praehypertonia időszakában elkezdett, elsősorban életmódi, nem gyógyszeres kezelés jelentősen csökkentheti a magas vérnyomás és az azzal kapcsolatos szövődmények, események rizikóját.

A 2017-ben megjelent, a felnőttkori magas vérnyomás ellátásával foglalkozó amerikai irányelv még továbbment, már a 120–129 Hgmm-es szisztolés vérnyomást emelkedett-normálisnak, a 130–139 Hgmm-es szisztolés és/vagy 80–89 Hgmm-es diasztolés vérnyomást már I. fokozatú hypertoniának tartja. Hangsúlyozzák, hogy ennek főleg a prevenció szempontjából van jelentősége. Ezekben a vérnyomás-kategóriákban már el kell kezdeni és tartósan be kell tartani azokat az elsősorban életmódi, nem gyógyszeres kezelési formákat, amelyek a lakosság széles körében alkalmazva mind az egyén, mind a lakosság szintjén képesek lehetnek megelőzni, csökkenteni a magas vérnyomással kapcsolatos morbiditást, mortalitást. Az amerikai irányelv a vérnyomásnak mint önálló rizikófaktornak a jelentőségét hangsúlyozza. Más cardiovascularis kockázati tényezőkkel, a szervi károsodásokkal, a társbetegségekkel kapcsolatos rizikó a vérnyomás-emelkedéssel kapcsolatos kockázathoz adandó hozzá (4).

A magas vérnyomás ellátását tárgyaló, 2018-ban kiadott, európai és magyar irányelv megtartja az optimális vérnyomás és a hypertonia közötti vérnyomások hagyományos kategóriáit: normális vérnyomás (szisztolés vérnyomás 120–129 Hgmm és/vagy diasztolés vérnyomás 80–84 Hgmm), emelkedett-normális vérnyomás (szisztolés vérnyomás 130–139 Hgmm és/vagy diasztolés vérnyomás 85–89 Hgmm). Tulajdonképpen ez a két vérnyomás-kategória jelenti a praehypertoniát, az utóbbit nem nevesítve. Mind az európai, mind a magyar irányelvekben a vérnyomásértéket a teljes cardiovascularis kockázat összetevőjének tartják, a kezelés elkezdését, formáját (nem gyógyszeres, gyógyszeres) is a teljes cardiovascularis kockázat alapján javasolják. Ugyanakkor figyelemre méltó, hogy a kezelési célértékek 18–65 éves korban 120–129 Hgmm (krónikus vesebetegségben 130–139 Hgmm) szisztolés és 70–79 Hgmm diasztolés vérnyomás, 65 éves vagy idősebb korban 130–139 Hgmm szisztolés és 70–79 Hgmm diasztolés vérnyomás, amelyek a praehypertonia tartományába esnek (5, 6).

Mind az európai, mind a magyar irányelvben a praehypertonia fogalmára irányuló kisebb figyelmet az is magyarázhatja, hogy hiányoznak azok a véletlenszerű betegbeso-

rolásos klinikai vizsgálati eredmények, amelyek igazolnák, hogy a praehypertonia szakában elkezdett beavatkozások a cardiovascularis események előfordulását is csökkentik. Az utóbbi időben publikált eredmények azonban ráirányíthatják a figyelmet a praehypertonia fontosságára.

*Han* és munkatársai 47 prospektív kohorsz tanulmány 491 666 résztvevőjének az eredményeit összegezték. A praehypertonia összefüggést mutatott az összes cardiovascularis betegség (relatív kockázat [RR]: 1,40, 95%-os CI: 1,34–1,46), a coronariabetegség (RR: 1,40; 1,28–1,52), a myocardialis infarctus (RR: 1,86; 1,50–2,32) és a szélütés gyakoribb előfordulásával (RR: 1,66; 1,56–1,76). Az összes cardiovascularis betegség, a myocardialis infarctus és a szélütés előfordulása nőtt már a praehypertonia alsó tartományában (szisztolés vérnyomás 120–129 Hgmm és/vagy diasztolés vérnyomás 80–84 Hgmm) is a normális vérnyomáshoz képest (RR: 1,42 [95%-os CI: 1,29–1,55), 1,43 (1,10–1,86, illetve 1,52 [1,27–1,81]). A praehypertonia felső tartományában (szisztolés vérnyomás 130–139 Hgmm és/vagy diasztolés vérnyomás 85–89 Hgmm) az összefüggés még szorosabb volt: nőtt az összes cardiovascularis betegség, a coronariabetegség, a myocardialis infarctus és a szélütés gyakorisága – RR: 1,81 (95%-os CI: 1,56–2,10); 1,65 (1,13–2,39); 1,99 (1,59–2,50), illetve 1,99 (1,68–2,36). Az összes cardiovascularis betegség, a coronariabetegség, a myocardialis infarctus és a szélütés összefüggése a praehypertoniával a lakosság 12,09, 13,26, 24,60 és 19,15%-ának jelentett kockázatot. A praehypertonia megfelelő kezelése a lakosság szintjén a cardiovascularis betegségek több mint 10%-át előzhetné meg (7).

*Cuspidi* és munkatársai a PAMELA tanulmány eredményei alapján megállapították, hogy már praehypertoniában is gyakran kimutatható a balkamra-hypertrophia, amit a tartós magas vérnyomás következményének tartanak. 880 beteg 10 éves követése során megállapították, hogy a balkamra-hypertrophia incidenciája progresszív módon nőtt a normális vérnyomástól az emelkedett-normális vérnyomáson keresztül a magas vérnyomás irányába (9,0%, 23,2%, illetve 36,5%). A balkamra-hypertrophia kockázata szignifikáns mértékben nagyobb volt a tartós hypertoniába progrediáló praehypertoniában (esélyhányados 4,21; konfidenciaintervallum [CI] 1,64–10,83; P=0,003), mint perzisztáló praehypertoniában (esélyhányados 1,89; CI: 0,77–5,11; P=0,21), összehasonlítva azokkal a személyekkel, akiknek a vérnyomása tartósan normális maradt (8).

Az orvosi rendelőben mért vérnyomás alapján praehypertoniásnak tartott páciensek között a rendelőn kívüli vérnyomásmérés során gyakran derül ki a tartós hypertonia. *Ulusoy* és munkatársai 207 praehypertoniás személyt vontak be a vizsgálatba. Rendszeresen mérték a rendelői vérnyomást, otthoni vérnyomás-ellenőrzés és ambuláns vérnyomás-monitorozás történt az előírt időközönként. A kétéves követés alatt hypertoniát állapítottak meg a vizsgálati személyek 25,6%-ában, álcázott hypertoniát 11,1%-ában és fehérvörcsöny-hypertoniát 2,9%-ában, 23,7% továbbra is praehypertoniás maradt, 36,7% vérnyomása normális lett. A hypertoniássá vált személyek 56,6%-ában a magas vérnyomást a rendelői vérnyomás és a 24 órás

ABPM, 13,2%-ában a rendelői és az otthoni vérnyomás, 30,2%-ában az ABPM és az otthoni vérnyomás alapján állapították meg (9).

Bár az Európai Hypertonia Társaság (European Society of Hypertension) az irányelveiben kerüli a praehypertonia megnevezést, az ESC és a Springer közös kiadásában jelent meg 2019-ben a „*Prehypertension and Cardiometabolic Syndrome*” monográfia, amelyikben 674 oldalon, 42 fejezetben dolgozzák fel a praehypertonia témáját. Ennek a könyvnek a 24. fejezete megegyezik a *Julius professzor* által írt közleménnyel (10).

A fenn leírtak alapján a címben feltett kérdésre a *praehypertonia* megnevezést javasoljuk. Ez fejezi ki leginkább az optimálisnak tartott vérnyomás és a hypertonia közötti vérnyomástartományok fontosságát, amikor mind az egyén, mind a teljes lakosság érdekében már be kell avatkozni, hogy elkerüljük vagy késleltessük a hypertonia, a vele kapcsolatos szövődmények kialakulását, csökkentsük a morbiditási és mortalitási kockázatot.

Vályi Péter  
Kékes Ede

## IRODALOM

1. Robinson SC, Brucer M. Range of normal blood pressure: a statistical and clinical study of 11,383 persons. *Arch Intern Med* 1939;64:409-44.
2. Lewington S, Clarke R, Qizibash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality. *Lancet* 2002;360(9349):1903-13. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)11911-8
3. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, et al. Impact of High-Normal Blood Pressure on the Risk of Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2001;345(18):1291-7. DOI: 10.1056/NEJMoa003417
4. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Himmelfarb DC, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:e127-48. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.006>
5. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018;36(10):1953-2041. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001940.
6. *A Magyar Hypertonia Társaság Szakmai Irányelvei*. A hypertoniabetegség ellátásának irányelvei. 11., módosított, javított és kiegészített kiadás. Szerk.: Farsang Cs, Járai Z. *Hypertonia és Nephrologia* 2018;22(Suppl.5):S1-S36.
7. Han M, Li Q, Liu L, Zhang D, Ren Y, Zhao Y, et al. Prehypertension and risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of 47 cohort studies. *Journal of Hypertension* 2019;37(12):2325-32. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002191
8. Cuspidi C, Facchetti R, Bombelli M, Tadic M, Sala C, Grassi G, Mancia G. High Normal Blood Pressure and Left Ventricular Hypertrophy Echocardiographic Findings From the PAMELA Population. *Hypertension* 2019;73(3):612-9. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12114.
9. Ulusoy S, Özkan G, Arıcı M, Derici Ü, Akpolat T, Şengül Ş, et al. Turkish Society of Hypertension and Renal Diseases. Which out-of-office measurement technique should be used for diagnosing hypertension in prehypertensives? *J Hum Hypertens*. Előzetes elektronikus közlés: 2019.11.7. DOI: 10.1038/s41371-019-0284
10. *Prehypertension and Cardiometabolic Syndrome*. Editors: Zimlichman R, Julius S, Mancia G. European Society of Hypertension and Springer International Publishing AG, part of Springer Nature 2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-75310-2>

## TÁRSASÁGI HÍREK

### Május a vérnyomásmérés hónapja!

A Nemzetközi Hypertonia Társaság, a Hypertonia Világ Liga és a Magyar Hypertonia Társaság ismét mozgalmat hirdet 2020 májusára (May Measurement Month 2020 – MMM20)!

A mozgalom újabb figyelemfelhívás a népbetegséggé vált hypertonia veszélyeire, kellő időben történő felismerésére és megelőzésére.

A hazánkban élő mintegy 3,5 millió hypertoniás beteg miatt Magyarország is jelentkezett a mozgalomba, melynek során elsősorban olyan egyéneknél történik adatlap kitöltés és vérnyomásmérés, akiknek egy éven belül nem volt megmérve a vérnyomása. A Program továbbá lehetőséget ad azok számára is, akiknél a fenti kritérium nem teljesül (volt vérnyomásmérésük az elmúlt egy évben), de az adatok közzétételével hozzájárulnak az ország populációjára jellemző értékek részletesebb megismeréséhez.

A vérnyomásmérő helyek terveink szerint a hypertonia ellátóhelyek, a társszakmák szakrendelése, a háziorvosi és üzem-

orvosi rendelők és a gyógyszerárak, a munkahelyek és a családtagok lesznek. Önkéntesek segítségével közösségi rendezvényeken, bevásárló központokban is sor kerülhet vérnyomásmérésre.

Kérjük, hogy jelentkezésével, támogató és segítő részvételével segítse a mozgalom hazai megvalósulását, hogy minél több nem felismert hipertóniás személyt azonosítsunk és a megfelelő ellátáshoz juttathassunk!

Jelentkezni lehet a Nemzeti Koordinátori Iroda címén: [mmm20.hu@gmail.com](mailto:mmm20.hu@gmail.com)

Köszönettel és tisztelettel,  
a Magyar Hypertonia Társaság vezetősége nevében:

Dr. Járai Zoltán  
az MHT elnöke,  
az MMM20 Program hazai koordinátora

## ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

# Közepes (HFmrEF) és megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenség (HFpEF)

Nyolczas Noémi

**ÖSSZEFOGLALÁS** A csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség (HFrEF) patofiziológiája, etiológiája, epidemiológiája, prognózisa jól ismert, s az orvosok széles körben tájékozottak a kórkép diagnosztikáját és kezelését illetően. Ugyanakkor ismereteink a megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenségre (HFpEF) és – az ESC által 2016-ban bevezetett – közepes ejekciós frakciójú szívelégtelenségre (HFmrEF) vonatkozóan szegényesek. A ténylegesnél lényegesen alacsonyabb számban diagnosztizáljuk ezeket az eseteket, s nincsenek morbiditás- és mortalitáscsökkentő evidenciáink a kórkép kezelését illetően. Az összefoglaló áttekintést kíván adni a jelenleg rendelkezésünkre álló irodalmi adatok alapján a HFmrEF és a HFpEF epidemiológiájáról, klinikai jellemzőiről, morbiditásáról és mortalitásáról, a kezelési lehetőségekről, a kórkép etiológiai diagnózisának fontosságáról, valamint a hosszú távú követés jelentőségéről.

**Kulcsszavak:** közepes ejekciós frakciójú szívelégtelenség (HFmrEF), megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenség (HFpEF)

### Heart failure with mid-range ejection fraction (HFmrEF) and heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF)

Nyolczas N.

**SUMMARY** Pathophysiology, aetiology, epidemiology and prognosis of heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) is well-known. Physicians are well versed in diagnosing and treating the disease. At the same time, our knowledge is scarce about heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) and heart failure with mid-ranged ejection fraction (HFmrEF). We are diagnosing these cases in a much lower number than the actual ones, and we have no morbidity and mortality-reducing evidence for treating the disease. The summary is intended to provide an overview of the epidemiology, clinical characteristics, morbidity and mortality, treatment options, the importance of the etiological diagnosis and long-term follow-up of HFmrEF and HFpEF based on currently available literature.

**Keywords:** heart failure with mid-range ejection fraction (HFmrEF), heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF)

Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Kardiológiai Osztály, Budapest

#### Levelező szerző:

Dr. Nyolczas Noémi,  
Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Kardiológiai Osztály,  
1134 Budapest, Róbert Károly krt. 44.  
E-mail: nyolczasnoemi@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.24.002>

Hypertonia és Nephrologia  
2020;24(1):14-18.

## Bevezetés

A szívelégtelenség már az ókori Egyiptomban és Kínában is ismert betegség volt (1). Az ókori görög és római orvosok feljegyzései pedig már részletes leírást adtak a kórképről (1). Ennek ellenére a betegség megismerése mind a mai napig tart, napjainkban is folyik a kórkép patomechanizmusának kutatása, illetve újabb és újabb terápiás lehetőségek keresése, hiszen még mindig sok a megválaszolatlan kérdés a szívelégtelenséggel kapcsolatban, s még mindig nem vagyunk igazán eredményesek ennek a rossz prognózisú kórképnek a kezelésében.

Nagyon sokáig az volt az általános vélemény, hogy a szívelégtelenség minden esetben csökkent bal kamrai ejek-

ciós frakcióval (BKEF) jár, s hogy a szívelégtelenség patofiziológiai lényege a csökkent balkamra-kontraktilitás. Az 1980-as évek végén jelentek meg az első közlemények a diasztolés szívelégtelenségről, amelyek arra hívták fel a figyelmet, hogy szívelégtelenség tünetei megtartott BKEF-ű betegeknek is lehetnek, döntően a bal kamra tágulékenységének, telődésének károsodása folytán. A szívelégtelenségnek ezt a két formáját a 2000-es évek elejéig közepe óta csökkent ejekciós frakciójú (heart failure with reduced ejection fraction – HFrEF), illetve megtartott ejekciós frakciójú (heart failure with preserved ejection fraction – HFpEF) szívelégtelenségnek nevezik.

Hamar nyilvánvalóvá vált azonban, hogy a két szívelégtelenség-kategória nem választható el egymástól egy meg-



**1. táblázat.** Diagnosztikus kritériumok HFrEF-ben, HFmrEF-ben és HFpEF-ben

HFrEF	HFmrEF	HFpEF
Szívelégtelenségre jellemző panaszok ± tünetek	Szívelégtelenségre jellemző panaszok ± tünetek	Szívelégtelenségre jellemző panaszok ± tünetek
LVEF <40%	40%≤LVEF<50%	LVEF ≥50%
	emelkedett natriureticuspeptid-szint	emelkedett natriureticuspeptid-szint
	strukturális szívbetegség és/vagy bal kamrai diasztolés diszfunkció	strukturális szívbetegség és/vagy bal kamrai diasztolés diszfunkció

határozott BKEF-érték segítségével. Az első definíció ebben a vonatkozásban 2013-ban, az amerikai kardiológus társaságok (ACC/AHA) által ekkor publikált szívelégtelenség-irányelvben (2) látott napvilágot. Az irányelv HFrEF-nek nevezte a szívelégtelenséget, ha a BKEF ≤40%, HFpEF-nek, ha a BKEF ≥50%, s a kettő között meghatározott egy „átmeneti zónát”, ahová azokat a betegeket sorolta, akiknek BKEF-je 40 és 50% között van. Ezt az „átmeneti zónát” nevezte el 2016-ban az Európai Kardiológus Társaság (ESC) által publikált szívelégtelenség-irányelv (3) közepes ejekciós frakciójú szívelégtelenségnek (heart failure with mid-range ejection fraction – HFmrEF). Fontos azonban tudni, hogy a HFmrEF nem egy újabb szívelégtelenség-forma – sokkal inkább egy új formális nomenklatúra – s az idetartozó betegek is kivétel nélkül vagy bal kamrai kontraktilitási zavar okozta, vagy dominálónan bal kamrai telődési zavar okozta szívelégtelenség patofiziológiáját mutatják. Az új szívelégtelenség-kategória (HFmrEF) bevezetésének célja csupán az volt, hogy felhívja a figyelmet ezekre a betegekre, akikről meglehetősen keveset tudunk, s kezelésüket illetően nagyon sokszor random soroljuk őket egyik vagy másik kategóriába (HFrEF vagy HFpEF); illetve az, hogy inspirálja ennek a betegcsoportnak a megismerését célzó tudományos kutatásokat.

### A HFmrEF és a HFpEF diagnosztikus kritériumai

A jelenleg érvényes európai szívelégtelenség-irányelv (3) alapján míg a HFrEF diagnózisához a szívelégtelenségre jellemző tünetek és panaszok fennállása mellett a 40% alatti BKEF igazolása elegendő, a HFmrEF és a HFpEF diagnózisának felállítása a szívelégtelenségre jellemző tünetek és panaszok jelenlétén és a korábban már említett BKEF-kritériumokon túl további feltételeket igényel. Ilyen az emelkedett natriureticuspeptid-szint (NTproBNP >125 pg/ml; BNP >35 pg/ml), illetve a strukturális szívbetegség (balkamra-hypertrophia, balpitvar-megnagyobbodás) és/vagy a bal kamra diasztolés diszfunkciójának igazolása (1. táblázat).

#### OPTIMIZE-HF

HFpEF	27,90%
HFmrEF	14,20%
HFrEF	57,90%

Fonarow GC, et al.  
JACC 2007;50:768-77.

#### GWTG-HF

HFpEF	39%
HFmrEF	14%
HFrEF	47%

Cheng RK, et al. Am.  
Heart J 2014;168:721-30.

#### MH-EK

HFpEF	28,90%
HFmrEF	13,60%
HFrEF	57,50%

Szabó M, et al.  
Eur J Heart Fail  
2017;19:Suppl.

#### ESC-HF

HFpEF	16%
HFmrEF	24,20%
HFrEF	59,80%

Chionel O, et al.  
Eur J Heart Fail  
2017;19:1574-85.

**1. ábra.** A HFrEF, a HFpEF és a HFmrEF prevalenciája a teljes szívelégtelenség-populáción belül

### A HFmrEF és a HFpEF epidemiológiai jellemzői

Az elmúlt években számos nagy nemzetközi szívelégtelenség-regiszter vizsgálta a HFrEF, a HFpEF és a HFmrEF prevalenciáját a szívelégtelen populáción belül (1. ábra).

A Get With the Guidelines – Heart Failure (GWTG-HF) (4) regiszterben a HFrEF-betegek aránya 47%, a HFpEF-betegek aránya 39%, a HFmrEF-betegek aránya 14% volt. Az Európai Hosszú Távú Szívelégtelenség Regiszter (ESC Heart Failure Long-Term Registry) (5) 59,8%-os (HFrEF), 16,0%-os (HFpEF) és 24,2%-os (HFmrEF) arányokat mutatott. Az OPTIMIZE-HF regiszterben (6) a HFrEF-betegek aránya 57,9%-nak, a HFpEF-betegeké 27,9%-nak, míg a HFmrEF-betegeké 14,2%-nak bizonyult. Az OPTIMIZE-HF regiszter adataihoz hasonló eredményeket találtunk saját szívelégtelen beteganyagunkban (MH-EK, Kardiológiai Osztály, Szívelégtelenség Ambulancia) (7), ahol a teljes szívelégtelen betegpopuláció 57,5%-át alkották a HFrEF-, 28,9%-át a HFpEF- és 13,6%-át a HFmrEF-betegek.

### A HFmrEF és a HFpEF etiológiája

A szívelégtelenség különböző típusainak hátterében különböző kórok állnak. Míg a HFrEF leggyakoribb etiológiai tényezője az ischaemiás szívbetegség, addig a HFpEF oka, az esetek többségében, hypertonia, diabetes, valvularis szívbetegség. A HFmrEF az etiológiát tekintve inkább a HFrEF-hez hasonlít. Számos regiszter adatai alapján a HFrEF- és a HFmrEF-csoportban egyaránt magas az ischaemiás szívbetegség előfordulási aránya, és ez a két csoportban nem különbözik egymástól szignifikánsan, ugyanakkor a HFpEF-csoportban lényegesen alacsonyabb ez az arány (4, 5, 8–10). A 42 987 beteg adatait bemutató Swedish Heart Failure Registry (10) adatai szerint az ischaemiás szívbetegség prevalenciája a HFrEF-betegek





között 60%, a HFmrEF-betegcsoportban 61%, míg a HFpEF-betegek esetében 52% volt.

### A HFmrEF és a HFpEF prognózisa

A vizsgálatok többségében az összhalálozás, a cardiovascularis halálozás, a cardiovascularis hospitalizáció és a szívelégtelenség miatti hospitalizáció szignifikánsan alacsonyabb HFpEF-ben és HFmrEF-ben, mint HFrEF-ben. Ugyanakkor a nem cardiovascularis halálozás és a nem cardiovascularis hospitalizáció HFpEF-ben és HFmrEF-ben magasabb a HFrEF-populációhoz képest (4, 8). Ebben a vonatkozásban a HFmrEF-betegcsoport a HFpEF-betegekhez hasonlóan jobban.

### A HFmrEF és a HFpEF kezelése

A legnagyobb problémát napjainkban a HFmrEF-, illetve a HFpEF-betegekkel kapcsolatban a kezelés jelenti, mivel nincsenek mortalitáscsökkenést eredményező terápiás lehetőségeink. A HFmrEF-betegcsoport vonatkozásában a rendelkezésünkre álló vizsgálatok száma is nagyon csekély. Hiszen a HFrEF-betegekben a különböző kezelési lehetőségek mortalitást, illetve morbiditást csökkentő hatását igazoló vizsgálatok szinte kivétel nélkül 40% alatti BKEF-ű betegeket soroltak be, azaz nem vizsgáltak HFmrEF-betegeket. S bár a HFpEF-betegeket értékelő vizsgálatok 40%, illetve 45% fölötti BKEF-ű betegeket tanulmányoztak, azaz részben vagy teljes mértékben magukba foglalták a HFmrEF-betegeket is, ezek közül a vizsgálatok közül azonban egy sem igazolt mortalitáscsökkenést. Ezen túlmenően az sem kellően alátámasztott, hogy ezek a vizsgálatok ténylegesen HFpEF-, illetve HFmrEF-betegeket vizsgáltak volna. A besorolási kritériumok között ugyanis a vizsgálatok döntő többségében nem szerepeltek a natriureticuspeptid-szintek, s ugyancsak ritkán jelentett besorolási kritériumot a strukturális szívbetegség, illetve a diasztolés balkamra-diszfunkció igazolása.

Jelenleg az evidenciákkal leginkább alátámasztott kezelési lehetőségnek a spironolakton alkalmazása tűnik. A spironolakton hatását HFpEF-ben, illetve HFmrEF-ben vizsgáló TOPCAT tanulmány (11), ahol legalább opcionálisan szerepelt az emelkedett natriureticuspeptid-szint a besorolási kritériumok között, a teljes betegcsoportban a spironolakton szívelégtelenség miatti hospitalizációt csökkentő hatását igazolta a placebohoz képest 3445, 45% fölötti BKEF-ű szívelégtelen betegben. Abban a betegcsoportban azonban, akik beáloátása az emelkedett natriureticuspeptid-szint alapján történt, a spironolakton nemcsak a szívelégtelenség miatti hospitalizációt, hanem a vizsgálat primer végpontjának (cardiovascularis halálozás + szívelégtelenség miatti hospitalizáció + abortált szívhalál) előfordulási valószínűségét is szignifikánsan csökkentette. Ezért jelenleg a spironolakton alkalmazása HFpEF-ben a 2013-as ACC/AHA szívelégtelenség-irányelv 2017-es megújításában (12) már „B-R” típusú evidencián alapuló IIb osztályú ajánlásként szerepel. Hasonlóan IIb osztályú ajánlásként szerepel az irányelvben az ARB-k alkalmazása HFpEF-ben, a CHARM-Preserved vizsgálat

(13) eredménye alapján, amely szerint a kandezartan csökkentette a szívelégtelenség miatti hospitalizációt a vizsgált 3023, 40% fölötti BKEF-ű szívelégtelen betegben. A 2016-ban publikált ESC-irányelv (2) ennél konzervatívabban fogalmaz, s mind a HFpEF, mind a HFmrEF kezelését illetően a társbetegségek irányelveknek megfelelő kezelését javasolja, a pangásos tünetek és panaszok diuretikumkezeléssel történő enyhítése mellett.

A HFmrEF-kategória 2016-os bevezetését követően számos tanulmány alcsoport-analízise, számos metaanalízis, illetve több regiszter elemzése értékelt a különböző gyógyszerek és gyógyszer-csoportok hatását ebben a betegcsoportban. A CHARM program 4576, alacsony bal kamrai ejekciós frakciójú (BKEF  $\leq 40\%$ ) és 3025, megtartott bal kamrai ejekciós frakciójú (BKEF  $> 40\%$ ) betegben értékelt a kandezartan hatását. A vizsgálat 2018-ban elvégzett alcsoport-analízise (14) során a kandezartan szignifikánsan csökkentette a vizsgálat primer végpontja (cardiovascularis halálozás és szívelégtelenség miatti hospitalizáció) kialakulásának valószínűségét mind a HFrEF-, mind a HFmrEF-betegcsoportban, de nem eredményezett hasonló kedvező hatást a HFpEF-csoportban. Cleland és munkatársai egy 2018-ban publikált metaanalízisben (15) a  $\beta$ -receptor-blokkolók hatását értékelték. A metaanalízis a sinusrhythmusban lévő HFrEF- és HFmrEF-betegekben a  $\beta$ -receptor-blokkolók szignifikáns kedvező hatását mutatták az összmortalitás és a cardiovascularis mortalitás vonatkozásában. Ez a kedvező hatás azonban a HFpEF-betegek körében nem volt kimutatható. Hasonlóan, a TOPCAT vizsgálat alcsoport-analízise (16) is azt bizonyította, hogy míg a spironolakton kedvező hatása mind a vizsgálat primer végpontja (cardiovascularis halálozás + szívelégtelenség miatti hospitalizáció + abortált szívhalál), mind a szívelégtelenség miatti hospitalizáció vonatkozásában 50% alatti BKEF esetén egyértelmű, addig ez a kedvező hatás az ejekciós frakció emelkedésével eltűnik.

Mindezek alapján úgy tűnik, hogy a HFmrEF-betegcsoport a HFrEF-betegekhez hasonlóan reagál azokra a gyógyszerekre, illetve gyógyszer-csoportokra, amelyek HFrEF-ben mortalitás-, illetve morbiditáscsökkentő hatásúnak bizonyultak. Ugyanakkor a HFpEF-csoportban kedvezőnek gondolt spironolakton- és ARB-kezelés pozitív hatásáért a rendelkezésünkre álló alcsoport-analízisek alapján döntően az ezek hatását értékelő vizsgálatokba besorolt HFmrEF-betegekben kifejtett kedvező hatás tűnik felülírni.

### A HFmrEF- és a HFpEF-betegcsoport heterogenitása és az etiológiai diagnózis fontossága

Jól ismert, hogy a HFpEF- és HFmrEF-betegcsoport lényegesen heterogénebb, mint a HFrEF-betegcsoport. (Minden bizonnyal ez az egyik – s talán a legfontosabb – oka annak, hogy mind a mai napig nem rendelkezünk mortalitási evidencián alapuló kezelési lehetőséggel.) Ezért nagyon fontos a tünetek és a társbetegségek megfelelő kezelése mellett az etiológia (hypertonia, coronariabetegség, diabetes, hypertrophiás cardiomyopathia, amyloido-



sis, sarcoidosis, tárolási betegség, például Fabry-kór stb.) szisztematikus keresése és megfelelő kezelése. A Fabry-kór enzimpótló kezelése, sarcoidosisban a szteroid alkalmazása, AL-amyloidosisban a megfelelő hematológiai kezelés jelentősen csökkentheti a betegek tüneteit. Az AL-amyloidosis mellett a másik gyakori cardialis amyloidosis típus a transthyretin amyloidosis tafamidiszkezelése pedig már nemcsak a betegek tüneteit javítja, hanem egy közelmúltban publikált tanulmány (17) szerint a betegek mortalitását is szignifikánsan csökkenti. Ezért nagyon fontos a precíz etiológiai diagnózis mind HFpEF-, mind HFmrEF-betegekben.

### A HFmrEF- és HFpEF-betegek hosszú távú követése

A HFmrEF- és HFpEF-betegek hosszú távú követése, szívelégtelenség-ambulanciákon történő gondozása ugyanolyan fontosnak tűnik, mint a HFrEF-betegek esetében. A követés fontosságát hangsúlyozza az a tény is, hogy a szívelégtelen betegek BKEF-je a betegség lefolyása során jelentős mértékben változik. Egy közelmúltban publikált, közel 3500 beteg adatait értékelő vizsgálat (8) azt mutatta, hogy egyéves követés után a vizsgálat kezdetén HFmrEF-kategóriába tartozó betegek 44%-a a HFpEF, 16%-a pedig a HFrEF-kategóriába került. A vizsgálat kezdetén HFrEF-kategóriába tartozó betegek 22%-a volt egy év után a HFmrEF-, illetve 18%-a a HFpEF-kategóriában, míg a kezdetben HFpEF-betegek 10%-ában volt olyan BKEF-csökkenés megfigyelhető, hogy a HFmrEF- (8%), illetve a HFrEF- (2%) kategóriába kerültek. A változás követése azért is nagyon fontos, mert alapvetően meghatározza a betegek prognózisát. Ismert, hogy a HFrEF-betegek mortalitása valamivel magasabb, mint a HFpEF-, illetve a HFmrEF-betegek mortalitása. Az előbb említett vizsgálat (8) azonban azt mutatta, hogy azoknak a HFpEF-, illetve HFmrEF-betegeknek a mortalitása, akik a követés során a HFrEF-kategóriába kerültek, ugyanolyan rossz vagy még rosszabb, mint azoké a betegeké, akik kezdetben a HFrEF-kategóriába tartoztak és ott is maradtak.

Jelenleg azt gondoljuk, hogy a HFrEF-betegeket – függetlenül attól, hogy korábban milyen kategóriába tartoztak – a HFrEF-betegek kezelésére vonatkozó irányelvek szerint kell kezelnünk. Mint arról már a közlemény előző

fejezetében szó volt, a HFmrEF-, illetve HFpEF-betegek kezelésére vonatkozóan kevés evidenciánk van, fontos az etiológia és a társbetegségek keresése, továbbá megfelelő kezelése. A HFmrEF-betegek esetén a jelenleg rendelkezésünkre álló adatok alapján úgy tűnik, nem követünk el nagy hibát, ha a HFrEF-irányelveknek megfelelően kezeljük őket, különösen azokat, akik HFrEF-re jellemző patofiziológiát mutatnak (dilatált bal kamrájuk van, ischaemiás etiológiájúak, férfiak stb.). Gyakran merül fel azonban a kérdés, hogy milyen kezelési stratégiát alkalmazzunk azoknál a betegeknél, akik korábban a HFrEF-kategóriába tartoztak, de BKEF-jük a követés során 40% fölé emelkedik. A 2019-ben publikált TRED-HF vizsgálat (18) eredményei alapján ezeknek a betegeknél folytatnunk kell a HFrEF-irányelveknek megfelelő kezelését, mivel a kezelés felfüggesztése sokszor a bal kamrai ejekciós frakció csökkenését, a bal kamrai végdiasztolés volumen növekedését, illetve az NTproBNP jelentős emelkedését, azaz a HFrEF relapsusát eredményezi.

### Összefoglalás

Míg a HFrEF-ről meglehetősen sokat tudunk, megbízhatóan tudjuk diagnosztizálni, s kezelésében számos kiváló mortalitász- és morbiditászcsökkentő gyógyszeres és eszközös terápiás lehetőséggel rendelkezünk, addig a HFmrEF-fel és HFpEF-fel kapcsolatos ismereteink szegényesek, a kórkép diagnosztizálása és kezelése is kihívást jelent az ellátás valamennyi résztvevőjének, családorvosoknak, belgyógyászoknak, kardiológusoknak egyaránt. Ismereteink azonban e két szívelégtelenség-kategóriát illetően az elmúlt években rohamosan bővültek, számos új gyógyszeres lehetőség jelent meg az experimentális vizsgálatok során (például szacubitril/valzartan, SGLT-2-gátlók, PDE-5-inhibitorok, immunmodulátor citokinek stb.), s közülük számos már klinikai vizsgálatokban várja a morbiditász-, illetve mortalitászcsökkentő hatás igazolását. Mindez reményt ad arra, hogy a közeljövőben evidenciákon alapuló kezelést tudunk alkalmazni a szívelégtelen populáció legalább 50%-át jelentő, a HFrEF-betegekhez hasonlóan magas morbiditászú és mortalitászú HFmrEF- és HFpEF-betegek számára is.

### IRODALOM

1. Ferrari R, Balla C, Fucili A. Heart failure: an historical perspective. *Eur Heart J Suppl* 2016;18:G3-G10. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suw042>
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013;128:240-327. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31829e8776>
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
4. Cheng RK, Cox M, Neely ML, et al. Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline and reduced ejection fraction in the Medicare population. *Am Heart J* 2014;168:721-30. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.07.008>
5. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, et al. Epidemiology and one-year outcome in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1574-85. <https://doi.org/10.1002/ejhf.813>
6. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:768-72. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.04.064>
7. Szabó M, Dékány M, Muk B, Vágány D, Borsányi T, Majoros Z, Kiss RG, Nyolczas N. The proportion of heart failure patients with reduced, mid-range and preserved ejection fraction in a real-life heart failure population. *Eur J Heart Fail* 2017;19(1):486.



8. *Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, et al.* Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction – a report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1258-69. <https://doi.org/10.1002/ejhf.807>
9. *Rickenbacher P, Kaufmann BA, Maeder MT, et al.* Heart failure with mid-range ejection fraction: a distinct clinical entity? Insight from the Trial of Intensified Versus Standard Medical Therapy in Elderly Patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF). *Eur J Heart Fail* 2017;19:1586-96. <https://doi.org/10.1002/ejhf.798>
10. *Vedin O, Lam CSP, Koh AS, et al.* Significance of ischaemic heart disease in patients with heart failure and preserved, midrange and reduced ejection fraction: a nationwide cohort study. *Circ Heart Fail* 2017;10:pii:e003875. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003875>
11. *Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SA, et al.* Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Eng J Med* 2014;370:1383-92. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313731>
12. *Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al.* 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *Circulation* 2017;136:e137-e161. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000509>
13. *Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al.* Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777-81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14285-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14285-7)
14. *Lund LH, Claggett B, Liu J, et al.* Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1230-9. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1149>
15. *Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, et al.* Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J* 2018;39:26-35. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx564>
16. *Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, et al.* Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2016;37:455-62. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv464>
17. *Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al.* Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *New Eng J Med* 2018;379:1007-16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805689>
18. *Halliday BP, Wassall R, Lota AS, et al.* Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomized trial. *Lancet* 2019;393:61-73. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32484-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32484-X)

## SZERKESZTŐSÉGI KOMMENTÁR

### Miért szükséges ismernünk a szívelégtelenség új beosztását?

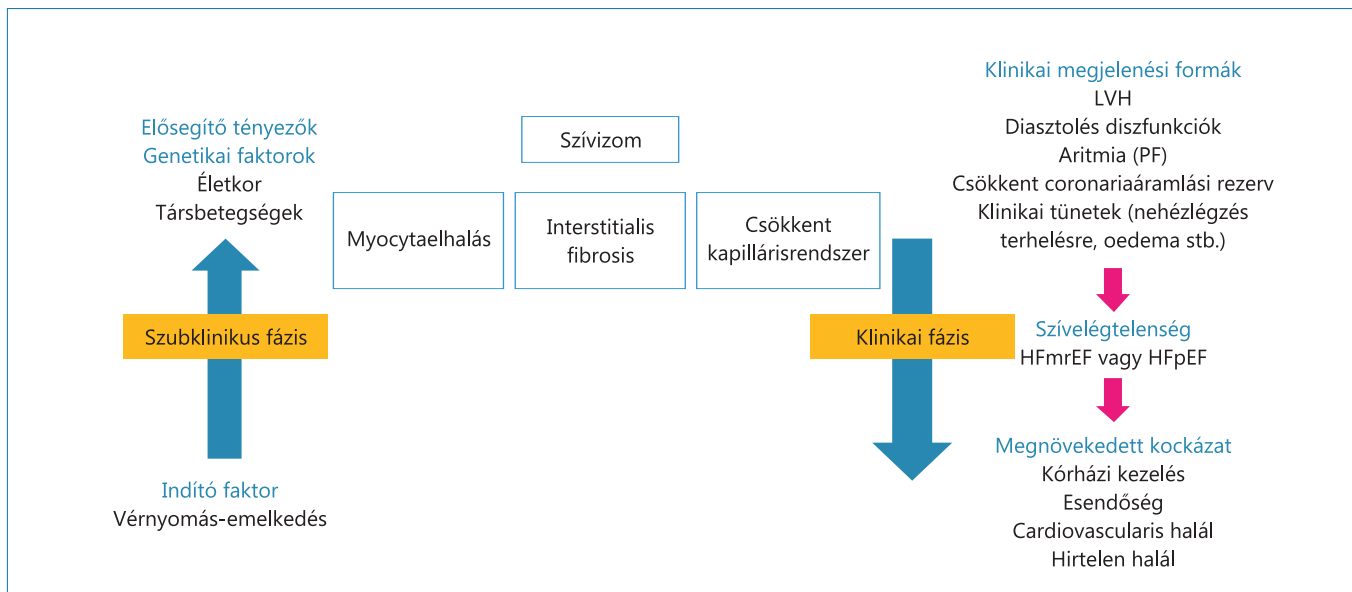
Nyolczas Noémi kitűnő közleményében megvilágította számunkra, hogy a szívelégtelenség diagnózisa nem is olyan egyszerű feladat, különösen azóta, hogy az Európai Kardiológus Társaság hivatalosan is elfogadta a közepes ejekciós frakciójú (EF) szívelégtelenséget (SZE) mint önálló klinikai entitást (1). Ugyanakkor

kétségtelen, hogy – a szerző is elismeri – alapvetően egy mesterségesen létrehozott kritériumrendszer alapján történik a három csoport szétválasztása az EF-értékek alapján. Az eddigi tanulmányok – az ESC-kritériumok alapján – 14-18%-ra teszik a középső csoport (HFmrEF) előfordulását (2–5). Számunkra a leglényegesebb elemzést

**1. táblázat.** A szívelégtelenség három csoportjának jellemzői a hypertoniabetegség szempontjából a TIME-CHF tanulmány adatai alapján (3)

Jellemzők	<40 EF	40–49 EF	>50 EF	P-érték	1 és 2	1 és 3	2 és 3
Életkor	75,5	79	80,2		<0,001	<0,001	<0,001
≥75 év (%)	54,2	74,1	73,2		<0,001	<0,001	n. s.
≤NYHA III (%)	75,6	71,3	82,1		n. s.	n. s.	n. s.
SBP-átlag	117	127	137		<0,001	<0,001	<0,001
BMI kg/m <sup>2</sup> (m±SD)	25,3 (4,1)	25,5 (4,2)	27 (5,4)		n. s.	<0,001	<0,035
Pitvarfibrilláció (%)	30	39,6	42,9		<0,001	<0,001	n. s.
HF-ek: HTSZB (%)	19,7	27,8	57,1		<0,05	<0,001	<0,001
Előzmény hypertonia (%)	68,9	82,4	85,7		<0,01	<0,001	n. s.
Echokardiográfia							
LVED-diameter (mm)	61	52	48		<0,001	<0,001	<0,001
LVES-diameter (mm)	52	42	33		<0,001	<0,001	<0,001
LVmass i. (g/m <sup>2</sup> )	153	132	118		<0,001	<0,001	<0,001
Diasztolés diszfunkció		kifejezett	kifejezett				
Natriureticus enzim		kóros	kóros				
EKG-elváltozás		LVH-jelek	LVH-jelek				

HT = hypertonia; HTSZB = hypertóniás szívbetegség; SBP = szisztolés vérnyomás



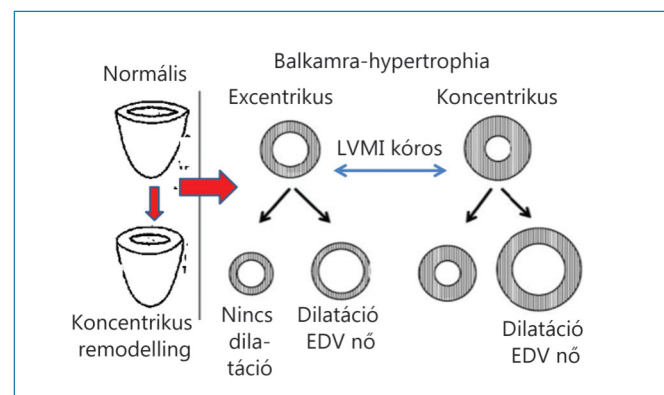
1. ábra. A hypertóniás szívbetegegek kialakulásának okai és folyamata (6)

a TIME-CHF tanulmány nyújtja (3), mert ez a legmélyebben tárja elénk a három csoport között fennálló valódi különbséget. Ebben a tanulmányban a hypertóniabetegség szempontjából értékeltük a három csoport közötti különbség lényeges pontjait, amelyet az 1. táblázatban mutatunk be.

A táblázat alapján mondhatjuk, hogy elsősorban a kor előrehaladásával – magas százalékban 75 év felett – észlelünk a hypertóniához társuló HFmrEF- és HFpEF-formába sorolható betegeket, hiszen e két csoportban 80% felett fordul elő kezelt vagy nem megfelelően kezelt hypertónia. Magas a pitvarfibrilláció (PF) előfordulása is, ami nem meglepő, hiszen ennek nagy az előfordulási aránya hosszabb ideje fennálló HT-betegekben. A manifeszt SZE-t csökkenő EF-fel mindig elősegíti a HT-hoz társuló PF kialakulása (3).

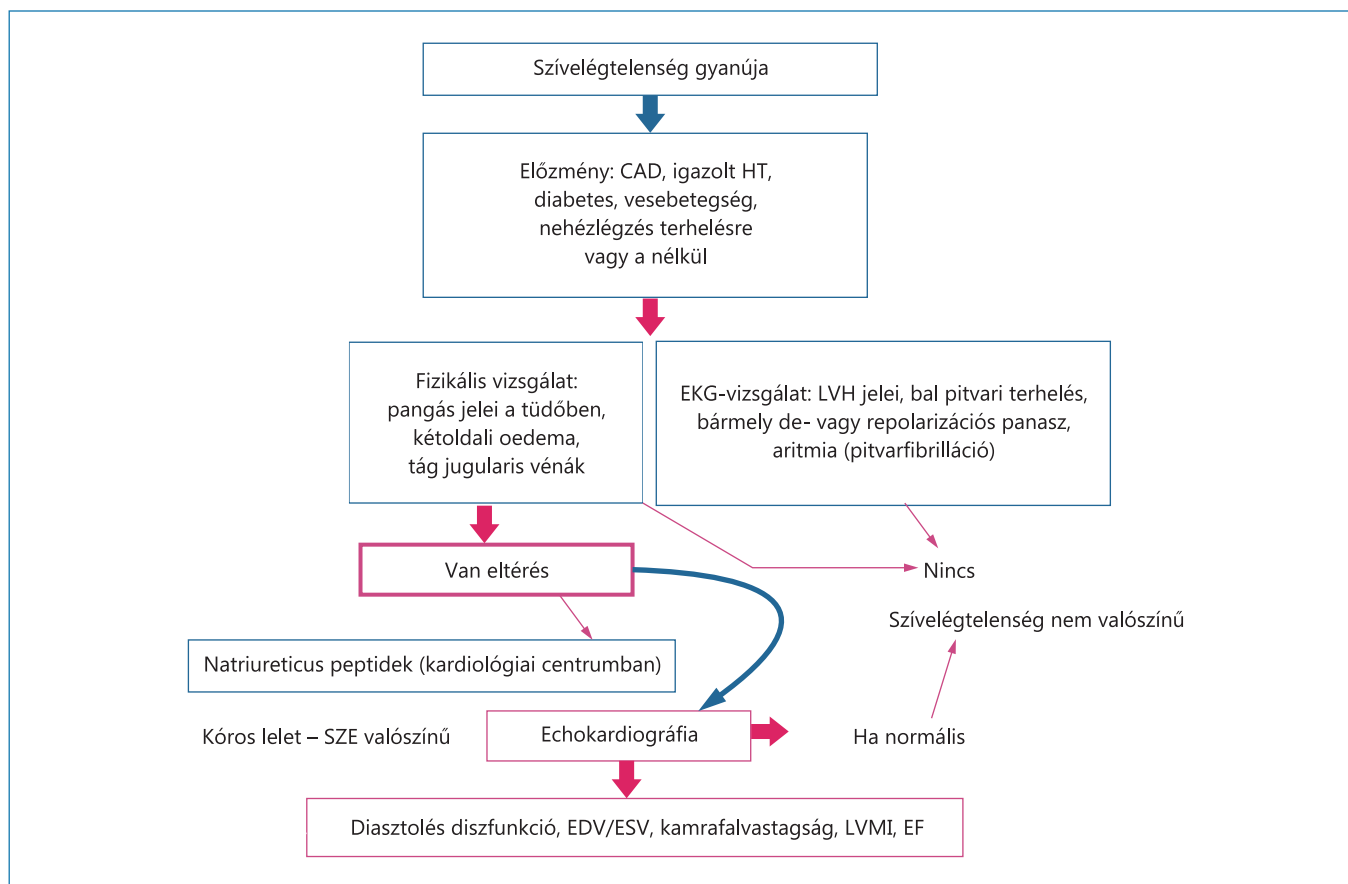
De vizsgáljuk meg, hogy mi történik patofiziológiai és hemodinamikai szempontból, amikor kialakul a hypertóniás szívbetegegek. HT-ban a myocardialis szövetben végbenemő károsodások alakítják ki a HTSZB-t, amely a klinikai tüneteken kívül balkamra-hypertrophiához és diasztolés diszfunkcióhoz vezet és később szisztolés diszfunkció is kialakul, amelyet jelez az EF fokozatos csökkenése. Ez a károsodás megfelelő talajt biztosít a coronariabetegség kialakulásának is (coronaria microvascularis betegség), amit tovább rontanak a társbetegségek (például diabetes, vesebetegség) megjelenése (6) (1. ábra).

Ezeknek a folyamatoknak további következményei vannak, amelyek egyrészt hemodinamikai változásokat hoznak létre (fokozatosan emelkedik az EDP és a telődési nyomás), másrészt átalakítják a bal kamra formáját, méretét, vastagságát (remodelling). A geometriai változásnak különböző formái vannak, amelyeket több ízben is osztályoztak. Ganau és munkatársai (7) először fogalmazták meg világosan a HT-betegekben kialakuló geometriai és hemodinamikai eltorzulásokat. Ezt követően számos közlemény különböző besorolásokat alkalmazott (5, 8, 9).



2. ábra. A bal kamrai geometriai átalakulás formái hypertóniabetegségben

Jogosan tételezzük fel, hogy hypertóniában első lépésként koncentrikus remodellizáció alakul ki, amely azt jelenti, hogy a bal kamrai izommassza (LVMI) még normális, de a relatív falvastagság (falvastagság/üregi rádiusz) nagyobb a normálisnál. Ezáltal még a szív mérete akár kisebb is lehet. Ezt követően – a hemodinamikai szituáció függvényében – az LVH két formája alakulhat ki. Az egyik a koncentrikus LVH, ahol a fő kiváltó tényező a megemelkedett perifériás vaszkuláris rezisztencia. Ebben a formában a relatív falvastagság nagyobb, mint 42%. A másik az excentrikus LVH, ahol döntő a kamra volumenterhelése. Itt a relatív falvastagság 42% alatt van. Mindkét formában az LVMI egyértelműen kóros, és kialakulhat kamradilatáció, amelyben már az LVEDV és RVEDV is megnő. A dilatált formákban tételezhetjük fel, hogy leghamarabb jelentkezik a szívelégtelenség HFmrEF-formája (7–9). Szerencsére a kezelt hypertóniás betegek esetében dominánsan koncentrikus hypertónia áll fenn, és a megfelelő célértékkel beállított HT mellett sokáig jó a szisztolés funkció, illetve HFpEF-formával találkozunk. A balkamra-remodelling különböző formáit a 2. ábrán mutatjuk be.



3. ábra. szívelégtelenség diagnózisának felállításához szükséges lépések. Az ESC 2016. évi ajánlása alapján (1)

Még egy tényező lényeges, a myocardialis falfeszülés. Koncentrikus LVH-ban a nyomásemelkedéssel arányosan nő a falvastagság és a falfeszülés normális (kompenzált LVH). Excentrikus LVH esetén nem tud arányosan növekedni a falvastagság, itt emelkedik a falfeszülés (dekompenzált LVH). Ez utóbbiban is hamarabb alakul ki HFmrEF (10).

Az ESC 2016. évi, SZE-vel foglalkozó irányelve (1) alapján indokolt egy kivizsgálási algoritmust használni hypertoniabetegségben a bal kamra diasztolés és szisztolés funkciójának megismerése érdekében (3. ábra).

Kékes Ede

## IRODALOM

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2016;37:2129-200.
2. Lam CSP, Solomon SD. The middle child in heart failure: heart failure with midrange ejection fraction (40-50%). Eur J Heart Fail 2014;16:1049-55.
3. Rickenbacher P, Kaufmann BA, Maeder MT, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction: a distinct clinical entity? Insights from the Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF). European Journal of Heart Failure 2017;19:1586-96. <https://doi.org/10.1002/ejhf.798>
4. Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, Peterson ED, Bhatt DL, Cannon CP, Hernandez AF, Fonarow GC; Get With the Guidelines Scientific Advisory Committee and Investigators. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. Prevalence, outcome and therapies. Circulation 2012;126:65-75.
5. Toma M, Esekowitz JA, Bakal JA, O'Connor CM, Hernandez AF, Sardar MR, Zolty R, Massie BM, Swedberg K, Armstrong PW, Starling RC. The relationship between left ventricular ejection fraction and mortality in patients with acute heart failure: insights from the ASCEND-HF Trial. Eur J Heart Fail 2014;16:334-41.
6. González A, Ravassa S, López B, et al. Myocardial remodeling in hypertension. Toward a new view of hypertensive heart disease. Hypertension 2018;72:549-58. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11125>
7. Ganau A, Devereaux RB, Roman MJ, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. Am J Hypertens 1992;19:1550-8.
8. Garg S, de Lemos JA, Ayers C, et al. Association of a 4-tiered classification of LV hypertrophy with adverse CV outcomes in the general population. JACC Cardiovasc Imaging 2015;8:1034-41.
9. Khouri MG, Peshock RM, Ayers CR, et al. A 4-tiered classification of left ventricular hypertrophy based on left ventricular geometry: the Dallas heart study. Circ Cardiovasc Imaging 2010;3:164-71.
10. Matoltsy A. Hypertonia és balkamra-hypertrophia. Hypertonia és Nephrologia 2016;20(4):179-84.

## ESETISMERTETÉS

# Globális gondolkodás, avagy a rizikófaktorok együttes kezelésének fontossága

BENCZÚR Béla

**ÖSSZEFOGLALÁS** A hypercholesterinaemia és a hipertonia – mint az ischaemiás szívbetegség legfőbb rizikófaktorai – összefüggésben vannak a cardiovascularis mortalitás és morbiditás jelentős növekedésével. Ezek a rizikófaktorok szoros kapcsolatban állnak egymással, a hipertóniások 50%-ának emelkedett a koleszterinszintje. A hipertonia kezelésének legfrissebb, 2018. augusztusi európai irányelvei szerint a sztatinok alkalmazását javasolják dyslipidaemiás, illetve nagy cardiovascularis kockázatú hipertóniás betegek kezelésére – beleértve a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő és/vagy krónikus vesebetegeket is. A vérnyomáscélérték elérése, ha emellett elérjük az 1,8 mmol/l LDL-koleszterin-szintet, az ISZB kockázatának 60%-os, a stroke rizikójának 17%-os csökkenését eredményezi. Ez azonban csak akkor valósítható meg, ha a betegek beszedik a felírt gyógyszereket, márpedig éppen a sztatinokkal kapcsolatos adherencia a legalacsonyabb hazánkban. Az adherencia növelésének egyik legfőbb eszköze a megfelelő edukáció mellett a fix kombinációk alkalmazása.

**Kulcsszavak:** hypercholesterinaemia, hipertonia, nagy kockázat, irányelvek, célértékek, adherencia

### Thinking globally – the significance of the joint treatment of risk factors

Benczúr B.

**SUMMARY** Hypercholesterolemia and hypertension – as the key risk factors of ischemic heart disease – are strongly linked to the increasing prevalence of cardiovascular mortality and morbidity. These risk factors are related to each other and half of the hypertensive patients have elevated cholesterol, as well. The recent European hypertension guidelines recommend statin treatment in dyslipidemic and/or subjects at high risk including diabetic or CKD-patients. Reaching blood pressure target if we can hold the patient under 1.8 mmol/l LDL-level results in 60% reduction of the risk of CAD and 17% reduction of stroke. This aim can only be reached if patients regularly take their prescribed medications although statin-adherence is the poorest in our country. One of the main tools of improving adherence beyond education is the use of fix-dosed combination.

**Keywords:** hypercholesterolemia, hypertension, high risk, guidelines, target values, adherence

Tolna Megyei Balassa János Oktatókórház, I. Belgyógyászat (Kardiológia/Nefrológia), Szekszárd

### Levelező szerző:

Dr. Benczúr Béla,  
Tolna Megyei Balassa János Oktatókórház, I. Belgyógyászat (Kardiológia/Nefrológia), Szekszárd  
7100 Szekszárd, Béri Balogh Ádám u. 5–7.

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.24.003>

Hypertonia és Nephrologia  
2020;24(1):21-5.

A magas vérnyomás, a hipertonia az egyik leggyakoribb szív- és érrendszeri rizikótényező, amelynek számos szervi szövődménye alakulhat ki. A hipertóniára joggal mondhatjuk, hogy az első számú „néma gyilkos”, hiszen világszerte 10 millió haláleset írható közvetlenül a hipertonia számlájára, és sajnos az elvesztett páciensek felénél nem kerül időben felismerésre a magas vérnyomásuk. Nem véletlen, hogy a Nemzetközi Hypertonia Társaság (International Society of Hypertension – ISH) 2017 óta a május hónapot a vérnyomásmérés hónapjának szenteli (may measurement month – MMM) (1) annak érdekében, hogy minél több olyan egyén vérnyomásmérése történjen meg, aki nem tudott róla, hogy hipertóniás. A mozgalomhoz a Magyar Hypertonia Társaság is csatlakozott (2), hiszen a hipertonia hazánkban a felnőtt lakosság közel felét, legalább 3,5-4 millió embert érint. A jól beállított, célértéken lévő hipertóniá-

sok aránya országosan alig éri el a 44-45%-ot a 2015-ös Magyar Hypertonia Regiszter adatai alapján, teendők tehát bőven van még. Éppen emiatt elismerésre méltó, hogy az MMM17 programjába világszerte bevont több mint 1 200 000 pácienshez közel 4000 egyén vérnyomásadataival Magyarország is hozzá tudott járulni.

## Esetbemutató

Egy 64 éves férfi 2018 tavaszán jelentkezett először a hipertoniaambulancián. Előzményeiben különösebb betegség nem szerepelt, számos rizikófaktorral rendelkezett: obes (BMI: 31, haskörfogat 104 cm), 40 éve dohányos, vérnyomása 165/95 Hgmm volt (rendelői méréssel

három egymást követő mérés átlagaként). Laborértékei az 1. ábra A részén láthatók. Megállapítható, hogy a betegnek metabolikus szindrómája van, amely a felnőtt lakosság legalább 25%-át érinti. A beteg megértette, hogy a nem gyógyszeres kezelés, vagyis az életmód-terápia elengedhetetlen a hypertoniás betegek kezelésében (a túlsúly csökkentése, rendszeres fizikai aktivitás, a sófogyasztás csökkentése, a szívbarát étrend – mediterrán diéta –, az alkoholfogyasztás mérséklése, a dohányzás abbahagyása) (2. ábra), és a vérnyomáscsökkentő kezelés szükségességét elfogadta, ezért fix kombinációként perindopril/indapamid kezelést kezdtünk, valamint metformint indítottunk. Sztatint azonban nem volt hajlandó szedni, mivel annyi rosszat hallott ezekről a gyógyszerekről, annak ellenére, hogy metabolikus szindrómája alapján a nagy kockázatú hypertoniások közé tartozott (3. ábra), ami 1,8 mmol/l alatti LDL-érték elérését tenné indokolttá (3).

A beteg igyekezett is betartani az életmódtanácsokat, ennek megfelelően a következő kontroll időpontjában, 2018 őszén súlya 12 kg-mal csökkent, vérnyomása javult, a dohányzást elhagyta, és metabolikus paraméterei is javultak, bár még nem voltak célértéken (1. ábra B). Ugyanakkor az aktuális vérnyomása (140/85 Hgmm), amely fél évvel korábban még célértéken belülnek számított volna, a legfrissebb irányelvek szerint már célérték feletti volt, így indokolt volt a változtatás. A sztatinkezeléstől a beteg még mindig idegenkedett, pedig az életmódváltás révén elért 3,1 mmol/l-es LDL-szint még mindig az ő kockázati csoportjának megfelelő célérték felett volt. Kezelőorvosa ekkor ahhoz a „trükkhöz” folyamodott, hogy ha már úgyis változtatni kell a vérnyomáscsökkentő kezelésen (a perindopril/indapamid helyett a hatékonyabbnak vélt perindopril/amlodipin kombinációra esett a választás), ezt egy sztatint is tartalmazó fix

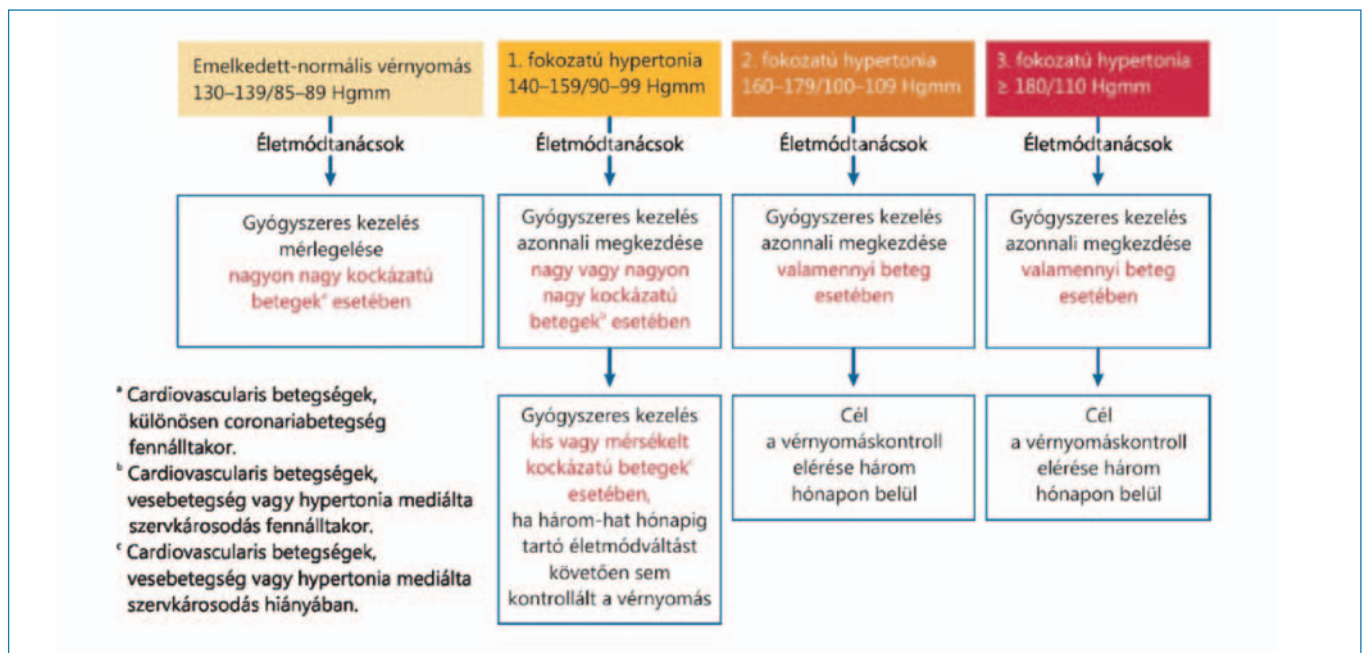
A 2018. április	B 2018. szeptember
- 64 éves	- dohányzást elhagyta
- dohányos, diétát nem tart, nem mozog	- diétázik, rendszeresen mozog
- obesitas (110 kg, BMI: 31, haskörfogat: 104 cm)	- testsúly: 98 kg
- RR: 165/95 Hgmm	- RR: 140/85 Hgmm
- p: 84/min	- p: 70/min
- eGFR: 65 ml/min	- eGFR: 70 ml/min
- HbA1c: 8,6%	- LDL: 3,1 mmol/l
- LDL: 3,4 mmol/l	- HbA1c: 7,8%
- R: MET 1x1000 mg, Per/ind 5/1,25 mg	- Rx: MET 2x1000 mg, Atorva/Per/aml 20/5/5 mg

1. ábra. Bemutatott betegünk adatai

kombináció formájában teszi meg, ezáltal a beteg hypercholesterinaemiáját is kezelni tudja.

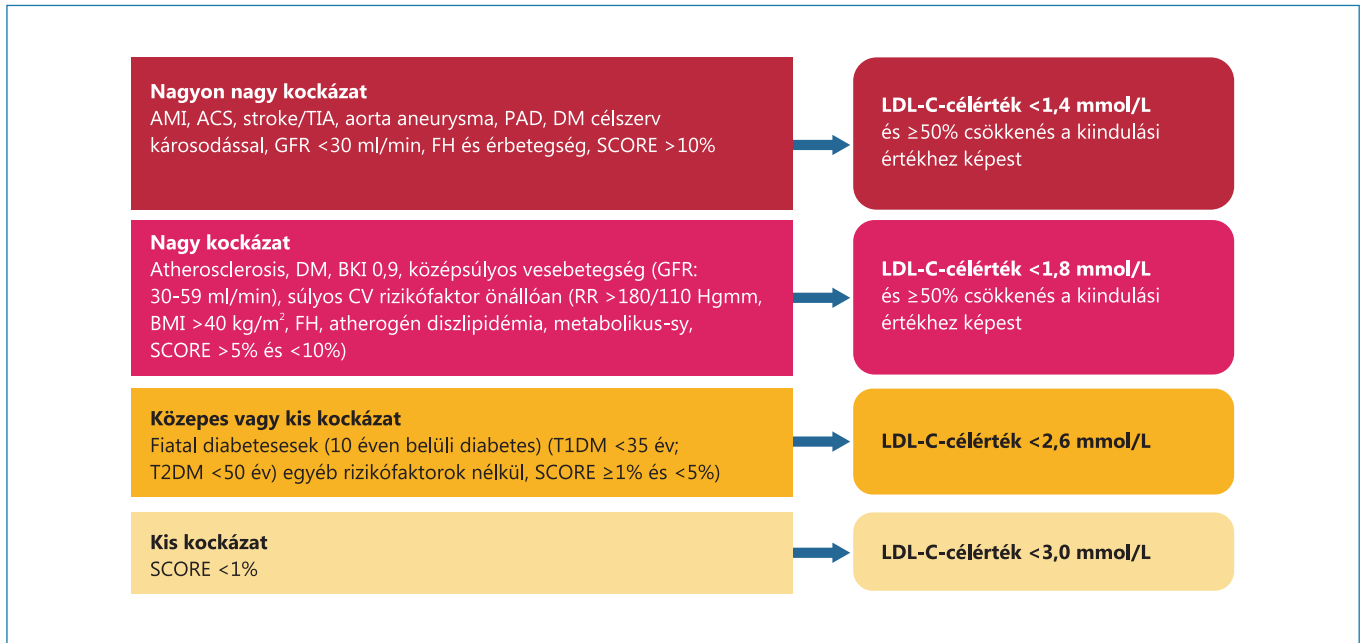
## A vérnyomáscélértékek változása

A célérték az utóbbi években leegyszerűsödött, hiszen egységesen 140/90 Hgmm a normális vérnyomás felső határa, e felett beszélünk hypertoniáról, még akkor is, ha a 2017 végén megjelent amerikai kardiológiai irányelvek ennél alacsonyabb érték, nevezetesen 130/80 Hgmm feletti értékeket már I. stádiumú hypertoniának nevezik



2. ábra. A hypertonia kezelésének megkezdése

Williams B, Mancia G, 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 (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal* (2018) 00, 1–98.



3. ábra. Az LDL-C-szintre vonatkozó terápiás célértékek a különböző kockázatú csoportokban

Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Published: 31. August 2019. Eur Heart J 2020; 111-88. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>

Életkori csoportok	Rendelői szisztolés vérnyomás célértéktartományai (Hgmm)							Diasztolés vérnyomáscélérték tartományai (Hgmm)
	Nem komplikált HT	HT+DM	HT+CAD	HT+ stroke/TIA <sup>1</sup>	HT+ PAD	HT+CKD+ AU <sup>2</sup>	HT+ CKD <sup>3</sup>	
18–65 éves	120–129	120–129	120–129	120–129	120–129	120–129	130–139	70–79
> 65 év	130–139	130–139	130–139	130–139	130–139	130–139	130–139	70–79

AU = albuminuria; HT = hypertonia; DM = diabetes mellitus; CAD = coronariabetegség; TIA = átmeneti ischaemiás attack; PAD = perifériás verőérbetegség; CKD = krónikus vesebetegség

<sup>1</sup>Megelőző stroke/TIA esetében és nem közvetlenül stroke után.

<sup>2</sup>Albuminuria ≥ 30 mg/nap.

<sup>3</sup>Albuminuria < 30 mg/nap.

#### 4. ábra. Meddig csökkentjük a vérnyomást?

Farsang Cs, Járai Z. A Magyar Hypertonia Társaság irányelve. A hypertoniabetegség ellátásának irányelvei. Hypertonia és Nephrologia 2018;22(Suppl5) S1-S36.

(4). Az persze nem baj, ha a 130–140 Hgmm közöttiek sem érzik feltétlenül biztonságban magukat, ebben a kategóriában ugyanis már fokozott jelentősége van a nem gyógyszeres (életmód)terápiának.

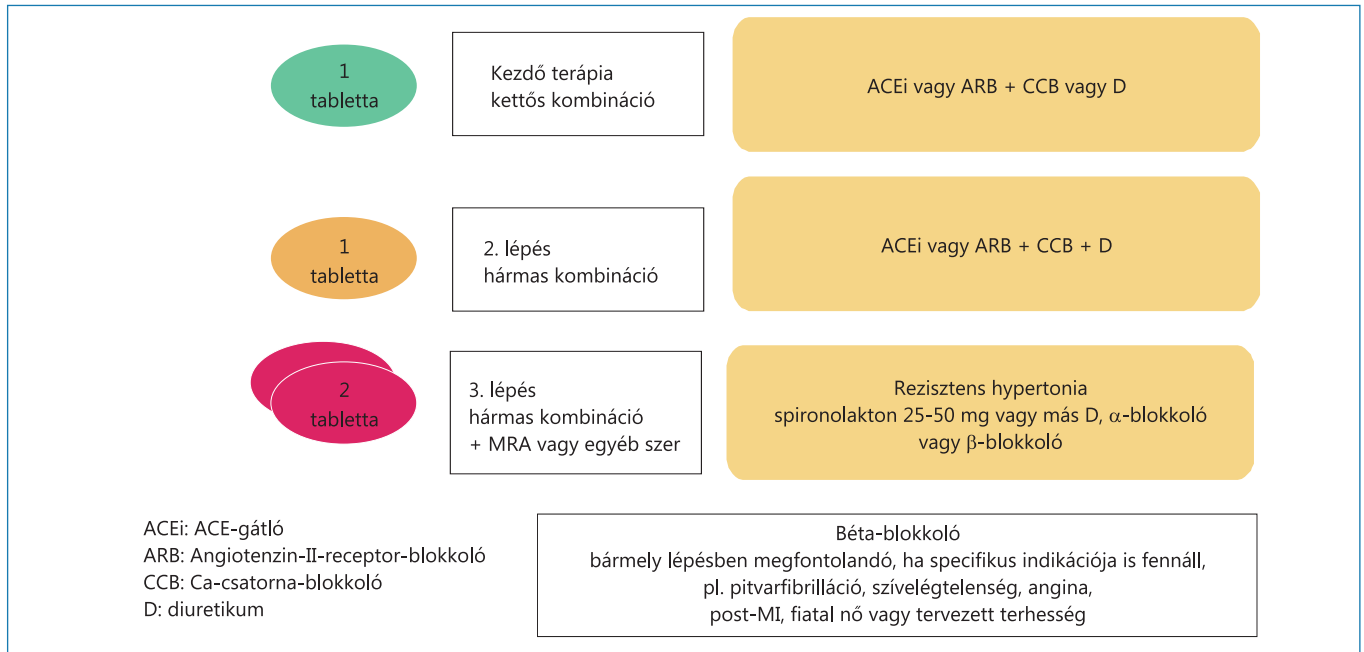
Az európai irányelv (5) ugyan változatlanul a 140/90 Hgmm feletti vérnyomást tekinti hypertoniának, legalábbis a rendelői méréseket alapul véve, azonban a célérték vonatkozásában a korábbi elvekhez képest erélyesebb mértékű vérnyomáscsökkentést tűzött ki célul: 18–65 éves kor között 130 Hgmm alá, míg 65–79 éves kor között 130–139 Hgmm közé kell a vérnyomást csökkenteni. A 80 év feletti, a kezelést jól toleráló hypertóniásokban szintén a 130–139 Hgmm közötti szisztolés vérnyomástartomány az elérendő cél. Diasztolés vérnyomás tekintetében 70–79 Hgmm közötti érték lenne a kívánatos (4. ábra). 120/70 Hgmm alá viszont nem célszerű csökkenteni a vérnyomást, mivel fokozódhatnak a nemkívánatos események és szervkárosodások. Kóros proteinuria esetén a szisztolés célérték <130 Hgmm, de fokozott figyelmet kell fordítani a vesefunkcióra és a beteg-együttműködésre.

## A gyógyszeres kezelés legfrissebb alapelvei

Egyértelműen bizonyított, hogy a hatékony antihypertenzív terápia kedvező hatású mind a micro- (nephropathia, retinopathia, neuropathia), mind a macroangiopathiás szövődmények (stroke, AMI, perifériás érbetegség) megelőzésében, illetve javításában. A nem gyógyszeres kezelés, vagyis az életmód-terápia elengedhetetlen a hypertóniás betegek kezelésében, ugyanakkor a legtöbb beteg esetében nehezen valósítható meg a diétás és életmódbeli előírások betartása.

A gyógyszeres kezelés vonatkozásában a 2018-as irányelvek – beleértve a legfrissebb magyar ajánlást is (6) – újdonsága, hogy gyakorlatilag nincs olyan klinikai szituáció, illetve a hypertóniának olyan enyhe stádiuma, amikor monoterápiával kellene kezdeni a kezelést. Rögtön az első lépcsőben már kombinációs kezelés javasolt, amelynek alapvető hatóanyagait a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre (RAAS) ható





5. ábra. „Single-pill” stratégia a hipertónia kezelésében az ESC/ESH ajánlás szerint

Williams B, Mancia G, 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 (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal* (2018) 00, 1–98.

szerek egyike, vagyis egy korszerű ACE-gátló (ACEi) vagy egy angiotenzinreceptor-blokkoló (ARB). Előbbiek közé soroljuk például a perindoprilt, ramiprilt, lizinoprilt, trandolaprilt, míg utóbbiak közé a valzartant, telmizartant, irbezartant, lozartant, kandezartant (illetve hamarosan megjelenik hazánkban egy újabb szer, az olmezartan). A hipertónia-guideline-ok egyértelmű állásfoglalása, hogy az ACE-gátlók és az ARB-k egyenértékűek, a terápia bármelyikkel megkezdhető, amit megerősít Messerli és munkatársainak metaanalízise is (7). A RAAS-gátlók kiválóan kombinálhatók diuretikummal (indapamid vagy kis dózísú hidroklorotiazid, utóbbi 12,5-25 mg-os dózisban, amely a fix kombinációkban szerepel, még nem fejt ki kedvezőtlen metabolikus hatást sem a szénhidrát-, sem a lipidanyagcsere vonatkozásában), valamint bármelyik kalciumantagonistával, legyen az dihidropiridin (amlodipin, lerkandipin, esetleg lacidipin) vagy nem dihidropiridin típusú (verapamil, diltiazem). Ez a kettős vagy hármás kombináció jelenti a terápia alapját, amelyek akár fix kombinációkban is léteznek, és például diabetesben a nehezebben elérhető célérték miatt kiemelt jelentőségük van. Ha háromfajta vérnyomáscsökkentővel, amelyek között tiazid(szerű) diuretikum is szerepel, nem érjük el, hogy a beteg vérnyomása 130/80 Hgmm alá csökkenjen, terápiaerezisztens hipertóniáról beszélünk. Terápiaerezisztens hipertóniában érdemes mineralokortikoidreceptor-antagonistákhoz (MRA) nyúlni, amelyek a hipertónia kezelésében még mindig méltatlanul háttérbe vannak szorítva. A terápiaerezisztenciának ugyanakkor sokszor a betegek nem megfelelő együttműködésében rejlik az oka. A betegek nehezen értik meg, hogy egy tünetmentes állapot miért igényel hosszú távú, akár élethosszig tartó gyógyszeres kezelést, ami ráadásul mellékhatásokat is okozhat, ráadásul sokszor nem is egy, hanem két-három tablettát kellene rendszeresen szedniük. Éppen a jobb adherencia érdekében dolgozta ki az Európai Hypertónia Társaság a „single pill” stratégiát, vagyis az első két lépcsőben egy tablettában adható fix

kettős, illetve hármás kombinációt javasol a hipertónia kezdeti terápiájában (5) (5. ábra).

## Miért javasolt a hipertónia és a hyperlipidaemia együttes kezelése, és elsősorban mely betegcsoportokban lehet ez a fix kombináció különösen előnyös?

Ha az európai legfrissebb hipertóniaajánlásra gondolunk, amely most már egyértelműen a terápia fix kombinációkkal való megkezdését helyezi előtérbe, akkor nem kétséges, hogy a perzisztencia növelése érdekében az egy tablettában együtt adható kombinációs készítményeké a jelen és a jövő. Ezzel a stratégiával nemcsak költséget lehet megtakarítani, hanem hatásosabbá lehet tenni a terápiát, ami miatt egyértelműen ezt támogatja az ajánlás. Egy olyan kombinációval, ami együtt tartalmaz egy bizonyítottan érprotektív, kiváló ACE-gátlót, a perindoprilt és az amlodipint, ami szintén kitűnő védelmet nyújt az atherosclerosis ellen, nem csupán a célérték elérésében, hanem az atheroscleroticus folyamatok lassításában is kedvező eredményeket lehet elérni. Ez a kettős kombináció bizonyított előnyökkel bír, és alkalmazását a guideline is ajánlja. De, amikor hipertóniás beteget kezelünk, akkor nagyon gyakran tapasztaljuk egy másik rizikótényezőnek, a magas koleszterinszintnek a jelenlétét is. Sajnos, a közvéleményben még mindig nem eléggé erős az a tudat, hogy ez a hipertóniához hasonlóan „néma gyilkosként” milyen veszélyes, és ugyanolyan komolyan kell venni a rendezését, mint a magas vérnyomását. A magas koleszterinszintet, ha hipertóniával együtt van jelen, akkor még erélyesebben csökkenteni kell,

hiszen a kettő együtt még fokozottabb cardiovascularis kockázatot jelent (8). A statisztikai adatok azonban azt mutatják, hogy az egyik legkevésbé hűségesen szedett gyógyszerek a sztatinok. A betegek jelentős része akár már a második, harmadik havi gyógyszert sem váltja ki. Ráadásul ez nem csupán a tünetmentes egyéneknél van így, hanem, sajnos, az infarktuson átesett betegek nagy része is elhagyja a sztatinját, mert negatív tartalmú információk érik a sztatinok kapcsán: egyes adatok szerint egy évvel a terápia megkezdése után a betegeknek mindössze 20%-a szedi a sztatinját (9). Pedig a sztatinok az egyik legbiztonságosabb és a legtöbbet vizsgált gyógyszerek, több évtized tapasztalata, sok százezer betegben végzett hosszú távú, kemény végpontú klinikai vizsgálatok egyértelmű evidenciái állnak velük kapcsolatban rendelkezésre. Túl azon, hogy a sztatinok csökkentik a koleszterin számszerű értékét, egészen egyedülállóan képesek az atheroscleroticus folyamatokat a nonlipid, pleiotrop hatásai révén lelassítani, megállítani vagy akár plakkregressziót is elérni. Sztatint teljesen egyértelműen szedni kell hypertóniában, diabetesben, ismert manifest érbetegségben, vascularis intervenciók után, lezajlott szívizominfarktus és stroke után. 1 mmol/l-es LDL-koleszterin-szint-csökkentéssel 10%-kal mérsékelhető az össz- és 20%-kal a coronariahalálozás. A major coronariaesemények esélye 23%-kal, míg a stroke-kockázat 17%-kal mérsékelhető. A sztatinok hasznosságát minden alcsoportban igazolták. Megfigyelték, hogy a sztatinok használata már az első évben jelentkezik, amely szedésének későbbi éveiben még jelentősebbé válik (10).

## Milyen módon lehet javítani a betegek gyógyszereszedési fegyelmét?

Az adherencia javítása érdekében lehetőség van bizonyos „trükkökhöz” folyamodni, amiben óriási segítséget jelent, ha a vérnyomáscsökkentővel együtt, egy tablettában kombinál-

va lehet a sztatint beadni. A betegnek elmondhatjuk, hogy egy erőteljes, jótékony hatású vérnyomáscsökkentőt kap, és ezzel együtt „belecsempésztük” azt a sztatint, amelyet külön tablettaként kellett volna neki beszedni. Az ilyen jellegű hármas kombinációnak megvannak az elméleti alapjai és bizonyítékai. Az atorvasztatin, perindopril és amlodipin hármas kombináció akár már közepes dózisban is egymás hatását erősítve éri el az érrendszeri védelemre gyakorolt jótékony hatását, és segít az endothelfunkció javításában, illetve a plakkok stabilizálásában. Ez a hármas fix kombináció segít abban, hogy az érrendszert hosszú távon védjük a célszervkárosodásoktól, aminek az ASCOT vizsgálatig (11) visszamenőleg nagyon sok egyértelmű bizonyíték található a szakirodalomban. Ráadásul a két legfőbb rizikófaktor, a hypertónia és a hyperlipidaemia együttes kezelése nagyobb mértékű kockázatcsökkenést eredményezhet, mintha csak egyik vagy másik kockázati tényezőt kezelnénk hatékonyan.

## Következtetések

Az adherencia növelésének egyik legfőbb eszköze a megfelelő edukáció mellett a fix kombinációk alkalmazása. Az ACEi/CBB fix kombinációhoz „házasított” sztatinkezelésnek számos előnye lehet: az endothelre, az atherosclerosis folyamatára kifejtett protektív hatás szinergista módon érvényesül a három hatóanyag együttes adásakor, ennek a plakkstabilizálásban óriási szerepe van (12). A betegek gyógyszerhűségét jelentősen növelheti, ha két vagy három tablettá helyett egy szem bevételével megoldható a terápia, és ez a legfrissebb európai ajánlás egyik legfőbb üzenete is. Ráadásul a külön tablettában alkalmazott sztatinokkal szemben „intoleráns” betegek minden különösebb panasz nélkül tudják szedni a vérnyomáscsökkentőkkel fix kombinációban alkalmazott sztatinjukat, amely a rizikófaktorok hosszú távú kontrollja szempontjából létfontosságú szempont.

## IRODALOM

1. *Beaney T, Schutte AE, Tomaszewski M, et al.* May Measurement Month 2017: an analysis of blood pressure screening results worldwide. *Lancet Glob Health* 2018;6:e736-43.
2. *Nemcsik J, Pall D, Abraham G, et al.* May Measurement Month 2017: an analysis of blood pressure screening in Hungary–Europe. *European Heart Journal Supplements* 2019;21(SupplD):D56-D58. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suz054>
3. *Mach F, et al.* 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Published: 31. August 2019. *Eur Heart J* 2020;111-88. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
4. *Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al.* 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. 2018;71(6):1269-324. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000066>
5. *Williams B, Mancia G, 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 (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal* 2018;39(33):1-98.
6. *Farsang Cs, Járai Z.* A Magyar Hypertónia Társaság irányelve. A hypertónia-betegség ellátásának irányelvei. *Hypertonia és Nephrologia* 2018;22(Suppl5):S1-S36.
7. *Bangalore S, Fakheri R, Toklu B, et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers in patients without heart failure? Insights From 254,301 Patients From Randomized Trials. *Mayo Clin Proc* 2016;91(1):51-60. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.10.019>
8. *Kékes E.* A kombinált antihypertensív és antilipid kezelés a mindennapi gyakorlatban. *Hypertonia és Nephrologia* 2009;13:3-10.
9. *Simonyi G.* Lipidcsökkentő terápia és betegadherencia a MULTI GAP 2013 vizsgálat tükrében. *Orvosi Hetilap* 2014;155:669-75. <https://doi.org/10.1556/OH.2014.29905>
10. *Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al.* Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)
11. *Dalhöf B, et al.* Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67185-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67185-1)
12. *Simonyi G.* A hipertónia és a dyslipidaemia együttes kezelése hármas fix gyógyszer-kombinációval: Előnyök a kardiovaszkuláris prevencióban és a beteg-adherenciában. *Metabolizmus* 2017;15(4):228-32.

## IRÁNYELVEK

## A 2-es típusú diabetes mellitus kezelése, gondozása – ADA–EASD, 2018–2019

Az Amerikai (ADA) és az Európai (EASD) Diabetes Társaság 2018-ban a 2-es típusú diabetes kezelési alapelveiről adott ki egy közös ajánlást (1), majd 2019-ben az ADA Professional Practice Committee tagjai közzölték a cukorbetegség kezelési-gondozási javaslatait a klinikusok számára (2). Fentiekén túl kidolgozták a diabeteshez társult hipertónia és hyperlipidaemia kezelési irányelveit is (3, 4). A javallatokat és irányelveket egy rövid illusztratív képsorban mutatjuk be.

### A diabetes definíciója (1. ábra)

A rendszeres HbA<sub>1c</sub>-szint-ellenőrzés kulcsfontosságú a célérték eléréséhez!

- HbA<sub>1c</sub>-teszt elvégzése évente kétszer javasolt azoknál, akiknél a kezelést sikeresen beállították.
- Egy évben négyszer szükséges a HbA<sub>1c</sub>-teszt elvégzése, ha a kezelést megváltoztatják vagy a glykaemiás célkitűzés nem valósul meg.
- Adott esetben – a beteg állapota függvényében – szükség szerinti gyakorisággal kell a tesztet elvégezni. A glykaemiás cél általánosságban 7% HbA<sub>1c</sub> alatti érték (<7 mmol/l éhomi vércukor).

A betegség jellemzői (hypohajlam, társbetegség, időtartam stb.), illetve a beteg attitűdje és körülményei a célérték meghatározását erősen befolyásolják, ezért az orvosnak egyedi módon kell dönteni, hogy a célértéket szigorúbb (<6,5%) vagy kevésbé szigorú (<8%) HbA<sub>1c</sub>-irányba tolja (2. ábra).

### A 2-es típusú diabetes mellitus kezelési alapelvei (3. ábra)

A betegek életstílusának befolyásolása (3)

- Az önkezelés oktatása és támogatása (diabetes self-management education and support – DSMES)
  - optimális étrend kialakítása és ellenőrzés;
  - folyamatos fizikai aktivitás;
  - dohányzás eltiltása vagy leszoktatás;
  - pszichoszociális gondozás.

A 2-es típusú diabetes mellitus gyógyszeres kezelésének menetrendje (4. ábra)

*Idős betegek esetén mire kell figyelni?*

Mivel a 2-es típusú diabetes leggyakrabban időskorban,

Praediabetes	Diabetes
éPG 5,6–6,9 mmol/l = károsodott éPG	éPG ≥ 7 mmol/l
vagy 2 órás PG orális cukortolerancia-teszt alatt 7,8–11 mmol/l = kóros glükóztolerancia	vagy 2 órás PG orális cukortolerancia-teszt alatt ≥ 11,1 mmol/l
vagy HbA <sub>1c</sub> 5,7–6,4%	vagy HbA <sub>1c</sub> ≥ 6,5%

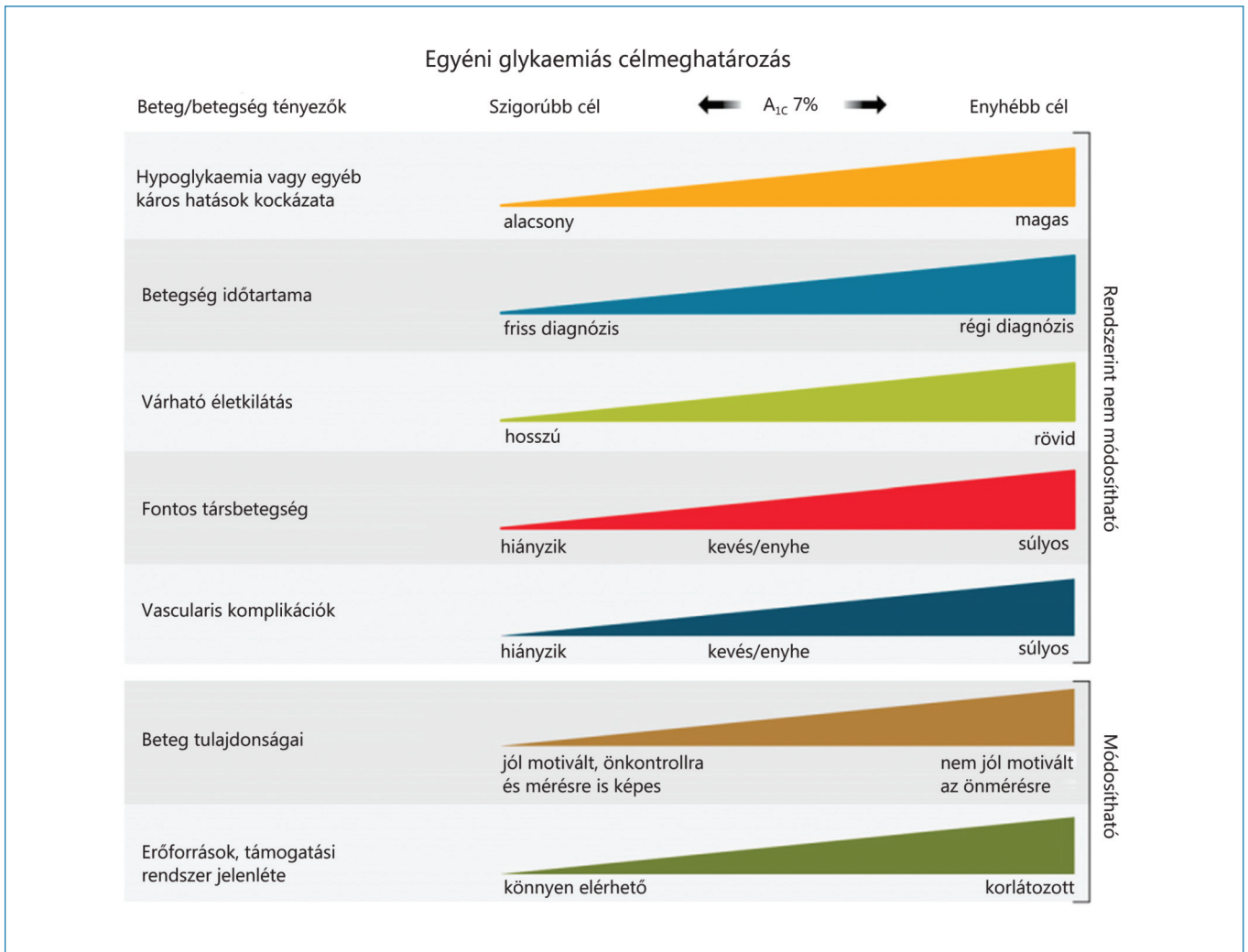
1. ábra. A praediabetes és diabetes definíciója (ADA, 2019) (5)  
éPG = éhomi plazmaglükóz

65 év feletti egyéneknél fordul elő, fontos, hogy a gyógyszeres kezelésnél, illetve a gyógyszerek kiválasztásánál a korra, valamint a társuló betegségek jelenlétére is figyelniünk kell. Erre ad jó támpontot *LeRoith* és munkatársai 2019-ben megjelent közleménye (5, 6), amelyet az 1. táblázatban mutatunk be.

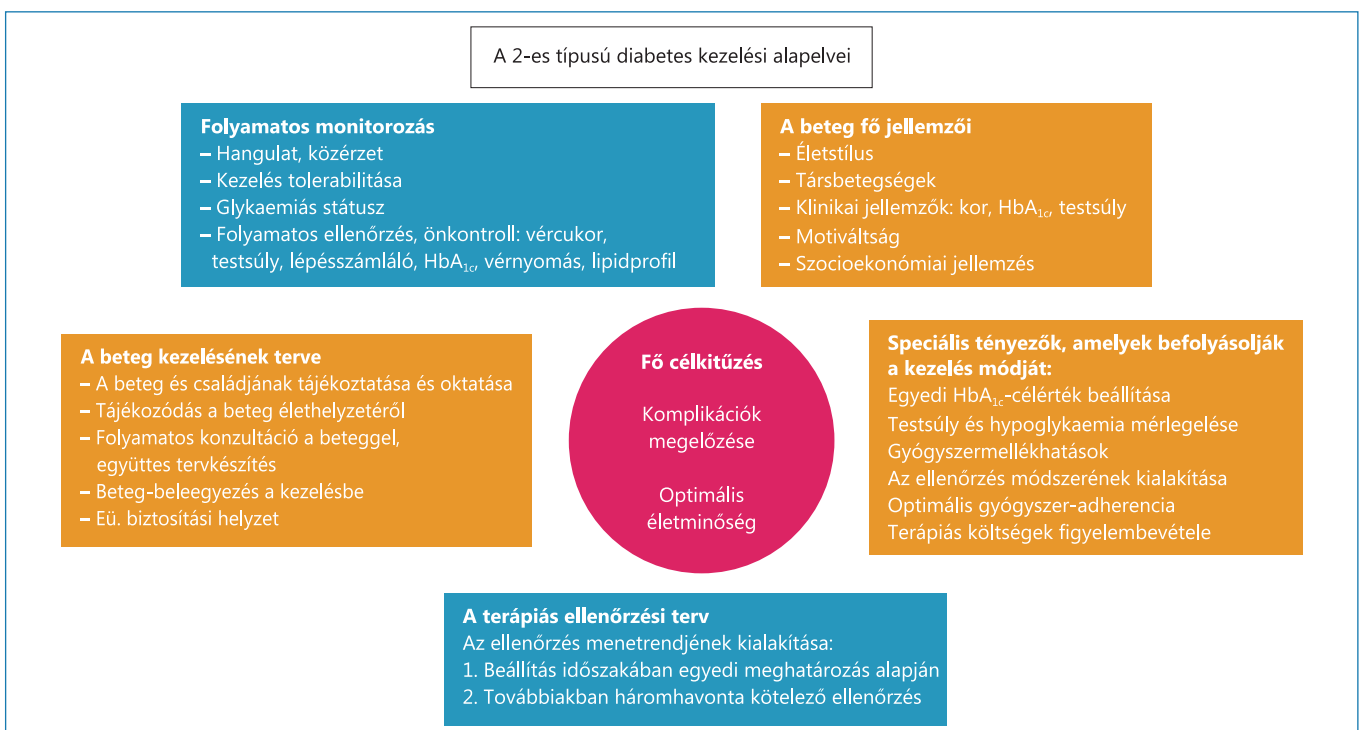
Hypertónia kezelése diabetes mellitusban

Alapelvek:

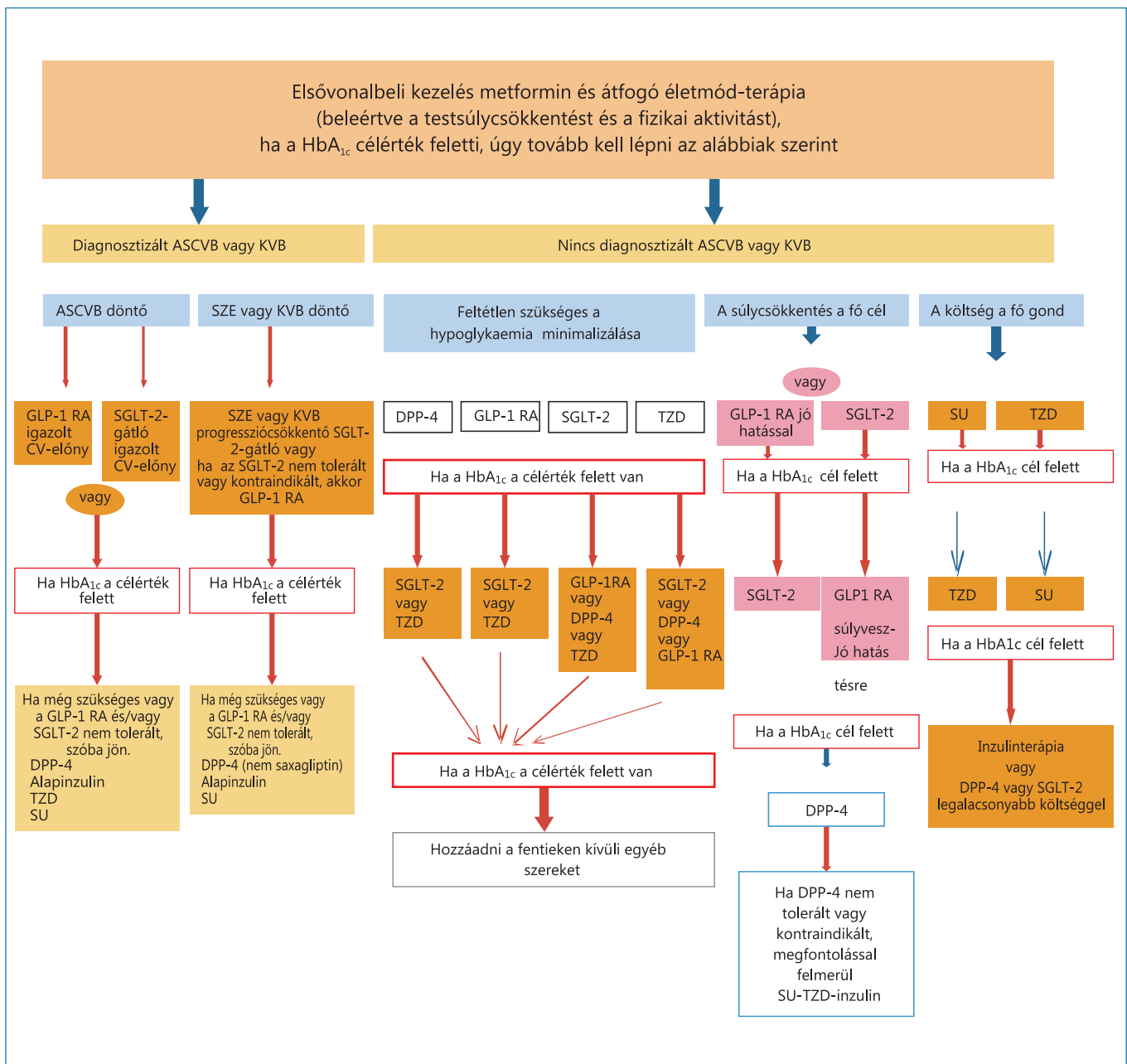
- A vérnyomást minden rutin orvosi vizit alkalmával mérni szükséges.
- Akinél a vérnyomás 140/90 Hgmm felett van, ott ismételt mérésekkel kell igazolni a hipertónia diagnózisát.
- Otthoni vérnyomás-ellenőrzés is szükséges.
- Hypertónia + nagy cardiovascularis kockázat esetén a vérnyomáscélérték <130/80 Hgmm, kis kockázat esetén <140/90 Hgmm.
- Terhes nők esetén, ha a társuló hipertóniát kezelni kell, akkor a célérték 120-160/80-105 Hgmm közötti a magzat érdekében.



2. ábra. Az egyéni glykaemiás (HbA<sub>1c</sub>) célmeghatározás alapelvei (2)



3. ábra. A fő célkitűzés, azaz az optimális életminőség és a diabéteszsel járó komplikációk megelőzése összetett, sok tényezőtől álló feladat, amelynek alapelveit mutatjuk be (1)



4. ábra. A 2-es típusú diabetes mellitus gyógyszeres kezelésének menetrendje (1)

ASCVB = atheroscleroticus eredetű cardiovascularis betegség; KVB = krónikus vesebetegség; SZE = szívelégtelenség; CV = cardiovascularis; GLP-1-RA = GLP-1-receptor-agonista; DPP-4 = dipeptidil-peptidáz-4-gátló; SU = szulfanilurea; SGLT-2 = nátrium-glükóz kotranszporter-2-gátló; TZD = tiazolidindion (glitazonok)

A diabeteshez társult hipertónia gyógyszeres kezelési menetrendjét az 5. ábrán mutatjuk be.

Kóros lipidprofil befolyásolása diabetes mellitusban

Alapelvek:

- Testsúlycsökkentés (mediterrán vagy DASH-diéta).
- Célkitűzés: szérumtriglicerid-szint <1,7 mol/l és a HDL-koleszterin-szint férfiaknál <1 mmol/l, nőknél <1,3 mmol/l.

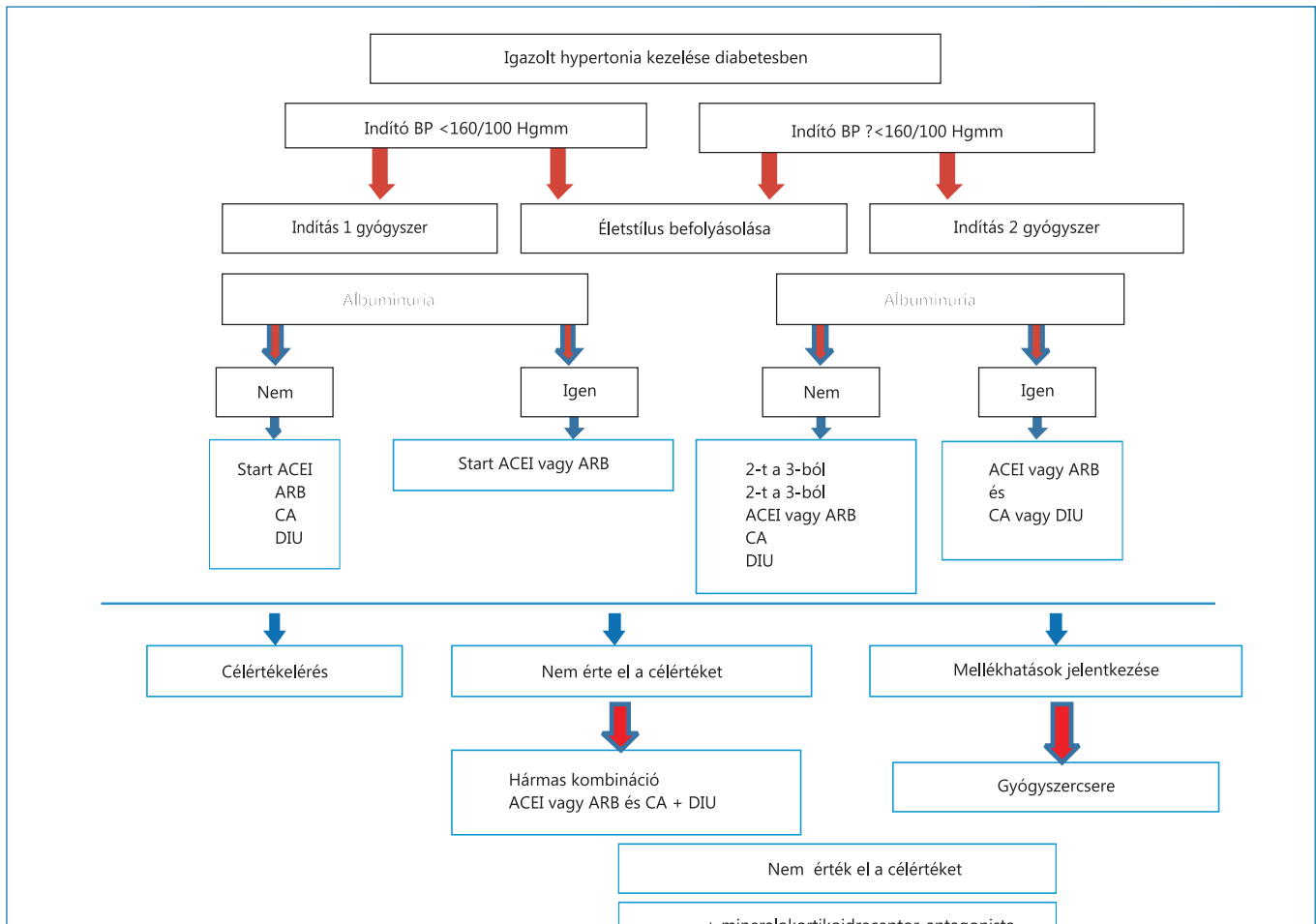
– A teljes lipidprofil (összkoleszterin, LDL-koleszterin, triglicerid, HDL-koleszterin) mérése a diabetes diagnózisának felállításakor, majd – ha nincs kóros lipidprofil – öt évente ismétlés. Kóros profil esetén gyakoribb ellenőrzés.

– Ha sztatin- vagy kombinált kezelés szükséges, akkor 4-12 hetente az LDL-koleszterin ellenőrzése szükséges. Az LDL-koleszterin-célérték <1,8 mmol/l.

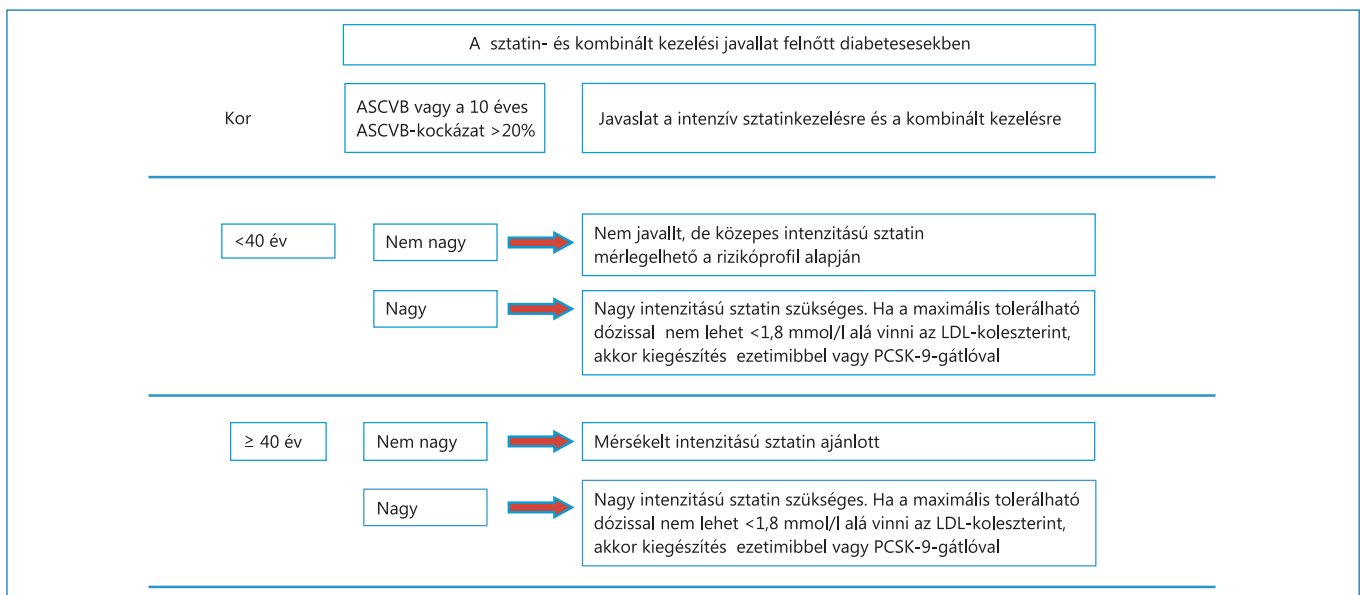
A sztatin- vagy a kombinált kezelés menetrendjére is elkészültek az alapelvek (4) (6. ábra).

1. táblázat. Idős betegek esetében a gyógyszerkiválasztás szempontjai

Gyógyszer	Idős beteg	Idős beteg + KVB 3-5 stádium	Cardiovascularis betegség
Inzulin	okozhat hypoglykaemiát	csökkent clearance, hypoveszély, dóziszigazítás	folyadékretenció, ha TZD-vel adjuk
		gyors hatású inzulin postprandialisan gastroparesis	hypo veszélyes: aritmia vagy stroke lehet
Metformin	gastrointestinalis panaszok nincs hypo, B12-hiány lehet	dóziscsökkentés 1000 mg/nap, ha GFR <45 ne kezdjük el, ha eGFR <45, stop eGFR <30 stop, ha veszély van akut vesesérülésre	jó hatású coronariabetegségben kerülni kell súlyos SZE-ben (laktacidosis)
Szulfanilureák	okozhat hypót, súlynövekedést	gliburid kerüendő eGFR <60 glimepirid kerüendő rGFR <30 glipizid óvatosan, ha eGFR <30	hypo lehet, ami kerüendő (aritmia, stroke)
Glinidek	okozhat hypót	nateglinid stop, ha eGFR <60, de mehet dialízis alatt	hypót okozhat, veszély: aritmia, stroke
Glitazonok	nem okoz hypót, csonttörésveszély, súlynövekedés, folyadékretenció lehet	dózist nem befolyásolja, csonttörés, súlynövekedés, folyadékretenció lehet	pioglitazon csökkenti a CVB-mortalitást, okozhat folyadékretenciót, ami rontja az SZE-t
Alfa-glükozidáz-inhibitor	nem okoz hypót, gastrointestinalis panasz lehet	ha a szérumkreatinin > 180 µmol/l	
DPP-4-gátlók Gliptinek	nem okoz hypót	szitagliptin eGFR >50 100mg/nap eGFR 30-51 50 mg/nap eGFR <30 25 mg/nap saxagliptin eGFR >50 2,5-5 mg/nap eGFR ≥50 2,5 mg/nap alogliptin eGFR >60 25 mg/nap <30 12,5 mg/nap	saxagliptin növeli az SZE veszélyét
SGLT-2-gátlók	nem okoz hypót empagliflozin csökkenti a cardiovascularis mellékhatások gyakoribbak  kanagliflozin csonttörésveszély és végtag-láb amputáció!, ritkán okoz ketoacidosis	kanagliflozin: eGFR 45-60: 100 mg/nap <45: nem dapagliflozin: eGFR 60: nem empagliflozin: eGFR <45: nem ertugliflozin: eGFR < 60: nem kanagliflozin és dapagliflozin okozhat akut vesekárosodást empagliflozin és kanagliflozin csökkentheti a KVB progresszióját	empagliflozin és kanagliflozin igazolt, hogy csökkenti a nagy cardiovascularis eseményeket és SZE-t
GLP-1-receptor-agonisták	nem okoz hypót gastrointestinalis panasz lehet	exenatid: eGFR 30: nem liraglutid, dulaglutid, szemaglutid mehet lixisenatid eGFR <15: nem	liraglutid és szemaglutid csökkenti a cardiovascularis eseményt



5. ábra. A hypertóniával szövődött diabetesben a hypertonia gyógyszeres kezelési menetrendje (4)



6. ábra. A kóros koleszterinértékek befolyásolására javasolt sztatín-, illetve kombinált gyógyszeres kezelés; ADA, 2019 (4)

Összeállította: Kékes Ede

FORRÁS

1. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2018;41(12):2669-701. <https://doi.org/10.2337/dc18-0033>.
2. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes – 2019 American Diabetes Association. Diabetes Care 2019;42(Suppl1):S61-S70. <https://doi.org/10.2337/dc19-S00>
3. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes 2018. Diabetes Care 2018;41(Suppl.1):S38-S50. <https://doi.org/10.2337/dc18-S004>
4. American Diabetes Association 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. Diabetes Care 2019;42(Suppl.1):S103-S123. <https://doi.org/10.2337/dc19S010>
5. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes – 2019. American Diabetes Association Diabetes Care 2019;42(Suppl1): S13-S28. <https://doi.org/10.2337/dc19-S002>
6. LeRoith D, Jan Biessels G, Braithwaite SS, et al. Treatment of Diabetes in Older Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2019;104:1-55. <https://doi.org/10.1210/je.2019-00198>

## TUDTA ÖN?

## A 2-es típusú diabetes előfordulása a világban, Európában és Magyarországon

KÉKES Ede

PTE KK, I. Belgyógyászati Klinika, Kardiológiai Tanszék, Pécs

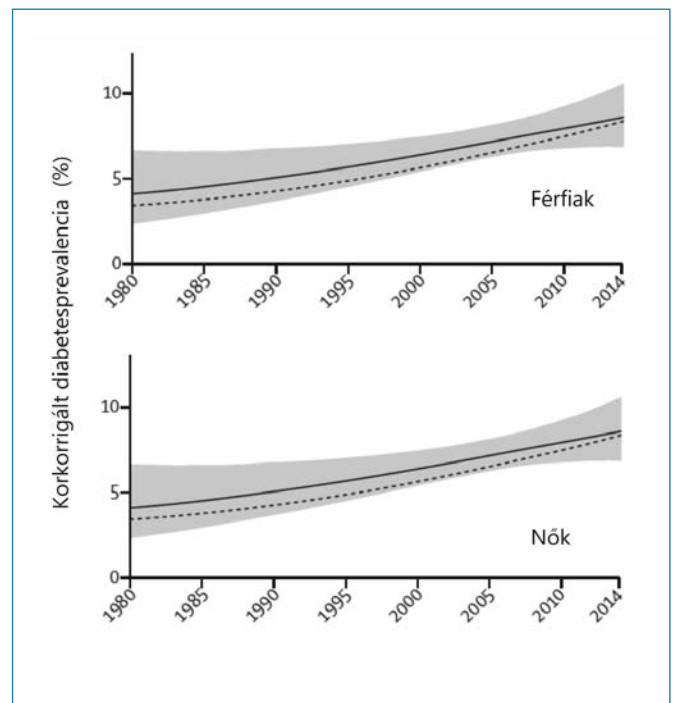
*A diabetes legnagyobb, világméretű felmérését az NCD Risk Factor Collaboration 2016-ban közzétett összefoglalója mutatja be, amelyben 751 felmérést és tanulmányt összesítettek 4 372 000 fős, 18 év feletti populációban. Az elemzés 146 ország adatait használta fel, és mutatta be a diabetes (DM) előfordulási trendjét 1980-tól 2014-ig.*

A diagnózis alapja a  $\geq 7,0$  mmol/l éhomi vércukor, igazolt diabetes vagy inzulinhasználat, illetve orális hypoglykaemiás szerek szedése volt (1). Ezen időszak alatt a DM korstandardizált világprevalenciája 4,3%-ról 9%-ra nőtt férfiaknál, míg nők esetében 5%-ról 7,9%-ra emelkedett (1. ábra).

Tudnunk kell, hogy a világméretű felmérések és elemzések nem különítik el az 1-es és 2-es típusú diabest, de gyakorlatilag a 2-es típusú DM adatairól van szó (2).

Globálisan a növekedés mindkét nemből egyenletesen emelkedő. Amennyiben részletesen elemezzük az egyes régiókat, akkor jelentős különbségek figyelhetők meg. Férfiak esetében a növekedés nagymértékű Közép-Keleten, Közép-Ázsiában és Észak-Afrikában, Közép- és Dél-Afrikában, valamint Dél-Amerikában. Nők esetében csaknem teljesen hasonló a helyzet, de bizonyos régiókban még nagyobb méretű, mint a férfiaknál. Európában ezen időszakban a legkisebb növekedés az észak-európai régióban és a mediterrán országokban volt, mérsékelt növekedést észleltek Közép-Európában (2, 3). Az IDF 2019-ben közzétett adatai alapján (4) az európai régióban, amelybe 56 országot soroltak be Angliától Kazahsztánig, ugyanolyan mértékben heterogén a DM előfordulása, mint a világ más régióiban. A korstandardizált prevalencia – 20–79 év között – alapján három csoportba oszthatók az országok: azok, akiknél a prevalencia 5% alatt van: ilyen Franciaország (4,8%), Anglia (3,9%), Belgium (4,6%), Görögország (4,7%), Svédország (4,8%) és Litvánia (3,8%). A középső kategóriában 5–9% között mozog a prevalencia, ide sorolható Szlovákia, Lengyelország, Bulgária, Románia, Oroszország. A legmagasabb előfordulás (9% felett) Németországban (10,4%) és Törökországban (11,1%) van. Külön meg kell említenünk, hogy minden régióban – átlag 25-35% – nagyon magas a nem diagnosztizált diabetesesek száma, azaz csak szűrővizsgálatok során derült ki a betegség.

Más megközelítésben is elemezték a diabetes előfordulási gyakoriságát. Ez a gazdagság és jövedelem, illetve az életkor szerinti prevalenciaelemzés. Ugyancsak a 2019. évi IDF-feldolgozás alapján (4) mondhatjuk, hogy a legnagyobb a prevalencia a gazdag és közepesen gazdag országokban, illetve az életkor előrehaladásával együtt folyama-



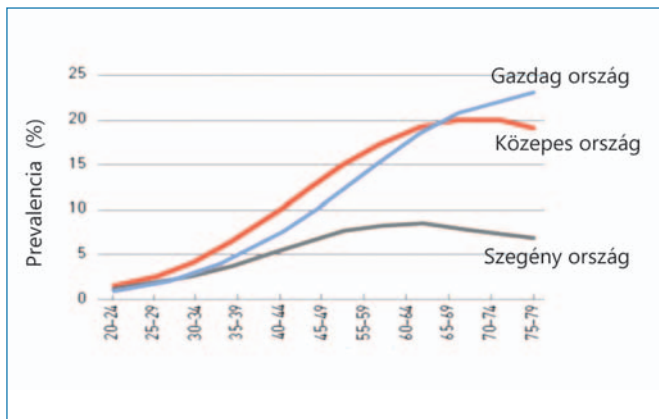
1. ábra. A diabetes globális prevalencianövekedése 1980 és 2014 között férfiak és nők esetében. A szaggatott vonal nem tisztított (crude) adatokat, az egyenes vonal a korstandardizált prevalenciát, a sáv pedig a 95%-os CI-t jelzi

tosan emelkedik 65-70 éves korig, ezután a növekedés már csak a gazdag országokban folytatódik (4) (2. ábra).

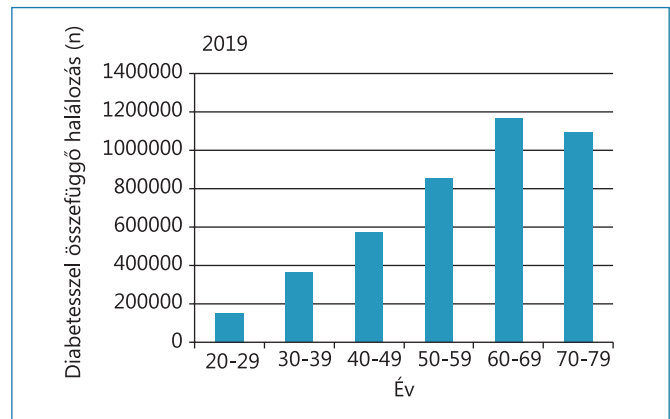
A 2-es típusú DM-mel (DM2T) együtt járó legfőbb etiológiai tényezők a túlsúly, illetve elhízás, a fizikai inaktivitás és az egészségtelen étkezési mód. Legjobb példa a DM2T és a BMI párhuzamos növekedése olyan fejlett országban, mint az Amerikai Egyesült Államok (5), illetve erősen fejlődő országban, mint Kína (6). Globálisan a fentiekben jelzett időszak alatt a korrigitált obesitas (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) prevalenciája férfiaknál 3,2%-ról 10,8%-ra, nőknél 6,4%-ról 14,9%-ra emelkedett (7).

A diabetes legnagyobb veszélye a micro- és macrovasculáris nagyarányú szövődmények megjelenése. A 28 ország- és öt világrészre kiterjedő Multinational A1chieve study





2. ábra. A diabetesprevalencia az országok gazdasági fejlettsége, valamint az életkor függvényében (3)



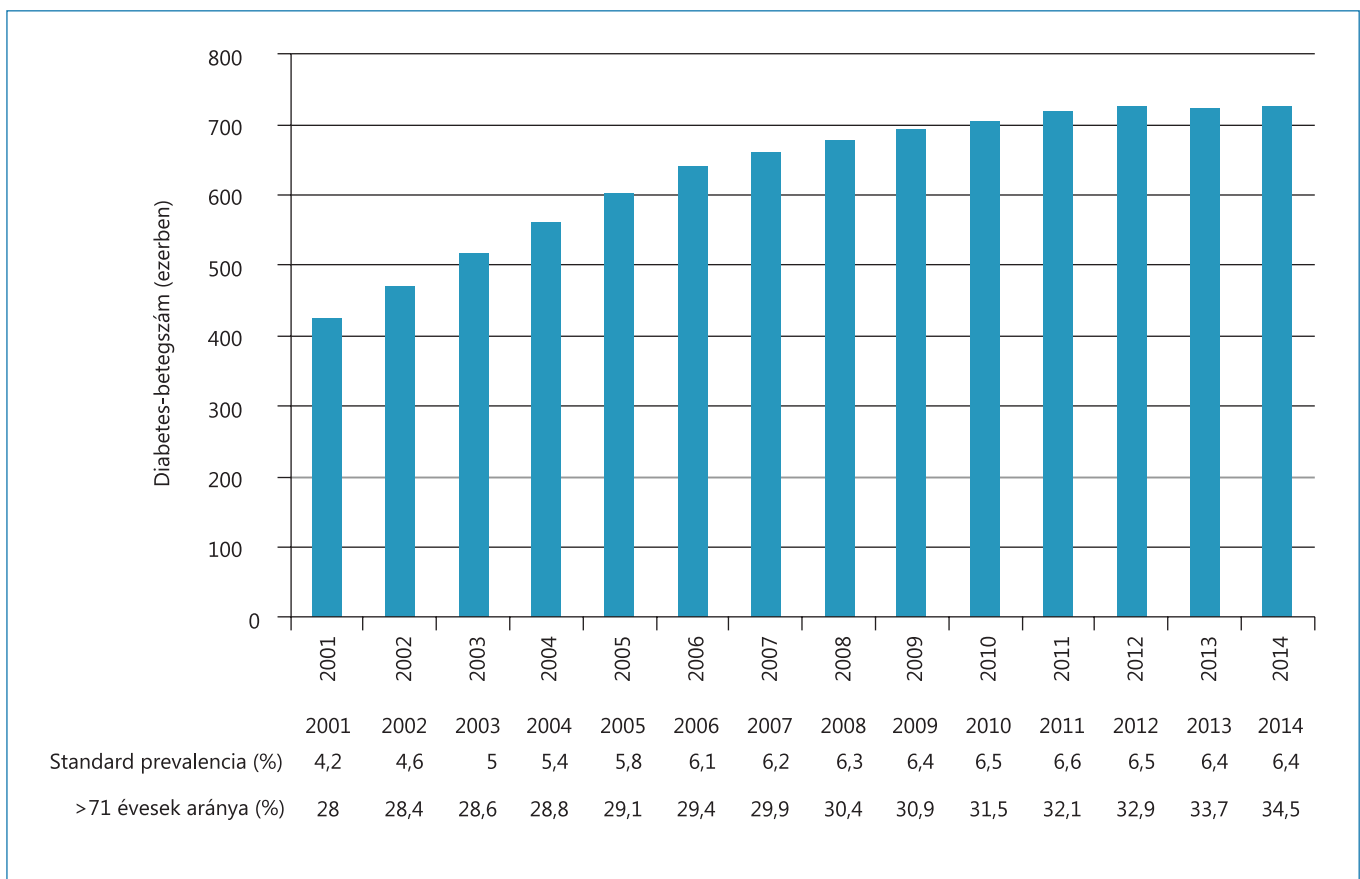
3. ábra. A diabetesszel összefüggő halálozás az életkori csoportok függvényében, az IDF Atlas 2019 adatai alapján

alapján a macrovascularis komplikációk (myocardialis infarctus, perifériás érbetegség, stroke, szívelégtelenség, pitvarfibrilláció, hypertonia) globális előfordulási átlaga 27,2%, a microvascularis komplikációké (vesebetegség, veseelégtelenség, retinopathia, neuropathia, lábfejkélyesedés, amputáció) 53,5% (8). A DM-mel összefüggő 2019. évi globális halálozás nagyságát az egyes életkori csoportokban a 3. ábra mutatja (4).

2000-től kezdődően a DM-mel összefüggő szövődmények egyértelműen csökkenő tendenciát mutatnak a hyperglykaemia, a hypertonia és hyperlipidaemia egyre sikeresebb terápiás eredményei hatására. Ezt legszeb-

ben egy amerikai feldolgozás mutatja, amely szerint a diabetesszel összefüggő cardiovascularis betegségek, végtag-amputáció, végstádiumú veseelégtelenség aránya is szignifikánsan csökken 2000 óta, még az idős korcsoportokban is (9).

Magyarországon ugyancsak nagy a 2-es típusú diabetesben szenvedők száma. 2001 és 2014 között fokozatosan nőtt a standardizált prevalencia (4,2%-ról 6,4%-ra). Ez létszámban 423 000, illetve 727 000 lakost jelent. Az idős egyéneknél (>71 év) is fokozatosan egyre gyakoribb a DM2T megjelenése. Ugyanakkor 2011-től a növekedés üteme csökkenést mutat (10) (4. ábra).



4. ábra. A 2-es típusú diabetes előfordulása Magyarországon 2001 és 2014 között Kempler és munkatársai adatai (10) alapján

A 2019. évi IDF Atlas szerint a hazai korrigált prevalencia (20–79 év között) 6,9%, ami 684 500 beteget jelent (4). A DM-összprevalencia valamivel magasabb az 1-es típus létszáma miatt, a két típus előfordulási aránya 94%: 6% (2-es típus: 1-es típus).

*Winkler és munkatársai (11)* 2013. évi adatai szerint a

korábban nem ismert és diagnosztizált esetek arányát 7,665-ben adták meg, az IDF 2019. évi adatai szerint 6,9%. Mindkettő lényegesen alacsonyabb a világ- és európai arányoknál. Ennek oka lehet, hogy Magyarországon a diabetesszűrés magasfokú és folyamatos (11–13).

## IRODALOM

1. *NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC)*. Worldwide trends in diabetes since 1980: A Pooled Analysis of 751 Population-Based Studies with 4.4 Million Participants. *Lancet* 2016;387(10027):1513-30. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00618-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00618-8)
2. *Zheng Y, Ley SH, Hu FB*. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Reviews, Endocrinology* 2018;14:88-97. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>
3. *Tamayo T, Rosenbauer J, Wild SH, et al*. IDF Diabetes Atlas Diabetes in Europe: An update. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2014;103:206-17. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.11.007>
4. *International Diabetes Federation*. IDF Diabetes Atlas, 8th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017. <http://www.diabetesatlas.org>; last accessed on January 23, 2019
5. *Centers for Disease Control and Prevention, Division of Diabetes Translation*. Maps of diabetes and obesity in 1994, 2000, and 2014. Centers for Disease Control and Prevention, 2016.
6. *Tian Y, et al*. BMI, leisure-time physical activity, and physical fitness in adults in China: results from a series of national surveys, 2000–2014. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:487-97.
7. *NCD Risk Factor Collaboration*. Trends in adult body mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet* 2016;387:1377-96.
8. *Litwak L, Goh A, Hussein Z, et al*. Prevalence of diabetes complications in people with type 2 diabetes mellitus and its association with baseline characteristics in the multinational A1chieve study. *Diabetol Metab Syndr* 2013;5(57):3-10. <http://www.dmsjournal.com/content/5/1/57>
9. *Gregg EW, Sattar N, Ali MK*. The changing face of diabetes complications. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:537-47.
10. *Kempler P, Putz Zs, Kiss Z, et al*. A 2-es típusú diabetes előfordulása és költségterheinek alakulása Magyarországon 2001–2014 között – az Országos Egészségbiztosítási Pénztár adatbázis-elemzésének eredményei. *Diabetologia Hungarica* 2016;24(3):177-88.
11. *Winkler G, Hidegkuti T, Vándorfi Gy, Balogh S, Jermendy Gy*. Prevalence of unknown abnormal glucose tolerance in adult patients cared by general practitioners in Hungary. Results of a risk-stratified screening based on FIND-RISC questionnaire. *Med Sci Monit* 2013;19:67-72.
12. *Hidegkuti T, Hettyési K, Bíró L, Jermendy Gy*. Metabolikus szindróma szűrésének tapasztalatai Győr városában és vonzáskörzetében. *Diabetologia Hungarica* 2001;9:222-32.
13. *Barna I, Kékes E, Daiki T, Dankovics G*. Magyarország Átfogó Egészségvédelmi Szűrőprogramja 2010–2020–2030 (MÁESZ) eredményei 2010–2018, az első kilenc év. *LAM* 2019;29(3):111-19. <https://doi.org/10.33616/lam.29.01>

## TÁRSASÁGI HÍREK

# VI. MATHINÉ – Magyar Tudós Ifjú Hypertonologusok és Ifjú Nephrologusok Értekezlete

*Időpont:* 2020. május 16.

*Helyszín:* Budapest, SE ÁOK Transzplantációs és Sebészeti Klinika (1082 Budapest, Baross u. 23–25.)

A Magyar Hypertonia Társaság és a Magyar Nephrologiai Társaság Ifjúsági Bizottságai nevében idén is szeretettel hívunk minden fiatal, a hypertóniával és a nephrologiával foglalkozó vagy iránta érdeklődő Kollégát és Kolléganőt a hatodik alkalommal megrendezésre kerülő MATHINÉ-ra.

Célunk továbbra is, hogy lehetőséget teremtsünk klinikai tapasztalataink és kutatási eredményeink ismertetésére, vitakészségünk javítására és az akadémiai angol nyelv gyakorlására.

A MATHINÉ rendeltetése, hogy megismerjük és kiemeljük ifjú kiválóságainkat, munkájuk fontosságát és értékét piedesztálra állítsuk. A közönség által legjobbnak ítélt előadások ezúttal is a MANET és az MHT különdíjában részesülnek.

*Határidők:*

– Absztrakt beküldési határidő: 2020. március 30.

– Kedvezményes jelentkezési határidő: 2020. március 30.

## A KLINIKAI MUNKA AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

## A hyperkalaemia epidemiológiája I. rész

Deák György<sup>1</sup>, Pató Éva<sup>1</sup>, Kékes Ede<sup>2</sup><sup>1</sup> Uzsoki Utcai Kórház, III. Belgyógyászati-Nefrológiai Osztály, Budapest<sup>2</sup> PTE KK, I. Belgyógyászati Klinika, Kardiológiai Tanszék, Pécs*A hat részből álló összefoglaló bemutatja a hyperkalaemia epidemiológiáját, diagnózisát, patogenezisét és kezelését.*

A hyperkalaemia gyakran előforduló és potenciálisan veszélyes ionzavar mind az alapellátást igénybe vevő betegek, mind a kórházba felvett betegek körében. Két nemrég publikált, angol, illetve svéd szerzők által végzett, 195 178, illetve 364 955 beteg adatait feldolgozó epidemiológiai felmérés szerint a hyperkalaemia (>5 mmol/l) incidenciája az alapellátást igénybe vevő egyének körében 2,86–4,99 eset/100 beteg-év volt; utóbbi esetszám 7%/hároméves incidenciának felel meg (1, 2). Az esetek többségében, 91,2%-ában a hyperkalaemia enyhe volt (5–5,5 mmol/l), míg 7,2%-ban fordult elő 5,6–6,0 mmol/l közötti hyperkalaemia, és 1,6% volt a 6 mmol/l szint feletti hyperkalaemia aránya. A hyperkalaemia az esetek harmadában ismételt mérés során is fennállt. Minél magasabb volt a szérumkálium- (sK-) szint, annál nagyobb arányban fordultak elő szövődmények a későbbiekben. Markáns különbség észlelhető az 5–5,5 mmol/l-es, illetve a 6 mmol/l feletti sK-szint észlelését követő események előfordulási gyakoriságának tekintetében 100 beteg-évre számolva: ösmortalitás 2,5, illetve 12,6; hospitalizáció 13,8, illetve 28,9; akut veseelégtelenség 1,2, illetve 4,1; dialízis 0,12, illetve 1,15, arhythmia 1,1, illetve 1,8; hirtelen szívhalál 0,13, illetve 0,44 (1).

Singer és munkatársai retrospektív felmérése alapján a sürgősségi betegosztályra (SBO) kerülők közül azok körében, akiknél történt sK-szint-meghatározás, 3,6%-os arányban fordult elő 5 mmol/l feletti sK-szint. A hyperkalaemiás betegek idősebbek voltak (64 vs. 49 év) a nem hyperkalaemiásoknál. Az SBO-n történő megjelenéshez köthető fekvőbeteg-ellátás során annál nagyobb volt a mortalitás aránya, minél magasabb volt az SBO-n mért K-szint: 3,9% 5,1–5,4 mmol/l közötti sK-szint esetén; 5,5% 5,5–6,0 mmol/l-es sK-szint esetén és 13,7% 6 mmol/l feletti sK-szint esetén (3).

A kórházba felvett fekvőbetegek körében egyéves periódust áttekintve az 5,5 mmol/l vagy a feletti hyperkalaemia incidenciája 13,5% volt az Amerikai Egyesült Államokban

(4). A kórházi ellátás során fellépő hyperkalaemia mind a kórházon belüli, mind az exmissziót követő mortalitás prediktora. A kezdetben normokalaemiás, majd hyperkalaemiássá váló betegek kórházon belüli mortalitásának esélye 2,8-szerese, exmissziót követő mortalitásának esélye pedig háromszorosa azon betegekének, akik normokalaemiások maradtak (5).

Több kórállapot, valamint gyógyszer is növeli a hyperkalaemia rizikóját. Az 5 mmol/l feletti sK-érték incidenciája 100 beteg-évre számolva cukorbetegségben 12,3, szívelégtelenség esetén 21,2, szívinfarktust követően 16,4, krónikus vesebetegségben 60–30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>-es eGFR esetén 15,6, 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>-es eGFR alatt 10,7, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert (RAAS) gátló gyógyszerek szedése mellett 10,2 (2). Az 5,5 mmol/l feletti sK-szint három éven belüli előfordulásának esélye diabetesben 1,62-szorosa, szívelégtelenségben 1,14-szorosa, 30–60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>-es eGFR esetén 2,25-szorosa, 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> alatti eGFR esetén 6,39-szorosa a felsorolt kórállapotok hiányában fennálló esélynek. A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert (RAAS) gátló gyógyszerek szedése 1,22–1,54-szoros esélynövekedést eredményez (2). Azon betegek körében, akiknek sK-szintje 6 mmol/l feletti volt, kétszer olyan gyakori volt a mineralokortikoidreceptor-antagonista (MRA) használata, mint ≤ 6 mmol/l-es K-szint esetén (1). A hyperkalaemia előfordulási aránya a hipertóniás betegek, cerebrovascularis kórképben, illetve perifériás verőérbetegségben szenvedők körében is emelkedett, ami feltehetően a RAAS-inhibitorok szedésével áll összefüggésben. A RAAS-gátlókkal együtt adott thiazid diuretikum szedése csökkenti a hyperkalaemia esélyét.

Minél többször történik egy betegnél laboratóriumi vizsgálat, annál nagyobb az esélye annak, hogy a hyperkalaemia kiderüljön (2). Angliai adatok szerint a cukorbeteg 9%-ában, a szívelégtelenségben vagy krónikus vesebetegségben szenvedők 5%-ában nem történik évente káliumszint-ellenőrzés (1).

## IRODALOM

- Horne L, Ashfaq A, MacLachlan S, et al. Epidemiology and health outcomes associated with hyperkalemia in a primary care setting in England. *BMC Nephrol* 2019;20(1):85. DOI: 10.1186/s12882-019-1250-0.
- Nikson E, Gasparini A, Årnlöv J, et al. Incidence and determinants of hyperkalemia and hypokalemia in a large healthcare system. *Int J Cardiol* 2017;245:277-84. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.07.035. Epub 2017 Jul 15.
- Singer AJ, Thode HC, Peacock WF, et al. A retrospective study of emergency department potassium disturbances: severity, treatment, and outcomes. *Clin Exp Emerg Med* 2017;4(2):73-9. <https://doi.org/10.15441/ceem.16.194>
- National Health Service (NHS). Hospital Episode Statistics. <https://digital.nhs.uk/data-and-information/data-tools-and-services/data-services/hospitalepisode-statistics>.
- Kaya A, Keskin M, Tatlısu MA, et al. Effect of Dynamic Potassium Change on In-Hospital Mortality, Ventricular Arrhythmias, and Long-Term Mortality in STEMI. *Angiology* 2019;70(1):69-77. DOI: 10.1177/0003319718784127. Epub 2018 Jul 2.

## JELENTŐS NEMZETKÖZI VIZSGÁLAT

# A sztatinterápia intenzitása és a mortalitás összefüggése atheroscleroticus cardiovascularis betegeknél

### Problémafelvetés, jelentőség

Atheroscleroticus cardiovascularis betegeknél (ASCVD) szekunder prevencióban alkalmazott sztatinterápia csökkenti a cardiovascularis események és halálozás gyakoriságát kontrollált, randomizált vizsgálatok (CRT) alapján. A vizsgálatok azt is igazolták, hogy a nagy dózisú sztatinterápia (40–80 mg/nap atorvasztatin; 20–40 mg/nap rozuvasztatin) hatékonyabban csökkenti a cardiovascularis eseményeket, mint a mérsékelt vagy alacsony dózis. Maximális dózis az arteriosclerosis regresszióját igazolta, alacsony LDL-C-érték elérése, biztonságosság mellett coronaria-, illetve cerebrovascularis betegeknél nagy metaanalízisek (CTTC) alapján. 2013-ban az ACC/AHA lipidterápiás irányelv az LDL-célérték helyett – paradigmaváltásként – 75 éves korig nagy dózisú sztatinterápiát javasol ASCVD esetén.

Az elvégzett retrospektív kohorszvizsgálat célja meghatározni az egyéves mortalitást a Veteran Affairs (VA) egészségügyi adatbázis adatai alapján ASCVD-betegeknél különböző intenzitású sztatinterápiás csoportokban, különböző életkorú populációkban.

### Módszerek

Bevonásra kerültek a 2013. április 1–2014. április 1. között a Veteran Affairs egészségügyi adatbázis 21–84 év közötti járóbetegei közül igazolt ASCVD (ICD-9 kód: coronaria, cerebrovascularis betegség, PAD) -betegek, akiknél a megelőző két évben  $\geq 1$  ASCVD-kódolás vagy járóbetegvizit rögzítése történt  $\geq 2$  alkalommal.

Kizárásra kerültek azok, akiknél az LDL-C  $< 1,3$  mmol/l vagy  $> 15$  mmol/l, utolsó fél évben nem váltották ki a sztatinterápiát; sztatinintoleránsak; jelenleg mérsékelt dózisú sztatinterápiát alkalmaznak, de a korábbi öt évben bármikor nagy dózist alkalmaztak.

A sztatinterápia intenzitásának klasszifikációja az ACC/AHA koleszterin-irányelv alapján történt. Sztatinhasználat legalább a bevonást megelőző hat hónap folyamatos gyógyszerfelírás és -kiváltás esetén áll fenn. Ala-

csony intenzitású terápia: 20–40 mg fluvasztatin, 20 mg lovasztatin, 10 mg szimvasztatin, 10–20 mg pravasztatin; mérsékelt intenzitás: 10–20 mg atorvasztatin, 5–10 mg rozuvasztatin, 80 mg fluvasztatin, 40 mg lovasztatin, 20–40 mg szimvasztatin, 40–80 mg pravasztatin; nagy dózisú kezelés (LDL-C-szintet közel 50%-kal csökkentő – plakkregressziót eredményező adag): 40–80 mg atorvasztatin, 20–40 mg rozuvasztatin, 80 mg szimvasztatin.

Elsődleges végpont: összhálózás az átlagosan 492 nap alatt. Másodlagos végpontok: egyévi hospitalizáció (AMI, cerebrovascularis esemény, COPD, neoplasia, bármely ok), egy éven belüli új keletű diabetes, egyéves túlélés, amelyek két életkori alcsoportban külön is értékelésre kerültek ( $\leq 75$  éves,  $> 75$  éves).

Statisztikai analízis kétoldalas teszttel történt,  $p < 0,05$  szignifikanciaszinttel, SAS 9.4 szoftverrel: folyamatos változókkal történt varianciavizsgálat,  $\chi^2$ -teszt, Cox regressziós analízis, az adjukáció során propensity score súlyozása segítségével.

### Eredmények

Az átlagosan 492 napos követés során 509 766 dokumentált ASCVD (átlagéletkor: 68,5 év, SD: 8,8; 499 598 férfi, 10 168 nő) -betegek megoszlása: nagy dózisú sztatin kapók csoportjában 150 928 (29,6%); mérsékelt dózisú 232 293 (45,6%); alacsony dózisú 33 920 (6,7%) fő került; 92 625 (18,2%) fő nem kapott sztatinterápiát. A kiindulási jellemzőket az 1. táblázat mutatja. Többségében férfiak, fehér rasszból, dominálónan coronariabetegek kísérő hypertoniabetegséggel. A sztatinadherencia 81–83% közt volt a 12 hónap alatt a gyógyszerkiváltási adatok alapján (nem a pontos, beteg által történt bevétel alapján).

Elsődleges végpont: összhálózás az átlagosan 492 (medián: 147) nap alatt a nagy dózisú, mérsékelt, kis dózisú sztatinterápiát és sztatinterápia nélküli csoportot összehasonlítva: mortalitás gyakorisága 4,0% (5103/126 169) vs. 4,8% (9703/200 709) vs. 5,7% (1632/

**1. táblázat.** Kiindulási jellemzők ASCVD-betegeknél alkalmazott sztatinterápiá intenzitása szerint

Sztatinterápiá intenzitása	Nagy intenzitás	Mérsékelt dózis	Alacsony dózis	Nincs sztatín
Résztevők				
n (%)	150 928 (29,6)	232 293 (45,6)	33 920 (6,7)	92 625 (18,2)
Életkor (év)	67,5 (8,3)	69,0 (8,7)	69,4 (9,0)	68,7 (9,9)
Férfi (%)	148 258 (98,2)	228 314 (98,3)	33 038 (97,4)	89 988 (97,2)
ASCVD-típus				
Coronaria	107 711 (71,4)	154 195 (66,4)	20 417 (60,2)	55 794 (60,2)
Cerebrovascularis	12 534 (8,3)	32 373 (13,9)	6 905 (20,4)	21 459 (23,3)
PAD	1 048 (0,7)	2 787 (1,2)	691 (2,0)	2 096 (2,3)
Multilokális	29 635 (19,6)	42 938 (18,5)	5 907 (17,4)	13 186 (14,2)
Rassz				
Fehér	12 0157 (80,4)	180 132 (80,8)	26 665 (79,3)	71 553 (78,2)
Fekete	18 955 (12,7)	27 413 (11,9)	4 474 (13,3)	13 518 (14,8)
Kísérő betegségek				
Szívelégtelenség	31 620 (21,0)	45 600(19,6)	6 706 (19,8)	13 881 (15,0)
Diabetes	73 390 (48,6)	106 408 (45,8)	14 496 (42,7)	33 959 (36,7)
Hypertonia	132 695 (87,9)	202 313 (87,1)	29 288 (86,3)	73 741 (79,3)
Vesebetegség	23 099 (15,3)	35 569 (15,3)	5541 (16,0)	12 146 (13,1)
COPD	40 895 (27,1)	64 757 (27,9)	10 192 (30,1)	24 329 (26,2)
Neoplasma				
Charlson Comorbidity Score (SD)	2,31 (1,92)	2,33 (1,93)	2,59 (2,05)	2,41 (2,04)
Gyógyszeradherencia-arány (%)	0,83 (0,23)	0,84 (0,24)	0,81 (0,26)	–
Szérumkreatinin mg/dl (SD)	1,18 (0,69)	1,19 (0,74)	1,25 (0,91)	1,24 (1,00)
LDL-C mg/dl (SD)	85,9 (34,5)	81,5 (30,7)	84,7 (32,2)	95,0 (35,9)

28 765) vs. 6,6% (4868/73 728;  $p < 0,001$ ; S), amely hasonló arányokat mutat propensity adjukációt követően is. A nagy dózisú és mérsékelt dózisú sztatincsoport mortalitását összehasonlítva nem adjukált adatokkal számolva a hazard ratio (HR) 0,82 (95%-os CI: 0,80–0,84), adjukálva (HR: 0,91; 95%-os CI: 0,88–0,93) is szignifikáns maradt. A nagy dózisú csoportot tovább bontva a maximális dózisú (80 mg atorvasztatin, 40 mg rozuvasztatin) és a szubmaximális dózisú (40 mg atorvasztatin, 20 mg rozuvasztatin) sztatincsoportot összehasonlítva további mortalitáscsökkenés igazolódott (HR: 0,90; 95%-os CI: 0,87–0,94). A 2. táblázat mutatja a másodlagos végpontokat is. A nagy dózisú (magasabb coronariaesemény-rizikójú) csoportban gyakoribb volt az AMI előfordulása, ritkább a neoplasma miatti hospitalizáció a mérsékelt sztatinterápiás csoporthoz képest. Stroke, COPD, új keletű diabetes előfordulása tekintében egy év alatt nem volt szignifikáns különbség a két csoportban.

Az életkori bontás alapján értékelt egyéves kimenetelt a 3. táblázat mutatja be. A 75 éves alcsoportban összehasonlítva a nagy dózisú csoportnál csökkent a mortalitás, de gyakoribb az AMI (a nagy dózisú sztatinterápián lévő cso-

port nagyobb coronariaesemény-kockázattal rendelkezik), ritkább a neoplasma előfordulása a mérsékelt dózisú csoporthoz képest, >75 év felettiéknél a nagy dózisú csoportban szintén szignifikánsan csökkent a mortalitás, szignifikánsan javult a túlélés a mérsékelt sztatincsoporthoz képest.

## Megbeszélés

A vizsgálat alapján a nagy dózisú sztatincsoportban, azon belül is a maximális dózist alkalmazó csoportban a legjobb az egyéves túlélés, illetve szignifikánsan csökkent az össz-mortalitás (cardiovascularis és nem cardiovascularis mortalitás nem szignifikáns javulása mellett), amely a 75(–84) év feletti populációban vizsgálva is fennáll. Ez felhívja a figyelmet arra, hogy az ASCVD-betegeknél a nagy, illetve maximális dózisú sztatinterápiá jelentőségét nem szabad alábecsülni szekunder prevencióban, bár az esetleges gyógyszer okozta mellékhatásokat fokozottan figyelni, keresni kell.

**2. táblázat.** Nagy vs. mérsékelt dózisú sztatinnal kezelt csoportok végpontjai

Csoport a sztatindózis szerint	Nem adjukált; No/Total No. (%)			Adjukált (propensity score)		
	Nagy dózis	Mérsékelt dózis	P	Nagy dózis	Mérsékelt dózis	P
Egyéves mortalitás	5 103/126 139 (4,0)	9 703/200 709 (4,8)	<0,001	4,3	4,7	<0,001
Egyéves hospitalizáció						
AMI	1 266/127 333 (1,0)	1 515/203 196 (0,8)	<0,001	0,9	0,8	<0,001
Ischaemiás stroke	1 125/127 333 (0,9)	1 740/203 196 (0,9)	0,41	0,9	0,8	0,01
COPD	994/127 333 (0,8)	1 625/203 196 (0,8)	0,55	0,8	0,8	0,97
Neoplasia	637/127 333 (0,5)	1 195/203 196 (0,6)	<0,001	0,5	0,6	<0,001
Összes ok	21 154/127 333 (16,6)	33 170/203 196 (16,3)	0,03	16,3	16,4	0,37
Új keletű diabetes (1 év)	460/64 894 (0,7)	777/109 381 (0,7)	0,97	0,7	0,7	0,27
Túlélés, HR (95%-os CI)	0,82 (0,80–0,84)		<0,001	0,91 (0,88–0,93) <0,001		

**3. táblázat.** Nagy vs. mérsékelt sztatinterápiás csoportok végpontjai életkori bontás alapján

Csoport a sztatindózis szerint	Életkor ≤75 év; No/Total No. (%)			Életkor >75 év; No/ Total No. (%)		
	Nagy dózis	Mérsékelt dózis	P	Nagy dózis	Mérsékelt dózis	P
Egyéves mortalitás	3 338/101 147 (3,3)	5 245/145 691 (3,6)	0,002	1 799/24 992 (7,2)	4 456/55 018 (8,1)	<0,001
Egyéves hospitalizáció						
AMI	1 121/101 898 (1,1)	1 324/147 081 (0,9)	<0,001	153/25 435 (0,6)	281/56 115 (0,5)	0,39
Ischaemiás stroke	1 019/101 898 (1,0)	1 324/147 081 (0,9)	0,04	178/25 435 (0,7)	337/56 115 (0,6)	0,15
COPD	815/101 898 (0,8)	1 177/147 081 (0,8)	0,95	203/25 435 (0,8)	449/56 115 (0,8)	0,94
Neoplasia	509/101 898 (0,5)	882/147 081 (0,6)	<0,001	153/25 435 (0,6)	337/56 115 (0,6)	0,98
Összes ok	17 628/101 898 (17,3)	25 445/147 081 (17,3)	0,84	3 408/25 435 (13,4)	7 744/56 115 (13,8)	0,07
Új keletű diabetes (egy év)	409/51 081 (0,8)	624/77 994 (0,8)	0,19	69/13 813 (0,5)	157/31 387 (0,5)	0,61
Túlélés, HR (95%-os CI)	0,90 (0,88–0,93)		<0,001	0,91 (0,87–0,95) <0,001		

## Összefoglalás

A retrospektív, real-world, kohorszvizsgálat (n = 509 766 fő) során ASCVD-betegcsoportban szekunder prevencióban átlagosan 492 napig alkalmazott nagy (n = 150 928; 29,6%), illetve maximális dózisú, jól tolerált sztatinterápia jobb túlélést, szignifikánsan kedvezőbb mortalitást mutatott az alacsonyabb dózissal kezelt betegcsoportokhoz képest, amely 75 év feletti populációban szintén igazolódott. Ezen adatok is formálhatják klinikai gondolkodásunkat, döntéseinket a meglévő terápiás eszköztárunk tartalmának hatékonyabb kiaknázásához.

Forrás:

- Rodriguez F, Maron DJ, Knowles JW, Virani SS, Lin S, Heidenreich PA. Association between intensity of statin therapy and mortality in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol* 2017;2(1):47-54. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.4052 Published online November 9, 2016.

**Összefoglalta:** Várallyay Zoltán

**Levelezési cím:**

Dr. Várallyay Zoltán,  
Karolina Kórház, Összevont Belgyógyászati Osztály,  
Kardiopulmonológiai Egység;  
9200 Mosonmagyaróvár, Régi Vámház tér 2–4.  
E-mail: vzoles@freemail.hu

# HÁZIORVOSI KÉPZÉS, TOVÁBBKÉPZÉS

## Vérnyomás és menopauza

MASSZI Gabriella

**ÖSSZEFOGLALÁS** Számos epidemiológiai vizsgálat, így a NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) is igazolta, hogy a változás korát megelőzően a nőknek alacsonyabb a vérnyomása, mint a férfiaknak, viszont azt követően, tehát a menopausa beállta után, a 60. életév környékén általában megfordul ez az arány (1, 2). Ez a megfigyelés arra enged következtetni, hogy a nemi hormonoknak, illetve a hormonális működés elmaradásának fontos szerepe lehet a hipertónia kialakulásában. Köztudott, hogy a női hormonoknak, az ösztrogénnek számos endothelvédő funkciója van (3), így a feltételezés logikusnak tűnik. A nemi hormon szerepének a meghatározása a hipertónia kialakulásában komplex feladat, hiszen a cardiovascularis rizikó és a hipertónia kialakulásában az egyéb rizikófaktorok, mint az elhízás vagy a magas vérzsírszint és a diabetes is nagy jelentőségűek, és az életkor előrehaladtával szintén gyakoribbá válnak (4). A hormonok visszapótlásának logikus ideája nem vált be a cardiovascularis rizikó mérséklésére, sem primer, sem szekunder prevencióban. A magas vérnyomás és a menopausa összefüggését a hosszú távú utánkövetéses és keresztmetszeti epidemiológiai vizsgálatok eredményei nem igazolták egyértelműen. Jelen írás a lehetséges ellentmondások okaira és a változás kora utáni fontosabb, a vérnyomás-emelkedést befolyásoló tényezőkre világít rá a teljesség igénye nélkül.

**Kulcsszavak:** menopausa, hipertónia, ösztrogén, endothelium

### Hypertension and menopause

Masszi G.

**SUMMARY** Epidemiological studies such as the NHANES III (Third National Health and Nutritional Examination Survey) have suggested that women in premenopausal state have lower blood pressure than age matched men, but after menopause (most frequently after reaching 60 years of age) this ratio turns around (1, 2). This observation leads to the possible conclusion that hormonal state, or the cessation of hormonal functions could have important role in generating high blood pressure. This hypothesis is supported by the well-described (3) numerous endothelium-preserving effects of estrogen. To decide the role of hormonal state in generating hypertension is a complex task as cardiovascular risk and the genesis of hypertension is influenced by many other factors such as obesity, metabolic state and lipid levels, or diabetes. All these factors take important role in cardiovascular risk and are more likely to occur in older age as well (4). The logical idea of hormone replacement therapy for cardiovascular risk reduction did not work out in either secondary or primary prevention. The results of longitudinal follow-up studies and cross sectional epidemiological studies are not conclusive in the role of menopause as the cause of hypertension. This paper summerises the possible causes of these contradictions and focuses on the main blood pressure elevating factors in the menopause without aiming to be fully exhaustive regarding the topic.

**Keywords:** menopause, hypertension, estrogen, endothelium

Nyíró Gyula OPAI, I. Belgyógyászati, Kardiológiai Oktatásra Kijelölt Osztály, Budapest

### Levelezési cím:

Dr. Masszi Gabriella,  
Nyíró Gyula OPAI, I. Belgyógyászat  
1135 Budapest, Lehel u. 59–61.  
E-mail: gabriellamasszi@gmail.com

**DOI:** <https://doi.org/10.33668/hn.24.001>

Hypertonia és Nephrologia  
2020;24(1):39-43.

## Röviden azokról a vizsgálatokról, amelyek megerősítették és amelyek nem támasztották alá a menopauza és a hipertonia oki összefüggését

A XX. század végén az érdeklődés középpontjába került a nők cardiovascularis rizikója és a menopausalis státusz, vagyis az ösztrogénhiányos állapot. Ennek szerepét több rizikófaktor megjelenésében is lényeginek tartották. Számos keresztmetszeti vizsgálat igazolta, hogy ha a postmenopausalis állapotot és a praemenopausalis státuszt hasonlítjuk össze, akkor a menopauza önmagában, mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomás tekintetében is – függetlenül a kortól, a testtömegindextől és a szívfrekvenciától –, nagyobb relatív rizikónövekedéssel társul a magas vérnyomás tekintetében, mint a menopauza előtti státusz. Az esélyhányados növekedése 2,2-nek mutatkozott, tehát a valószínűség több mint kétszeresére növekedett és az összefüggés szignifikánsnak bizonyult (5). Egy 2037, egészséges, szűrővizsgálatban részt vevő koreai nőt bevonó vizsgálat 2015-ben ugyanezt az adatot erősítette meg: mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomás szignifikáns mértékben függött a menopausalis státusztól, és nagyobb különbséget mutatott a menopauza korai és késői időszakában (6). Tekintettel arra, hogy egészséges, 44–56 éves nőkről van szó, ez az eredmény nem hagyható figyelmen kívül. Ismertek hosszú távú, prospektív megfigyeléses vizsgálatok is, amelyek megerősítették ezt az összefüggést: *Staessen* 1997-ben, majd *Scuteri* 2001-ben már a hormonterápiát is figyelembe véve erősítette meg a menopausalis vérnyomás-emelkedés tényét (7). Más vizsgálatok azonban a menopausalis vérnyomás-emelkedés okát a korosodással hozták összefüggésbe. Ezt mutatta ki egy olasz kutatócsoport *Casiglia* vezetésével, 568 prae- és postmenopausalis nő hosszú távú, 16 éven keresztül tartó megfigyeléses vizsgálatával (8). Erre az eredményre jutottak *Luoto* és munkatársai fehér és afroamerikai nők vérnyomásváltozásainak hat éven át tartó figyelemmel kísérése során, a menopausalis hormonváltozást is figyelembe véve (9).

## Az ösztrogén endotheliumvédő és egyéb hatásai, amelyeknek hiánya a vérnyomás emelkedését okozhatja

Az ösztrogénnek, pontosabban az ösztradiolnak az elsődleges nemi hatásokon túl igen komplex közvetlen – nem genomikus – és hosszú távú – genomikus – hatásai ismertek, amelyek az érrendszer védelmét szolgálják. Konkrétan vasodilatatív, kedvező metabolikus, a hemosztázisra gyakorolt és antiatherogen hatásait ismerjük. Az ösztrogén vasodilatatív érhatásai: a kalcium-

csatorna-blokkoló hatás, az endothelialis NOs (nitrogén-monoxid-szintáz) működésének serkentése, a prosztaciklinszintézis elősegítése, aminek következtében a vasodilatatio fokozódik, a pulzatilis index javul, és mindezek mellett humán és kísérleti körülmények között is igazolást nyert az acetyl-kolin által kiváltott görchhajlam csökkentése is. Metabolikus hatásait is kedvezőnek tekinthetjük; amennyiben az ösztrogén csökkenti az összkoleszterinszintet, csökkenti az LDL-koleszterin-szintet, emeli a HDL-koleszterin-szintet, így javítja a HDL-LDL arányt. Mindezzel egy időben növeli az inzulinérzékenységet és csökkenti az Lp(a) szintjét is. Az ösztrogénnek a hemosztázisra gyakorolt hatásai is döntően antithrombogen irányba mutatnak: a fibrinogénszint csökkenésével a vér viszkozitása is csökken, csakúgy, mint a plazminogén aktivátor inhibitor-1 (PAI-1-) szint csökkenése és az antithrombin III-szint csökkentése által. A protein S és protein C szintjének növelése azonban az előzőekkel ellentétben thrombogen hatással bírhat. Leírták az ösztrogén antiatherogen hatásait is, a simaizomsejt-proliferáció gátlásával, a kollagén és az elasztin szintézisének csökkentésével, az úgynevezett „habos” sejtek képződésének gátlásával és ismert antioxidáns hatásával az érfalmeszesedés feltartóztatásában játszhat szerepet (10).

## Milyen tényezők vezethetnek a hipertonia kialakulásához menopausában?

### Az endotheldiszfunkció

Az érfal tónusában döntő szerepet játszik az ép endothelium. Az endotheldiszfunkcióval az érfal vasodilatációs képessége csökken és ez arteriosclerosis vagy hipertonia kialakulásához vezethet. Menopauza idején a magas vérnyomás kialakulásának mechanizmusában az ösztrogénhiány által kiváltott endotheldiszfunkciónak alapvető szerepe lehet. Jól demonstrálta ezt – a vazorelaxációs képesség vizsgálatára jól használható – áramlás indukálta dilatáció mérése (flow mediated dilatation – FMD), tudjuk ugyanis, hogy a vasodilatatio ösztrogénhiányos állapotban csökken. Egy prospektív vizsgálatban, amelynek során 952 egészséges postmenopausalis státuszú nőt követtek 3,6 éven keresztül, megállapítást nyert, hogy az áramlás indukálta vasodilatatio csökkenésével párhuzamosan a hipertonia kialakulásának rizikója szignifikánsan növekedett (11). Egy másik, a postmenopausára irányuló vizsgálatban az áramlás indukálta vasodilatatio csökkenése hipertóniás nőknél szignifikánsan nagyobb mértékű volt, mint azonos korú férfiaknál ( $p < 0,01$ ) és még jelentősebb volt, ha férfi kontrollcsoportot praemenopausalis státuszú nőkkel hasonlították össze ( $p < 0,001$ ). Ugyanakkor az endothelium működésétől független vazorelaxáns hatására (nitroprussid



nátrium) adott válasz nem különbözött sem a nemek, sem a kor szerint (12).

### A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer

A RAAS-rendszer fontos regulátora a víz- és elektrolit-háztartásnak, és így a vérnyomás szabályozásában is lényegi szerepet tölt be. Az ösztradiol védelmet nyújthat a cardiovascularis rendszer számára, ugyanis a vesében és az erek falában csökkenti az AT1-receptorok expresszáldását (13), sőt az angiotenzinkonvertáló enzim aktivitását (ACE) is mérsékli (14). A RAAS-rendszer működését a nemek közötti különbség befolyásolhatja a vérnyomás szabályozása révén. *James* és munkatársai kilencéves perióduson át követték nyomon normális vérnyomású egészséges populáción a plazma-angiotenzin-aktivitását. Azt figyelték meg, hogy a plazma-angiotenzin-aktivitása 27%-kal nagyobb volt a férfiakban, mint a nőkben, kortól és etnikai hovatartozástól függetlenül (15). Más kutatók is erre az eredményre jutottak, és bár a plazma-angiotenzin-aktivitás nagyobb volt a postmenopausalis státuszú nőkben, mint a változás korát megelőzően, az azonos korú férfiakban a plazma-angiotenzin-aktivitásának mértéke meghaladta a nőkéét (16). Az okok még nem teljesen tisztázottak, de mindez rávilágít arra a tényre, hogy a férfiak és nők vérnyomás-szabályozásában eltérések lehetnek.

### A relatív tesztoszterontúlsúly szerepe

Azok az epidemiológiai vizsgálatok, amelyek során a fiúk és lányok vérnyomásértékeit hasonlították össze, egyértelműen igazolták, hogy a fiúk vérnyomásértékei magasabbak. A nemi érés, azaz serdülés korában az androgének döntően a tesztoszteron működésének beindulásával az addigi 4 Hgmm-es különbséget 10-14 Hgmm-rel nagyobb különbségre emelik, és emiatt magasabb szisztolés vérnyomásértéket mérhetünk a fiúkban, mint a lányokban; a hím nemi hormonok szabályozószerepe tehát egyértelmű (17). Tudjuk, hogy a nőkben polycystás ovarium szindrómában (PCOS-ben) vagy a virilizáló adrenális tumorokban, amikor szintén androgéntúlsúly alakul ki, a hipertonia is a tünetegyüttes részét képezi (18). Így menopausában is, amikor relatív androgéntúlsúly alakul ki az ellensúlyozatlan tesztoszteron hatására, ennek a magas vérnyomás kialakulásában is szerepe lehet. A hím nemi hormon több mechanizmuson keresztül is emelheti a vérnyomást, így a reninaktivitás emelésével, a vese angiotenzin-II-receptorainak érzékenyítésével vagy az aldoszteronhatáson át, de a natriuresis csökkentésén keresztül is (19). Számos állatkísérlet igazolta, hogy a tesztoszteron a magas vérnyomás által kiváltott natriuresis gátolja. Ezzel a mechanizmussal a RAAS-rendszeren keresztül működő fiziológiás vérnyomáskontroll működését gyengíti. Állatkísérletek sora is igazolta, hogy például a spontán hipertenzív hím patkányok (spontaneously hypertensive rats – SHR) kasztrá-

lásával helyre lehetett állítani a magas vérnyomás által kiváltott natriuresis és így a diuresis mennyiségét, míg nőnemű SHR patkányok ovariectomizálásával nem lehetett ugyanezt elérni. Ugyanakkor e nőnemű patkányok hím nemi hormonnal történt ellátása dózisdependens módon növelte az állatok vérnyomását (20). Egy érdekes lakossági közösségi populációs vizsgálatban, a Rancho Bernardo Studyban elemezték a szérumtesztoszteron-szinteket összesen 658, 50–89 éves postmenopausalis nő esetében annak függvényében, hogy rendelkeztek-e még uterusal és/vagy ovariummal. Megállapították, hogy az uterusal és ovariumokkal is rendelkező nőkben a tesztoszteron szintje ugyan leeseett közvetlenül a menopause után, de a 70. életévre lassan visszaemelkedett a praemenopausalis szintnek megfelelőre. Azokban a nőkben, akik hysterectomián és kétoldali petefészek-eltávolításon is átesetek, a tesztoszteronszint 40%-kal csökkent. Azokban a nőkben, ahol csak méheltávolítás történt és a petefészek megmaradtak, az előző kettő szint közötti hím nemi hormon szintet találtak. Ennek alapján is megállapítást nyert, hogy az ovariumoknak jelentős szerepe van a postmenopausalis tesztoszteron-előállításban (21, 22).

### Az obesitas szerepe a postmenopausalis hipertóniában

Számos vizsgálat igazolta, hogy a túlsúllynak szerepe van a hipertonia kialakulásában. A SIMONA nevű keresztmetszeti vizsgálat egyértelműen kimutatta, hogy 46–59 éves korig a BMI és a magas vérnyomás közvetlen összefüggésben áll egymással (23). Egy finn, öt éven át követett prospektív felmérésben összefüggést mutattak ki a hipertonia, a súlyfölség, a további súlynövekedés és a postmenopausalis státusz tekintetében. A menopause előtt a túlsúly, azt követően pedig az életkor volt az erősebb prediktor a magas vérnyomás vonatkozásában (24). A túlsúly magas vérnyomást kiváltó tényezői között az első helyen a fokozott szimpatikus aktivitás áll. A sympathicotonia fokozott reninkirámlást és angiotenzin-II-fel szabadulást okoz, amely végső soron több aldoszteronelválasztáshoz és több nátrium-visszatartáshoz vezet és így magasabb vérnyomás kialakulását eredményezi. Az obesitas szimpatikus aktivitást fokozó hatása ugyanakkor a visceralis zsírmennyiséggel korrelál, a visceralis obesitas pedig inflammatorikus anyagok felszabadulását okozza, növelve az oxidatív stresszt és csökkentve az endothelium vasodilatációs képességét (25). A túlsúly és a menopause összefüggését vizsgálva azonban nem egyértelmű, hogy önmagában a hormonális változás az elhízás oka. Bár a változás kora körüli és a sebészi úton korai menopausába került nők testsúlya magasabb a menopause előtti korosztállyal összevetve, ha az adatokat korra, fizikai aktivitásra és származásra illesztik, akkor ezek – *Matthews* és munkatársai vizsgálata szerint (26) – szorosabb összefüggést mutatnak a BMI-vel, mint a menopause önmagában.

## Az artériás stiffness és a sóérzékenység

Az artériás stiffness és a sóérzékenység a kor előrehaladásával mindkét nemből fokozódik. Szerepet játszhat benne a NO (nitrogén-oxid) felszabadulásának a csökkenése, a fokozott vasoconstrictió készség az angiotenzin-II-re, vagy a vesearteriák endotheliumában az L-arginin NO-dá történő alakulásának csökkent képessége (27). Postmenopausalis nőkben nagyobb sóérzékenységet igazoltak, mint a változás kora előttiekben és a sebészi menopausa is növelte a sóérzékenység kialakulását (28).

## Genetikai tényezők szerepe

A magas vérnyomás, a vizsgálatok eredménye szerint, poligénes megbetegedés, sok-sok gén egyenként és együttesen szerepet játszhat a kialakulásában. A genetikai tényezőknek nagy szerepe lehet a vérnyomás egyéni variabilitásában; a kutatások szerint legalább 30-50%-ban befolyásolja azt (29). Nem zárható ki, hogy a menopausa triggerként funkcionál az egyes polimorfizmusok aktiválódásában, így a RAAS-rendszer komponensei vagy az aldosteronszintézis, vagy akár a nitrogén-oxid-szintézis önmagában károsodást szenvedhet, ezzel megteremtve a lehetőséget a magas vérnyomás kialakulásának. Populációs vizsgálatokban kimutatták, hogy a nők  $\beta$ -1-receptorainak és  $\alpha$ -receptorainak polimorfizmusa szerepet játszik a magas vérnyomás kialakulásában, míg a férfiakban a  $\beta$ -2-receptorok polimorfizmusát tudták kimutatni (30).

## Klinikai jelentőség

A magasvérnyomás-betegség a nők többségénél kialakul az élete folyamán. Minél korábban alakul ki a hipertonia, annál nagyobb a szív- és érrendszeri események valószínűsége a későbbiekben. Igaz ez a várandósság idejében elszenvedett szövődményekre is (terhességi hipertonia, eclampsia, praeclampsia), mert az áldott állapot stresszének érrendszeri feldolgozási képessége jellemzi a nőket az élet későbbi szakaszaiban is. A menopausa bekövetkezése után a magas vérnyomás kialakulásának esélye a nőkben jelentősen megnövekszik, mint ezt az epidemiológiai vizsgálatok eredményei is alátámasztják. A magas vérnyomásban szenvedők szív- és érrendszeri rizikója a kor és a vérnyomás függvényében fokozódik (31). A XX. század végén közölt vizsgálatok eredményei egyértelműsítették, hogy a magas vérnyomás kezelése 40%-kal csökkenti a stroke, 25%-kal a myocardialis infarctus és

33%-kal a szívelégtelenség kialakulásának a valószínűségét. Érdekes megfigyelés, hogy a nők cardiovascularis esélyei, mint ahogy a betegségüknek gyógyulási esélye is, gyakran elmaradnak a férfiakétól (32).

## A hipertonia kezelésének különbségei

Az aktuális ajánlások szerint (Európai Kardiológus Társaság, Európai Hypertonia Társaság, Magyar Hypertonia Társaság) nincs különbség a nők és férfiak magasvérnyomás-betegségének gyógyszeres kezelésében, kivételt képez az áldott állapot, amelyre vonatkozóan természetesen van javaslat. A RAAS-gátlás, kalciumantagonista és diuretikus bázisú terápiák mellé a  $\beta$ -blokkoló kezelés gyakran felsorakozhat mindkét nemből, ha kardiális előzmény is szerepel a beteg anamnézisében. Az életmódváltó, vagyis a tudatos életvitel gyakorlásában irányító tanácsoknak kiemelten jelentős szerepük lehet a menopausakorú nők magas vérnyomásának kezelésében, akár oki terápiaként is alkalmazva, a fogyás, az ülő életmód helyetti rendszeres testmozgás és a sószegény étrend kialakításával. Meg kell jegyeznünk, hogy a nők hajlamosabbak a mellékhatásokat elszenvedni, mint a hasonló korú férfiak, így akár a RAAS-gátlás leggyakoribb terápiás eszközeként szereplő ACE-gátlók által kiváltott száraz köhögés vagy a kalciumantagonisták adagolása mellett kialakuló bokavizenyő tekintetében is, ezért azok alkalmazásakor gondolnunk kell erre, és körültekintőbbnek kell lennünk.

## Konklúzió

A menopausakorú nők szív- és érrendszeri veszélyeztettségére az életkilátásuk javítása érdekében különösen nagy figyelemmel kell lennünk. A magas vérnyomás az a rizikófaktor, amely a nőkben 55-60. életévük körül nagy valószínűséggel kialakul, és gyakoriságában felülmúlja a férfiakét. Az eddigi vizsgálatok alapján vélhetően a hormonhiányos állapot és a korosodás hatásainak összegződése okozhatja ezt. A magas vérnyomás diagnosztizálásával, a vérnyomás ellenőrzésével és az adekvát terápia használatával nemcsak a vérnyomásértéket kontrolláljuk, hanem az érintett szövetek és szervek, az agy, a szív, az érrendszer és a vesék működésének hosszú távú biztonságát is szolgáljuk. Így a nők életésélyeit visszaemelhetjük a menopausa előtti időkre.

## IRODALOM

1. *Burl VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D.* Prevalence of hypertension in the US adult population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1991. *Hypertension* 1995;25:305-13. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.25.3.305>
2. *Martins D, Nelson K, Pan D, Tareen N, Norris K.* The effect of gender on a gender-related blood pressure changes and the prevalence of isolated systolic hypertension among older adults: data from NHANES III. *J Gend Specif Med* 2001;4:10-3.

3. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *NEJM* 1999;340(23):1801-11. <https://doi.org/10.1056/NEJM199906103402306>
4. Do KA, Green A, Guthrie JR, Dudley EC, Burger HG, Dennerstein L. Longitudinal study of risk factors for coronary heart disease across the menopausal transition. *Am J Epidemiol* 2000;151:584-93. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a010246>
5. Staessen J, Bulpiatt CJ, Fagard R, Lijnen P, Amery A. The influence of menopause on blood pressure. *J Hum Hypertens* 1989;3:427-33.
6. Son MK, Lim NK, Lim JY, Cho J, Chang Y, Ryu S, Cho MC, Park HY. Difference in blood pressure between early and late menopausal transition was significant in healthy Korean women. *BMC Women's Health* 2015;15:64-73. <https://doi.org/10.1186/s12905-015-0219-9>
7. Scuteri A, Bos AJ, Brant LJ, Talbot L, Lakatta EG, Fleg JL. Hormone replacement therapy and longitudinal changes in blood pressure in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 2001;135:229-38. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-135-4-200108210-00007>
8. Casiglia E, d'Este D, Ginocchio G, Colanelli G, Onesto C, Tramontin P, Ambrosio GB, Pessina AC. Lack of influence of menopause on blood pressure and cardiovascular risk profile: a 16-year longitudinal study concerning a cohort of 568 women. *J Hypertens* 1996;4:729-36. <https://doi.org/10.1097/00004872-199606000-00008>
9. Luoto R, Sharet AR, Schreiner P, Sorlie PD, Arnett D, Ephross S. Blood pressure and menopausal transition: the Atherosclerosis Risk in Communities study (1987-95). *J Hypertension* 2000;18:27-33. <https://doi.org/10.1097/00004872-200018010-00005>
10. Mendelsohn ME. Genomic and nongenomic effects of estrogen in the vasculature. *Am J Cardiol* 2002;90(1A):3F-6F. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(02\)02418-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(02)02418-9)
11. Rossi R, Chiurlia E, Nuzzo A, Cioni E, Origliani G, Modena MG. Flow-mediated vasodilation and the risk of developing hypertension in healthy postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1636-40. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.07.027>
12. Taddei S, Viridisi A, Ghiadoni L, Mattei P, Sudano I, Bernini G, et al. Menopause is associated with endothelial dysfunction in women. *Hypertension* 1996;28:576-82. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.28.4.576>
13. Harrison-Bernard LM, Shulman IH, Raji L. Postovariectomy hypertension is linked to increase renal AT1 receptor and salt sensitivity. *Hypertension* 2003;42:1157-63. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000102180.13341.50>
14. Dubey RK, Oparil S, Imthurn B, Jackson EK. Sex hormones and hypertension. *Cardiovasc Res* 2002;53:688-708. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(01\)00527-2](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(01)00527-2)
15. James GD, Sealey JE, Muller F, Alderman M, Madhavan S, Laragh JH. Renin relationship to sex, race, and age in normotensive population. *J Hypertens* 1986;4(suppl5):S387-9.
16. Schunkert H, Danser AHJ, Hense H-W, Derks FHM, Kurzinger S, Riegger GJ. Effects of estrogen replacement therapy on the renin-angiotensin system in postmenopausal women. *Circulation* 1997;95:39-45. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.95.1.39>
17. Harshfield GA, Alpert BS, Pulliam DA, Somes GW, Wilson DK. Ambulatory blood pressure recordings in children and adolescents. *Pediatrics* 1994;94:180-4.
18. Talbot E, Gusick D, Clerici A, Berga S, Detre K, Weimer K, et al. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:821-6. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.15.7.821>
19. Reckelhoff JF. Gender differences in the regulation of blood pressure. *Hypertension* 2001;37:1199-208. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.37.5.1199>
20. Reckelhoff JF, Zhang H, Granger JP. Testosterone exacerbates hypertension and reduces pressure-natriuresis in male spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1998;31:435-9. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.31.1.435>
21. Ala-Fossi SL, Maenpaa J, Aine R, Punnonen R. Ovarian testosterone secretion during perimenopause. *Maturitas* 1998;29:239-45. [https://doi.org/10.1016/S0378-5122\(98\)00034-6](https://doi.org/10.1016/S0378-5122(98)00034-6)
22. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Krititz-Silverstein D, von Muhlen D. Hysterectomy, oophorectomy, and endogenous sex hormone levels in older women. The Rancho Bernardo Study. *J Endocrinol Metab* 2000;85:645-51. <https://doi.org/10.1210/jc.85.2.645>
23. Zanchetti A, Facchetti R, Cesana G, Modena GM, Pirelli A, Sega R. Menopause related blood pressure increase and its relationship to age and body mass index: the SIMONA epidemiological study. *J Hypertens* 2005;23:2269-76. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000194118.35098.43>
24. Juntunen M, Niskanen L, Saarelainen J, Tuppurainen M, Saarikoski S, Honkanen R. Changes in body weight and onset of hypertension in perimenopausal women. *J Hum Hypertens* 2003;17:774-9. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001611>
25. Alvarez GE, Beske SD, Ballard TP, Dacey KP. Sympathetic neural activation in visceral obesity. *Circulation* 2002;106:2533-8. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000041244.79165.25>
26. Matthews KA, Abrams B, Crawford S, Miles T, Neer R, Powell LH. Body mass index in mid-life women: relative influence of menopause, hormone use, and ethnicity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:863-73. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801618>
27. Schulman IH, Raji L. Salt sensitivity and hypertension after menopause: role of nitric oxide and angiotensin II. *Am J Nephrol* 2006;26:170-80. <https://doi.org/10.1159/000092984>
28. Schulman IH, Aranda P, Raji L, Veronesi M, Aranda FJ, Martin R. Surgical menopause increases salt sensitivity of blood pressure. *Hypertension* 2006;47:1168-74. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000218857.67880.75>
29. Lalouel JM. Large scale search for genes predisposing to essential hypertension. *Am J Hypertens* 2003;16:163-6. [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(02\)03201-6](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(02)03201-6)
30. Rana BK, Insel PA, Payne SH, Abel K, Ziegler MG, Beutler E, Schork NJ, O'Connor DT. Population-based sample reveals gene-gender interactions in blood pressure in White Americans. *Hypertension* 2007;49:96-106. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000252029.35106.67>
31. Conen D, Ridker PM, Buring JE, Glynn JE. Risk of cardiovascular events among women with high normal blood pressure, or blood pressure progression: prospective cohort study. *BMJ* 2007;335:432-9. <https://doi.org/10.1136/bmj.39269.672188.AE>
32. Kim JK, Alley D, Seeman T, Karlamanga A, Crimmins E. Recent changes in cardiovascular risk factors among women and men. *J Women's Health* 2006;15:734-46. <https://doi.org/10.1089/jwh.2006.15.734>

## TÁRSASÁGI HÍREK

A Magyar Hypertonia Társaság Tanácsadó Testülete döntést hozott arról, hogy a 2020-as év legjobb magyar nyelvű publikációja (és innentől fogva a következő éveké is) a *Hypertonia és Nephrologia* előző évi, vagyis most a 2019-ben megjelent publikációi közül kerül ki. A magyar nyelvű közlemény a *Hypertonia és Nephrologia* újság szerkesztőbizottságának javaslata alapján kerül kiválasztásra. Pályázni társaságunk honlapján lehet: [www.hypertension.hu](http://www.hypertension.hu).

Julius Stevo professzor kedves, meleg hangú levélben köszönte meg lapunk szerkesztőbizottságának, hogy a 2019. évi 6. számban beszámoltunk munkásságának főbb mozzanatairól. Külön köszönetét nyilvánította, hogy szeretve tisztelt édesapjáról is megemlékeztünk.

## KÉPES DIAGNOSZTIKA

## A balkamra-hypertrophia megítélése

HATI Krisztina

Karolina Kórház, Hypertonia Decentrum, Mosonmagyaróvár

## Bevezetés

A bal kamrai izomtömeg (left ventricular mass – LVM) egy jól meghatározott vizsgálati módszer, amely független rizikófaktorként képes előre jelezni a major cardiovascularis eseményeket és a korai szívhalált (1).

## Háttér

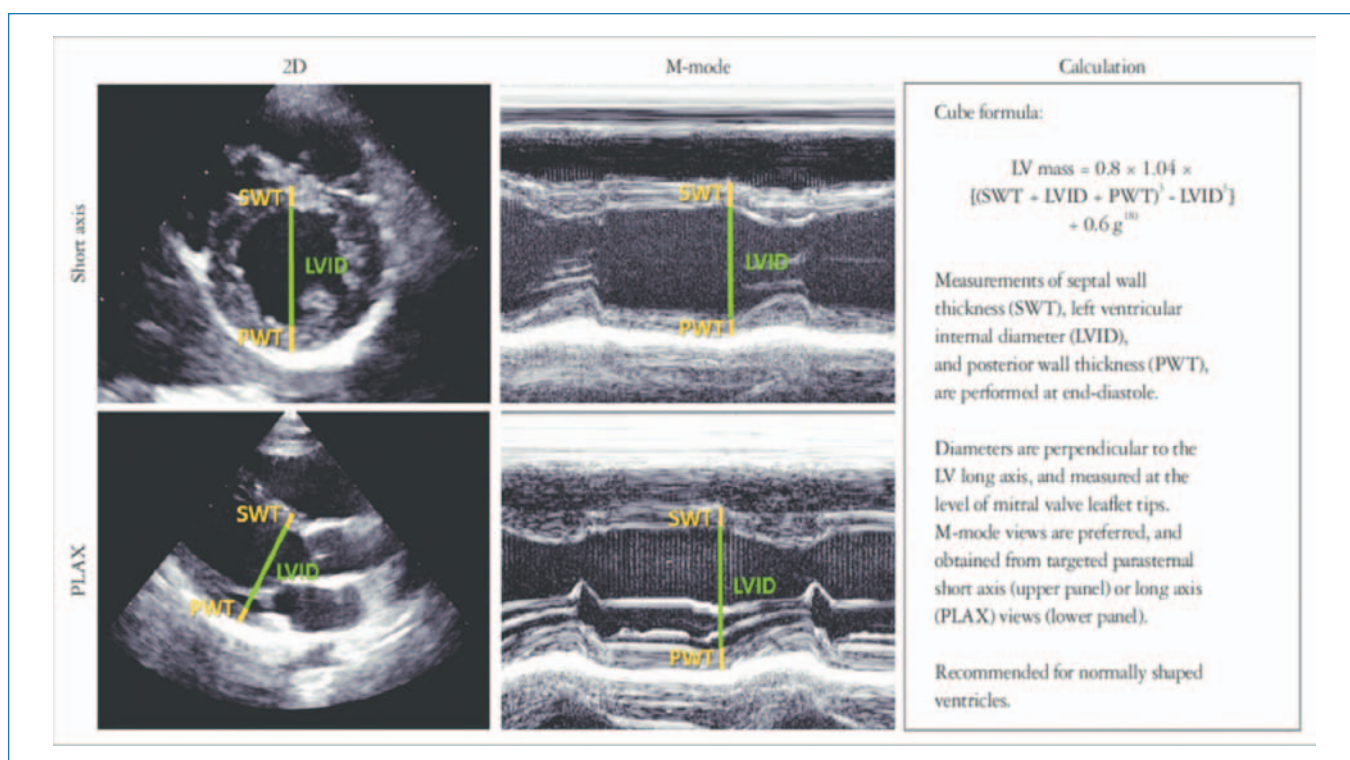
Populációalapú kutatások igazolták, hogy a 2D M-mód echokardiográfiás vizsgálattal igazolt balkamra-hypertrophia (LVH) prognosztikai értékkel bír a cardiovascularis betegségek rizikójának megítélésében.

A Framingham Heart Studyban az életkor és a szokásos rizikófaktorok (hypertonia, dohányzás, összkoleszterin/LDL hányados) kiegyensúlyozása után minden 50 g/m izomtömeg/magasság növekedés férfiakban 1,67-ra (95%-

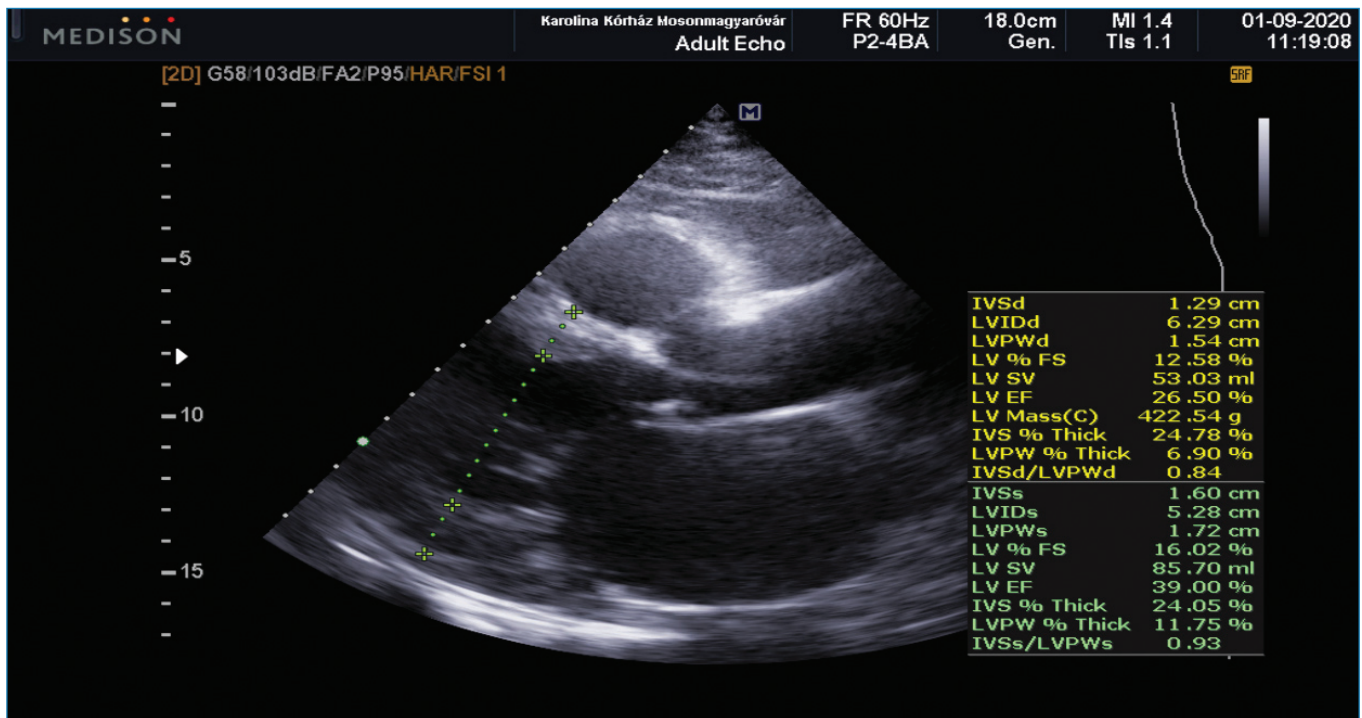
os CI: 1,24–2,23), nőkben 1,60-ra (95%-os CI: 1,10–2,32) emelte a coronariabetetségre vonatkozó relatív rizikót (2).

A Cardiovascular Heart Study időskohorszában a bal kamrai izomtömeg alapján 4 negyedre osztott csoportok vonatkozásában a legnagyobb LVM-ű csoport rizikófaktorokra nézve kiegyensúlyozott hazard ratiója 3,36 volt a legalacsonyabb bal kamrai izomtömegűekéhez képest. Ezek alapján az idősödő populációban a 2D M-mód echokardiográfiás vizsgálat a szubklinikus betegségek fontos markere volt, és független prognosztikai információt szolgáltatott a cardiovascularis betegségek (különösen a coronariabetetség és a szívelégtelenség) kialakulásában (3).

A CARDIA studyban igazolták, hogy fiatal felnőttkorban az alacsony cardiovascularis rizikó alacsonyabb bal kamrai izomtömeggel, relatív falvastagsággal és bal pitvari mérettel társul. A vizsgálat céljaként bizonyították, hogy az egészséges életmód az egyik lehetséges védőfaktora a cardiovascularis betegségek kialakulásának és mortalitásának (4).



1. ábra. LVM meghatározása lineáris módszerrel



2. ábra. LVM meghatározása a gyakorlatban lineáris módszerrel

Ezenkívül a hypertonia gyógyszeres kezelése általi bal kamrai izomtömeg csökkenés javuló cardiovascularis betegség-incidenciát eredményez (5).

*Spirito* vizsgálatából szerzett adatok szerint a hypertrophiás cardiomyopathiás betegek bal kamrai falvastagsága a hirtelen szívhalál önálló prediktorának számít. Amíg 19 mm és az alatti falvastagságnál a hirtelen szívhalál kumulatív előfordulása 0% volt, addig 30 mm és e feletti vastagságnál ez az érték 40%-nak adódott (6).

## A balkamra-hypertrophiát befolyásoló tényezők

A bal kamrai izomtömeg nagymértékben függ a testmérettől. Ezenkívül a nem, az etnikum és a fizikai aktivitás is befolyásolja. (Férfiaknál, feketéknél és atlétáknál nagyobb az LVM.) A testmérettől, nemtől és fizikai terheléstől függő bal kamrai izomtömeg emelkedése arányosan bal kamrai volumennövekedéssel is társul, amely kezdetben fenntartja a normális falfeszülést. Következésképpen a bal kamrai relatív falvastagság (RWT), amelyet a végdiasztolában mért hátsó falvastagság kétszerese és a bal kamrai belső átmérő hányadosaként határozunk meg, kezdetben változatlan marad (7).

## A testméretek összefüggése a bal kamrai izomtömeggel

Az antropometriás adatok közül legáltalánosabban a testfelszínt (body surface area – BSA) használjuk a bal kamrai

izomtömeg indexálására (8), bár a testmagassággal való arányosítás jobban jelezte az obesitással összefüggő LVM-növekedést, és szorosabb korrelációt mutatott a cardiovascularis betegségek előfordulásával (9).

## A bal kamrai izomtömeg echokardiográfiás mérése

### Lineáris módszer

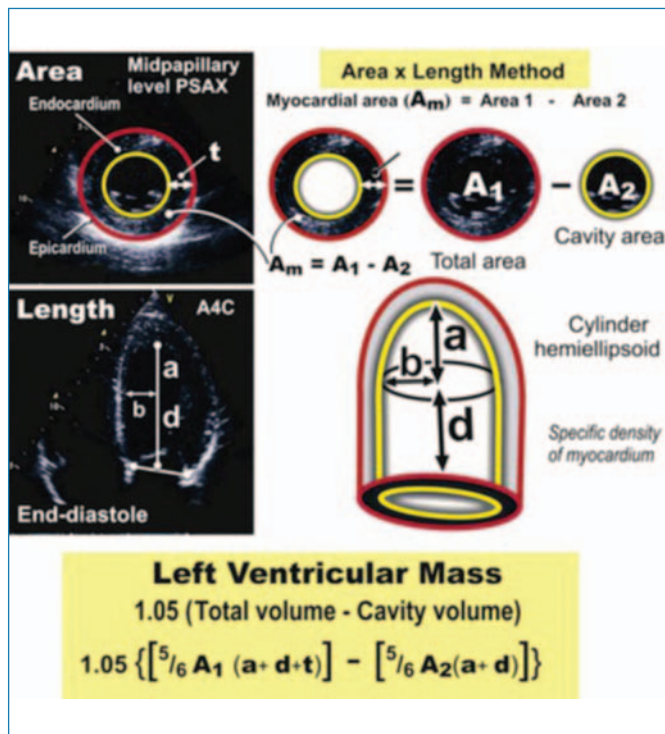
A bal kamrai izomtömeg meghatározása legáltalánosabban a 2D M-mód vagy direkt 2D alapján történik, az interventricularis septum, a hátsófal-vastagság és a diasztolában mért bal kamrai belső üreg átmérőjéből (Devereux és Reichek „cube” formula). A European Association of Cardiovascular Imaging a lineáris módszer használatát ajánlja az LVH szűrésére, a módszer egyszerűsége, könnyű leképezhetősége és alacsony mérési variabilitása miatt (1. és 2. ábra) (10).

### 2D echomódszer

A 2D echokardiográfiás módszerek leggyakrabban használt módja LVM mérésére az area-length (AL) és a truncated ellipsoid módszer. Limitációi közé tartozik, hogy jó echoablak kell hozzá, és nem használható balkamra-torzulásnál (3. ábra) (10).

### Real-time 3D képalkotás

Az utolsó módszer az LVM mérésére a real-time 3D képalkotás. A többi módszerhez képest sokkal jobb egyezést



3. ábra. LVM meghatározása 2D echomódszerrel (area-length method)

mutat a szív-MR-vizsgálat által mért LVM-értékekhez. Pontos és reprodukálható, de nagyon függ a leképező ultrahang típusától és a képek minőségétől (4. ábra) (10, 11).

### A bal kamrai izomtömeg méréséhez használt képletek és normálparaméterek

Bal kamrai izomtömeg (LVM) és bal kamrai izomtömeg index (LVMI):

$$LVM = 0,8 \times (1,04[LVEDD + IVSd + PWd] - LVEDD) + 0,6$$

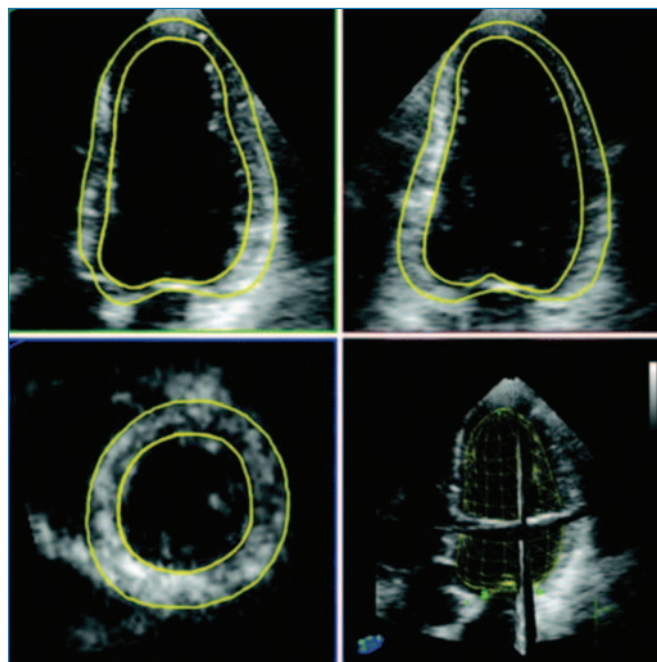
$$LVMI = LVM/BSA$$

Relatív falvastagság (RWT):  
 $RWT = (2 \times PWd)/LVED$

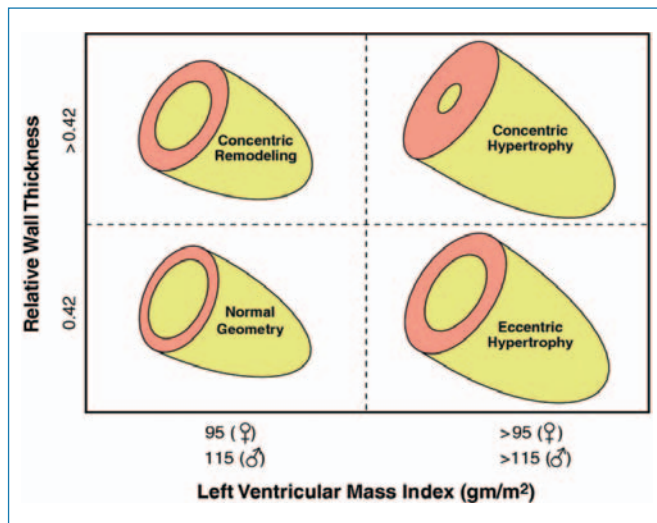
Az LVM megítélésére használt paraméterek normálértékeit az 1. táblázat tartalmazza.

### Bal kamrai remodelling mintáinak csoportosítása

A relatív falvastagság (RWT) és a balkamra-hypertrophia (LVH: LVM-index >115 g/m<sup>2</sup> férfiaknál és >95 g/m<sup>2</sup> nőknél) megléte vagy hiánya alapján négy csoportra oszthatjuk a bal kamrai remodelling típusait (5. ábra).



4. ábra. LVM-meghatározás 3D echokardiográfiával



5. ábra. A bal kamrai remodelling osztályozása

### A bal kamrai hypertrophia megítélésének jelentősége

A balkamra-hypertrophia nemek közötti különbségeként megállapítható, hogy nőkben a nyomásterhelésre parietalis hypertrophia jön létre.

Az elhízás és a balkamra-hypertrophia kapcsolata kevésbé egyértelmű, inkább az elhízásban észlelhető hypertonia és metabolikus változások következménye.

Az etnikumok közül az afroamerikai származás önálló rizikófaktort jelent a balkamra-hypertrophia kialakulására.

A hypertonia és a balkamra-hypertrophia kapcsolata

olyan evidens, hogy számos guideline a hypertonia okozta célszervkárosodásnak minősíti a meglétét, és jelenléte független rizikófaktornak tekinthető.

A diabetes által okozott extracelluláris mátrix növekedése, vascularis hypertrophia és vasoconstrictio hypertrophiás válaszhoz vezet. A hyperinsulinaemia és inzulinrezisztencia szoros összefüggést mutat a koncentrikus remodelinggel. A microalbuminuriával társult diabetesben viszont már gyakrabban látunk koncentrikus hypertrophiát, amely progresszív folyamatra utal.

Számos szívizom- és billentyűbetegség társulhat balkamra-megvastagodással, amelyek megítélése az alapbetegség diagnosztikájához tartozik (12).

## A sportszív elkülönítése a hypertrophiás cardiopathiától

Több év sportolás után az atléták szíve hypertrofizál, és nehezen elkülöníthető a hypertrophiás cardiomyopathiától. Az alábbi karakterisztika segít a döntésben:

1. táblázat. LVM megítélésére használt paraméterek normálértékei

	Nők	Férfiak
Lineáris módszer		
LV mass (g)	67–162	88–224
LV mass/BSA (g/m <sup>2</sup> )	43–95	49–115
Relative wall thickness (cm)	0,22–0,42	0,24–0,42
Septal thickness (cm)	0,6–0,9	0,6–1,0
Posterior wall thickness (cm)	0,6–0,9	0,6–1,0
2D method		
LV mass (g)	66–150	96–200
LV mass/BSA (g/m <sup>2</sup> )	44–88	50–102

1. A hypertrophia szimmetrikus, ritkán vastagabb 17 mm-nél.
2. A balkamra-üregméret atlétákban megnő, szemben a hypertrophiás CMP-ben.
3. A diasztolés funkció atlétákban normális.

## IRODALOM

1. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991;114:345-52.
2. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al. Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in a cohort. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1989;110:101-7.
3. Gardin JM, McClelland R, Kitzman D, et al. M-mode echocardiographic predictors of six- to seven-year incidence of coronary heart disease, stroke, congestive heart failure, and mortality in an elderly cohort (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 2001;87:1051-7.
4. Gidding SS, Carnethon MR, Daniels S, et al. Low cardiovascular risk is associated with favorable left ventricular mass, left ventricular relative wall thickness, and left atrial size: the CARDIA study. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:816-22.
5. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation* 1998;97:48-54.
6. Spirito P, Bellone P, Harris KM, Bernabo P, Bruzzi P, Maron BJ. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342(24):1778-85.
7. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, et al. Recommendations on the Use of Echocardiography in Adult Hypertension: A Report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:727-54.
8. Ferrara LA, Vaccaro O, Cardoni O, et al. Indexation criteria of ventricular mass and predictive role of blood pressure and body composition. *Am J Hypertens* 2005;18:1282-7.
9. Chirinos JA, Segers P, De Buyzere ML, et al. Left ventricular mass: allometric scaling, normative values, effect of obesity, and prognostic performance. *Hypertension* 2010;56:91-8.
10. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1-39.e14.
11. Pouleur AC, le Polain de Waroux JB, Pasquet A, Gerber BL, Gérard O, Allain P, Vanoverschelde JJJ. Assessment of left ventricular mass and volumes by three-dimensional echocardiography in patients with or without wall motion abnormalities: comparison against cine magnetic resonance imaging. *Heart* 2008;94(8):1050-7. Published online 2007 Nov 1. DOI: 10.1136/hrt.2007.123711
12. Foppa M, Duncan BB, Rohde L. Echocardiography-based left ventricular mass estimation. How should we define hypertrophy? *Cardiovasc Ultrasound* 2005;3:17. Published online 2005 Jun 17. DOI: 10.1186/1476-7120-3-17

## TÁRSASÁGI HÍREK

### 10. Korányi Sándor Hipertónia-Nefrológia Nap 2020.

Tisztelt Kolléganők és Kollégák!

Tisztelettel meghívjuk Önöket a 10. Korányi Sándor Hipertónia Nefrológia Napra a Semmelweis Egyetem 1. Sz. Belgyógyászati és Onkológiai Klinikájára.

**Időpont:** 2020. 04.18. szombat, 08.00–16.00

**Helyszín:** Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, 1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a.

Részvételi díj: 5000 Ft, előzetes regisztráció szükséges a [www.oftex.hu](http://www.oftex.hu) oldalon, vagy e-mailben Láng Zsuzsannánál a jelentkezési lap visszaküldésével. ([lang.zsuzsanna@med.semmelweis-univ.hu](mailto:lang.zsuzsanna@med.semmelweis-univ.hu))

További részletek, valamint a jelentkezési lap a [www.hypertension.hu](http://www.hypertension.hu) oldalon található.

## Akkreditált továbbképzés

# Tisztelt Olvasó!

A teszt megoldásával 20 akkreditációs pontot lehet szerezni. A válaszok beküldése elektronikus formában (e-mail: [hypnet20@gmail.com](mailto:hypnet20@gmail.com)) történhet, a regisztrációhoz szükséges adatok megadásával (név, munkahely, orvosi pecsétszám).

A megküldött e-mailben, a regisztrációs adatokat követően, a 20HNAT jelzést, a kérdésszámot és a helyes megoldás betűjelét kell feltüntetni. Elfogadási időszak: 2020. február 16.–március 31.

### Nyolczas Noémi:

Közepes (HFmrEF) és megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenség (HFpEF)

- Újabban három szívelégtelenség-formát ismerünk: HFrEF, HFmrEF és HFpEF. Melyikben nem diagnosztikus kritérium a natriureticus peptid emelkedett szintje?
  - HFrEF
  - HFmrEF
  - HFpEF
- Az ESC-regiszter szerint hány százalék a közepes EF-fel rendelkező betegek aránya az összes szívelégtelenségben szenvedőkben?
  - 14,2%
  - 24,2%
  - 34,2%
- Mit gondol, hypertoniabetegségben melyik a leggyakoribb szívelégtelenség-kategória?
  - HFrEF
  - HFmrEF
  - HFpEF

### Masszi Gabriella:

Vérnyomás és menopause

- Az ösztrogénhiány hogyan befolyásolja a vérnyomást?
  - Nem befolyásolja.
  - Csökkenti.
  - Növeli.
- Postmenopausalis státuszú nőknél az áramlás indukálta vasodilatatio csökken. Ezzel párhuzamosan hogyan változik a hypertonia kialakulásának kockázata?
  - Nem változik.
  - Növekszik a kockázat.
  - Csökken a kockázat.
- Egészséges, normotoniás populációban a plazmarenin-aktivitás melyik nemből nagyobb?
  - Egyforma mindkét nemből.
  - Férfiakban.
  - Nőkben.

### Vályi Péter, Kékes Ede:

A praehypertoniáról

- Melyek az emelkedett-normális vérnyomás értékei az ESH 2018. évi irányelve alapján?
  - 120–129 Hgmm (SBP) és/vagy 80–84 Hgmm (DBP).
  - 130–139 Hgmm (SBP) és/vagy 85–89 Hgmm (DBP).
  - 130–139 Hgmm (SBP) és 80–89 Hgmm (DBP).
- Az emelkedett-normális hypertoniát – amennyiben diabetes (szervi szövödmények nélkül) is jelen van – milyen kockázati kategóriába sorolja az ESH 2018. évi terápiás irányelve?
  - Alacsony-közepes kockázati kategóriába.
  - Közepes-nagy kockázati kategóriába.
  - Nagy kockázati kategóriába.
- Perzisztáló praehypertoniában nagyobb a balkamra-hypertrophia kialakulásának kockázata, összehasonlítva azokkal, akiknek a vérnyomása tartósan normális. Mit gondol, mennyire emelkedik a balkamra-hypertrophia megjelenésének kockázata ilyen esetekben?
  - Kétszeresére.
  - Háromszorosára.
  - Négyszeresére.