

# HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA

A Magyar  
Hypertonia  
Társaság



és a

Magyar  
Nephrologiai  
Társaság  
lapja



Számunk tartalmából:

Stresszkezelés  
hypertóniában

Covid-19 és diabetes

A RAS és a kinin-kallikrein  
rendszer kapcsolatának  
megváltozása  
SARS-CoV-2 fertőzésnél

A maszkviselés mentális  
következményei

Hyperkalaemia

Kiadja:

**30**  
éve  
LITERATURA MEDICA  
1880 1990  
az orvostudomány  
szolgálatában



# HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA

## SZERKESZTŐSÉG

### FŐSZERKESZTŐ:

ALFÖLDI SÁNDOR

### FELELŐS SZERKESZTŐ:

KÉKES EDE

### VEZETŐ SZERKESZTŐK:

VÁLYI PÉTER (MHT)  
DEÁK GYÖRGY (MANET)  
NEMCSIK JÁNOS (MHT)  
DOLGOS SZILVESZTER (MANET)

### A SZERKESZTŐBIZOTTSÁG ELNÖKEI:

JÁRAI ZOLTÁN (MHT)  
REUSZ GYÖRGY (MANET)

### A SZERKESZTŐBIZOTTSÁG TAGJAI:

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

### A NEMZETKÖZI SZERKESZTŐBIZOTTSÁG TAGJAI:

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

### ALAPÍTÓ FŐSZERKESZTŐK:

FARSANG CSABA  
NAGY JUDIT

### EMERITUS FŐSZERKESZTŐ:

RADÓ JÁNOS

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

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

Megjelenik kéthavonta.

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

© LITERATURA MEDICA

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

Minden jog fenntartva.

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

A kiadó címe:  
1021 Budapest, Húvösvölgyi 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: Balázs Ádám  
Kézirat-előkészítés: dr. Ácsné Tamás Éva  
Korrektor: Kulcsár Gabriella

Címlapkép: Gál Csongor

Hirdetésfelvétel: Kapócs Panka  
(kapocs.panka@lam.hu)

A kiadó a folyóiratban megjelent hirdetések  
tartalmáért nem vállal felelősséget.

Terjeszti a Magyar Posta Zrt.  
Postacím: 1900 Budapest

**magyar** Nyomdai munkák:  
nyomdai termék  
NYOMDA- ÉS PAPIRIPARI SZÖVETSÉG Pauker Nyomdaipari Kft.



A kiadvány a Magyar  
Tudományos Akadémia  
támogatásával készült.

## Tartalomjegyzék/Contents

### ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK/REVIEW ARTICLES

#### Hypertonia és Covid-19 – II. rész

A renin-angiotenzin és kinin-kallikrein rendszer megváltozó kapcsolatának, a kétfajta támadszintű RAS-gátló kezelésnek lehetséges eltérő következményei idős hypertoniás betegek SARS-CoV-2 fertőzést követő tüdő- és szisztémás gyulladás válaszában

205

#### Hypertension and Covid-19 – Part II.

Consequences of changing relationship between renin-angiotensin and kinin-kallikrein systems and a possible different actions of two types of RAS inhibitory treatment on pulmonary and systemic inflammatory response to SARS-CoV-2 infection in old hypertensive patients

Székács Béla, Kékes Ede, Nagy Judit, Kovács Tibor

#### A stresszkezelés szerepe a hypertonia gondozásában és a cardiovascularis betegségek kezelésében

215

The role of stress management in the care of hypertension and the treatment of cardiovascular disease

Somogyi Éva, Kiss Zoltán, Stauder Adrienne

#### A Covid-19 és a diabetes mellitus

221

Covid-19 and the diabetes mellitus

Simonyi Gábor

### GYÓGYSZERKUTATÁS

#### Az ACE-2–Ang(1–7)–Mas-tengely mint a vérnyomáscsökkentés új lehetősége

226

The ACE2-Ang(1-7)-Mas axis as a new option for lowering blood pressure

Kékes Ede

### A KLINIKAI MUNKA AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

#### A maszkviselés hatása az orvos-beteg kapcsolatra. Nehezítő tényezők és kompenzálásuk

229

Wearing a face mask: effect on a doctor – patient relationship. Complicating factors and their compensations

Vonyik Gabriella, Farkas Martin, Turner Andrea, Finta Ervin, Borszéki Judit

#### Hyperkalaemia V. rész

234

Deák György, Pató Éva, Kékes Ede

### JELENTŐS ELŐADÁSOK

#### Beszámoló az ERA/EDTA 57. (virtuális) kongresszusának néhány meghatározó előadásáról

241

Kovács Tibor

### ÚJ IRÁNYELVEK

#### Az EULAR-ajánlások 2019-es aktualizálása

a szisztémás lupus erythematosus kezeléséről, kiemelve a lupus nephritis terápiáját

244

Szlovák Edina, Dolgos Eszter

#### Búcsúzunk egy gyermeknefrológustól

239

#### Referátumok

220, 225, 233

#### Akkreditált továbbképzés

248

## Tisztelt Olvasóink!

A Covid-19-járvány második hullámában járunk – sok veszteséggel –, ezért nagyon aktuális *Székács Béla* és munkatársai mélyreható elemzése, amelyben az idős hypertoniás betegek SARS-CoV-2 fertőzést követő tüdő- és szisztémás gyulladás válaszával foglalkoznak. A legújabb ismeretek alapján a fertőzés alatt megváltozik a renin-angiotenzin és kinin-kallikrein rendszer kapcsolata, ugyanis egyrészt az ACE2 a SARS-CoV-2 celluláris belépési receptorát jelenti a légutakban, másrészt a bradikinin súlyos hiperinflammációs választ indít el, amely nagy veszélyt jelent az idős hypertoniás betegek, akinél az immunvédekezés amúgy is gyenge. Kiemelik, hogy az ACE-2/Ang-(1–7)/MasR tengelyt kulcskérdésnek kell tartani a fertőzés kezelése során, sőt ezen tengely aktiválása a hypertonia kezelésének új útját is jelentheti.

*Simonyi Gábor* összefoglalójában a Covid-19-pandémia egy másik kulcskérdésével foglalkozik, nevezetesen, hogy a diabetes jelenléte szignifikánsan növeli a fertőzés kedvezőtlen kimenetelének kockázatát. Hangsúlyozza az anyagcserehelyzet optimalizálását a ketoacidosis elkerülése végett, és ebben a telemedicinális megoldások különösen hasznosak cukorbeteg esetében.

*Vonyik Gabriella* és munkatársai ugyancsak egy nagyon fontos kérdést feszegetnek, amikor a maszkviselés mentális hatásaival foglalkoznak és bemutatják az egyénre, a betegre, a beteg-orvos kapcsolatra kifejtett következményeit, hiszen az arcmimika, az érzelem kifejezésének elmaradása mindenképpen kedvezőtlen hatást vált ki. Kiemelendőnek tartjuk azon véleményüket: „Ha minél többen használnak maszkot egy adott csoportban és minél nagyobb ennek az elfogadottsága, annál kevésbé furcsa érzés és stigmatizáló maszkot viselni. Ez az összefüggés különösen akkor erős, amikor az emberek látják, hogy mások kevésbé tolakodó, inkább egyszerű sebészi vagy saját készítésű maszkot viselnek.”

*Kékes* egy régóta ismert, de most a Covid-19-pandémia miatt újra előtérbe került kutatási irányzatról számol be, ugyanis az ACE-2-Ang-(1–7)-Mas tengely szervezetünkben az ACE/AngII-AT1R tengelyt ellensúlyozza annak érdekében, hogy a normális homeosztázis fennmaradjon. A Covid-19-pandémia során ez a védekezőrendszer újra előtérbe került és tisztázódnak a cardiovascularis-metabolikus rendszerre gyakorolt kedvező hatásai, amelyek között az antihypertenzív hatás is jelentős. Már találtak olyan peptideket, amelyek aktiválják ezt a protektív tengelyt és hatásos vérnyomáscsökkentést is képesek létrehozni.

*Somogyi Éva, Kiss Zoltán és Stauder Adrienne* a stresszkezelés szerepét elemzik a hypertonia gondozásában és a cardiovascularis betegségek kezelésében. Hangsúlyozzák, hogy a betegségek bio-pszichoszociális megközelítése új távlatokat jelent az orvoslásban, és tudományos igényességgel illeszkedik az „evidence based” gyakorlatba. A pszichoszociális stressz befolyásolása igazoltan csökkenti a mortalitást és javítja az életminőséget. A biopszichoszociális szemléletet nemcsak a betegek kezelésében, hanem az egészségügyi dolgozók mentális stressztűrő képességének javításában is használhatjuk.

*Szlovák Edina és Dolgos Szilveszter* a 2019-es EULAR-ajánlásból a szisztémás lupus erythematosus kezeléséről – kiemelve a lupus nephritis kezelését – számolnak be.

A hyperkalaemia-sorozatunkban *Deák György, Pató Éva és Kékes Ede* a hyperkalaemia diétás kezelésének alapvető elemeit taglalják, amely egy összetett feladat – különösen szív- vagy veseelégtelenségben, cukorbetegségben –, amelynek sikeres végrehajtásához szükség van a nevelésre, oktatásra, diétás napló vezetésére, dietetikusra és nagy önakaratra. Súlyos vesekárosodásban korlátozni szükséges a fehérjebevitelt, fokozni a rosttartalmat alkalizáló ételeket, ugyanakkor biztosítani kell az elegendő napi kalóriamennyiséget is szénhidrátbevitellel. Cukorbetegknél még bonyolultabb a helyzet. A szerzők részletesen ismertetik a szükséges gyógyszeres kezelési módosításokat, valamint a hyperkalaemia sürgősségi ellátását is.

Jelentős előadások rovatunkban *Kovács Tibor* beszámol az Európai Vesetársaság (ERA/EDTA) 2020. évi online kongresszusának legjelentősebb előadásairól, kiemelve azokat, amelyek az utóbbi évek jelentős kutatási eredményeiről szóltak.

*Szabó László* a 64 éves korában váratlanul elhunyt gyermeknefrológustól, *Baji Sándortól* búcsúzik.

Most sem nélkülözzük Vályi Péter kitűnő referátumait.

## ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

## Hypertonia és Covid-19 – II. rész

A renin-angiotenzin és kinin-kallikrein rendszer megváltozó kapcsolatának, a kétfajta támadáspontú RAS-gátló kezelésnek lehetséges eltérő következményei idős hipertoniás betegek SARS-CoV-2 fertőzést követő tüdő- és szisztémás gyulladás válaszában

SZÉKÁCS Béla<sup>1</sup>, KÉKES Ede<sup>2</sup>, NAGY Judit<sup>3</sup>, KOVÁCS Tibor<sup>3</sup>

**ÖSSZEFOGLALÁS** – A szerzők áttekintik azokat a komponenseket és mechanizmusokat a keringésszabályozásban alapvető jelentőségű két nagy regulációs rendszerben, amelyek belső egyensúlya és kapcsolatai a SARS-CoV-2 fertőzés során kórosan változnak, és ezáltal fokozzák a súlyos klinikai állapotba torkollással fenyegető tüdő- és szisztémás gyulladás állapotot. Megvizsgálják azt a kérdést, hogy a fertőző ágens szervezeti celluláris behatolásának potenciális elősegítésén túl, az áldozatok között kiugróan magas arányszámú idős hipertoniás betegek RAS-gátló gyógyszerelése hogyan befolyásolja ezeket a változásokat, feltételezhető-e különbség az ACEi és ARB támadáspontú kezelési rendszer anti-, proinflammatorikus befolyása között a Covid-19-járványban. Az áttekintés a koronavírus-fertőzésre adott közvetlen immunológiai választ jelentősen meghaladó gyulladás patomechanikai hátterére fókuszál: az idős hipertoniás betegeknek alapállapotban is fennálló immunmódosulásainak jelentőségére és a kulcskomponensekre, mint angiotenzin-II, ACE-2, angiotenzin-1–7, bradikinin, ARB, ACEi. A következtetésben a SARS-CoV-2 fertőzött (idős) hipertoniás betegek RAS-gátló kezelésében a támadáspont optimalizálásának mérlegelése ajánlott.

**Kulcsszavak:** RAS, kinin-kallikrein rendszer, SARS-CoV-2, hipertonia, RAS-gátlók, ACE, ACE-2, bradikinin

#### Hypertension and Covid-19 – Part II.

Consequences of changing relationship between renin-angiotensin and kinin-kallikrein systems and a possible different actions of two types of RAS inhibitory treatment on pulmonary and systemic inflammatory response to SARS-CoV-2 infection in old hypertensive patients  
Székács B, Kékes E, Nagy J, Kovács T.

**Summary** – The authors review those components and mechanisms in the two major regulatory systems of circulation and inflammation-coagulation whose internal balance and interactions are pathologically altered during SARS-CoV-2 infection, thereby enhancing lung and systemic inflammation threatening to enter into severe clinical condition. They examine the question of how – in addition to potentially promoting the coronavirus cellular entry and penetration – the RAS inhibitor therapy affects these changes and whether can be supposed difference between the anti-/pro-inflammatory influence of ACEi and ARB treatment of old hypertensive patients representing a remarkably high proportion of victims in COVID-19 epidemic. The paper is focussing to the pathomechanical background of inflammation beyond the direct immunological response to the infection: to the significance of immunological alterations characterizing old hypertensive patients also in basic condition, and to the key components as angiotensin II, ACE2, angiotensin1-7, bradykinin, ARB and ACEi. In conclusion a consideration on optimal point of action is offered in RASi treated and SARS-CoV-2 infected (old) hypertensive patients.

**Keywords:** RAS, kinin-kallikrein system, SARS-CoV-2, hypertension, RAS inhibitors, ACE, ACE2, bradykinin

<sup>1</sup> Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Geriátriai és Gerontopszichiátriai Rehabilitációs Osztály; Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Geriátriai Tanszéki Csoport, Budapest

<sup>2</sup> Pécsi Tudományegyetem, Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Kardiológiai Tanszék, Pécs

<sup>3</sup> Pécsi Tudományegyetem, Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, II. Sz. Belgyógyászati Klinika és Nefrológiai, Diabetológiai Centrum, Pécs

#### Levelező szerző:

Dr. Székács Béla  
E-mail: [bela@szekacs.eu](mailto:bela@szekacs.eu)

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.24.023>

Hypertonia és Nephrologia  
2020;24(5):205-13.

## Bevezető gondolatok

A 2019 decemberében kitört súlyos akut respiratorikus szindrómát eredményező coronavirus-2 (SARS-CoV-2) járvány kínai vuhani kitörése óta a The Johns Hopkins University Center for Systems Science and Engineering 2020. július 27-én közzétett adatai szerint globálisan addig több mint 16 millió ember kapta el a fertőzést és a fertőzötteknek valamivel több mint 4%-a halálozott el (1). A Covid-19 viszonylag nagy arányban súlyossá váló folyamata számos országban túlterhelte az intenzív osztályokat, de a korai gyors elhalálozás mértékében országonként, régióként jelentős eltérések mutatkoztak (diagnosztikus, módszertani problémákkal is magyarázhatóan), amelyek 16-62% között ingadoztak (2-4). Egy pár nappal ezelőtt publikált nagyobb esetszámú, 65 ellátási helyet vizsgáló amerikai felmérés (2) szerint az intenzív osztályokra felvett 2215, átlagosan 60,5 éves életkorú, súlyos beteg között már a felvétel előtt egy héttel a vezető tünetek a száraz köhögés (77,1%), légszomj (74,9%), a láz (70,7%) volt. Az idült alapbetegségek között a hypertonia 59,7%, a krónikus tüdőbetegség 24,0% arányban szerepelt. Az ellátott betegeknél a tüdő súlyos gyulladással károsodását az is jelezte, hogy kétharmaduk a felvétel napjától lélegeztetőgépi ellátást igényelt. Hasonló arányok jellemezték egy ugyancsak frissen publikált olasz felmérés (4) eredményeit, igen nagy halálozási rátával (48,7%) az intenzív osztályra felvett 1715 súlyos beteg esetében. Itáliában azonban a fertőzöttek életkorának középpértéke 79 év volt, ez magyarázta egyébként, hogy itt a hypertonia aránya is magas, 73% volt (5). Az előbb említett amerikai vizsgálatban is – a nagyszámú régebbi tanulmányhoz hasonlóan – a súlyos gyulladás laborjelei, a különböző fokú tüdőgyulladásnak megfelelő képző leletek domináltak, de az európai tapasztalatokhoz képest sokkal kisebb volt az emboliás történések száma. Egy pár nappal ezelőtti heti helyzetjelentés (Amerikai Egyesült Államok) azt is kiemeli, hogy a jelzett három vezető tünet – a láz, köhögés és légszomj – együttes előfordulásának gyakorisága egyenes arányban nőtt az életkorral (6).

Az idézett és nagyszámú hasonló tanulmány üzenetéből az alábbi összefoglaló következtetések szűrhetők le:

1. A fertőzés kiugró mértékben érinti az idős betegeket, akik között gyakoribb a hypertonia előfordulása, ami azzal is összefügg, hogy időskorban az érrendszer öregedésével párhuzamosan nagy fokban emelkedik a magas vérnyomás gyakorisága.

A társbetegségek jelenléte esetén a mortalitás nagyfokú emelkedése figyelhető meg, amelyek közül az idült cardiovascularis megbetegedések (amelyek a hypertonia szövődmenyeként is kialakulnak), krónikus tüdőbetegségek és diabetes a legfontosabbak.

2. A súlyos esetekben a szisztémás és ezen belül kiemelten az alsó légutak inflamációja vagy akár hiperinflamációja, többnyire légzőszervi elégtelenséghez vezető pneumonia dominálja a klinikai állapotot. A SARS-CoV-2 fertőzésekben a légzőszerv gyulladással állapotában – az enyhébb esetekre is – többnyire egyértelműen jellemző a láz és a száraz köhögés. Ezek bizonyos mértékig egy sajátos támadáspont érvényesülését is felvetik, aminek tisztázása a jelen áttekintés egyik feladata.

A jelen dolgozat célja, hogy megvizsgálja azokat a tényezőket és összefüggéseket, amelyek az idős hypertoniás, szív- és érrendszeri, valamint idült légzőszervi betegekben a SARS-CoV-2 fertőzést követően igen nagymértékben fokozhatják a vírusfertőzés következtében közvetlenül kialakult, a fokozott immunválasszal keveredett úgynevezett „citokinvihart” (lásd később), a már nem is protektív hatékonyságú gyulladást.

Ezzel összefüggő kérdések:

- Lehet-e szerepe ebben magának az időskori hypertoniának vagy az idült időskori légzőszervi megbetegedések kóros immunregulációs háttér szabályozásának?
- Van-e súlyosbító/fékező befolyása a súlyos gyulladásra a cardiovascularis szabályozásban meghatározó szerepű renin-angiotenzin rendszernek (RAS), azon túlmenően, hogy az ACE-2 a SARS-CoV-2 celluláris belépési receptorát jelenti a légutakban (is)?
- Mi a szerepe a pulmonális-szisztémás gyulladás választásban, a klinikai kimenetelben a RAS-gátló kezelésnek?
- Mi a szerepe ebben a RAS és a kinin-kallikrein rendszer (KKS) kapcsolat megváltozásának a koronavírus-fertőzés következtében?
- Eltérő módon befolyásolja-e a fenti interakciókat a RAS-gátlás kétfajta támadáspontja?

### *Az időskori hypertonia és gyakori társbetegségként az idült légzőszervi megbetegedések kóros immunszabályozási hátterének lehetséges gyulladásfokozó befolyása Covid-19-ben*

*Drummond* és munkatársainak összefoglalójából (is) ismert a gyulladással kapcsolatos faktorok jelentősége a hypertonia kórfolyamatában (7). Ebben a közleményben több olyan komponens megnövekedett aktivitásáról szóló különböző klinikai és kísérletes elemzést idéztek, amelyek igen magas aktivitást mutattak a SARS-CoV-2 fertőzött, tüdőgyulladásba torkolló állapotú betegekben is (7, 8). Ilyen aktivitásfokozódást mutató a tumornekrozis-faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), a granulocytakolónia-stimuláló faktor, az interleukin-6 (IL-6), valamint az IL-7 és IL-2, kemokinek, mint a C-X-C motív kemokine 10 (CXCL-10), kemokine (C-C motív) ligand 2 (CCL-2) (7-9). Különösen izgalmas a kérdés megválaszolásában a CD8+ T-sejtek szerepe, amelyek hypertoniában immunszenescens profilnak (korral járó immunrendszer-csökkenés) megfelelő módosulásokat mutatnak és a Covid-19 gyulladással állapotában kulcsszerepet játszó gyulladásfokozó citokineket (IL-6, -7, -17 és TNF- $\alpha$ ) fokozott mértékben termelnek, de magában az immunvédelemben már gyengült hatékonyságot mutatnak (10, 11). Mindezen fokozott öregedést elősegítő immunmechanizmusok magyarázhatják azt is, hogy miért társul a hypertonia – különösen időskorban – súlyosabb állapotromláshoz és gyulladáshoz SARS-CoV-2 fertőzött betegekben (11).

Az idős hypertoniásokban a SARS-CoV-2 fertőzést követően kialakuló súlyos tüdőgyulladás hátterének vizsgálatok fontos figyelemmel lenni arra a tényre is, hogy az időskorban nemcsak a hypertoniás betegekben meglévő jelentős immun- és gyulladárendszeri aktiválódással, nem típusos monocytaktíválódással (10, 12-14) kell számolni már állapotban is, hanem az időskorban ugyancsak igen gyakori, szennyezettebb régiókban akár 30-40% közötti prevalenciát

elérő COPD (15) gyakori társulása is ab ovo veszélyeztető tényező a Covid-19-ben bekövetkező súlyos tüdőkomplikációk (pneumonia, ARDS) kifejlődésére. A két kórforma (hypertonia és COPD) a gyulladásalapú állapotában és gyulladástimuláló patomechanizmusában összefügg, ez is magyarázza a COPD hypertoniát és cardiovascularis betegségeket elősegítő hatását: szisztémás gyulladással (16–18) indukálta vascularis stiffness, további következményként csökkenő baroreflex-érzékenység, pulmonalis stretchreceptorok gátlása, szimpatikusaktivitás-fokozódás stb.

### **A cardiovascularis szabályozásban meghatározó renin-angiotenzin rendszer (RAS) szerepe a súlyos gyulladással járó válaszban, azon túlmenően, hogy az ACE-2 a SARS-CoV-2 celluláris belépési receptorát jelenti a légutakban (is)**

Az ACE és más, sokkal kisebb specificitású szöveti peptidáz aktivitása révén az angiotenzin-I-ből létrejövő angiotenzin-II az AT1-receptoron keresztül főleg a NAD(P)H-oxidáz-aktivitás fokozásával proinflammatorikus, oxidatív stresszt és fibrosist fokozó hatással (4, 5, 19, 20) rendelkezik. Aktiválja a makrofágokat (21) és más immunsejteket következményes IL-6 (22), valamint TNF- $\alpha$  és más gyulladást fokozó citokin- (23) képződéssel. Ezt fékezi a még nem teljességében ismert szabályozás ACE-2 általi angiotenzin-II  $\rightarrow$  angiotenzin-1–7 átalakulás (24). Az angiotenzin-1–7-hatás érvényesülése a Mas-receptorok által, valamint az angiotenzin-II peptidnek az AT2-receptoron keresztüli hatása már antioxidatív, antiinflammatorikus, fibrosisgátló befolyást reprezentál (25). Mortalitáskülönbségek tisztázására indult vizsgálatok megállapították, hogy az ACE-2 génje az X-kromoszómán lokalizált, amely magyarázhatja a nemi különbségeket a Covid-19 fatális kimeneteleiben, azt, hogy a férfihalálozás gyakorisága másfélszer nagyobb (26). Ezzel kapcsolatban azonban megemlítené, hogy az immunválasz és gyulladás tekintetében a klinikai végkifejletet maguk a nemi hormonok is befolyásolják (27), ami még ösztrogénkezelési ötleteket is felvetett a súlyosabb klinikai állapotokban. Az ACE-2 enzimet számos szervben, szövetben kimutatták. Egyaránt megtalálható a szív- és érrendszerben (endothel, myocyták, fibroblastok), vesében, húgyhólyagban, agyban, herékben, a bélcsatornában, a légutakban, különösen gazdagon a bronchialis és alveolaris hámszövetekben, a 2-es típusú pneumocytákban, lokális makrofágokban (28, 29). A tüdőben az alveolaris sejtek szélesen kiterülő felszíne magyarázza a nagyfokú sérülékenységet a koronavírus-támadással szemben.

Az ACE-2 az angiotenzin-I-re is befolyást gyakorol: aminosav-hasítással ANG-1–9 peptidet hoz létre, amit az ACE és a neprilisin ANG-1–7 peptiddé alakít (30). Az ANG-II-re kifejtett katalitikus hatékonyság azonban közel 400-szor nagyobb, mint az ANG-I-re gyakorolt hatása (30). Fordítva is szoros az egymásra hatás: az ANG-II az AT1-receptoron keresztül fokozza a dizintegrin és metalloproteináz-17 (ADAM-17) expresszióját és aktivitását, amelynek következtében elhasításra kerül a membránhoz kötött ACE-2, és a membránon maradt rész elveszíti katalitikus aktivitását (31, 32).

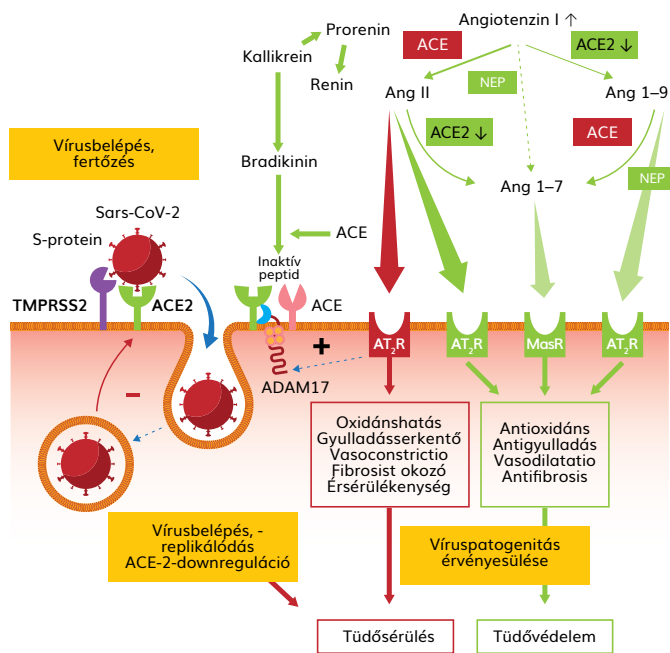
Jelenleg még vitatott az a kísérletes eredmény és következtetés, hogy hypertonia különböző kórformáiban alacsonyabb lenne az ACE-2 aktivitása, és ez magyarázná is a hypertoniás

egyénekben a Covid-19 rosszabb klinikai kimenetelét (33). Az viszont egyértelmű, hogy a SARS-CoV-2 néhány más koronavírushoz képest azért is okoz ilyen súlyos tüdő- és szisztémás gyulladást, sokszervi károsodást és gyakori, akár halálhoz is vezető kórfolyamatot, mert az ACE-2, amely a tüdő fontos védelmi tengelyének tekinthető (34) és ezt a védelmi mechanizmust az ACE-2-expresszió és aktivitáscsökkenés alapvetően deregulálja.

Mindezek alapján érthető az, hogy a renin-angiotenzin rendszeren belül kulcsszerepet játszó ACE-2 kettős arcú. Egyrészt egyértelműen elősegíti a SARS-CoV-2 belépését a fertőző támadás előterében álló alsó légúti hámszövetekbe, de ugyanakkor fékezi az ANG-II gyulladást és thrombosiszt elősegítő hatásait, amit a továbbiakban tárgyalandó igen fontos, egy másik rendszerrel fennálló gyulladásfékezést eredményező kapcsolatrendszere is kiegészít. Elősegíti a fertőzést, mert az ACE-2 eleve a koronavírus receptora, a sejtbe való belépés első fázisa a vírus spike protein hasadása és az S1 protein beékelődése révén történik (35–37). Ugyanakkor kísérletesen nemcsak az bizonyosodott be, hogy az ACE-2 „knockout” egekben (38) jóval kisebb a fertőzés tüdőkárosító hatása és antitestkezeléssel blokkolni lehetett a SARS-CoV-2 szervezeti invázióját (39), de az is alátámasztást nyert, hogy nagymértékben fokozott ACE-2-expressziót biztosító egérmodellben a vírus belépése a szövetekbe fokozottabb volt (40). Az ACE-2 – vírusfertőzés nélkül – alapvető fontosságú a tüdő és más szervek szöveteinek-sejtjeinek antiflogisztikus, thrombosisgátló védelmében, ami az ANG-II-koncentráció csökkentése, a képződött ANG-1–7-nek a Mas-receptoron át érvényesülő hatása révén (24, 25), valamint az alábbiakban tárgyalandó kinin-kallikrein rendszerre, a szöveti bradikinin szintre és aktív származékaira gyakorolt redukáló befolyásán keresztül (41) érvényesül. Ezt a védőhatást csökkenti le a SARS-CoV-2-nek a sejtmembránon az ACE-2-expressziót és aktivitást alapvetően gátló hatása (25, 41, 42) (1. ábra).

### **A RAS-gátló kezelés szerepe a pulmonális és szisztémás gyulladással járó válaszban, a klinikai kimenetelben**

Az ACE-gátló kezelés csökkenti az ANG-II képződését és így annak az AT1-receptor-NADH rendszeren keresztül érvényesülő oxidatív, gyulladásserkentő, koagulációt (valamint vasoconstrictiót) elősegítő hatását (43, 44). Az AT1-receptor-blokkoló kezelés közvetlenül ugyanezt biztosítja, másodlagosan pedig aktiválja a gyulladásgátló (és értágító) befolyást érvényesítő AT2-receptor működését (45). Emellett állatkísérletes bizonyítékok alapján mind az ACEI-, mind az ARB-kezelés fokozni látszik az ACE-2-expressziót és -aktivitást (45–48). Így a fertőzés érvényesülése szempontjából nem látszik kívánatosnak ugyan a RAS-inhibitor kezelésnek ACE-2 expressziót/aktivitást fokozó befolyása, de ugyanakkor a megfertőzött szervezetben főleg a tüdőt, de más szerveket is súlyos gyulladással fenyegető klinikai fázisban már nyilvánvaló ennek a pozitív hatása, hiszen ellensúlyozni tudja a SARS-CoV-2 által kiváltott ACE-2-expresszió-gátlást, ami fontos védelmi vonalat is jelenthet a gyulladás extrém fokozódása, a citokinvihar ellen. Ez a kettősség (36–39, 41, 49) magyarázhatja más hatásokkal/ellenhatásokkal (ANG-II-képződés és hatásgátlás stb.),



**1. ábra.** A RAS-rendszer és a SARS-CoV-2 fertőzés. Az ACE-2 a légutak (beleértve az alveolaris epithelialis type II sejteket is) epithelialis sejtjein helyezkednek el. A fertőzés során a SARS-CoV-2 a spike proteinje révén kötődik a gazdasejt membránkövető ACE-2-höz. Ezáltal belép a gazdasejtbe és szaporodik. Ehhez a belépéshez szüksége van a sejtben a szerinproteáz TMPRSS2-re, amely elősegíti a vírusbelépést a spike protein hasításával. A víruskötődés az ACE-2 downregulációját okozza. A károsodott ACE-2-aktivitás (kis, lefelé mutató nyilak) az Ang-II-AT1R tengely erősödését okozza, annak minden következményével (tüdőkárosodás). Ennek mértéke a vírus patogenitásától függ

egyéb direkt/indirekt következményekkel kiegészülve nagy valószínűséggel azt is, hogy az utóbbi nagyobb és gondosabban megtervezett tanulmányok a RAS-gátló kezelés tekintetében nem igazoltak sem előnyös, sem hátrányos hatást a Covid-19-kórformák végkimenetele szempontjából (50–52). A dolgozatunk végső következtetései szempontjából érdemes megemlíteni, hogy ezek a tanulmányok az elemzésben többnyire összevonták a kétfajta támadáspontú RAS-gátló kezelést és olyan finomító szempontokat sem tudtak érvényesíteni, mint például megváltozott-e a kezelés a már súlyosan fertőzött állapotban, vagy az ACEI/ARB kezelésben nagy vagy kis dózis került alkalmazásra a már fertőzött állapotban (2. ábra).

### A koronavírus-fertőzés következtében a RAS-rendszer és a kinin-kallikrein szisztéma (KKS) megváltozott kapcsolatrendszerének szerepe a légúti és össz-szervezeti hiperinflammációs válaszban

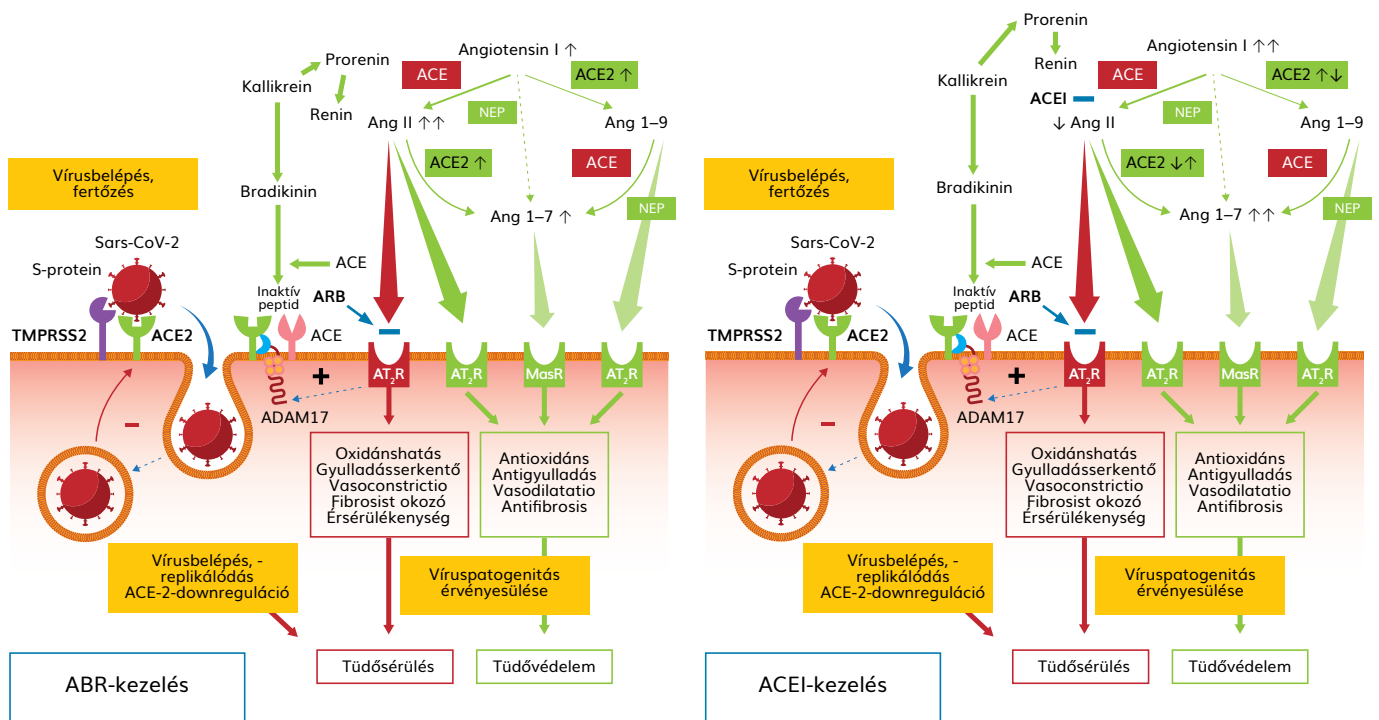
A kinin-kallikrein rendszer (KKS) komponenseiben és azok interakcióiban is rendkívül összetett és hatásaiban is szerteágazó regulációt biztosít a szervezetben. A bradykinin és a biológiai-

lag aktívnak megmaradt származékai fontos szereplők a tüdő fiziológiás-patológias működésében. Sokirányú gyulladást stimuláló hatásúak, érpermeabilitás-fokozódást váltanak ki, a sejt migráció stimulálásán túlmenően a fehérvérsejtekből, makrofágokból és más sejt típusokból citokinek, gyulladást gerjesztő arachidonsav-termékek kibocsátását provokálják (53, 54). A KKS és a RAS fontos kölcsönhatásokkal rendelkezik, amelybe komplementválaszok is bevonódnak (55, 56). Az ACE és ACE-2 szubsztrátspecifikus kininázaktivitással rendelkeznek, csökkentik a bradykinin és biológiailag aktív származékainak mennyiségét (57, 58). Ez a kininázhatás fontos védelmet jelent elsősorban a tüdőben súlyos tüdőgyulladás, tüdőkárosodást okozó behatás esetén (41, 59), de a szisztémás gyulladást fékező jelentősége sem elhanyagolható. Az a tény, hogy a SARS-CoV-2 a celluláris behatolás során alapvetően redukálja a sejtmembrán ACE-2-expressziót és -aktivitást (38, 41, 49), a járvány eddigi első felében a szakmai közleményekben már kellő figyelmet kapott a megfertőzött, többnyire idős hypertoniás és/vagy más cardiovascularis kórállapotokban (is) szenvedő betegek kórformájának súlyosságát befolyásoló tényezők elemzése kapcsán. Az viszont, hogy ilyenkor következményként az ANG-II/ANG-1-7/Mas receptoraktivitás-módosulásokon túlmenően az ACE-2-nek a KKS-re, a bradykininszintre gyakorolt gátló befolyásának elégtelenné válása is meghatározó fontosságú lehet, inkább csak az utóbbi időszakban kezdett fokozottabb figyelmet kapni, noha az ACE-2-nek ez a fontos kininázaktivitása már régebben ismert volt (58). Fontos lépés volt, hogy SARS-CoV-2 fertőzött állatokban a bradykinin és származékainak komplex gyulladást gerjesztő hatását közvetítő B1- és B2-receptorok (B1R, B2R) kísérletes blokkolásával vagy éppen a bradykininképződés folyamatát elindító kallikrein gátlásával ezt a gyulladást gerjesztő, súlyos tüdőkárosodást elősegítő patomechanizmust egyértelműen sikerült bizonyítani (56, 60). Ennek a féknek, főleg a B1- és B2-receptor-blokkolás egyidejű kombinált klinikai alkalmazására vagy akár hármas gátlás terápias bevezetésére még nem kerülhetett sor, mert sem a B1R blokkolására, sem a kallikreinaktivitás gátlására klinikai használatra is engedélyezett szer jelenleg még nem elérhető. Ugyanilyen kísérleti fázisban vannak azok a próbálkozások, hogy szintetikus rhACE2 mosófolyadékval történő bevitelével (60, 61) javítsuk az ACE-2 bradykinin gátló befolyását. Az eredeti terápiai célkitűzés más volt, elsősorban a koronavírusok megkötése, mielőtt elértek volna az alsó légutak hámsajtjeinek felszínét (celluláris belépés csökkentése) vagy a B1R expresszióját fokozó citokinek gátlása (60) (3. ábra).

### Eltérő módon befolyásolja-e a fenti interakciókat, a gyulladást gerjesztő bradykininaktivitás mértékét a RAS-gátlás kétfajta támadáspontja?

Az eddig tárgyaltak bemutatják, hogy a bradykinin és származékainak aktivitását és különösen a desArg9BK/LysdesArg9 B1R axis érvényesülését gátló ACE-2 aktivitását a SARS-CoV-2 alapvetően redukálja. Ez ellen hathat a RAS-gátló kezelések állatkísérletekkel igazolt ACE-2 expressziót/aktivitást fokozó hatása, mind az ACEi, mind az ARB támadáspont esetén. Van-e lehetőségünk ezen túlmenően a gyulladást gerjesztő bradykininhatás mérséklésére, ami klinikailag megvalósítható





**2. ábra.** A RAS (ARB- és ACEI-kezelés) blokkolás hatásai a SARS-CoV-2 fertőzés esetén. Baloldalt: Az ARB-kezelés véd a tüdősérüléstől, mivel gátolja az AT<sub>1</sub>R-receptort. Ennek eredménye egy visszacsatolás, amely révén emelkedik az angiotenzin-I- és angiotenzin-II-szint (felfelé néző nyilak). Ezáltal aktiválódik a védőtengely és csökken a vírus patogenitása. Az ARB fokozza a tüdőben (és más szövetekben is) az ACE-2-aktivitást, amely a védekezést segíti. Az ACE-2-aktiváció növelése érvényesül az Ang-1–7-aktivációnál a MasR-receptoron, illetve az Ang-1–9-aktivációnál az AT<sub>2</sub>R-receptoron is. Jobboldalt: Az ACEI-kezelés primer módon fejt ki a tüdősérüléssel szembeni védőhatását azáltal, hogy megakadályozza az Ang-II-termelődést az Ang-I–Ang-II átalakulás gátlásával. Itt az ACE egyúttal a bradikinin szint emelkedését idézi elő. A védőhatást erősíti az Ang-I-szint és ezzel összefüggésben az Ang-1–7-aktiváció fokozódása, amely a MasR-receptoron keresztül érvényesül. Az ACEI-nek az ACE-2-expresszióra gyakorolt hatása eddig még nem tisztázódott megbízhatóan (↑↓ jelzés)

a súlyosan veszélyeztetett idős fertőzött hypertoniás vagy más cardiovascularis betegség miatt RAS-gátló kezelésben részesülő betegeknél, mellékhatások nélkül? Van, mivel mindkét RAS-gátló támadáspont ugyan kedvezőnek látszik a bradikinin fékező ACE-2-aktivitás bizonyos mérvű fokozásában (46–48), de alapvető különbség is van a bradikinin szöveti szintjére gyakorolt közvetlen hatásokban. Közvetlen hatást csak a jelentős és specifikus kinináz-II-aktivitással is rendelkező ACE-t gátló kezelés (ACEI) gyakorol a bradikinin koncentrációra, azt kísérletesen bizonyítottan növeli (5, 57). A kísérletes bizonyítékokat a klinikai tapasztalatok is megerősítik, hiszen jól ismert, hogy nagyobb dózisú ACEI-kezelés esetén gyakorivá válik a bradikinin szint növekedésével magyarázható száraz köhögés vagy igen ritkán ennél súlyosabb mellékhatások is felléphetnek (62). Ez a szokványos antihypertenzív kezelés során nagyobb kihívást nem jelent. Covid-19-kór állapotban azonban, az ACE-2-aktivitás markáns csökkenése miatt már jelentősen megnövekszik az alsó légutak szöveteiben a bradikinin szint (41, 55) és a láz mellett típusos – a bradikininhatással részben magyarázható – igen erős száraz köhögés (2). Minden olyan beavatkozás, ami ilyenkor tovább növeli a magasabb bradikinin szintet,

már hiperinflamációhoz vezethet a B1- és B2-receptorok által indukált TNF- $\alpha$ -, IL-1 $\beta$ -, IL-6-, IL-8-, leukotrién- és ROS-aktiválódással (53, 54). Ez a hatásláncolat főleg az idősekben kritikus, az életet már közvetlenül veszélyeztető mérvű lehet, hiszen ők eleve csökkent ACE-2-aktivitással rendelkeznek (63). Idős hypertoniásoknál a kór állapot ANG-II-kapcsolatú, de más támadáspontok által is fokozott proinflammatorikus befolyással bír (6–14, 64), és a szerkezeti homeosztázist már alapállapotban is alacsony aktivitású „idült gyulladásos állapot” dominálja (65). Ezek alapján felvethető, hogy – legalábbis egyes esetekben – a nagyobb dózisú ACEI iatrogén hatása súlyos Covid-19-állapotban nem teljesen elhanyagolható, fontos súlyosbító részpatomechanizmus lehet a tüdő és más szervek eleve aktiválódott gyulladásának progressziójában, a folyamat akár következményes „citokinviharba” való torkollásában.

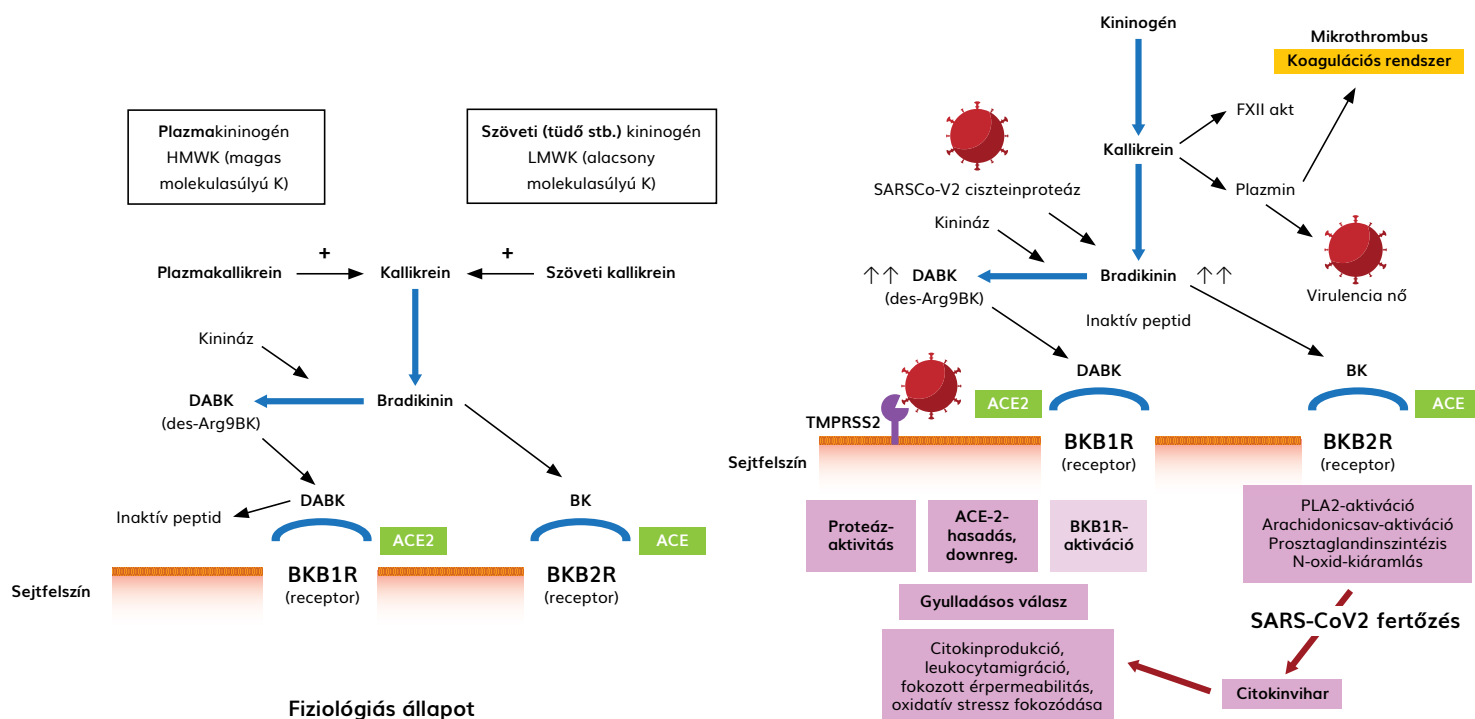
### Következtetés

Az ismertett összefüggések alapján mindenképpen mérlegelőnek tartják a szerzők az eleve sérülékeny idős betegek esetében a SARS-CoV-2 fertőzés bekövetkeztekor a gyulladásos

kozódás fékezése érdekében az addigi (főleg nagy dózisú) ACE-inhibitor kezelés átváltását ARB támadáspontú kezelésre. Ez a javaslat nem mond ellent a szakmai társaságok javaslatainak, azok lényegének, hiszen a RAS-gátlás protektív hatásai – támadásponttól függetlenül – megmaradnak. Természetesen az ARB-kezelésnél is érvényesül bradikinináramlás az AT2-receptoron keresztül, ez azonban nem olyan mérvű, mint az ACEI esetében.

Már fertőzött állapotban egyébként a legnagyobb ritkaság, hogy a kezelés, akár csak a napi adagok vonatkozásában, teljesen változatlanul maradhat hőemelkedés, láz és egyéb szervezeti változások esetén. Egy újabb, Mayo Klinikáról származó munka rövid „állásfoglalása” közvetett támogatást jelent (66) a fenti következtetésünkre. A két gyógyszerátadáspont finomítottabb, az ACEi esetében a magas dózisú kezelésre fókuszáló és a klinikai lefolyás során a betegek gyulladással mark-

ereit összetettebben nyomon követő adatok összehasonlítása alapján, véleményünk szerint, mindkét RAS-gátló protektív hatása a társbetegségek progressziójának lassítása és a szövődmények csökkentése terén, így a mellékhatások (köhögés, angiooedema és más bradikinin kedvezőtlen hatás) elkerülése végett – elsősorban súlyos Covid-19-fertőzésben – hasznosabbnak látszik az ARB-kezelés. A vita nem fejeződött be, most is pro és kontra érveket mutatnak be, utalunk *Verdeccia* és *Wang* ellentétes véleményére (67, 68). Döntő bizonyítékot a már folyamatban lévő, az ACEi-ARB kezelést megszakító NCT04353596, NCT04329195, átváltó NCT04330300 vagy folytató NCT04357535 vizsgálatok adnak majd választ (69). Végül tény, hogy az ACE-2/Ang-1–7/MasR tengelyt kulcskérdésnek kell tartani a terápia során, sőt ezen tengely aktiválása a hipertónia kezelésének új útját is jelentheti (70).



**3. ábra. A kinin/kallikrein rendszer. Fiziológias állapot (baloldalt):** Az ACE katabolizálja a bradikinin – ez a kapcsolat a RAS és a kinin/kallikrein rendszer (KKS) között – és aktív metabolitját (DABK). A BK–DABK átalakulást a kinináz-I enzim aktiválja. A BK a kininogénekből ered a kallikrein révén. A DABK a BKB1R-receptort aktiválja és normális körülmények között vasodilatációt okoz, de gyulladással fokozott aktiváció érvényesül. Ezt a folyamatot kontrollálja az ACE-2. BKB2R-receptor a szív és vese homeosztázisát szabályozza, ezenkívül elősegíti a prosztaglandinszintézist és a NO-kiáramlást (eNOS). Itt az ACE a folyamatirányító. SARS-CoV-2 fertőzés esetén (jobbaldalt): Az ACE downregulációja a KKS-egyensúly zavarát idézi elő és a des-Arg9BK (DABK) akkumulációja, valamint a BKB1R-receptor aktiválása gyulladással előidézéséhez vezet. A vírusinvaszió sikeréhez a gazdasajt TMPRSS2 membrán proteázára van szükség, amely hasítja a vírus spike proteinjét. Az aktív TMPRSS2 egyúttal – kininogénhasítással – fokozott BK-termelést indít. SARS-CoV-2 cisztein proteáz enzimje önmaga is aktiválja a kininut és fokozza a BK-termelést. A BK önmaga a BKB2R-receptoron keresztül (ACE által szabályozottan) elősegíti gyulladással tényezők aktiválását serkentve a nitrit-oxid (NO) és prosztaglandinszintézist. A BKB1R receptor upregulációja megnöveli a gyulladással mediátorokat (elsősorban citokineket), fokozza az endothelpermeabilitást és leukocytamigrációt. A pozitív visszacsatolás a BKB1R-aktiváció és a citokinvihar között akár szepszishez is vezethet. A kallikrein megbonthatja a koagulációs rendszer egyensúlyát a XII. faktor és a plazmin aktivációja révén. Ez pedig intravasculáris mikrothrombusokat okozhat, elsősorban a tüdőben

**A szerzők megjegyzése:**

A kézirat lezárása után jutottak hozzá a szerzők egy fontos közlemény eredményeihez és következtetéseihöz: A SARS-CoV-2 vírussal fertőzött súlyos beteg bronchoalveolaris mosófolyadékában lévő sejtek (a vuhani minták elsődlegesen a vírusszekvenálást szolgálták) génexpressziós vizsgálatát végezték el, kontrollként 40, nem fertőzött személy mintája szolgált. A vizsgálat fókuszába a RAS- és a kinin-kallikrein rendszer komponensei és a velük funkcionális kapcsolatban lévő egyéb (inflammatorikus) rendszerek rendkívül szerteágazó hálózata került. A vizsgálat eredménye, hogy a kontrollmintákban alig kimutatható bradikininreceptor-expresszió a fertőzöttek mintáiban óriási mértékben fokozódott: BKBR1 körülbelül 200-szor, a BKBR2 mintegy 3000-szer nagyobb expressziót mutatott. A bradikinin hasító ACE-gén expressziója viszont 8-szor kisebb volt. Ez igen fontos megfigyelésük volt, mivel a különböző mechanizmusok által létrejött bradikinin plazmabeli sorsát alapvetően az ACE- (kinináz-) aktivitás szabályozza. Ezek az eredmények nyomatékosan ráirányítják a figyelmet az igazán súlyos esetekben a bradikinin-storm jelentőségére és az ACE-gátló kezelés elvileg nemkívánatos következményeire súlyos Covid-19-kórállapotban. (Akkor persze, amikor még nem alakult ki hypotensio.) Ez a hatalmas adatmennyiséget értelmező dolgozat egyébként a RAS-komponensek génexpresszióiban további érdekes, sőt korábbi kísérletes eredményeknek-hipotéziseknek valamelyest ellent is mondó adatokat közöl, például a fertőzöttekben rendkívül magas ACE-2-expresszió (nem a vírus által gátolt aktivitás!), de ezek tárgyalását ez az utólagos szerzői kiegészítés kerete nem teszi lehetővé.

**Forrás:** Garvin MR, Alvarez CJ, Miller I, et al. A mechanistic model and therapeutic interventions for Covid-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm. *eLife* 2020;9:e59177. doi.org/10.7554/eLife.59177

Hozzászólást szívesen várunk!

**Irodalom**

- Johns Hopkins Univ. Coronavirus Resource Center <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
- Gupta S, Hayek SS, Wang W, et al. Factors Associated With Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 in the US. *JAMA Intern Med*. Published online July 15, 2020. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3596>
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323(11):1061-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- Grasselli G, Greco M, Zanella A, et al. Risk factors associated with mortality among patients with Covid-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med* Published online July 15, 2020. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3596>
- <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-decessi-italia>. (30 March 2020).
- MMWR 2020;69(28):904-8.
- Drummond G, Vinh A, Guzik T, et al. Immune mechanisms of hypertension. *Nat Rev Immunol* 2019;19:517-32.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Loperena R, Van Beusecum JP, Itani HA, et al. Hypertension and increased endothelial mechanical stretch promote monocyte differentiation and activation: roles of STAT3, interleukin 6 and hydrogen peroxide. *Cardiovasc Res* 2018;114:1547-63. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy112>
- Itani HA, McMaster WG, Saleh MA, et al. Activation of human T cells in hypertension: studies of humanized mice and hypertensive humans. *Hypertension* 2016;68:123-32. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07237>
- Youn JC, Yu HT, Lim BJ, et al. Immunosenescent CD8 $\beta$  T cells and C-X-C chemokine receptor type 3 chemokines are increased in human hypertension. *Hypertension* 2013;62:126-33. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.00689>
- Ebringer A, Doyle AE. Raised serum IgG levels in hypertension. *Br Med J* 1970;2:146-8.
- Koroskenyi K, Juba F, Vajda G. Human vascular antigen complement consumption test of hypertensive patients (preliminary report). *Experientia* 1961;17:91-2.
- Huan T, Esko T, Peters MJ, et al. A meta-analysis of gene expression signatures of blood pressure and hypertension. *PLOS Genet* 2015;11:e1005035.
- Kotaki K, Ikeda H, Fukuda T, et al. Trends in the prevalence of COPD in elderly individuals in an air-polluted city in Japan: a cross-sectional study. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2019;14:791-8. <https://doi.org/10.2147/COPD.S189372>
- Jensen-Urstad M, Jensen-Urstad K, Ericson MJ. Heart rate variability is related to leucocyte count in men and to blood lipoproteins in women in a healthy population of 35-year-old subjects. *J Intern Med* 1998;243:33-40.
- Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V, et al. Increased heart rate and reduced heart-rate variability are associated with subclinical inflammation in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease. *Eur Heart J* 2004;25:363-70. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2003.12.003>
- Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 2000;405:458-62. doi.org/10.1038/35013070
- Dandona P, Dhindsa S, Ghanim H, et al. Angiotensin II and inflammation: the effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockade *J Human Hypertension* 2007;21:20-7. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1002101>
- Seshiah PN, Weber DS, Rocic P, et al. Angiotensin II stimulation of NAD(P)H oxidase activity. Upstream mediators. *Circulation Research* 2002;91:406-13. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000033523.08033.16>
- Bernstein KE, Khan Z, Giani JF, et al. Angiotensin-converting enzyme in innate and adaptive immunity. *Nat Rev Nephrol* 2018;14:325-36. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2018.15>
- Recinos A, LeJeune WS, Sun H, et al. Angiotensin II induces IL-6 expression and the Jak-STAT3 pathway in aortic adventitia of LDL receptor-deficient mice. *Atherosclerosis* 2007;194:125-33. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2006.10.013>
- Lee YB, Nagai A, Kim SU. Cytokines, chemokines, and cytokine receptors in human microglia. *J Neurosci Res* 2002;69:94-103. <https://doi.org/10.1002/jnr.10253>
- Santos RAS, Oudit GY, Verano-Braga T, Canta G, Steckelings UM, Bader M. The renin-angiotensin system: going beyond the classical paradigms. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2019;316:H958-H970. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00723.2018>
- Santos RAS, Sampaio WO, Alzamor AC, et al. The ACE2/angiotensin-(1-7)/MAS axis of the renin-angiotensin system: focus on angiotensin-(1-7). *Physiol Rev* 2018;98:505-53. <https://doi.org/10.1152/physrev.00023.2016>
- Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (Covid-19) in China. *Chin J Epidemiol* 2020;41:145-51. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003>
- Taneja V. Sex hormones determine immune response. *Front Immunol* 2018;9:1931. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01931>
- Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of

- different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med* 2020;14(2):185-92. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>
29. Turner AJ, Hiscox JA, Hooper NM. ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25:291-4. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2004.04.001>
  30. Vickers C, Hales P, Kaushik V, et al. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase. *J Biol Chem* 2002;277:14838-43. <https://doi.org/10.1074/jbc.M200581200>
  31. Xu J, Sriramula S, Xia H, Moreno-Walton L, et al. Clinical relevance and role of neuronal AT1 receptors in ADAM17-mediated ACE2 shedding in neurogenic hypertension. *Circ Res* 2017;121:43-55. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.310509>
  32. Bitker L, Burrell LM. Classic and nonclassic renin-angiotensin systems in the critically ill. *Crit Care Clin* 2019;35:213-27. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2018.11.002>
  33. Chappell MC. Does ACE2 contribute to the development of hypertension? *Hypertens Res* 2010;33(2):107-9. <https://doi.org/10.1038/hr.2009.207>
  34. Imai Y, Kuba K, Rao S, et al. JM. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 2005;436:112-6. <https://doi.org/10.1038/nature03712>
  35. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020;2:052. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
  36. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell* 2020;182:2-58. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>
  37. Touyz RM, Li H, Delles C. ACE2 the Janus-faced protein – from cardiovascular protection to severe acute respiratory syndrome-coronavirus and Covid-19. *Clinical Science* 2020;134:747-50. <https://doi.org/10.1042/CS20200363>
  38. Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* 2005;11:875-9. <https://doi.org/10.1038/nm1267>
  39. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003;426:450-4. <https://doi.org/10.1038/nature02145>
  40. Yang XH, Deng W, Tong Z, et al. Mice transgenic for human angiotensin converting enzyme 2 provide a model for SARS coronavirus infection. *Comp Med* 2007;57:450-9.
  41. Sodhi CP, Lenane CW, Yamaguchi Y, et al. Attenuation of pulmonary ACE2 activity impairs inactivation of des-Arg9 bradykinin/BKB1R axis and facilitates LPS-induced neutrophil infiltration. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2018;314:L17-L31. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00498.2016>
  42. Wang K, Gheblawi M, Oudit GY. Angiotensin converting enzyme 2: A double-edged sword (published online ahead of print), 2020 Mar 26. *Circulation* 2020;142:426-8. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047049>
  43. Dandona P, Dhindsa S, Ghanim H, et al. Angiotensin II and inflammation: the effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockade *J Human Hypertension* 2007;21:20-7. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1002101>
  44. Seshiah PN, Weber DS, Rocic P, et al. Angiotensin II stimulation of NAD(P)H oxidase activity. Upstream mediators. *Circulation Research* 2002;91:406-13.
  45. Furuhashi M, Moniwa N, Takizawa H, Ura N, Shimamoto K. Potential differential effects of renin-angiotensin system inhibitors on SARS-CoV-2 infection and lung injury in Covid-19. *Hypertension Research: Official Journal of the Japanese Society of Hypertension* 2020;43(8):837-40. <https://doi.org/10.1038/s41440-020-0478-1>
  46. Ishiyama Y, Gallagher PE, Averill DB, et al. Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors. *Hypertension* 2004;43:970-6. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000124667.34652.1a>
  47. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation* 2005;111:2605-10. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461>
  48. Ocaranza MP, Godoy I, Jalil JE, et al. Enalapril attenuates downregulation of angiotensin-converting enzyme 2 in the late phase of ventricular dysfunction in myocardial infarcted rat. *Hypertension*. 2006;48:572-8. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000237862.94083.45>
  49. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med* 2020;76:14-20. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.04.037>
  50. Mancía G, Rea F, Ludergnani M, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. *NEJM* May 1, 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006923>
  51. Abajo J, Martín SR, Lerma MV, et al. Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19 requiring admission to hospital: a case-population study. *The Lancet* 2020(395);10238:P1705-14. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31030-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31030-8)
  52. Mehta N, Kalra A, Nowacki AS, et al. Association of use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1855>
  53. Renné T. The procoagulant and proinflammatory plasma contact system. *Semin Immunopathol* 2012,34(1):31-41. <https://doi.org/10.1007/s00281-011-0288-2>
  54. Kashuba E, Bailey J, Allsup D, Cawkwell L. The kinin-kallikrein system: physiological roles, pathophysiology and its relationship to cancer biomarkers. *Biomarkers* 2013;18(4):279-96. <https://doi.org/10.3109/1354750X.2013.787544>
  55. Nicolau LAD, Magalhães PIC, Vale ML. What would Sérgio Ferreira say to your physician in this war against Covid-19: How about kallikrein/kinin system? [published online ahead of print, 2020 May 30]. *Med Hypotheses* 2020;143:109886. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109886>
  56. Maglakelidze N, Manto KM, Craig TJ. A review: does complement or the contact system have a role in protection or pathogenesis of Covid-19? [published online ahead of print, 2020 May 13]. *Pulm Ther* 2020;1:8. <https://doi.org/10.1007/s41030-020-00118->
  57. Erdős EG, Deddish PA, Marcic BM. Potentiation of bradykinin actions by ACE inhibitors trend sin. *Endocrinology and Metabolism* 1999;10(6):223-9.
  58. Warner FJ, Smith AI, Hooper NM, Turner AJ. Angiotensin-converting enzyme-2: a molecular and cellular perspective *CMLS. Cell Mol Life Sci* 2004;61:2704-13. <https://doi.org/10.1007/s00018-004-4240-7>
  59. Imai Y, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. *Cell Mol Life Sci* 2007;64:2006-12. <https://doi.org/10.1007/s00018-007-6228-6>
  60. Van de Veerdonk FL, Netea MG, van Deuren M, et al. Kallikrein-kinin blockade in patients with Covid-19 to prevent acute respiratory distress syndrome. *eLife* 2020;9:e57555. <https://doi.org/10.7554/eLife.57555>
  61. Barone M, Ucciferri C, Cipollone G, Mucilli F. recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 and Covid-19 acute respiratory distress syndrome: A theoretical or a real resource? *EJMO* 2020;4(2):139-40. <https://doi.org/10.14744/ejmo.2020.47992>
  62. Israili ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: a review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med* 1992;117:234-42.
  63. Xie X, Chen J, Wang X, Zhang F, Liu Y. Age- and gender-related difference of ACE2 expression in rat lung. *Life Sci* 2006;78(19):2166-71. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.09.038>
  64. Lakatta EG. The reality of getting old. *Nat Rev Cardiol* 2018;15(9):499-500. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0068-y>
  65. Cevenini E, Monti D, Franceschi C. Inflamm-aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013;16:14-20.
  66. Sanchis-Gomar F, Lavie CJ, Perez-Quilis C, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 and antihypertensives (angiotensin receptor blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors) in coronavirus disease 2019. *Mayo Clinic Proceedings* 2020;95(6):1222-30. <https://doi.org/doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.03.026>
  67. Verdecchia P, Fabio Angeli F, Reboldi G. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers and coronavirus. *Journal of Hypertension* 2020;38:1189-98. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002469>

68. Wang JJ, Edin ML, Zeldin DC, et al. Good or bad: application of RAAS inhibitors in Covid-19 patients with cardiovascular comorbidities. *Pharmacol Ther* 2020;215:107628. Published online 2020 Jul 9. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107628>
69. Stopping ACE-inhibitors in Covid-19 (ACEI-COVID) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04353596- Coronavirus (COVID-19) ACEi/ARB Investigation. Clinical Study Identifier: NCT04330300.
70. Liao W, Wu J. The ACE2/Ang (1–7)/MasR axis as an emerging target for antihypertensive peptides. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2020;1-14. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1781049>

## Covid-19-pandémia

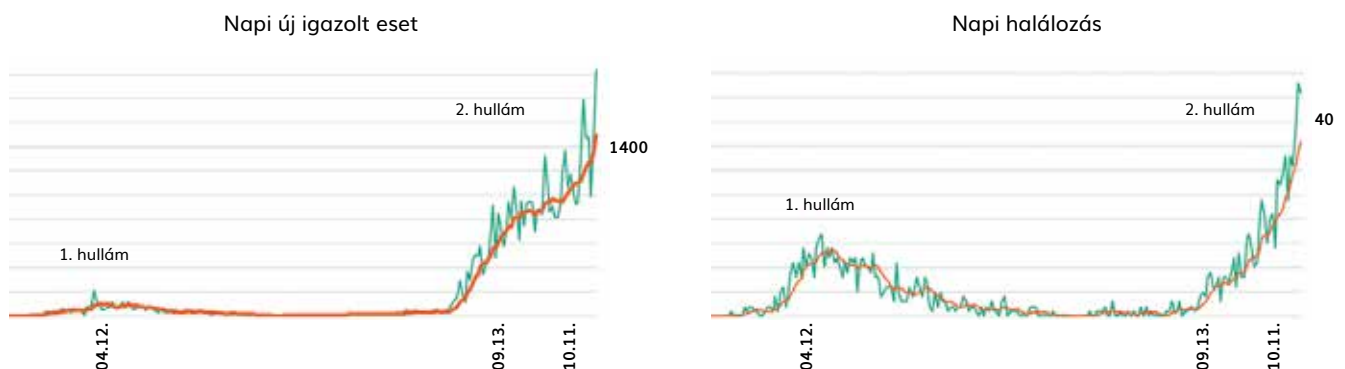
A WHO-adatok alapján (2020. október 20.) a világ minden régióját érinti a SARS-CoV-2 fertőzés (1. ábra). Az igazolt esetek száma túlhaladta a 40 milliót és a halálozások száma 1 millió fölé emelkedett. A második hullám a vártnál nagyobb mértékben jelentkezett. A második hullám elérte Magyarországot is (2. ábra).

1. ábra. A világ kontinenseinek fertőzöttsége WHO-adatok alapján (2020. október 20.)



Összes igazolt esetszám: 40 251 950, összes halál: 1 116 131

2. ábra. Magyarország: a napi aktív esetek és a napi halálozási adatok



Forrás: WHO-adatbázis, koronavirus.gov.hu, Portfolio

## ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

# A stresszkezelés szerepe a hypertonia gondozásában és a cardiovascularis betegségek kezelésében

SOMOGYI Éva<sup>1</sup>, KISS Zoltán<sup>2</sup>, STAUDER Adrienne<sup>3</sup>

**ÖSSZEFOGLALÁS** – A tanulmány célja a stressz és a hypertonia, illetve a cardiovascularis betegségek kapcsolatának áttekintése, valamint egy Magyarországon is elérhető, a stresszkezelést segítő, bizonyítottan hatékony magatartásorvoslási program bemutatása. Számos, a patogenezist és a klinikai végpontokat vizsgáló tanulmány bizonyítja a cardiovascularis megbetegedések és a pszichoszociális tényezők (ideértve a mentális betegségek egyidejű fennállását, egyes személyiségtényezőket vagy éppen a társas környezetet) szoros összefüggését. Ezzel összhangban az Európai Kardiológiai Társaság 2016. évi szakmai irányelvei I.A szintű ajánlásként tartalmazzák a pszichoszociális problémák azonosítását és magatartásorvoslási módszerekkel történő kezelését. A szakmai irányelvek minél szélesebb körű, átfogó gyakorlati alkalmazása elengedhetetlen a cardiovascularis kockázat csökkentése érdekében. Ennek fontos eleme a klinikumban dolgozó szakemberek képzése, a multidiszciplináris együttműködés erősítése, és a magatartásorvoslási beavatkozások integrálása a mindennapi ellátásba. A Williams Életkézségek® program egy nemzetközi, Magyarországon is széles körben elérhető stresszkezelő, kommunikációs készségfejlesztő program. Fő célkitűzése olyan egyszerű, a mindennapi életben alkalmazható megküzdési készségek elsajátítása, amelyek lehetővé teszik a pszichoszociális stresszhelyzetek sikeresebb kezelését, valamint a testi és lelki feszültség szint tudatos csökkentését. Cardiovascularis betegségben szenvedőknél javul a kimenetel és az életminőség. Az egészségügyi dolgozók számára kiemelten javasolt az átlagosnál magasabb stresszterhelés és a kiegészítő kockázatának csökkentésére. A gyógyítók és pácienseik együttműködése során a stressz mindkét felét érintheti. A Bálint-csoportok pozitívan befolyásolják az orvos-beteg kapcsolatot, segítik a betegségek komplexebb megközelítését, és hatékonyak az egészségügyi dolgozók kiégése elleni küzdelemben.

**Kulcsszavak:** stressz, *sympathicoadrenalis* aktiváció, *epigenetika*, stresszkezelés, magatartásorvoslás, Bálint-csoport

The role of stress management in the care of hypertension and the treatment of cardiovascular disease

Somogyi É, Kiss Z, Stauder A.

**Summary** – The aim of this paper is to give an overview of the relationship between stress and hypertension and cardiovascular diseases, furthermore to introduce an evidence based stress management intervention available in Hungary. The correlation between cardiovascular disease and psychosocial factors (including concomitant mental disorders as well as personality traits or the effect of social environment) has been established in numerous studies aimed at investigating pathogenesis or various clinical endpoints. The 2016 Guidelines of the European Society of Cardiology include the assessment and the management of psychosocial problems with behavioral medicine interventions as a I.A level recommendation. The implementation of these guidelines in everyday clinical practice is crucial to decrease cardiovascular risk. This involves the training of health care professionals, the facilitation of multidisciplinary collaboration and the integration of behavioral intervention into everyday care. The Williams Life Skills (WLS) program is an evidence based behavioral medicine intervention aiming to improve stress management and communication skills which implemented internationally and also available all over Hungary. It involves the learning of simple coping strategies that facilitate the successful management of every day psychosocial stress situations and the self-conscious reduction of bodily and psychological tensions. In cardiovascular disease, this improves quality of life and survival. The WLS program is especially recommended for healthcare workers to decrease the negative health consequences of their high stress load and to prevent burnout. Stress may affect both doctors and patients during their interactions. Bálint groups have a positive impact on the physician-patient collaboration and help to reduce burnout by improving the understanding of the diseases from a more complex approach.

**Keywords:** stress, *sympathicoadrenal* activation, *epigenetics*, stress management, behavioral medicine, Bálint group

<sup>1</sup> Spitalregion Fürstenland Toggenburg; Medicaard 99 Egészségügyi Szolgáltató Betéti Társaság, Eger

<sup>2</sup> Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Hipertónia-Nefrológia, Budapest

<sup>3</sup> Semmelweis Egyetem, Magatartástudományi Intézet, Budapest

**Levelező szerző:**

Dr. Somogyi Éva

E-mail: [somogyieva67@gmail.com](mailto:somogyieva67@gmail.com)

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.24.019>

Hypertonia és Nephrologia  
2020;24(5):215-20.

## Bevezetés

Számos tudományos evidencia támasztja alá a stressz és a szív-érrendszeri betegségek kapcsolatát, ezért az Európai Kardiológiai Társaság 2016. évi szakmai útmutatója (European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice) kiemelten foglalkozik a pszichoszociális tényezőkkel, ezen belül a stressz-szint felméréssel és a stresszcsoökkentéssel (1. táblázat). Az irányelv összeállításában 11 nemzetközi szakmai szervezet képviselői vettek részt, közöttük hazai szakértő, *Stauder Adrienne*, a Nemzetközi Magatartásorvoslási Társaság (International Society of Behavioral Medicine) képviselőjében. Az irányelvek szempontokat adnak a rizikóbesoroláshoz és a kezeléshez. A pszichoszociális kockázati tényezők strukturált interjúval és kérdőívek alkalmazásával történő felmérését követően magatartásorvoslási módszerekkel több szinten tudunk beavatkozni. A kezelést nehezítő lelki tényezők és a pszichiátriai tünetek felismerése és kezelése azért is bír jelentőséggel, mert ezen pszichoszociális állapotok befolyásolása javítja a terápiás együttműködést, javítja a cardiovascularis prognózist (1).

A stresszel való hatékonyabb megküzdés kedvező életteni hatása mellett az egészségesebb életmód kialakítását is elősegíti. Az életmódváltás (dohányzás elhagyása, egészséges táplálkozási szokások, rendszeres testmozgás, megfelelő mennyiségű alvás és pihenés) többnyire egy hosszabb folyamat, amelyet magatartásorvoslási módszerekkel hatékonyan lehet facilitálni, gyorsítani. Az ellátásban részt vevő multidiszciplináris team kialakítása és képzése, valamint az együttműködés feltételeinek biztosítása nemcsak a betegellátás hatékonyságát növeli, hanem csökkenti az egészségügyi dolgozók kiégésének kockázatát.

## A stresszel kapcsolatos alapfogalmak

### Akut stressz

Általános, aspecifikus válasz, amely vészhelyzet esetén felkészíti az egyedet a menekülésre és/vagy a küzdelemre. A központi idegrendszer részben a hypothalamus-hypophysismellékvesekéreg tengely aktivációjával humorális úton, másrészt a vegetatív idegrendszer szimpatikus aktivációjával és a mellékvese velőállományának stimulálásával, adrenalin- és noradrenalinsekreció fokozásával szimpatikus aktivációt vált ki. Ezen folyamatok eredményeként többek között nő a szívfrekvencia és a vérnyomás, emelkedik a légzésszám, tágul a pupilla, javul a figyelmi funkció és emelkedik a vércukorszint. A természetes lefolyás során mozgásos válaszreakció következik be, és azáltal, hogy az egyed menekül vagy küzd, a fentebb leírt általános mozgósítás életteni hatásai lecsengenek, és rövid időn belül visszaáll az eredeti állapot.

### Krónikus stressz

Az emberi közösségekben a stressz kiváltója rendszerint a pszichoszociális térből érkezik: a valóság, életveszélyes fenyegetettség helyett munkahelyi, családi konfliktusok, egzisztenciális bizonytalanság a stressz legfőbb forrása. Ezek a stresszorok ismétlődően, sokszor éveken keresztül vannak jelen az életünkben – a szerveződő reakciók ugyanazt az ősi mintázatot követik,

viszont az általános mozgósítás életteni lecsengése elmarad. (Utalunk arra, hogy a sportolás során részben megtörténik ez a levezetés, és a sport kedvező életteni hatásainak, az átlagos vérnyomás csökkenésének, valamint a cardiovascularis rizikó csökkenésének ez a mechanizmus jelentős tényezője lehet.) Ennek következtében elhúzódik a sympathoadrenalis aktiváció, a glükokortikoidsekreció ultradián ritmusának frekvenciája és csúcserkékei növekednek és a neuroendokrin szabályozási folyamatok áthangolódnak.

### Stresszor

Az az inger, amely a stresszfolyamatot kiváltja. Megjegyzendő, hogy bár általánosságban a negatív életeseményeket tartjuk stresszornak, a valóságban minden olyan változás, amely alkalmazkodásra késztet (például: kívánt, tervezett gyermek születése vagy egy munkahelyi előléptetés) jelentős stressztényező lehet. Ebből következik, hogy stresszmentes élet nem létezik.

### Stresszválasz

A stresszor hatására bekövetkező válaszreakciók összessége. Idetartoznak az életteni válaszon kívül a kognitív, érzelmi és viselkedési reakciók (megküzdés) is, amelyek intenzitása, időbeni lefolyása, jellege meglehetősen nagy egyéni variabilitást mutat. Orvosként gyakran találkozunk olyan betegekkel, akik rendkívüli stresszhatás ellenére testi és lelki értelemben is egészségesek tudtak maradni, de még gyakrabban olyanokkal, akik az átlagosnak tekinthető életeseményekre is mentális és/vagy szomatikus betegséggel reagálnak (2).

## Stressz és hipertonia – egyéni különbségek a stresszválasz alakulásában

A krónikus stressz és a hipertonia patogenezisében a közös út a sympathoadrenalis aktiváció, a szimpatikus/paraszimpatikus egyensúly eltolódása. A stresszválasz ősi, aspecifikus reakció, ami a kiváltó stresszortól függetlenül ugyanazt a mintázatot követi – a lefolyás egyénileg mégis eltérő lehet, amelynek különböző bio-, pszichoszociális okai lehetnek.

1. Hasonlóan más életteni folyamatokhoz, a stresszválasz alakulásában részt vevő molekuláris biológiai folyamatok, jelátviteli utak alkotóit (receptorok, enzimek) kódoló génekben is létezik polimorfizmus, amelynek eredményeként a különböző allélek különböző aktivitású fehérjéket kódolnak. Az egyik, sokat tanulmányozott allél a glükokortikoidreceptort kódoló GR BCL1, amelynek jelenléte a szövetek glükokortikoidérzékenységét növeli, intenzívebb választ hoz létre (3). Léteznek olyan elképzelések, miszerint az intenzívebb stresszválasz (kifejezettebb figyelmi aktiváció, gyorsabb reakció a küzdelemben és a menekülésben) szelekciós előnyt jelenthetett a törzsfejlődés során. A mai stresszorokkal szemben viszont az intenzív stresszválasz inadaptívá vált.
2. A genetikai különbségeken kívül intenzíven kutatott terület az epigenetika. Az epigenetikai mechanizmusok a génextpresszió szabályozásának eszközei. Ilyen lehetséges mechanizmus többek között a telomerázaktivitás változása, a hisztonfehérjék acetilációja, a DNS metilációja (4).

Elisabeth Blackburn 2009-es Nobel-díjas kutatásait követően a figyelem középpontjába került, hogy az életmód és az életmód-változtatás hatása a cardiovascularis megbetegedések alakulására molekuláris biológiai szinten definiálható, az életmód epigenetikai szinten is befolyásolja az egészségi állapotot és az élettartamot (5).

A perinatalis időszak a stresszválasz szempontjából kiemelt jelentőséggel bír, az alábbiakban erre néhány gyakorlati példát mutatunk be.

Állatkísérletben az anyát a terhesség során ért stresszhatás növeli az anyai kortizolszintet, amely a placentán átjutva kimutatható strukturális változásokat idéz elő a magzati agyban: csökken a hippocampus és az amygdala mérete, és csökken a közöttük lévő neuronális összeköttetések száma, valamint kimutathatóan csökken a magzati agy glükokortikoidreceptorainak denzitása. Ezek az eltérések a megszületett utódban a későbbi életkorban is perzisztálnak, és igazoltan intenzívebb stresszválaszkészséggel járnak együtt. A megnövekedett válaszkészség facilitálja az új, ismeretlen stresszorra adott stresszreakciót is. A stressz okozta hippocampalis volumen-csökkenést humán megfigyelések is megerősítik (6).

Emberi vonatkozásban olyan kongói anyákat, illetve a megszületett csecsemőiket vizsgálták, akik a terhességük során háborús borzalmakat éltek át. A vizsgálat tárgya a születési súly, a HPA-tengely aktivációjának szintje és a glükokortikoidreceptor-gén (NR3C1) promóter régiójának metilációja volt. A stressz indukálta metiláció a HPA-tengelyt kódoló génekben a méhlepény, az anyai vér és a köldökzsinórvér sejtjeiben különböző mértékben volt kimutatható (7).

A megszületést követően is érhetnek olyan hatások, amelyek epigenetikai változásokat okoznak a stressztengely géneiben. Jellemző korai stresszorok a bántalmazás, a szexuális

abúzus, az elhanyagolás (ezek előfordulása populációs szinten 5%!), de ugyanezek a mechanizmusok működhetnek akkor is, ha a szülő tartósan beteg vagy távol van, vagy valamilyen okból nem tudja megfelelően kielégíteni a gyermek (elsősorban a biztonságos kötődésre irányuló) szükségleteit. Állatkísérletes modellekben az újszülöttekben kiváltott ismétlődő intenzív szorongásos reakciót (az anya távollétét) követően a későbbiekben az állatok egész élete során perzisztáltak a szorongásos tünetek, és az egyedek félősek, ijedősek maradtak. Ezen túlmenően a fokozott stresszválaszkészség a kísérleti állatok következő generációjában is kimutatható volt. Ez utóbbi felhívja a figyelmet arra is, hogy az epigenetikai változások valamennyi sejtípusban végbemehetnek, beleértve az ivarsejteket is. Ezek a módosulások ugyan nem változtatják meg a gének bázissorrendjét, de stabilak, élethosszig változatlanul maradhatnak, és az utódokra átörökíthetnek (epigenom). A negatív életesemények, halmozottan jelen levő stresszorok képesek a bemutatott módon növelni a stresszválaszt, ezen keresztül növelni a cardiovascularis betegségek kockázatát (8), viszont ugyanezen folyamatok az ellenkező irányban is végbemehetnek. A lelki egészség, a megfelelő társas-szociális támogatottság, a kelő mennyiségű alvás, a rendszeres testmozgás és a hatékony stresszkezelés jelentős rizikócsökkentő tényezők (9).

A bemutatott példák illusztrálják, hogy az egész életünk során elszenvedett negatív életesemények, beleértve a magzati élet során elszenvedett traumákat vagy a szüleinket ért negatív hatásokat, élethosszig tartó fokozott szimpatikus idegrendszeri aktivációt okozhatnak, ami a hipertonia patogenezisében (egyéni és családi vonatkozásban is) jelentős faktor lehet. Átlagosnak mondható körülmények között tehát nem kizárólag a stresszorok mennyisége számít – az adott egyén stresszválaszkészsége éppúgy meghatározó kockázati tényező.

### 1. táblázat. Irányelvek a pszichoszociális rizikótényezők kezelésére az ESC 2016. Guideline alapján (1)

Ajánlás	Osztály	Evidenciaszint
Multimodális magatartásorvoslási beavatkozások, amelyek magukban foglalják az egészségnevelést, a fizikai aktivitás fokozását és a pszichés problémák kezelését, javasoltak a betegséggel való megküzdés és a pszichoszociális egészség javítására minden olyan páciens esetében, akiknél CVD* és pszichoszociális tünetek igazolhatók	I.	A
Pszichoterápia, pszichofarmakoterápia vagy integratív ellátás szükségessége megfontolandó klinikailag jelentős depresszió, szorongás vagy ingerlékenység, el-lenségesség esetén.	IIa.	A
A CAD** megelőzése céljából megfontolandó a pszichoszociális rizikótényezők kezelése, amennyiben a rizikótényező egy diagnosztizálható betegség (például de-presszió) vagy negatívan hat a hagyományos rizikótényezőkre.	IIa.	B

**Osztály:** I. Ajánlott, indokolt. II.a Megfontolandó. **Evidenciaszint:** A. Több randomizált klinikai vizsgálatból vagy metaanalízisből származó adatok. B. Egy randomizált klinikai vizsgálatból vagy több nagy nem randomizált tanulmányból származó adatok.

\*CVD = cardiovascularis betegség; \*\*CAD = coronaria-artéria betegség



## Az akut stresszterhelés cardiovascularis hatásai a mindennapi orvosi gyakorlatban

A stresszválasz során megemelkedő vérnyomás és szívfrekvencia növeli a szív oxigénigényét, nő az aritmogenitás, az akut coronariaesemények és a cerebrovascularis események kockázata. A stresszválasz során gyulladásozós fehérjék, vasoaktív anyagok kerülnek a véráramba, és a véralvadás a fokozott alvadékonyság irányába tolódik. Mindezek a plakkruptura, a vasospasmus és a thrombusképződés trigger eseményei lehetnek, főképp az olyan betegekben, akiknél egyébként is jelen van a vegetatív idegrendszer szimpatikus aktivációja, és nagyon intenzív stresszválaszkésztséggel rendelkeznek. Az eddig elmondottakat alátámasztja az a kutatás, amelyben 849 betegnél vizsgálták az akut myocardialis infarctus közvetlen kiváltó tényezőit. Azokat a betegeket, ahol a trigger esemény valamilyen emocionális élmény volt, egy évvel az infarktust követően laboratóriumi körülmények között pszichoszociális stressznek tették ki, és mérték a thrombocytaktiváció mértékét. A stresszhatásra szignifikáns vérlemezke-aktiváció következett be, amely két órán át kimutatható volt. Ez az eredmény korrelál azzal a megfigyeléssel, hogy az emocionális trigger és a bekövetkező akut cardiovascularis esemény között a kritikus periódus két óra (10).

Az eddigi elméleti áttekintés is alátámasztja a stresszkezelés fontosságát. Nem lehet eléggé hangsúlyozni, hogy a pszichoszociális rizikófaktorok kockázatonövelő hatása nem marad el a klasszikus rizikótényezőktől (9).

## A stresszkezelés és kiegésző megelőzésének lehetőségei a mindennapi gyakorlatban

A krónikus stressz egészségkárosító hatása nemcsak a konkrét stresszhelyzetektől, az objektíven megfigyelhető stresszhatás mértékétől, hanem az egyén korábbi tapasztalataitól, a helyzetek észlelésétől és kognitív értékelésétől, stressztűrő és megküzdőképességeitől is függ (11–13).

Az egyéni stressz-szint mérésére jól használható a 10 teletes Észlelt stressz kérdőív (PSS10), amely a stresszterhelés szubjektív mértékére és az észlelt megküzdési képességekre vonatkozó kérdéseket tartalmaz (11, 14). A magasabb észlelt stressz szint összefüggést mutat különböző egészségkárosító magatartásformák és számos testi és lelki tünet fokozott rizikójával.

A szakmai irányelvekben javasolt magatartásorvoslási programok olyan strukturált, komplex beavatkozások, amelyek célja a hatékony megküzdési stratégiák készségszintű elsajátítása, egyes egészségkárosító magatartásformák megváltoztatása, azok helyettesítése adaptívabb viselkedésformákkal. A következőkben ennek illusztrálására egy Magyarországon is széles körben elérhető, bizonyítottan hatékony magatartásorvoslási modellprogramot mutatunk be.

## Williams Életkészségek® stresszkezelő és kommunikációs készségfejlesztő program

A Williams Életkészségek® (WÉK) magatartásorvoslási modellprogram a megküzdési készségek fejlesztésére bizonyítottan hatékony kognitív és viselkedésterápiás alapú önségítő mód-

szereket alkalmaz, amelyek közé tartoznak a pszichoedukáció mellett a negatív gondolatok és inadaptív viselkedésformák tudatosítása és megváltoztatása, a hatékony konfliktuskezelés és kommunikáció gyakorlása, feszültségcsökkentő relaxációs technikák elsajátítása.

A program tematikája a megküzdési stratégiák négy fő területét öleli fel, ezeken belül többféle technikát („készséget”) ismernek meg és gyakorolnak a résztvevők.

1. Problémameghatározás, tudatos döntéshozatal (a stresszforrások, inadaptív megküzdés azonosítása).
2. Érzelemorientált megküzdési stratégiák (feszültségcsökkentő technikák, relaxáció).
3. Problémaorientált megküzdési stratégiák (konfliktuskezelés, asszertív kommunikáció).
4. Támogatáskeresés, kapcsolatépítés (hatékony kommunikáció, mások megértése).

A költség-hatékonyság szempontjából legelőnyösebb megvalósítási formája a 16–20 órás, kis csoportos (8–12 fő) készségfejlesztő tréning. A csoport lehetőséget biztosít szituációs gyakorlatok keretében történő tapasztalatszerzésre és tanulásra, valamint az élmények feldolgozására közös megbeszélések keretében. A csoporttagok egymástól is tanulnak, illetve erősítik egymás motivációját. Az alacsony csoportlétszám lehetővé teszi, hogy mindenkire kellő idő és figyelem jusson, és mindenki személyre szóló visszajelzéseket kapjon.

A tréning standardizált megvalósítását a pontos tematikát és az alkalmazott gyakorlatokat tartalmazó résztvevői munkafüzet és csoportvezetői kézikönyv, valamint a tematikához kapcsolódó diasorok, filmrészletek és az adott célcsoport (például cardiovascularis betegek, egészségügyi dolgozók) igényeihez igazodó kiegészítő jegyzetek biztosítják (15). Ugyanakkor a program egyénre szabott, a résztvevők a saját munkahelyi és magánéleti stresszforrásaikat gondolják át, és erőforrásaikat is tudatosítják.

A szakmai minőségbiztosítás érdekében WÉK-csoportokat csak a Semmelweis Egyetem Magatartástudományi Intézet szakmai felügyelete mellett kiképzett szakemberek, okleveles WÉK facilitátorok vezethetnek.

A tréning hatékonyságát nemzetközi és hazai vizsgálatok igazolják. A 16 órás program hosszú távon csökkenti a stressz szintet, a depressziós és szorongásos tüneteket, illetve a krónikus stresszel összefüggő pszichoszomatikus tüneteket (16–18). Magas vérnyomással küzdő betegek körében a WÉK tréninget követően a szisztolés vérnyomás értékei szignifikánsan csökkentek (19, 20). A SWITCHD (Stockholm Women’s Intervention Trial for Coronary Heart Disease) vizsgálatban azon coronariabeteg nők körében, akik magatartásorvoslási programban is részt vettek, szignifikánsan jobb túlélési mutatókat tapasztaltak: a hétéves mortalitás mindössze 7% volt, szemben a 20% mortalitással a szokásos kezelésben részesülő kontrollcsoportban (21). A WÉK tréningeken nagy számban egészségügyi dolgozók is részt vettek, akik számára a program kiemelten hasznos, egyrészt az átlagot meghaladó stresszterhelés és kiegésző kockázatának csökkentése érdekében, másrészt szakmai kompetenciájuk fejlesztése céljából. A Williams Életkészségek® programról és annak tudományos hátteréről további részletek a [www.eletkeszegek.hu](http://www.eletkeszegek.hu) honlapon található.

## Az orvos-beteg kapcsolat jelentősége

Az egyik legjelentősebb stresszt kiváltó faktor lehet egy betegség megjelenése, de később a gondozás során is számos – nem mindig jól látható – stresszor okozhat nehézséget orvosnak és betegnek egyaránt. A hipertonia esetében például – amely egy „életre szóló” krónikus megbetegedés, számos késői súlyos szövődémmel – nemritkán a háttérben pszichoszociális tényező húzódik meg. Gyakran a beteg maga sincs tudatában a lelki problémáknak, ami komoly kihívást jelent a kezelőorvosnak (22). Tovább súlyosbítja a helyzetet, hogy a hipertonia gyakran nem okoz szubjektív tüneteket, amely megfelelő felvilágosítás hiányában ronthatja a gyógyszerhűséget (adherencia). A felmérések azt mutatják, hogy a gyógyszerre beállított hypertoniás betegek nem elhanyagolható százaléka a felírt gyógyszert nem veszi be, vagy egyszerűen ki sem váltja azokat a gyógyszertárban! A megkezdett kezeléssel való együttműködés az idő előrehaladtával fokozatosan romlik, egy éven belül a betegek megközelítően fele elhagyja az antihipertenzívumokat, és a maradék sem szedi megfelelő dózisban vagy előírás szerint azokat (23).

A betegségek kivizsgálása és kezelése során a stressz az orvost és betegét egyaránt érintheti. Felmerül a kérdés, hogy a gondozói hálózat felkészült-e a betegségek pszichoszociális problémáinak megfelelő szintű feltárására és azt követően annak megoldására és/vagy a beteg további ellátási helyre történő irányítására. Nyilvánvaló, hogy ezek a feladatok további terheket rónak az amúgy is túlterhelt ellátórendszerre, és a gondozás során még inkább felértékelődik az orvos-beteg kapcsolat magas minősége, ami nélkül nehezen képzelhető el a hipertonia háttérében meghúzódó pszichés tényezők feltárása, valamint *Bálint Mihály* szavaival élve, magának az orvosnak mint gyógyszernek (orvosgyógyszer) a pozitív hatása (24, 25). Ezeknek a kihívásoknak csak lelki egyensúlyban lévő orvos képes megfelelni, ugyanakkor az orvosok legalább fele, még a fejlett nyugati országokban is, alacsonyabb leterheltség mellett, kiégett. Az orvosok között tapasztalható gyakori kiégett tüneteket hazai kutatások szintén alátámasztják (26, 27).

Az érzelmi kimerülés, elszemélytelenedés és a csökkent személyes teljesítmény érzésének hármásával fémjelzett kiégett a WHO 2019 tavaszától önálló állapotnak tekinti, amely komoly kockázattal bír az egészségügyi személyzet lelki és testi egészségére (beleértve az öngyilkossági kísérletek és befejezett öngyilkosságok magasabb kockázatát), valamint a betegbiztonságra és a minőségi betegellátásra nézve is (28). A napi munka mellett igen komoly erőfeszítéseket kíván egy szomatikusan vagy pszichésen jól képzett szakembertől, hogy a szűkebb szakmája mellett még a másik területen is járatos legyen. Pedig nagyon gyakran, mint ahogyan ebben a közleményben is részletezzük, a szív- és érrendszeri betegségek háttérében lelki tényezők állhatnak. A tünetek kialakulása, a diagnózis megszületése és a betegség kezelésének sikere bio-, pszichoszociális kontextusban jobban megérthető (29, 30). Ezért a betegellátás során fontosnak tartjuk, hogy az orvos észrevegye és explorálja a pszichés és/vagy szociális tényezőket a betegségek háttérében, figyelembe vegye azokat a szomatikus kezelés során, és amennyiben szükséges, a beteget megfelelő szakemberhez irányítsa.

Ezt a folyamatot képes jelentősen megkönnyíteni a különböző segítőszakmák számára a *Bálint Mihály* által létrehozott Bálint-csoport-munka, amely hazánkban is egyre szélesebb körben válik elérhetővé (31, 32). A Bálint-csoport nagymértékben képes segíteni az orvost, pontosabban az orvos-beteg kapcsolatot, és ezáltal a betegségek komplexebb – a pszichés tényezőket is figyelembe vevő – megközelítését, a terápiás kapcsolat javítását és az esetleg elakadt kivizsgálási folyamat újraindítását (33).

A Bálint-csoport leggyakrabban olyan kiscsoport (10-20 fő), amelyet általában két gyakorlott vezető irányít. A csoportban részt vevő orvosok felváltva és szabadon ismertethetik nehéz vagy számos kihívással bíró szakmai eseteiket, amelyet a többi résztvevő meghallgat és reflektál. Az eset-hozó így meghallgathatja más kollégák által visszatükrözve a saját esetét, ami lehetőséget ad az eset komplexebb megközelítésére. Az orvos-beteg kapcsolat javítása mellett a tapasztalat és több klinikai tanulmány azt is mutatja, hogy a Bálint-csoportban részt vevő orvosok kiégett szintje mind a három jellemző mutató vonatkozásában lényegesen alacsonyabb, mint a hozzájuk hasonló kollégáik között (34). Ezen túlmenően, ahogyan azt *Bálint Mihály* mondta: „A részt vevő orvos személyiségének korlátozott, de figyelemreméltó változása...” következik be. Azok számára, akik a Bálint-csoportok iránt érdeklődnek a magyarországi Bálint Mihály Pszichoszomatikus Társaság honlapján (<https://www.balinttarsasag.hu/>) kaphatnak további információt.

## Összefoglalás

A pszichoszociális stressz kedvezőtlen cardiovascularis hatásai a klasszikus rizikófaktorokkal összemérhetőek. A betegségek bio-, pszichoszociális megközelítése új távlatokat jelent a nyugati orvoslásban, és tudományos igényességgel illeszkedik az „evidence based” gyakorlatba. A pszichoszociális stressz mérésére és befolyásolására kidolgozott módszerek állnak a gyakorló orvosok rendelkezésére, amelyek igazoltan csökkentik a mortalitást és javítják az életminőséget. A biopszichoszociális szemléletet nemcsak a betegek kezelésében, hanem az egészségügyi dolgozók mentális stressztűrő képességének javításában és kiégt mutatóik csökkentésében, illetve a primer prevencióban is eredménnyel használhatjuk. „Az egészségnevelés mint tudatos és tervezett epigenetikai hatás” (Falus András) minél korábbi életkorban történő megkezdése felbecsülhetetlen potenciált jelenthet a cardiovascularis mortalitás hosszú távú csökkentése szempontjából.

## Irodalom

1. *Piepoli MF, et al.* 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal* 2016;37(29):2315-81. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>
2. *Stauder A.* Stressz és stresszkezelés. In: *Egészségpszichológia a gyakorlatban.* Kállai J, Varga J, Oláh A (eds.). Budapest: Medicina; 2007; p. 153-76.
3. *Tao N, et al.* Association of glucocorticoid receptor gene polymorphism and occupational stress with hypertension in desert petroleum workers in Xinjiang, China. *BMC Medical Genetics* 2018;19(1):213. <https://doi.org/10.1186/s12881-018-0688-4>

4. Falus A, Melicher D, Purebl G. Mentális folyamatok epigenetikai szabályozása. Orvostovábbképző Szemle 2015;22(1):32-7.
5. Falus A, et al. A 2009. évi orvosi Nobel-díj és egy meglepő üzenete: az életmód befolyásolja a telomérázaktivitást. Orvosi Hetilap 2010;151(24):965-70.
6. Haussmann MF, et al. Embryonic exposure to corticosterone modifies the juvenile stress response, oxidative stress and telomere length. Proceedings of the Royal Society B. Biological Sciences 2011;279(1732):1447-56. <https://doi.org/10.1098/rspb.2011.1913>
7. Kertes DA, et al. Prenatal maternal stress predicts methylation of genes regulating the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system in mothers and newborns in the Democratic Republic of Congo. Child Development 2016;87(1):61-72. <https://doi.org/10.1111/cdev.12487>
8. Spruill TM, et al. Association Between High Perceived Stress Over Time and Incident Hypertension in Black Adults: Findings From the Jackson Heart Study. Journal of the American Heart Association 2019;8(21):e012139. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012139>
9. Rozanski A. Behavioral cardiology: current advances and future directions. Journal of the American College of Cardiology 2014;64(1):100-10. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.03.047>
10. Toftler GH, Muller JE. Triggering of acute cardiovascular disease and potential preventive strategies. Circulation 2006;114(17):1863-72. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.596189>
11. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. J Health Soc Behav 1983;24(4):385-96. <https://doi.org/10.2307/2136404>
12. Lazarus RS, Folkman S. Stress, appraisal, and coping. New York: Springer; 1984.
13. Eriksen H, Ursin H. Subjective health complaints, sensitization, and sustained cognitive activation (stress). Journal of Psychosomatic Research 2004;56(4):445-8. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(03\)00629-9](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(03)00629-9)
14. Stauder A, Konkoly Thege B. Az Észlelt Stressz Kérdőív (PSS) magyar verziójának jellemzői. Mentálhigiéné és Pszichoszomatika 2006;7:203-16. <https://doi.org/10.1556/Mental.7.2006.3.4>
15. Stauder A, et al. A Williams ÉletKészségek® stresszkezelő és pszichoszociális készségfejlesztő program magyar adaptációja és 10 éves tapasztalatai. Mentálhigiéné és Pszichoszomatika 2016;17(2):81-95. <https://doi.org/10.1556/0406.17.2016.2.1>
16. Stauder A, Cserhádi Z, Konkoly Thege B. Decreasing the negative effects of work-related stress in unchanged working environments. European Journal of Mental Health 2018;13(2):163-83. <https://doi.org/10.5708/EJMH.13.2018.2.4>
17. Stauder A, et al. Worldwide stress: different problems, similar solutions? Cultural adaptation and evaluation of a standardized stress management program in Hungary. International Journal of Behavioral Medicine 2010;17(1):25-32. <https://doi.org/10.1007/s12529-009-9054-4>
18. Williams RB, Williams VP. Adaptation and implementation of an evidence-based behavioral medicine program in diverse global settings: The Williams LifeSkills experience. Translational Behavioral Medicine 2011;1(2):303-12. <https://doi.org/10.1007/s13142-011-0030-6>
19. Clemow LP, et al. Stress management in the workplace for employees with hypertension: a randomized controlled trial. Translational Behavioral Medicine 2018;8(5):761-70. <https://doi.org/10.1093/tbm/iby018>
20. Bishop GD, et al. Effects of a psychosocial skills training workshop on psychophysiological and psychosocial risk in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Am Heart J 2005;150(3):602-9. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.10.015>
21. Orth-Gomér K, et al. Stress reduction prolongs life in women with coronary disease: the Stockholm Women's Intervention Trial for Coronary Heart Disease (SWITCHD). Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes 2009;2(1):25-32. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.108.812859>
22. Farsang Cs, Járai Z. A Magyar Hypertonia Társaság szakmai irányelve. A hypertoniabetegség ellátásának irányelvei. 11., módosított, javított és kiegészített kiadás. Hypertonia és Nephrologia 2018;22(Supl.5):S1-S36.
23. Vrijens B, et al. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. BMJ 2008;336(7653):1114-7. <https://doi.org/10.1136/bmj.39553.670231.25>
24. Balint M. The doctor, his patient and the illness. The Lancet 1955(265):6866-686-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(55\)91061-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(55)91061-8)
25. Balint M. Az orvos, a beteg és a betegség. Dinamikus pszichoterápia. Budapest: Animula Kiadó; 1990; p. 262.
26. Györfly Z, Girasek E. Kiegészítés a magyarországi orvosok körében. Kik a legveszélyeztetettebbek? Orv Hetilap 2015(156);14:564-70. <https://doi.org/10.1556/OH.2015.30121>
27. Patel RS, et al. Factors related to physician burnout and its consequences: a review. Behavioral Sciences 2018;8(11):98. <https://doi.org/10.3390/bs8110098>
28. Dewa CS, et al. The relationship between physician burnout and quality of healthcare in terms of safety and acceptability: a systematic review. BMJ Open 2017;7(6):e015141. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-015141>
29. Adler RH. Engel's biopsychosocial model is still relevant today. Journal of Psychosomatic Research 2009;67(6):607-11. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2009.08.008>
30. Tiringier I. Az akut kardiológiai eseményen átesett betegek hosszú távú életminőségét befolyásoló pszichoszociális tényezők vizsgálata. Pécs: PTE; 2013.
31. Harrach A. A Bálint módszer fejlődéstörténete. Csoportok, mozgalom, perspektívák. Thalassa 2010;21(3):29-50.
32. Molnár L, Harmathy É, Somorjai N. A Bálint-mozgalom nemzetközi helyzete. Mentálhigiéné és Pszichoszomatika 2009;10(3):209-21. <https://doi.org/10.1556/Mental.10.2009.3.2>
33. Barcza-Queen, K. Tudattalan kommunikáció tanulmányozása az orvos-beteg találkozásban. Lélekelemzés 2019;14(1).
34. Stojanovic-Tasic M, et al. Is Balint training associated with the reduced burnout among primary health care doctors? Libyan Journal of Medicine 2018;13(1). <https://doi.org/10.1080/19932820.2018.1440123>

## REFERÁTUM

# A mérések között eltelt idő hatása az auscultatiós módszerrel ismételten mért vérnyomásértékekre

Imamura M, Asayama K, Sawanoi Y, Shiga T, Saito K, Ohkubo T. Effects of measurement intervals on the values of repeated auscultatory blood pressure measurements. Clin Exp Hypertens 2020;42(2):105-109. DOI: 10.1080/10641963.2019.1583243.

A jelenlegi irányelvek azt javasolják, hogy az auscultatiós módszerrel történő vérnyomásméréskor az egyes mérések között teljen el egy-két perc, ugyanakkor ezt alátámasztó bizonyítékokkal nemigen rendelkezünk. A tanulmányban az auscultatiós módszerrel történő vérnyomásméréskor az egyes mérések között eltelt idő hatását elemezték a mért vérnyomásértékekre. 37 páciensnek mérték meg a szisztolés és a diasztolés vérnyomását auscultatiós módszerrel. A vérnyomásmérést ötször ismételték meg 15, 30, 60, 90 és 120 másodperces időközökkel. Lineáris vegyes modell alapján értékelték, hogyan változik a vérnyomás az ismétlések számától függően, a mérések közötti eltérő idő-

intervallumokban. A mérési számok növekedésével a szisztolés vérnyomás szignifikáns mértékben ( $p < 0,05$ ) egyre jobban csökkent, a diasztolés vérnyomás növekedett, amikor az egyes mérések között 15 másodperc telt el. A vérnyomásmérés pontosságát azonban már nem befolyásolta, ha az egyes mérések között 30 másodperc vagy annál hosszabb idő telt el. Következésképpen, a vérnyomásmérés pontosságát nem befolyásolja, ha az auscultatiós módszerrel történő ismételt vérnyomásmérések között 30 másodperc vagy annál hosszabb idő telik el.

## ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

## A Covid-19 és a diabetes mellitus

SIMONYI Gábor

Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Anyagcsere Központ, Budapest

**ÖSSZEFOGLALÁS** – 2019 végén a kínai Vuhanból induló új koronavírus-betegség (Covid-19) epidémiája nagy kihívások elé állította még a legfejlettebb országok egészségügyi rendszerét is. A betegség magas mortalitását főleg idősebbekben és a különböző cardiovascularis és metabolikus társbetegséggel élőkben tapasztalták. Jelen összefoglalóban a diabetes mellitus és a Covid-19-betegség kapcsolata kerül terítékre, a legfrissebb nemzetközi adatok alapján.

**Kulcsszavak:** Covid-19-betegség, epidémia, diabetes mellitus, fokozott kockázat

Covid-19 and the diabetes mellitus  
Simonyi G.

**Summary** – In late 2019 the epidemic of new coronavirus disease (Covid-19) from Wuhan, China, posed major challenges to the health systems of even the most developed countries. High mortality of the disease has been observed mainly in the elderly and in those with various cardiovascular and metabolic comorbidities. In this summary, the relationship between diabetes mellitus and Covid-19 disease is discussed based on the most recent international data.

**Keywords:** Covid-19 disease, epidemic, diabetes mellitus, increased risk

**Levelezési cím:**

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

**DOI:** <https://doi.org/10.33668/hn.24.020>

Hypertonia és Nephrologia  
2020;24(5):221-5.

## Bevezetés

A 2002-es SARS-CoV és a 2012-es MERS-CoV koronavírus-fertőzések, amelyek akut és súlyos légúti infekciót okoztak, nem idéztek elő pandémiát. 2019-ben a kínai Vuhan városából elterjedt koronavírus-betegséget (Covid-19) a SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) koronavírus okozza, amely korábban nem okozott ismert humán megbetegedést. Terjedésének sebessége megdöbbentette a világot. 2020. március 11-én az Egészségügyi Világszervezet (WHO) világvilágnyilvánította, és az elmúlt hónapokban saját tapasztalatokat is szerezhettünk ennek korántsem áldásos következményeiről (1, 2). A kézirat fogalmazásakor, szerencsére, hazánkban aktuálisan igen alacsony az aktív és az új fertőzöttek, halálesetek száma, ugyanakkor a környező országokból újra emelkedő tendenciát tapasztalunk, sőt a korábbi első hullám csúcsait is meghaladó esetszámokról értesülünk, amely már egyértelműen a vírus második hullámát jelenti. Ezzel egy időben viszont az Újvilágban az első hullám egyre magasabbra és magasabbra hág (3). Korábbi vizsgálatok igazolták, hogy a SARS és a MERS koronavírus-fertőzések súlyossága szoros kapcsolatot mutatott a cardiovascularis betegségekkel és a metabolikus eltérésekkel (4, 5). Az eddigi tapasztalatok szerint az új koronavírus is hasonló mintázatot követ, mivel idősekben és a különböző cardiovascularis és metabolikus kísérő betegségben szenvedőkben a Covid-19-betegség prognózisa is rosszabb, továbbá magasabb mortalitással jár (6).

## A Covid-19 és az alapterbetegségek

Számos hazai és nemzetközi adat szól amellett, hogy a Covid-19-betegség prognózisát nagymértékben meghatározzák a különböző társbetegségek. Már megalapozott ismeretekkel rendelkezünk arra vonatkozólag, hogy az új koronavírus-betegség súlyosabb lefolyású lehet cardiovascularis és metabolikus társbetegségekben szenvedő betegeknél (7). Az első metaanalízisben Li és munkatársai a Covid-19-ben szenvedő betegek 17,1%-ában hypertoniát, 16,4%-ában cardio- vagy cerebrovascularis betegséget, míg 9,7%-ában cukorbetegséget találtak. Az intenzív terápiára szoruló vagy súlyos állapotú betegeknél a hypertonia kétszer, a cardio- vagy cerebrovascularis betegségek háromszor, míg a diabetes mellitus kétszer volt gyakoribb, mint az intenzív ellátásra nem szoruló vagy nem súlyos betegeknél. E metaanalízis igazolta, hogy a cardiovascularis és metabolikus betegségben szenvedőknél lényegesen nagyobb az esély a Covid-19-betegség súlyosabb kimenetelére. A társbetegségek meghatározó szerepet játszottak ebben.

Más vizsgálatok is alátámasztották, hogy a diabetes és a cardiovascularis társbetegségek jelentős kockázati tényezői a Covid-19-betegség súlyosabb kimenetelére (8). 138 Covid-19-eset feldolgozása során azt látták, hogy az intenzív ellátásra szorulóknak 25%-a valamely cardiovascularis betegséggel élt, míg az intenzív kezelésben nem részesültek esetében ez az arány lényegesen kevesebbnek, 10,8%-nak bizonyult ( $p = 0,04$ ). Ehhez hasonlóan a cukorbetegség – mint társbetegség – is nagyobb

arányban fordult elő az intenzív osztályon (22,2% vs. 5,9%,  $p = 0,009$ ). Egy másik vizsgálatban az elhunytak 31%-a szenvedett cukorbetegségben, míg a túlélőknél ez az arány szignifikánsan alacsonyabb volt (24%,  $p = 0,0051$ ) (9).

Összesen 72 314, Covid-19-betegségben szenvedő beteg adatainak feldolgozása azt mutatta, hogy az elhalálozottak 10-15%-a szenvedett korábbi cardiovascularis betegségben, míg 7,3%-a cukorbeteg volt (10). A betegszámok tekintetében jelenleg az Egyesült Államok a leginkább érintett ország világszerte. Egy nemrég publikált tanulmányban részletezték az amerikai adatokat (11). A szerzők megállapították, hogy a kórházi kezelésben részesült fertőzöttek 90%-a rendelkezett valamely kísérő betegséggel. A hipertonia volt a leggyakoribb (49,7%), amelyet a krónikus tüdőbetegségek (34,6%), majd a diabetes mellitus követett (28,3%), és ehhez hasonló gyakoriságot (27,8%) mutattak a különböző cardiovascularis betegségek.

A francia CORONADO (Coronavirus SARS-CoV-2 and Diabetes Outcomes) vizsgálatban 2020. március 10–31. között a Covid-19 miatt kórházi felvételre szoruló cukorbeteg adatát tanulmányozták. A vizsgálat elsődleges összevont végpontja a felvételt követő hetedik napon belüli mortalitás és/vagy a gépi lélegeztetés szükségessége volt. Az 1317 eset adatainak feldolgozása után azt látták, hogy a diabetesesek 46,8%-a microvascularis szövődémmel, míg 40,8%-a macrovascularis szövődémmel rendelkezett. Az elsődleges végpontot a betegek 29,0%-ában látták (85%-os CI 26,6–31,5%), míg az esetek 10,6%-a elhalálozott. A cukorbetegek 18,0%-át tudták a hetedik napon hazaengedni. Multivariációs analízissel csak a BMI értéke volt pozitív összefüggésben az elsődleges végponttal (OR 1,28, 95%-os CI 1,10–1,47). A felvételi tünetek közül a dyspnoe (OR 2,10 [95%-os CI 1,31–3,35]), a lymphocytaszám (OR 0,67 [95%-os CI 0,50–0,88]), a CRP (OR 1,93 [95%-os CI 1,43–2,59]), a GPT (OR 2,23 [95%-os CI 1,70–2,93]) bizonyult az elsődleges végpont független prediktorának. A hetedik napon bekövetkezett halál vonatkozásában az életkor (OR 2,48 [95%-os CI 1,74–3,53]), a kezelt obstruktív alvási apnoe szindróma (OR 2,80 [95%-os CI 1,43–5,38]), a microvascularis (OR 2,14 [95%-os CI 1,16–3,94]) és a macrovascularis szövődémmel (OR 2,54 [95%-os CI 1,44–4,50]) voltak a legfontosabb előre jelző tényezők. A HbA<sub>1c</sub>-értékkel, a RAS-gátlók szedésével, a DPP-4-gátlók korábbi használatával a végpontok nem álltak összefüggésben (12).

## A diabetes és az infekciók

A cukorbetegség a Nemzetközi Diabetes Szövetség (International Diabetes Federation – IDF) legfrissebb adatai szerint mintegy 463 millió embert érint világszerte (13), ezért a Covid-19-betegség potenciálisan sok százmillió diabeteses életét veszélyeztetheti. Ismert, hogy a cukorbetegség hajlamosít a különböző fertőzésekre, gyakoribb a hospitalizáció és a korai halál. A cukorbeteg vírusfertőzései gyakran okoznak hiperozmoláris, hyperglykaemiás állapotot (HHS), amely hospitalizációt igényel. Időskorban nagyobb az esély a HHS-re, és a diabeteses ketoacidosis (DKA) mortalitása is tízszeres ekkor. A nem megfelelő glykaemiás kontroll fokozza a cardiovascularis szövődémmel kockázatát is.

Általánosságban légúti betegségek alkotják a cukorbeteg vezető infekciós kórképeit, és ezek közül a leggyakoribb a

*Streptococcus pneumoniae* és az influenzavírus-fertőzés (14). Számos vizsgálat igazolta, hogy a cukorbetegknél – a nem cukorbetegkéhez képest – hatszor gyakoribb az influenzavírus miatt a hospitalizáció. Mindezek miatt az Egészségügyi Világszervezet (WHO) pneumococcus és influenza elleni védőoltást szorgalmaz diabetesben (15).

Egy dél-koreai vizsgálatban a különböző infekciókkal összefüggő hospitalizációt, az intenzív terápiás ellátást és a halálózást hasonlították össze diabeteses és nem diabeteses betegekben. 66 426 cukorbeteg és 132 852 kontrollt vontak be az adatgyűjtés kilenc éve alatt. Az eredmények szerint a cukorbetegeknek volt nagyobb esélyük a különböző végpontok elérésére: májtályog (illetve incidenciara [IIR] = 10,17), központi idegrendszeri fertőzések (IIR = 8,72), bőr- és lágy szöveti fertőzések (BLF) (IIR = 3,52), intenzív ellátás és halál BLF miatt (IIR = 11,75), intenzív ellátás és halál ízületi és csontinfekciók miatt (IIR = 4,78) (16). Diabetesben az infekciók iránti fogékonyság, illetve ezek súlyosabb kimenetelének okai már régóta ismertek. Cukorbetegben károsodott a veleszületett immunitás, amelynek működésében a toll-like receptorok (TLR) játszanak fontos szerepet. Az immunrendszer sérülékenységét fokozza a hyperglykaemia és a fokozott koagulációs készség is. Prokoaguláns hatásúak a különböző inflammatorikus mediátorok, citokinek (például TNF-rendszer, IL-6 stb.) fokozott expressziója is. A hypoglykaemizáló antidiabetikumok alkalmazásakor a magasabb hypoglykaemiás eseményszám is fokozza a kockázatot, úgymint a 2-es típusú diabetesben nem ritka elhízás is (17, 18).

## Diabetes Covid-19-ben

Egy kínai vizsgálatban a Covid-19-betegek 42,3%-a volt cukorbeteg. A hipertonia, a diabetes és a coronariabetegség fokozta a halálos kimenetel kockázatát (19). Egy olasz vizsgálatban (20) azt találták, hogy a Covid-19-ben elhunytak átlagéletkora 81 év volt, míg az elhalálozottak kétharmada szenvedett valamely kísérő betegségben (cukorbetegség, cardiovascularis betegség, rosszindulatú daganatos betegség). Egy másik kínai vizsgálatban a Covid-19-betegségben szenvedő cukorbetegknél – a nem diabetesesekhez képest – jóval nagyobb arányban fejlődött ki súlyos pneumonia, amelyet nem kontrollálható inflammatorikus válasz és hiperkoagulációs állapot is kísért (21). Kínai adatok szerint (22) a kísérő betegségek magasabb mortalitással jártak Covid-19-betegségben (10,5% a cardiovascularis kísérő betegségben, 7,3% diabetesben és 6-6% krónikus légúti betegségekben, hipertóniában és rosszindulatú betegségben).

## Hogyan csökkentjük a cukorbeteg kockázatát?

Tekintettel arra, hogy a cukorbetegség – az esetek igen nagy hányadában – jól menedzselhető közvetlen orvos-beteg találkozás nélkül is, gondozása során jól alkalmazhatók a különböző telemedicinális lehetőségek. Az orvos-beteg találkozások számának mérséklése csökkenti a Covid-19-betegség kockázatát. A Forrester Research szerint az Egyesült Államokban a virtuális egészségügyi interakciók száma az év végére elérheti az 1 milliárdot (23). A telefonos vagy

videovizitek során felmérhető a beteg anyagcsere-állapota, szükség esetén módosítható a terápia. Az EESZT alkalmazásával elektronikus receptírásra is van lehetőség. Márciusban hazánkban is nagyot nőtt az online konzultációk száma, június elején pedig a kormányzat kihirdette, hogy törvényben fogják rögzíteni a távgyógyászat szabályait. Az Országgyűlés döntése értelmében a veszélyhelyzet megszűnését követően is – időkorlát nélkül – megmarad az eReceptek egyszerűsített kiváltási módja, amelyhez a beteg taj-számának megadása mellett a kiváltó személyazonosságának hitelt érdemlő igazolására van szükség. A telemedicinális ellátások lehetősége megmarad a veszélyhelyzet után is, így az ellátás sajátosságait és orvosszakmai indokoltságát figyelembe véve továbbra is lehetőség lesz a beteg távollétében előszűrést végezni, diagnózist vagy terápiás javaslatot felállítani, távmonitoringot lefolytatni, gyógyszert rendelni. Az egészségügyi ellátóhelyen a telemedicinális szolgáltatásokat – az egészségügyi dokumentáció vezetésére vonatkozó szabályok szerint – dokumentálják és rögzítik az intézményi informatikai rendszerben, amely létrehozza az EESZT-ben az ellátáshoz kapcsolódó eseménykatalógus-bejegyzést és elektronikus kórtörténeti dokumentumot. Így a telemedicinális ellátás az EESZT-ben rögzített ellátási eseményként jelenik meg. Az elfogadott szabályozás a kézirat írásakor még érvényben volt, azonban felhatalmazó rendelkezés biztosítja a magyar kormány számára annak lehetőségét, hogy szükség szerint rendeletben szabályozza a telemedicinális ellátások feltételeit, amely még nem történt meg (24, 25).

## A vírusfertőzés és a glykaemiás kontroll

Ha a Covid-19-betegség kialakult, akkor nagyon fontos, hogy már az első, gyanús tünetek megjelenésétől kiemelten figyeljünk a megfelelő glykaemiás állapotra. Ennek irányítói a HbA<sub>1c</sub>, az éhomi és a postprandialis vércukor triászra kell, hogy legyen az egyénre szabott célértékek függvényében.

Guo és munkatársai azt figyelték meg, hogy a hospitalizáció alatt romlott a Covid-19-ben szenvedő cukorbeteg glykaemiás státusza (26). Megfigyelésük szerint a korábban inzulinnal kezelt cukorbeteg (29,2%) esetében szükségessé vált az inzulin dózisének megemlése hospitalizációjuk alatt, míg a korábban orális antidiabetikum-terápián lévők 37,5%-ánál kellett inzulinterápiát bevezetni kórházi kezelésük során. Jól ismert tény, hogy cukorbetegknél egy akut infekció során rosszabbodik a glykaemiás kontroll, azaz fokozódik az inzulinigény, ugyanakkor feltételezik, hogy a SARS-CoV2 mindezek mellett károsíthatja a Langerhans-szigeteket. Ezt a feltételezést támasztja alá az is, hogy a 2003-as SARS-járvány után (27) a vírusos betegség miatt hospitalizált, korábban nem cukorbeteg több mint felénél diabetes alakult ki a betegséget követően. A szénhidrát-anyagcsere romlása ugyanakkor a betegek többségében átmenetinek bizonyult, mivel e betegek csak 30%-át bocsátották ki cukorbetegség diagnózisával, míg három év elteltével 10%-a maradt diabeteses.

Guo és munkatársai (26) a kísérő betegségek kizárását követően azt találták, hogy a cukorbeteg szignifikánsan idősebbek (61 év vs. 32 év) voltak, gyakrabban jelentkezett hányinger és hányás (16,7% vs. 0%), továbbá magasabb mortalitásúak voltak (16,5% vs. 0%), mint a nem cukorbe-

tegek. A mellkas-CT-n is lényegesen magasabb score-t értek el a diabetesesek, illetve a laborleleteikben magasabb LDH,  $\alpha$ -hidroxibutirát-dehidrogenáz, SGPT,  $\gamma$ -GT-szintet tapasztaltak, amely myocardium-, vese- és májkárosodásra utalt. Mindezek mellett alacsonyabb összfehérje-, albumin-, prealbumin- és hemoglobinszintet mértek, amelyet a cukorbeteg rosszabb tápláltsági állapotának tartottak ( $p < 0,01$ , kivéve a prealbumint, ahol  $p = 0,02$ ).

## Mire figyeljünk?

Diabetesben fokozott figyelemmel kell követni a higiénés előírások betartását és a távolságtartási szabályok alkalmazását. Nagyon fontos a megfelelő glykaemiás kontroll biztosítása és a diabetesben használatos készítmények alkalmazásának a folytatása. A betegnek rendszeresen meg kell mérnie a vércukorszintjét, és szükség esetén az antidiabetikus terápia dózísát módosítani kell vagy a diétát korrigálni. A megelőzésben nagy szerepet játszik az életmód is. Fontos a rendszeres étkezés, az egészséges tápanyagok előtérbe helyezése, a finomított szénhidrátok és a cukor bevitelének korlátozása, a zöldségek fogyasztása. A gyümölcsbevitel a megadott szénhidrátkereteken belül lehetséges. A fizikai aktivitás fontosságára is hívjuk fel betegeink figyelmét! Otthon is elvégezhető a különböző testgyakorlatok, minimalizáljuk az egy helyben ülést, és a különböző online mozgásprogramok elvégzését is preferálhatjuk. A kísérő betegségek megfelelő kezelése szintén fontos, miközben ne mellőzzük a diabetesben javasolt rutinvakcináció (pneumococcus és influenza) alkalmazását (1. táblázat) (28).

1-es típusú cukorbetegknél ismert, hogy egy infekció felboríthatja a korábban alkalmazott inzulinrezsimit. Esetükben kiemelten kell figyelniük a beteg állapotára és az inzulinigényhez illesztett dozírozásra. Vírusinfekció során az 1-es típusú cukorbeteg hajlamosabbak a diabeteses ketoacidosisra (DKA), ezért biztosítani kell a megfelelő folyadékbevitelt, az elektrolit-egyensúlyt, illetve az esetleges súlyos szövődmények (például szepszis) megfelelő kezelésére is nagy hangsúlyt kell fektetni. A szepszis és a széptikus sokk a Covid-19 legsúlyosabb szövődményei közé tartozik.

Ismert, hogy hypoxiás 2-es típusú cukorbetegknél a metformin fokozza a laktacidosis kockázatát. Az SGLT-2-inhibitoroknál a relatív inzulinhiány elősegítheti a normoglykaemiás ketoacidosis lehetőségét. Súlyosabb infekciók esetén érdemes átmenetileg inzulinterápiára váltanunk, napi többszöri injekció alkalmazásával (2. táblázat) (29).

## Következtetések

A nemzetközi és a hazai tapasztalatok arra utalnak, hogy az idősebb életkor és a Covid-19-hez társuló cardiovascularis és metabolikus alapbetegségek rontják a betegség prognózisát, fokozzák a mortalitást. A metabolikus betegségek közül kiemelendő a diabetes mellitus, amely igazoltan növeli a Covid-19-betegség kedvezőtlen kimenetelének a kockázatát. Diabetesben a legelső feladat az infekció megelőzése a higiénés és a távolságtartási szabályok maximális betartásával. Mindezek mellett fontos az anyagcserehelyzet optimalizálása, illetve a már kifejlődött betegségben (irányelv hiányában) a tapasztalatoknak megfelelő (28) kezelés.

## 1. táblázat. Általános tanácsok a Covid-19 megelőzésére diabetesben

<b>Higiénés előírások betartása és a távolságtartási szabályok alkalmazása</b>
<b>Glykaemiás kontroll</b>
Az előírt gyógyszerek szedésének folytatása. Rendszeres vércukormérés: szükség esetén dózismódosítás, a diéta korrekciója.
<b>Életmód</b>
Egészséges diéta: rendszeres étkezés az egészséges diétás szabályokon belül, a finomított szénhidrátok és cukor bevitelének korlátozása, zöldségek fogyasztásának előtérbe helyezése. A gyümölcsök a megadott szénhidrátkeretekben belül megengedettek. Fizikai aktivitás: otthoni gyakorlatok, minimalizálni az egy helyben ülést, online mozgásprogramok, rendszeres aktív pihenődő.
<b>A kísérő betegségek megfelelő kezelése és rutinvakcináció (pneumococcus és influenza).</b>

## 2. táblázat. Antidiabetikumok alkalmazása Covid-19-ben

Terápia	Megfontolások Covid-19 esetén	Gyakorlati javaslatok
Metformin	laktacidosis kockázata hypoxia esetén és akut betegségben	súlyos állapotban, hemodinamikai instabilitás vagy hypoxia esetén elhagyása javasolt
SGLT-2-inhibitorok	a dehidráció és a normoglykaemiás ketoacidosis fokozott kockázata	enyhe esetben elhagyása megfontolandó, súlyos esetben elhagyandó
GLP1-RA	gastrointestinalis mellékhatások, aspirációveszély	súlyos állapotban elhagyandó
DPP-4-gátlók	alacsony hypoglykaemiás kockázat, a vesefunkciótól függő alkalmazás (preferált szer: linagliptin)	nem súlyos esetekben folytatható
Szulfanilureák	a hypoglykaemia veszélye nagy nem megfelelő táplálkozás esetén, vagy egyidejű hidroxiklorokin vagy klorokin alkalmazása esetén	megfelelő orális táplálás hiányában vagy hypoglykaemia kockázata esetén elhagyandó
Inzulin	rendszeres monitorozása szükséges, hypoglykaemia-kockázat	kritikus esetben gyors hatású inzulin naponta többször

## Irodalom

- Chan KS, Zheng JP, Mok YW, et al. SARS: prognosis, outcome and sequelae. *Respirology* 2003;8(Suppl):S36-40. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1843.2003.00522.x>
- Badawi A, Ryoo SG. Prevalence of diabetes in the 2009 influenza A (H1N1) and the middle east respiratory syndrome coronavirus: a systematic review and meta-analysis. *J Public Health Res* 2016;5:733. <https://doi.org/10.4081/jphr.2016.733>
- Johns Hopkins University&Medicine. Coronavirus Resource Center. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (hozzáférés: 2020. 07.11)
- Yang JK, Feng Y, Yuan MY, et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med* 2006;23:623-8. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01861.x>
- Badawi A, Ryoo SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2016;49:129-33. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.06.015>
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507-13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on Covid-19 in China. *Clin Res Cardiol* 2020;109(5):531-8. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9>
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Feb 7]. *JAMA* 2020;323(11):1061-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with Covid-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet* 2020;395(10229):1038]. *Lancet* 2020;395(10229):1054-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (Covid-19) outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention [published online ahead of print, 2020 Feb 24]. *JAMA* 2020;10.1001/jama.2020.2648. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
- Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019 – Covid-NET, 14 states, March 1-30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:458-64. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6915e3>
- Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with Covid-19 and diabetes: the CORONADO study [published correction appears in *Diabetologia*. 2020 Jul 2]. *Diabetologia* 2020;63(8):1500-15. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05180-x>
- International Diabetes Federation (IDF). *IDF Diabetes Atlas, 9th Edition* 2019. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2019. <https://www.diabetesatlas.org/en/>. (Hozzáférés 2020. június 24.)
- Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab* 2012;16(Suppl1):S27-S36. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.94253>
- Smith SA, Poland GA; American Diabetes Association. Influenza and pneumococcal immunization in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(Suppl 1):S111-S113. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.2007.S111>

16. Kim EJ, Ha KH, Kim DJ, et al. Diabetes and the risk of infection: a national cohort study. *Diabetes Metab J* 2019;43:804-14. <https://doi.org/10.4093/dmj.2019.0071>
17. Wang A, Zhao W, Xu Z, Gu J. Timely blood glucose management for the outbreak of 2019 novel coronavirus disease (Covid-19) is urgently needed. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;162:108118. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108118>
18. Villabona CV. Commentary: Covid-19 and diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;162:108138. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108138>
19. Deng SQ, Peng HJ. Characteristics of and Public Health Responses to the Coronavirus Disease 2019 Outbreak in China. *J Clin Med* 2020;9(2):575. <https://doi.org/10.3390/jcm9020575>
20. Remuzzi A, Remuzzi G. Covid-19 and Italy: what next? *Lancet* 2020;395:1225-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30627-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30627-9)
21. Guo W, Li M, Dong Y, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of Covid-19 [published online ahead of print, 2020 Mar 31]. *Diabetes Metab Res Rev* 2020;e3319. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3319>
22. Coronavirus disease 2019 (Covid-19): Interim clinical guidance for management of patients with confirmed coronavirus disease (Covid-19). Centers for Disease Control and Prevention (CDC) website. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html#>. (Hozzáférés: 2020. 07. 07.)
23. [go.forrester.com/press-newsroom/us-virtual-care-visits-to-soar-to-more-than-1-billion/](https://www.go.forrester.com/press-newsroom/us-virtual-care-visits-to-soar-to-more-than-1-billion/) (hozzáférés: 2020. 07. 12).
24. <https://www.kormany.hu/hu/emberi-eroforrasok-miniszteriuma/hirek/az-orszaggyules-elfogadta-a-veszelyhelyzet-megszuneset-kovetido-szakra-vonatkozó-szialis-jogszabalyi-rendelkezeseket-amelyek-kihirdetesre-kerultek-a-magyar-kozlonyben> (hozzáférés: 2020. 07.12.)
25. Crossen S, Raymond J, Neinstein A. Top 10 tips for successfully implementing a diabetes telehealth program [published online ahead of print, 2020 Apr 21]. *Diabetes Technol Ther* 2020;10.1089/dia.2020.0042. <https://doi.org/10.1089/dia.2020.0042>
26. Guo W, Li M, Dong Y, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of Covid-19. *Diabetes Diabetes Metab Res Rev* 2020;e3319. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3319>
27. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, et al. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol* 2010;47:193-9. <https://doi.org/10.1007/s00592-009-0109-4>
28. Katulanda P, Dissanayake HA, Ranathunga I, et al. Prevention and management of Covid-19 among patients with diabetes: an appraisal of the literature. *Diabetologia* 2020;63:1440-52. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05164-x>
29. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to: 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) [published correction appears in *Diabetes Care* 2020 Jul;43(7):1670]. *Diabetes Care* 2020;43(2):487-93. <https://doi.org/10.2337/dci19-0066>

## REFERÁTUM

# Az otthoni vérnyomás-monitorozás alapján megállapított éjszakai álcázott hypertóniával összefüggő cardiovascularis eseménykockázat. A J-HOP Nocturnal Blood Pressure Study klinikai vizsgálat eredményei

*Cardiovascular event risks associated with masked nocturnal hypertension defined by home blood pressure monitoring in the J-HOP Nocturnal Blood Pressure Study.* Fujiwara T, Hoshida S, Kanegae H, Kario K. *Hypertension* 2020;76(1):259-66.

DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14790.

Nincsenek arra vonatkozó információk, hogy milyen összefüggés lehet a cardiovascularis események kockázata és az otthoni vérnyomás-monitorozás alapján megállapított éjszakai álcázott hypertonia között. Az összefüggést a mindennapi orvosi gyakorlatban előforduló népességben kívánták meghatározni. Ebből a célból a J-HOP (Japan Morning Surge-Home Blood Pressure) Nocturnal BP Study klinikai vizsgálat adatait használták fel, amelybe 2745, nagy cardiovascularis kockázatú személyt vontak be (átlagéletkor [SD] 63,6 [10,4] év, férfiak aránya 48,7%, a páciensek 82,7%-a kapott vérnyomáscsökkentő gyógyszert). Az éjszakai vérnyomást 2:00 órakor, 3:00 órakor és 4:00 órakor mérték hitelesített, automata otthoni vérnyomásmérővel, 14 egymást követő napon. Az átlagos (SD) éjszakai otthoni vérnyomásmérések száma 17,1 (13,5) volt. A vizsgálati személyek 31,7%-ának volt megfelelően kezelt vérnyomása (az éjszakai otthoni vérnyomás <120/70 Hgmm, az átlagos reggeli és esti vérnyomás <135/85 Hgmm), 7,9%-ának nappali hypertóniája (az éjszakai otthoni vérnyomás <120/70 Hgmm, az átlagos reggeli és esti vérnyomás >135/85 Hgmm), 26,7%-ának álcázott éjszakai hypertóniája (az éjszakai otthoni vérnyomás >120/70 Hgmm,

az átlagos reggeli és esti vérnyomás <135/85 Hgmm) és 33,7%-ának tartós magas vérnyomása (az éjszakai otthoni vérnyomás >120/70 Hgmm, az átlagos reggeli és esti vérnyomás >135/85 Hgmm). A 7,6 éves mediánú követési idő (19 519 személy-év) alatt 162 cardiovascularis betegséggel kapcsolatos esemény következett be. A cardiovascularis betegséggel kapcsolatos események halmozott előfordulási gyakorisága nagyobb volt az éjszakai álcázott hypertóniás és a tartósan magas vérnyomású személyek között, mint a kontrollált vérnyomású csoportban. A Cox-modell eredményei arra utaltak, hogy a cardiovascularis betegségekkel kapcsolatos események nagyobb kockázatával jár a maszkírozott éjszakai hypertonia (illesztett kockázati arány 1,57 [95%-os konfidenciaintervallum {CI} 1,00–2,46]) és a tartós magas vérnyomás (illesztett kockázati arány 1,97 [95%-os CI 1,26–3,06]). Következésképpen, az otthoni vérnyomás-monitorozás alapján megállapított álcázott éjszakai hypertóniában szenvedő személyekben nagyobb a későbbi cardiovascularis betegségekkel összefüggő eseményeknek a kockázata.

dr. Vályi Péter



## GYÓGYSZERKUTATÁS

# Az ACE-2–Ang-(1–7)–Mas-tengely mint a vérnyomáscsökkentés új lehetősége

KÉKES Ede

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Kardiológiai Tanszék, Pécs

**ÖSSZEFOGLALÁS** – Az ACE-2–Ang-(1–7)–Mas-tengely szervezetünkben az ACE/Ang-II–AT1R-tengelyt ellensúlyozza annak érdekében, hogy a normális homeosztázis fennmaradjon. A Covid-19-pandémia során ez a védekezőrendszer újra előtérbe került, és tisztázódnak a cardiovascularis-metabolikus rendszerre gyakorolt kedvező hatásai, amelyek között az antihipertenzív hatás is jelentős. Rövid összefoglalónkban ezen kutatások lényeges szempontjait elemezzük.

**Kulcsszavak:** ACE-2–Ang-(1–7)–Mas-tengely, antihipertenzív hatás

The ACE2-Ang(1-7)-Mas axis as a new option for lowering blood pressure  
Kékes E.

**Summary** – The ACE2-Ang(1-7)-Mas axis counterbalances the ACE/Ang II-AT1R axis in our body in order to maintain normal homeostasis. During the Covid-19 pandemic, this protective system came to the fore again and its beneficial effects on the cardiovascular-metabolic system, including the significant antihypertensive effect, are being clarified. In our brief summary, we analyze the essential aspects of this research.

**Keywords:** ACE2-Ang(1-7)-Mas axis, antihypertensive effect

Az ACE-2 enzim (glikoprotein-metalloproteáz) egy sokoldalú, multifunkcionális enzim, amelynek két formája van: egy sejtmembránhoz kötődő és egy oldott formátum. A membránhoz kötött forma tartalmaz egy transzmembrán domént, amely az extracelluláris domént a plazmamembránhoz rögzíti. Az oldható formájában hasad és szekretálódik, mint N-terminális ektodomén, és nagyon alacsony koncentrációban található a keringésben. A keringésben lévő oldott forma jelentősége még nem tisztázott, ámbar plazmaszintje megemelkedhet diabetesben, hipertóniában és krónikus vesebetegségben.

Az ACE-2-aktivitás észlelhető azon szervekben, amelyek szerepet játszanak a vérnyomás szabályozásában (érrendszer, szív, vese), de kimutatható aktivitása az ovariumban, herében, vékonybélben és a tüdőben is. Két fő funkciója van: A nem katalitikus funkció révén szabályozza a vesében és a vékonybélben az aminosavtranszportot a collectrin (ACE-2-homológ) révén. Ezen funkció zavara pellagrát okoz. A pancreasban az inzulinszekréció modulátora és ennek zavara diabeteshez vezet. A tüdőben és vékonybélben is ACE-2-receptorok vannak, amelyek fontos szerepet játszanak a SARS-vírusfertőzések esetén, hiszen a fertőzés inokulációs fázisában a vírus a légzőrendszer mucosájában az ACE-2-receptort használja fel a belépésre a szerinproteáz TMPRSS2 segítségével. Ezt követően vírusreplikáció és viraemia jön létre. Valószínű, hogy ugyanez a folyamat zajlik le a gastrointestinalis traktusban is. Az ACE-2 legfontosabb funkciója az Ang-II, illetve az ACE élettani ellensúlya és a RAS „védőszárnya”, amely biztosítja az angiotenzin-II (Ang-II) homeosztatikus szabályozását oly módon, hogy az Ang-

I-et Ang-(1–9)-re, valamint az Ang-II-t Ang-(1–7)-re konvertálja, ezáltal egy védőfolyamatot indít el. Ezt hívjuk ACE-2–Ang-(1–7)–Mas-tengelynek (1–6) (1. ábra).

Az ACE-2 szerepét az egyes szervekben tehát úgy kell elképzelni, hogy az adott szervben lokálisan mindig érvényesíti a normális ellensúlyt az Ang-II–AT1R hatás és az Ang-(1–7)–Mas-tengely hatása között (3). Erre példát mutatunk a pancreas és a vese vonatkozásában (2. ábra).

A két ellentétes hatás egyensúlya – amelyet az ACE-2 kezdeményez – biztosítja a normális homeosztázist, az inzulinszekréció, illetve a vesefunkció vonatkozásában és ez a többi érintett szervre is érvényes.

A különböző szervekben (szív, vese, érrendszer, agy) az ACE-2 által érvényesülő Ang-(1–7)–Mas-aktiváció kedvezően befolyásolja, csökkenti a vérnyomást, amely felvetette azt a lehetőséget, hogy egy megfelelő peptid segítségével – amely aktiválja az ACE-2–Ang-(1–7)–Mas-tengelyt – új terápiás lehetőséget nyithatunk a hipertónia kezelésében (7) (3. ábra).

A 3. ábra azt is világosan mutatja, hogy az ACE-2–Ang-(1–7)–Mas-tengely aktiválása az egész cardiovascularis rendszerre kedvező hatást eredményez, és ezt egyre több experimentális és klinikai bizonyíték támasztja alá. Santos és munkatársai (4) igen részletesen összesítették az ACE-2–Ang-(1–7)–Mas-tengellyel összefüggő fiziológiai, patofiziológiai és farmakológiai kutatások legfőbb eredményeit.

Az elmúlt évtizedben már számos állatkísérleti modellen vizsgáltak különböző peptideket és nem peptideket annak érdekében, hogy olyan molekulához jussanak, amely aktiválja ezt

**Levelezési cím:**

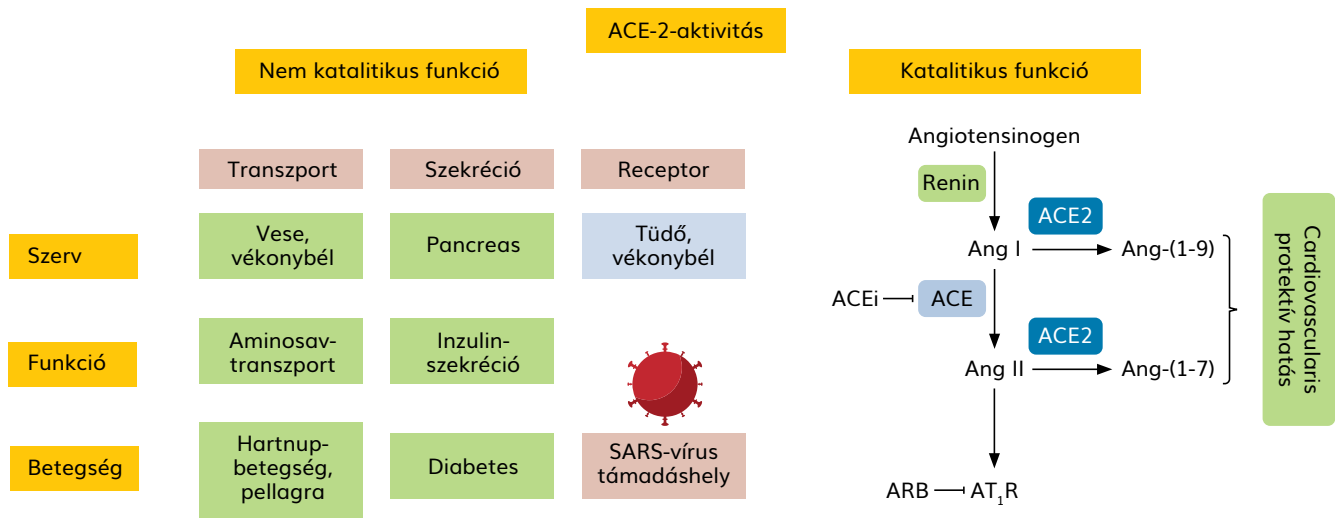
Kékes Ede,

E-mail: kekesede@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.24.022>

Hypertonia és Nephrologia  
2020;24(5):226-8.

1. ábra. Az ACE-2 enzim nem katalitikus és katalitikus funkciója



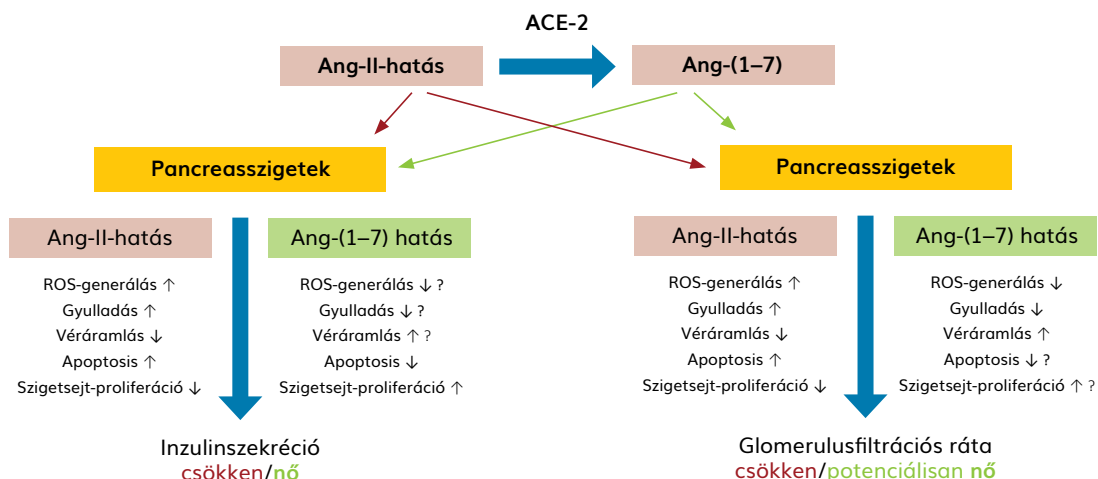
a protektív tengelyt és ezáltal kedvező hatást tudjanak gyakorolni a cardiovascularis rendszerre (4) (4. ábra).

Több Mas-agonistát is találtak (AVE0991, CGEN865S), amelyek serkentik a NO-kiáramlást, valamint az Ang-(1–7)-termelést, míg mások inaktívak voltak (4). Az Ang-(1–7) egyik formulája a hidroxipropil-β-ciklodextrin/ANG-(1–7) (HP βCD forma), amely a gyomor-bél traktusban megakadályozza az Ang-(1–7) inaktivációját és lehetővé teszi az orális adagolást, továbbá hosszú elnyúló hatást biztosít. A vegyület számos kedvező cardiovascularis és metabolikus hatással rendelkezik (kardiális remodelling, posztinfarktusos bal kamrai funkció javítása, obesitasgátló hatás stb.), valamint antihipertenzív hatást is igazoltak (8, 9). A HPβCD, valamint hasonló hatású ciklikus Ang-(1–7) vizsgálata a preklinikus fázisig jutott el (9, 10). Ugyancsak régebben vizsgálták az ACE-2 kötött és oldott formájának aktivátorait. Ezek közül az 1-[(2-dimetil-amino)etil-amino]-4-(hidroximetil)-7-[(4-metilfenil)szulfoniloxi]-9H-xantén-9-one, vagy röviden XNT-vegyületet kell kiemelni, amely hipertóniás patkányokon akut adagolásnál vérnyomáscsökkentő effektussal bír, míg tartós adása javítja a szívfunkciót és gátolja a kardiális és renalis fibrosis kialakulását (11).

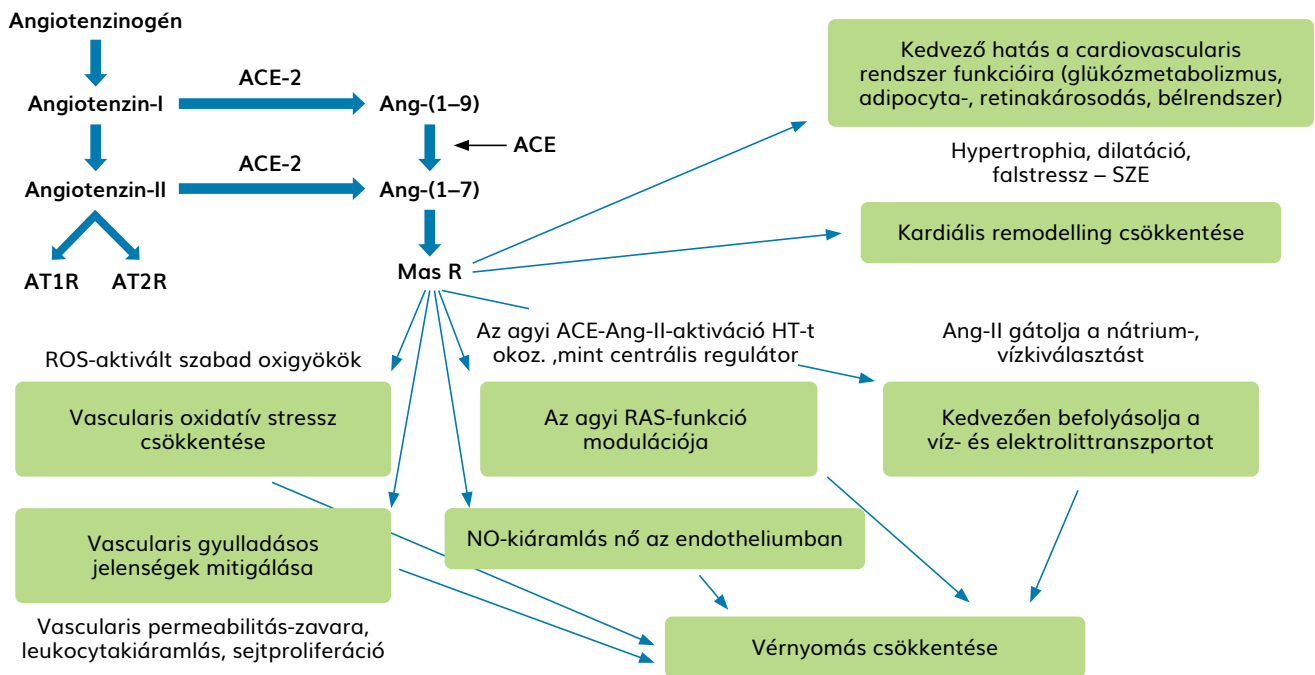
Intenzív kutatás indult meg, hogy az élelmiszerekben olyan peptideket találjanak, amelyek aktiválják az ACE-2-enzimet. A módszer hasonló volt ahhoz, ahogy az ACE-inhibitor peptideket keresték. Ezek összegzését már 2015-ben Majumder és Wu (12) bemutatta azzal a fő gondolattal, hogy az ACE-2 upregulációja is hatásos vérnyomáscsökkentést eredményezhet. Liao és Wu (7) 2020-ban újra előhozták a kérdést, hangsúlyozván, hogy munkacsoportjuk – RNS-Seq transzkripcionális elemzéssel – a tojáshéjről előállított peptiddel spontán hipertóniás patkányokon hatásos vérnyomáscsökkentést értek el. A hatás az ACE-2 mRNS-szint növekedésének eredménye. Ez a peptid az Ile-Arg-Trp (IRW). Az IRW vérnyomáscsökkentő hatását részletesen elemezték. Az in vivo tanulmányban igazolták, hogy az IRW a szisztolés és diasztolés vérnyomást szignifikánsan csökkenti. A vegyület mint ACE-2-aktivátor működik az ACE-2–Ang-(1–7)–Mas-tengelyen keresztül és fokozott endotheliumdependens vazorelaxációt hoz létre, miközben a vascularis gyulladást csökkenti (13).

Ezzel a rövid összeállítással kívántuk jellemezni a vérnyomáscsökkentő terápia új lehetőségeit. Ezeknek a kutatásoknak az újbóli előtérbe helyezése a Covid-19-pandémia egyik „kedvező” mellékterméke.

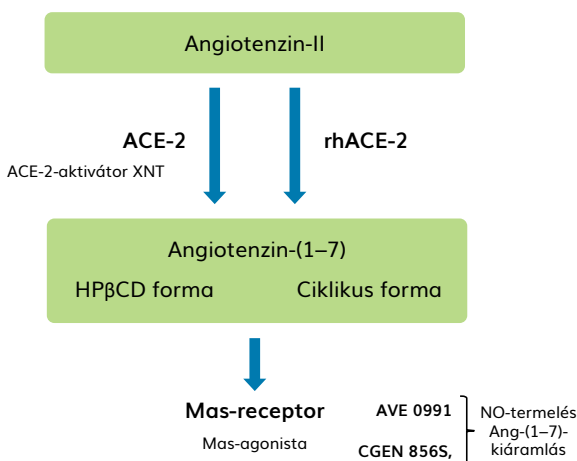
2. ábra. Az ACE-2 modulációs hatása a pancreasban és a vesében. Batlle elképzelése alapján (3)



3. ábra. Az ACE-2–Ang-(1–7)–Mas-tengely különböző szabályozórendszerekre és szervekre gyakorolt hatása, amely a vérnyomás csökkentéséhez vezet. Liao és Wu koncepciója (7) alapján



4. ábra. Az ACE-2–Ang-(1–7)–Mas-tengely aktiválásának lehetőségei



## Irodalom

- Touyz RM, Li H, Delles C. ACE2 the Janus-faced protein – from cardiovascular protection to severe acute respiratory syndrome-coronavirus and Covid-19. *Clin Sci (Lond)* 2020;134(7):747-50. <https://doi.org/10.1042/CS20200363>
- Danilczyk U, Sarao R, Remy C, et al. Essential role for collectrin in renal amino acid transport. *Nature* 2006;444:1088-91. <https://doi.org/10.1038/nature05475>
- Battle D, Soler MJ, Ye M. ACE2 and diabetes: ACE of ACEs? *Diabetes* 2011;59:2994-6. <https://doi.org/10.2337/db10-1205>
- Santos RAS, Sampaio WO, Alzamora AC, et al. The ACE2/angiotensin-(1–7)/Mas axis of the renin-angiotensin system: focus on angiotensin-(1–7). *Physiol Rev* 2018;98:505-53. <https://doi.org/10.1152/physrev.00023.2016>
- Mönkemüller K, Fry LC, Rickes S. Covid-19, coronavirus, SARS-CoV-2 and the small bowel. *Rev Esp Enferm Dig* 2020;112(5):383-8. <https://doi.org/10.17235/reed.2020.7137/2019>
- Kuba K, Imai Y, Ohto-Nakanishi O, Penninger JM. Trilogy of ACE2: A peptidase in the renin-angiotensin system, a SARS receptor, and a partner for amino acid transporters. *Pharmacology & Therapeutics* 2010;128:119-28. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2010.06.003>
- Liao W, Wu J. The ACE2/Ang (1-7)/MasR axis as an emerging target for antihypertensive peptides. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 2020 Jun. 1-15. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.178104>
- Marques FD, Ferreira AJ, Sinisterra RD, et al. An oral formulation of angiotensin-(1-7) produces cardioprotective effects in infarcted and isoproterenol-treated rats. *Hypertension* 2011;57:477-83. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.167346>
- Bertagnoli M, Casali KR, De Sousa FB, et al. An orally active angiotensin-(1-7) inclusion compound and exercise training produce similar cardiovascular effects in spontaneously hypertensive rats. *Peptides* 2014;51:65-73. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2013.11.006>
- Durik M, van Veghel R, Kuipers A, et al. The effect of the thioether-bridged, stabilized Angiotensin-(1-7) analogue cyclic ang-(1-7) on cardiac remodeling and endothelial function in rats with myocardial infarction. *Int J Hypertens* 2012;2012(536426):1-8. <https://doi.org/10.1155/2012/536426>
- Hernández Prada JA, Ferreira AJ, Katovich MJ, et al. Structure-based identification of small-molecule angiotensin-converting enzyme 2 activators as novel antihypertensive agents. *Hypertension* 2008;51:1312-7. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.108944>
- Majumder K, Wu J. Molecular targets of antihypertensive peptides: understanding the mechanisms of action based on the pathophysiology of hypertension. *Int J Mol Sci* 2015;16:256-83. <https://doi.org/10.3390/ijms16010256>
- Liao W, Fan H, Davidge ST, Wu J. Egg white-derived antihypertensive peptide IRW (Ile-Arg-Trp) reduces blood pressure in spontaneously hypertensive rats via the ACE2/Ang (1–7)/Mas receptor axis. *Molecular Nutrition & Food Research* 2019;63(9):1900063. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201900063>

## A maszkviselés hatása az orvos-beteg kapcsolatra

### Nehezítő tényezők és kompenzálásuk

VONYIK Gabriella<sup>1</sup>, FARKAS Martin<sup>1</sup>, TURNER Andrea<sup>1</sup>, FINTA Ervin<sup>2</sup>, BORSZÉKI Judit<sup>1</sup>

**ÖSSZEFOGLALÁS** – A védőmaszk viselése fontos kiegészítő járványügyi intézkedés a légzőszervi betegségek, így a Covid-19-vírus terjedési kockázatának csökkentésére is. Ezek a maszkok az arcfelület mintegy 60-70 százalékát lefedik, olyan területen, amely elengedhetetlenül fontos a mentális állapotok hatékony verbális és nem verbális kommunikációjához és észleléséhez, ennek következtében bonyolíthatják a társadalmi interakciókat, különösen a klinikai környezetben, ahol a kommunikációs készségek és a jó orvos-beteg kapcsolat nélkülözhetetlenek a minőségi ellátáshoz. A szerzők áttekintik az arcmaszkok hatékony orvos-beteg kommunikációra gyakorolt hatásával kapcsolatos szakirodalmat és kutatási eredményeket, valamint javaslatokat tesznek a nehézségek kompenzálására olyan kiegészítő kommunikációs módok bemutatásával, amelyek lehetővé teszik, hogy az orvos-beteg interakciók a pandémia következtében előírt védőfelszerelések és maszkok mögött is jó eséllyel a megszokottól eltérő, mégis hatékony módon működjenek.

**Kulcsszavak:** védőmaszk, Covid-19, világvjárvány, orvos-beteg kapcsolat, kommunikáció, nem verbális kommunikáció, compliance, érzelemfelismerés

**Wearing a face mask: effect on a doctor – patient relationship. Complicating factors and their compensations**

Vonyik G, Farkas M, Turner A, Finta E, Borszéki J.

**Summary** – Wearing face masks plays an important role to effectively decrease the chance of transmitting respiratory diseases. Face masks commonly worn during the Covid-19 pandemic to shield the mouth and the nose, cover about 60-70% of the area of the face that is crucial for the effective verbal and nonverbal communication and perception of mental states. Face masks may complicate social interaction especially in the medical setting where communication skills and doctor-patient relationship are essential to primary care consultations. Literature was reviewed on the impact of such face masks on effective doctor and patient communication as well as useful alternative ways are suggested to compensate them in order to maintain the effective doctor-patient interaction.

**Keywords:** face masks, Covid-19, pandemic, doctor-patient relationship, communication, non-verbal communication, compliance, emotions

### Bevezetés

Az agy kiemelt jelentőségű, evolúciósan előhuzalozott képessége az arc- és érzelemfelismerés. Őseink számára nyilvánvaló túlélési értéke volt, ha képesek voltak arckifejezésekből helyesen megítélni környezetükben lévő társaik szándékait. Összetett jelek alapján agyunk – körülbelül 13 ezred másodperc alatt – a tudatosság szintje alatt maradó döntéseket hoz arról, hogy egy másik ember arca mennyire bizalomgerjesztő (1).

A Covid-19-járvány megjelenése óta a maszkviselés hazánkban is egyrészt egyre nagyobb mértékben elfogadott, másrészt viselése kötelező – különösen az egészségügyi ellátás területén –, mégis általános élményként jelenik meg az embereknél, hogy az interperszonális kapcsolódást akadályozza (2).

A világ különböző pontjairól és a szomatikus medicina eltérő területeiről származó orvosi beszámolók már a koronavírus-járvány kezdeti szakaszában kiemelték, hogy közös tapasztalattá

vált a maszkviselés orvos-beteg kapcsolatot nehezítő hatása a gyógyítómunka során (3, 4). Az egészségügyi maszkok az arc 60-70%-át eltakarják, pont olyan területen, amely elengedhetetlen az érzelmi állapotok felismeréséhez, illetve azok nem verbális kommunikációjához, amely kritikusan befolyásolhatja a szociális interakciókat (2). Joggal merülhet fel az az alapvető kérdés, hogy hogyan befolyásolják a pandémiában viselt védőmaszkok a személy érzelemfelismerésének alapvető pszichológiai folyamatait és a kapcsolódó interakciókat, különös tekintettel az orvos-beteg kapcsolatra.

### Érzelmek felismerése az arcon

Bizonyos alapvető emberi érzelmek kifejezését (öröm, harag, félelem, meglepődés, szomorúság, undor) veleszületett biológiai affektív „program” generálja (5). Az arc kulcsinformációt szolgáltat egy ember „identitásáról”, segít a beszédmegértésben,

<sup>1</sup> Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Pszichiátriai Osztály, Budapest

<sup>2</sup> Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, VIP-1 Profil, Budapest

#### Levelező szerző:

Borszéki Judit,  
Szent Imre Egyetemi Oktatókórház,  
Pszichiátriai Osztály;  
1115 Budapest, Tétényi út 12–16.  
E-mail: judit.borszeki@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.24.021>

Hypertonia és Nephrologia  
2020;24(5):229-33.

valamint a finom mimikai információk lehetővé teszik a másik ember érzelmi állapotának „expressziós elemzéssel” történő beolvasását (6).

A felnőttek arcfeldolgozási stratégiái komplexek és rugalmasak (7). A fejlődés során az arckifejezések dekódolásának képessége relatív későn, körülbelül 9-10 éves korra fejlődik ki, mivel a pontos arckifejezés-felismeréshez magasabb rendű idegrendszeri feldolgozási folyamatok szükségesek (8).

*Eisenbarth* és *Alpers* kutatásukban azt találták, hogy érzelemfelismeréskor a kezdeti tekintetfixáció leggyakrabban a másik személy szemére vagy a szájára irányul, ugyanakkor különböző érzelmi arckifejezések dekódolása eltérő pásztázási folyamatok mentén történik. Valószínűsíthető tehát, hogy az emberek az egyes érzelmekre leginkább jellemző arcreszketek figyelik meg (9). A Bielefeld Egyetem kutatói szerint a szomorúság és a félelem észlelése főként a szemre és a felső arcra támaszkodik, míg az undor és az öröm megbízhatóbban észlelhető a száj és az alsó arc területén (10).

## Maszkviselés hatása az érzelemfelismerésre

Úgy tűnik, hogy az egészségügyi maszkok érzelmek olvasására gyakorolt hatása jelentős. Ugyanakkor egy nemrégiben végzett kutatásban nemcsak a maszkot viselő arcokról való érzelemfelismerés pontosságát mérték, hanem a saját kiértékelés helyességével kapcsolatos bizonytalanság mértékét is, annak érdekében, hogy jobban megérthessük a maszkviselés következtében jelentkező potenciális problémákat (2). A vizsgálati eredmények alapján, amint az várható volt, a maszk jelenléte rontotta az érzelemfelismerés pontosságát, másrészt azonban jelentősen növelte a kiértékelésben való bizonytalanságot is (2). Úgy tűnik tehát, hogy egy érzelmi állapot gyakran nehezen értelmezhető maszk viselése mellett, ráadásul a maszknak ebben az értelemben egyértelműen elbizonytalanító hatása is van.

Amikor tehát az arc félig eltakart, bizonytalanabbak vagyunk a másik érzelmeinek felismerésében, és perceptuális rendszerünk kénytelen „kitölteni” a hiányzó jellemzőket. A kulcskérdés az: mit feltételez az agy, mit rejt a maszk? Pandémia esetén egy veszélyes fertőzést? Esetleg a kevesebb észlelt érzelmek miatt közönyösséget, elutasítást látunk tükröződni a másik személyen? Vagy az arckifejezések megnövekedett kétértelműségei miatt inkább bizalmatlanságunk vagy szorongásunk erősödik? Esetleg a közös maszkviselés uniformizáló hatása miatt éppen, hogy közelebb érezzük a másikat magunkhoz, akivel összetartozást, sorsközösséget élünk meg?

## Védőmaszk használatának következményei az orvos-beteg interakcióra

Az orvos-beteg kommunikációban ideálisan jelen van egyfajta kölcsönösség. Az orvos értő figyelmét és szaktudását nyújtja a betegnek, a páciens pedig együttműködik, nemcsak a rendelésben, hanem az onnan való távozás után is, betartva az orvos javaslatát. A jó orvos-beteg kommunikációnak így „placebohatása” is van. A placebo egyik legfontosabb eleme a pozitív elvárás. [Úgynevezett Pygmalion-hatás, l. *Rosenthal* & *Jacobson* (11) longitudinális kutatását!] Joggal feltételezhető, hogy azok az orvosok, akik pozitív elvárásokat közvetítenek a

betegeik felé, pozitív hatással lesznek rájuk és fordítva, azok a páciensek, akiknek pozitív elvárásaik vannak az orvosaikkal szemben, jó eséllyel együttműködőbbek a kezeléssel. Ezek az elvárások nem a semmiből keletkeznek, és jó részük a tudatosság küszöbe alatt marad, mégpedig nem verbális üzenetek formájában (12).

A kommunikáció tehát két, egymást szükségszerűen kiegészítő komponenstől függ: egy verbális és egy nonverbális komponenstől. Míg a verbális kommunikációs csatornában a szövegkörnyezet hordoz információt, addig a nonverbális csatorna olyan kommunikációs forma, amelyben a hang tónusa, a gesztusok, az érintések, a testtartás, az arckifejezések, a szemkontaktus, valamint a ruházat és a hajviselet stílusa is információértéket képvisel (13). A maszkviselés mindkettőt befolyásolja: az arc részleges eltakarásával egyrészt az érzékelés expresszív jelzéseihez való hozzáférés csökken, másrészt a védőmaszk és arcpajzs negatív hatást gyakorol a verbális kommunikációra is, amelyek viselése mellett egyértelműnek tűnik, hogy a maszkviselés rontja a beszédértést (14).

A szociálneurologiai tudományok újszerű megfigyeléseket szolgáltathatnak ezekben a nehézségekben. A szocioemocionális koordináció (mások érzelmi és mentális állapotának észlelése és kifejezése) is tartalmaz expresszív és receptív összetevőket (15). Így például a nonverbális jelzésekhez való korlátozott hozzáférés (például: az arckifejezések kapcsán a pusztán szemkörnyékről származó információk hozzáférhetősége), valamint a megváltozott verbális kommunikáció (például: tompa hang) potenciálisan bizonytalanságokat eredményezhet a kommunikáció során, és ezáltal hozzájárulhat a másik személy mentális állapotainak téves megítéléséhez mind az orvos, mind a páciens oldaláról.

Az arc eltakarása torzíja az arckifejezések észlelését, a negatív érzelmek megnövekedett és a pozitív érzelmek csökkent észlelésének irányába (16), továbbá a kommunikáció során az arcmaszk viselése megváltoztathatja a motoros mozdulatok szenzoros feedbackjét. A hangokat tompán hallhatjuk, illetve nem tudjuk arckifejezéseink teljes palettáját alkalmazni. Ezek a receptív és expresszív károsodások együttesen kritikus mértékben hátráltathatják a társas kölcsönösség hatékonyságát, amely a két személy között létrejövő tranzakcionális térben megjelenő szociális jelzések pillanatról pillanatra történő kiértékelésén alapul (15).

## Védőmaszk viselésének hatása a páciensekre

*Friedman* (17) szerint a páciensek különösen érzékenyek a klinikus nem verbális jelzéseire, egyrészt mivel betegségük miatt szoronganak és bizonytalanok, másrészt mivel kiszolgáltatottak és viszonylag kevés a kontrollérzetük a vizsgálati helyzetben. A verbális tartalom mögött rejtőzködő jelzéseket keresik abban a reményben, hogy megtudják, hogy a klinikus hogyan érez „valójában” velük kapcsolatban, vagy esetleg bizonyítékot kritikus tények, súlyosabb diagnózisok „elhallgatására”.

A kommunikáció mindkét aspektusára, azaz a verbális és nonverbális komponensekre való együttes támaszkodás még kritikusabbá válik akkor, amikor a páciens valamilyen pszichiátriai megbetegedésben szenved, vagy kognitív funkciói hanyatlottak, zavart vagy verbálisan nehezen/alig hozzáférhető (15). Továbbá az érzékelés képessége az életkorral csökken-

het, egyes tanulmányok eredményei azt mutatják, hogy az idősebb felnőtteknek már hétköznapi körülmények között is nehezebb felismerniük az alapvető érzelmeket (18). Szkitofrén, autisztikus, depressziós, bizonyos meghatározott agyi elváltozások, például amygdalát érintő sérülések, sclerosis multiplex vagy egyéb okok miatt mentalizációs deficittel rendelkező páciensek (például személyiségzavarok) eleve jelentős mértékben pontatlanabbak az arckifejezések dekódolásában (19).

Mindezeket, úgy tűnik, egyrészt tovább bonyolítja a maszkviselés, másrészt ezen páciensek a szociális kommunikáció nehézségeinek széles skálájával is jellemezhetőek, így könnyen kapcsolódási nehézséget, bizalmatlanságot vagy akár vélt fenyegetést is észlelhetnek (15), ami alapjaiban érintheti az orvos-beteg kapcsolat alakulását, kimenetelét.

## Védőmaszk viselésének hatása az orvosokra

A maszkviselés komoly hatást gyakorolhat a diagnosztikus folyamatra is. A mentális státusz felmérése, a páciens gondolkodásának és hangulatának megítélése attól függ, hogy az orvos mit képes leszűrni a vele szemben ülő személyről kialakított Gestalt-képzetből (20).

Mivel a kommunikáció hatékonysága és a biztonságos orvos-beteg kapcsolat elengedhetetlenek az orvosi konzultációk során, több kutatás is irányult az orvos arcmaszkviselésének hatásaira. Wong és munkatársai (21) 1030 beteget vizsgáltak, akik random vettek részt maszkban (514 fő) vagy a nélkül (516 fő) orvosi konzultáción. Az eredmények szerint a betegek jelentős negatív hatást tapasztaltak az orvosoknak tulajdonított empátia mértékében, amikor az orvosok arcmaszkot viseltek, amely szignifikánsan csökkentette a kapcsolat folytonosságának – a compliance-nek – pozitív hatásait.

## Maszkviselés hatásainak kompenzálása

Mindenképpen érdemes megemlíteni az arcmaszk használatának jótékony pszichológiai hatását is. Mivel a maszkviselés bizonyítottan csökkenti a fertőződések kockázatát, így elképzelhető, hogy egyben csökkenti fogja a megbetegedéstől való túlzott félelem okozta debilizáló szorongás, pánikrohamok, agorafóbia kialakulásának valószínűségét is. Emellett a szociális szorongásban és eritrofóbiában (nyilvános elpirulástól való félelem) szenvedő személyeknél maszkviselés esetén pont a negatív megítéléstől és megszegyenüléstől való félelem enyhülhet, mivel az arcmaszk által biztosított névtelenség biztonságérzetet adhat (1).

Bár a védőmaszk viselése valóban zavarhatja a társas interakciókat az orvos-beteg kapcsolatban is, ugyanakkor különböző kompenzációs stratégiákkal mérsékelni lehet ezeket a zavaró hatásokat, hiszen embertársaink érzelmi állapotaira való helyes következtetéshez az arckifejezések olvasása nem az egyetlen információforrás. Az „expressziós elemzést” illetően például különböző tanulmányok kimutatták, hogy kizárólag az arc megfigyelésével meglehetősen pontatlanul ítéljük meg embertársaink érzelmi állapotát (22). A szociális kontextus, a nem verbális jelek, valamint az explicitebben kifejezett verbális tartalom további információkat szolgáltat (23).

A jó compliance érdekében az orvosnak támaszkodnia kell arra a képességére, hogy jó rapportot építsen a betegével,

hogy a páciensben kialakítson egyfajta pozitív irányultságot és elkötelezettséget a kapcsolat iránt. Ennek érdekében az orvosnak folyamatosan explorálnia és figyelnie kell a manifeszt szomatikus tünetek mellett az interakció pszichés történéseit is. Az orvos-beteg kommunikáció során, az arckifejezések használatán kívül, egyéb kommunikációs csatornákra való nagyobb hangsúly helyezésével és tudatosabb használatával, azaz kiegészítő modalitásokkal támogathatjuk az interakciókat, például igénybe vehetjük a testtartást, testbeszédet, a hanghordozást, hangerőt (24).

Mivel a maszk miatt a kezelőszemélyzet arcának nagy része takart, a vizitek során az orvos részéről már a szemkontaktus felvétele is nagy jelentőséggel bírhat a páciensek számára (3).

A kezelőorvos felismerésében és a bizalom erősítésében fontos szerepet játszhat a gyógyító szakemberek nevének és arcának fényképes feltüntetése a védőfelszerelésen, amely Covid-19-járvány alatt a Szent Imre Egyetemi Oktatókórházban sikerrel alkalmazott rutinyakorlattá vált.

Fontos szerepet játszhat a jó rapport kiépítésében az olyan egyszerű szokások tudatos megtartása, mint a köszönés, bemutatkozás vagy a kezelési terv pácienssel történő megosztása. A szemek és szemöldökök, a kézmozdulatokkal történő gesztikuláció, valamint a testbeszéd fokozott és kifejező alkalmazása az orvos részéről a kommunikáció során segíti a páciens-t a jobb megértésben.

A nem verbális jelzések egyik fontos eleme a felek „általános odafordulása” egymáshoz. Haase és Tepper (25) szerint a partnerek közötti távolság legyen komfortosan közel. (A túl nagy vagy túl kicsi távolság fokozhatja a szorongást és a kényelmetlenség érzését.) Pozitív kapcsolódás jele az enyhén előredőlt, egymás felé forduló felsőtest, a lábak és karok lazán nyitott pozíciója, a beszédet kísérő határozott gesztikuláció, a szemkontaktus és nyugodt, ellazult testtartás.

A fájdalom jelzése fontos diagnosztikai támpont, amelynek a legfontosabb nem verbális kommunikációs csatornája az arckifejezés. Ugyanakkor a „faciális feed-back hipotézis” alapján az arckifejezés az érzelmek szubjektív élményének egyik fontos mediátora. Így például a fájdalom arckifejezésének kontrollálása csökkenteni fogja a fájdalom szubjektív érzetét (26). Ez biztató lehetőséget kínálhat arra vonatkozóan, hogy ha arcmaszkot viselő pácienseinket arra bátorítjuk, hogy a vizsgálat közben jelentkező kellemetlen érzéseket fájdalmas arckifejezések, grimaszok helyett verbálisan kommunikálják, esetleg a fájdalom szubjektív érzése is enyhülhet.

Azzal, ha az orvos időt szán a páciens-től származó információk teljességének megértésére, és csak ezután válaszol és halad előre a beszélgetésben, a mentalizáció elősegítésével lehetővé teszi az orvos számára a páciens lelkiállapotának jobb megértését (15).

Az orvos-beteg közötti nonverbális kommunikáció abban is hiányt szenvedhet, hogy elmaradnak a máskor a páciensek számára igen sokat jelentő támogató érintések (például vállon, háton), valamint a bizalmat és együttműködést sugárzó kézfogás. Ezek pótlására azonban továbbra is alkalmazhatók olyan társas gesztusok, mint például egy zsebkendő odanyújtása. Friedman (17) adatai alapján a páciensek sokkal jobb érzéssel távoznak az orvosi rendelőből, ha a tüneteiket nemcsak szóban kérdezik ki, hanem rutin fizikális vizsgálaton is átesnek, vagyis az orvosuk szakértő módon hozzájuk ér.

Megfelelő védőfelszerelés mellett, járvány esetén ezek a vizsgálatok ugyanolyan rutinszerűen elvégezhetőek, és úgy tűnik, hogy jelentős pozitív érzelmi „mellékhatásuk” is lehet.

Az arc-mimika használata helyett az érzelmek hangos és érthető szavakkal történő kifejezése hasznosnak bizonyulhat. Amíg korábban „mosolygás mellett” elég volt annyit mondani, hogy „jobbnak tűnnek a vesefunkciói”, ehelyett most „mosolygás hiányában” verbálisan kifejezhető: „Nagyon örülök, hogy azt látom, hogy jobbak a vesefunkciói” (4).

Hall, Roter és Rand (27) kutatási eredményei alapján a hatékony orvosi kommunikáció verbális és nonverbális attribútumai a feladatorientáltság, asszertivitás, az őszinte érdeklődés és törődés verbális kifejezése, domináns, komoly, magabiztos hangnemben. Davis (28) adatai alátámasztják Hall, Roter és Rand (27) eredményeit, amely szerint az orvos-beteg interakcióban a túlzottan nyájas, baráti jellegű rapport, főleg autoritativ fellépésű páciensek esetén árt a kapcsolatnak, mert szerepkonfúziót, határproblémákat okozhat.

Hasznos lehet továbbá, ha egy-egy pácienssel kezelése során csak néhány egészségügyi szakember kommunikál, és lehetőleg mindig kétszemélyes helyzetben. A páciens kisebb eséllyel zavarodik össze, ha nem kell a népes egészségügyi személyzet tagjainak felismerése között váltogatni, és a különböző módon és mértékben eltorzult hangok között differenciálni (15).

Olyan specifikus helyzetekben, mint például egy krízishelyzetben lévő személy esetén, az orvos – ha a bizalmat keltő és empatikus arckifejezés akadályoztatva is van – a megfelelő verbális üzenettel áttörheti a kommunikációs gátakat.

Noha az arc-maszk viselésének előnye pandémia idején ismert, Európában a maszkviselés aránya továbbra is alacsony, ennek fő oka az érzés, hogy az egyén furcsának tűnhet maszkban, vagy mások furcsának ítélik meg, amely furcsaság szorosan kapcsolódik a leíró társadalmi normákhoz. Tehát a tényleges élmény mellett az arc-maszk viselése nagymértékben függ a maszk pszichológiai hatásainak szociális reprezentációjától az adott kultúrában (29). A maszkviselők gyakorisága a társadalmon belül alapvető fontosságú tényező ebből a szempontból. Úgy tűnik, minél többen használnak maszkot egy adott csoportban és minél nagyobb ennek az elfogadottsága, annál kevésbé furcsa érzés és stigmatizáló maszkot viselni. Az összefüggés különösen akkor volt erős, amikor az emberek látták, hogy mások kevésbé tolakodó, inkább egyszerű sebészi vagy saját készítésű maszkot viselnek (30).

A fentiek alapján indokolt lehet az egészségügyi személyzet továbbképzése, annak érdekében, hogy sikeresebben tudatában legyenek saját kommunikációs stílusuknak, illetve a verbális és nem verbális jelzéseiknek, amelyeket a klinikai interakcióban közvetítenek. További előnyökkel járhat olyan specifikus beszédterápiás tréning indítása, amelynek során a maszkon keresztül történő minél tisztább beszéd elsajátítása a cél. Végül a jövőre nézve mérlegelnünk szükséges az átlátszó anyagból készült maszkok használatának előnyeit (31).

Fontos elfogadnunk, hogy tökéletes recept a tökéletes kommunikációra nem létezik, ugyanakkor az alternatív kommunikációs csatornákat használva, betegeinkkel való interakcióink a pandémia következtében előírt védőfelszerelések és maszkok mögött is jó eséllyel a megszokottól eltérő, mégis hatékony módon működhetnek.

## Irodalom

1. Persaud R, Bruggen P. The psychology of wearing a face mask. *Psychology Today* May 13, 2020. Hozzáférés: <https://www.psychologytoday.com/us/blog/slightly-blightly/202005/the-psychology-wearing-face-mask> (2020. 08. 23)
2. Carbon CC. Wearing face masks strongly confuses counterparts in reading emotions. *PsyArXiv* 2020. <https://doi.org/10.31234/osf.io/x3uh6>
3. Vallelonga F, Elia F. Doctor-patient relationship at the time of Covid-19. *Travel notes. Intensive Care Medicine* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06152-w>
4. Saigal T. Doctor with a mask. *Enhancing communication and empathy. The Hospitalist* (2020).
5. Ekman P, Friesen WV. Constants across cultures in the face and emotion. *Journal of Personality and Social Psychology* 1971;17:124-9. <https://doi.org/10.1037/h0030377>
6. Bruce V, Young A. Understanding face recognition. *British Journal of Psychology* 1986;1877(3):305-27. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8295.1986.tb02199.x>
7. Maurer D, Le Grand R, Mondloch CJ. The many faces of configural processing. *Trends in Cognitive Sciences* 2002;60:255-60. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(02\)01903-4](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(02)01903-4)
8. Roberson D, Kikutani M, Döge P, et al. Shades of emotion: What the addition of sunglasses or masks to faces reveals about the development of facial expression processing. *Cognition* 2012;125(2):195-206. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2012.06.018>
9. Eisenbarth H, Alpers GW. Happy mouth and sad eyes: scanning emotional facial expressions. *Emotion* 2011;11(4):860-5. <https://doi.org/10.1037/a0022758>
10. Wegrzyn M, Vogt M, Kireclioglu B, et al. Mapping the emotional face. How individual face parts contribute to successful emotion recognition. *PLoS One* 2017;12(5):PMC5426715.
11. Rosenthal R, Jacobson L. Pygmalion in the classroom. *Urban Rev* 1968;3:16-20. <https://doi.org/10.1007/BF02322211>
12. De Gelder B, Hadjikhani N. Non-conscious recognition of emotional body language. *NeuroReport* 2006;17(6):583-6. <https://doi.org/10.1097/00001756-200604240-00006>
13. Montague E, Chen PY, Xu J, et al. Nonverbal interpersonal interactions in clinical encounters and patient perceptions of empathy. *J Participat Med* 2013;5:e33.
14. Wittum KJ, Feth L, Hoglund E. The effects of surgical masks on speech perception in noise. *Proceedings of Meetings on Acoustics* 2013;19. <https://doi.org/10.1121/1.4800719>
15. Mehta UM, Venkatasubramanian G, Chandra PS. The “mind” behind the “mask”: Assessing mental states and creating therapeutic alliance amidst Covid-19. *Schizophrenia Research* 2020. Epub ahead of print. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.05.033>
16. Fischer AH, Gillebaart M, Rotteveel, et al. Veiled emotions: The effect of covered faces on emotion perception and attitudes. *Social Psychological and Personality Science* 2012(3);3:266-73. <https://doi.org/10.1177/1948550611418534>
17. Friedman HS. Nonverbal communication between patients and medical practitioners. *Journal of Social Issues* 1979;35:82-99. <https://doi.org/10.1111/j.1540-4560.1979.tb00790.x>
18. Ruffman T, Henry JD, Livingstone V, et al. A meta-analytic review of emotion recognition and aging: implications for neuropsychological models of aging. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2008;32(4):863-81. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.01.001>
19. Adolphs R, Gosselin F, Buchanan TW, et al. A mechanism for impaired fear recognition after amygdala damage. *Nature* 2005;433(7021):68-72. <https://doi.org/10.1038/nature03086>
20. Martin DC. The mental status examination. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW (eds.). *Clinical methods: the history, physical, and laboratory examinations*. Boston: Butterworths; 1990.
21. Wong CKM, Yip BHK, Mercer S, et al. Effect of facemasks on empathy and relational continuity: a randomised controlled trial in primary care. *BMC Family Practice* 2013;14:200. <https://doi.org/10.1186/1471-2296-14-200>
22. Derntl B, Seidel EM, Kainz E, et al. Recognition of emotional expressions is affected by inversion and presentation time. *Perception* 2009;38(12):1849-62. <https://doi.org/10.1068/p6448>

23. Mondloch CJ. Sad or fearful? The influence of body posture on adults' and children's perception of facial displays of emotion. *Journal of Experimental Child Psychology* 2012;111(2):180-96. <https://doi.org/10.1016/j.jecp.2011.08.003>
24. Golan O, Baron-Cohen S, Hill J. The Cambridge mindreading (CAM) face-voice battery: Testing complex emotion recognition in adults with and without Asperger syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2006;36(2):169-83. <https://doi.org/10.1007/s10803-005-0057-y>
25. Haase RF, Tepper DT. Nonverbal components of empathic communication. *Journal of Counseling Psychology* 1972;19(5):417-24. <https://doi.org/10.1037/h0033188>
26. Coles NA, Larsen JT, Lench HC. A meta-analysis of the facial feedback literature: Effects of facial feedback on emotional experience are small and variable. *Psychological Bulletin* 2019;145(6):610-51. <https://doi.org/10.1037/bul0000194>
27. Hall JA, Roter DL, Rand CS. Communication of affect between patient and physician. *J Health Soc Behav* 1981;22(1):18-30. <https://doi.org/10.2307/2136365>
28. Davis MS. Variations in patients' compliance with doctors' advice: an empirical analysis of patterns of communication. *Am J Public Health Nations Health* 1968;58(2):274-88. <https://doi.org/10.2105/AJPH.58.2.274>
29. Moscovici S. The phenomenon of social representations. In: Farr RM, Moscovici S (eds.). *Social representations*. 3-70. Cambridge: Cambridge University Press; 1984.
30. Carbon CC. The psychology of wearing face masks in times of the Covid-19 pandemic. [https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=3584834](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3584834) 2020 <https://doi.org/10.2139/ssrn.3584834>
31. Atcherson SR, Mendel LL, Baltimore WJ, et al. The effect of conventional and transparent surgical masks on speech understanding in individuals with and without hearing loss. *J Am Acad Audiol* 2017;28:58-67. <https://doi.org/10.3766/jaaa.15151>

## REFERÁTUM

# Vérnyomásmérés a lemeztelenített karra, a ruhaujjra és a feltűrt ruhaujjra helyezett mandzsettával

*Blood pressure measurements on a bare arm, over a sleeve or below a rolled-up sleeve a systematic review and meta-analysis. Seguret D, Gamelon D, Dourmap C, Steichen O. J Hypertens 2020;38(9):1650-8. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002460.*

Számos irányelvben arra hívják fel a figyelmet, hogy a vérnyomást lemeztelenített felkaron kell mérni, azonban ezt nem minden esetben könnyű végrehajtani. A rendszerező elemzés célja, hogy összegezzék azokat a bizonyítékokat, amelyek a ruhaujjnak a vérnyomásmérésre gyakorolt hatásáról szólnak. A Pubmed és az Embase adatbázisokból keresték ki azokat a keresztmetszeti vizsgálatokat, amelyekben a meztelen karon, a ruhaujjon és a feltűrt ruhaujjon keresztül mért vérnyomás eredményeit hasonlították össze. A metaanalízis a rendelkezésre álló adatokat összesíti. 720 irodalmi forrásból 13 közleményt választottak ki. Mindegyik vizsgálatban beszámoltak az orvosi rendelőben mért vérnyomásról, 12-ben hasonlították össze a meztelen karon és a ruhaujjra helyezett mandzsettával mért vérnyomást, négy tanulmányban a vérnyomást feltűrt, különböző típusú és vastagságú ruhaujjra helyezett mandzsettával is mérték. A legtöbb vizsgálatban nagy volt az adatok torzításának a kockázata. Három tanulmányban kismértékben felülmérték a ruhaujjon keresztül a vérnyomást, a többi 10 vizsgálatban nem találtak szignifikáns különbséget a meztelen karon és a ruhaujjon ke-

resztül mért vérnyomásban. A vizsgálatok eredményeinek a metaanalízise nem szignifikáns mértékben, 0,59 Hgmm-rel (95%-os konfidenciaintervallum [CI] -0,11+1,30; P=0,10) talalta magasabbnak a szisztolés vérnyomást a ruhaujjon keresztül mérve, amikor a legvékonyabb ruharétegen keresztül mért értéket vették figyelembe a különböző vastagságú ruhaujjakon keresztüli vérnyomásmérések során, és 1,10 Hgmm-rel (95%-os CI -0,21+2,40; P=0,10) mérte felül, amikor a legvastagabb ruhaujjon keresztül mért vérnyomásértéket vették figyelembe. Feltűrt ruhaujjon keresztül 2,76 Hgmm-rel (95%-os CI -0,96+6,47; P=0,15), nem szignifikáns mértékben volt felülmérve a vérnyomás. Következésképpen, az orvosi rendelőben a vastag ruhaujjra helyezett mandzsettával történő mérés kismértékben felülértékelheti a vérnyomást, ugyanakkor a vékony ruhaujjon keresztüli mérés nem befolyásolja szignifikáns mértékben az eredményt, és mindenképpen helyesebb, mint a feltűrt ruhaujjon keresztüli vérnyomásmérés.



## Hyperkalaemia V. 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> Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. Belgyógyászati Klinika, Kardiológiai Tanszék, Pécs

*A hat részből álló összefoglaló bemutatja a hyperkalaemia epidemiológiáját, diagnózisát, patogenezisét és kezelését.*

### A hyperkalaemia menedzselése: megelőzés-kezelés

#### Diétás ajánlások a hyperkalaemia kezelésében

Az amerikai Food and Nutrition Board javaslata szerint egészséges egyének számára napi 4,7 g a megfelelő mennyiségű káliumbevitel (1). A WHO napi 3,9 g káliumbevitelt tanácsol annak érdekében, hogy csökkenjen a vérnyomás és kisebb legyen az ischaemiás szívbetegség, stroke, illetve általában a cardiovascularis betegségek megjelenésének kockázata (2). A legújabb összegző elemzések alapján, krónikus vesebetegség (KVB) esetében a korai stádiumokban – hyperkalaemia-kockázat fennállása nélkül – nem szükséges a káliumbevitel korlátozása, azonban 3 g/nap alá kell vinni a bevitt  $>5,3$  mmol/l szérumkáliumszint esetén. Az alacsony káliumtartalmú diéta 2-3 g/nap (51–77 mmol/l/nap) bevitt jelent (3) (1. táblázat).

A káliumkiválasztásról még annyit kell tudni, hogy KVB-ben és végstádiumú vesekárosodásban jelentősen megnő a fekális káliumkoncentráció, így – különösen időskorban – az obstipatio is egyik fő oka a hyperkalaemia kialakulásának, tehát a székelés „rendben tartása” a diéta mellett ugyancsak igen fontos tényező (4).

A másik probléma, hogy előrement KVB-ben vagy diabetezzel társult vesebetegségben meg kell szorítani az állati eredetű fehérje bevitelét, és előnyben részesíthetjük a nem állati alacsony fehérjebevitt, ez tehát a vegetáriánus étrend felé közeledést jelentené, azonban utóbbiakban legtöbbször magas vagy igen magas a káliumtartalom. Másrészt a növényi alapú élelmiszerek kedvező hatást gyakorolnak hypertóniában, javítják a glomerulus hemodinamikáját és kedvezően befolyásolják a fehérjeürítést (3). A WHO meghatározása szerint egy egészséges felnőtt napi fehérjeszükséglete 0,6 g/ttkg vegyes biológiai értékű fehérje, amelyhez 33% biztonsági ráhagyást adva a javasolt napi fehérjefogyasztás 0,8 g/ttkg (5). Újabbban a 65 év feletti egyéneknél az International PROT-AGE Study Group (6), valamint a European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) tanulmány alapján (7) a javasolt fehérjebevitt 1-1,2 g/ttkg/nap. Még nagyobb a napi fehérjeigény, ha az idős egyén akut vagy krónikus betegségben szenved (napi 1,2-1,5 g/ttkg). Ha súlyos betegség alakul ki vagy baleset történik, vagy erősen alultáplált az egyén, akkor 2 g/ttkg/nap a fehérjebevitt igény (8).

A fehérjemegszorítás két formáját, a mérsékelt és jelentős fehérjemegszorítású étrendet lehet megkülönböztetni (9, 10):

- A mérsékelt fehérjeszegény étrendet (0,6-0,7 g fehérje/ttkg/nap) elsősorban a KVB harmadik stádiumában prog-

resszíven romló vesefunkció vagy nephrosisszindróma esetén, diabeteses nephropathiában, KVB negyedik és ötödik, nem dializált stádiumaiban alkalmazzuk.

- A nagyon alacsony fehérjetartalmú diéta (0,3-0,4 g fehérje/ttkg/nap) nefroprotektív hatása elsősorban a 20–25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> alatti eGFR-tartományban érvényesül jól együttműködő betegeknél.

A tradicionális, mérsékelt fehérjeszegény étrendben a fehérjék legalább 50%-ának magas biológiai értékűnek, és legalább 40%-ának állati eredetűnek kell lennie annak érdekében, hogy az elfogyasztott fehérje aminosavainak minél nagyobb hányada beépüljön a szervezet saját fehérjeibe, és megfelelő mennyiségű esszenciális aminosav is rendelkezésre álljon (10). Két módszert javasolnak:

- A fehérjementes kenyeret, tésztát, rizst, lisztet tartalmazó, mérsékelt fehérjeszegény diéta lehetővé teszi állati eredetű fehérjék nagyobb arányú fogyasztását.
- A napi 0,6-0,7 g/ttkg fehérjét tartalmazó vegán étrendet vagy ki kell egészíteni ketosavakkal 1 tablettá/8-10 g/ttkg adagban, vagy minden étkezésnek tartalmaznia kell egy keményítőforrást és egy hüvelyes zöldséget az aminosavak megfelelő arányának biztosítása érdekében. Ideális, ha a nap folyamán legalább kétféle keményítőforrás és kétféle hüvelyes zöldség kerül fogyasztásra.

A malnutritio elkerülése és a beteg-együttműködés javítása érdekében heti egy-három, megszorítás nélküli étkezés engedélyezhető (11, 12).

A nagyon alacsony fehérjetartalmú, napi 0,3-0,4 g/ttkg fehérjét tartalmazó diéta kötelezően kiegészítendő ketosavakkal napi 1 tablettá/5 g/ttkg adagban. A diéta betartását segíti a fehérjementes kenyér, tészta, rizs, liszt fogyasztása, illetve a vegán étrend.

A zöldségnek nagy jelentősége van a diétában, mert a káliumionok szükségesek a fehérjeszintézishez, enzimaktivációhoz és a kation/anion egyensúly fenntartásához a citoszolban. Mindezeket túl a vegán étrend nagy mennyiségű rostanyagot tartalmaz, alkalizál, és antioxidáns vitaminokat tartalmaz. Nagy tanulmányok igazolták, hogy ez az étrend sok esetben nem befolyásolja jelentősen a szérumkáliumszintet, és nem feltétlenül okoz hyperkalaemiát (13, 14).

Összegezve: Súlyos vesekárosodás esetén kombinálni szükséges a korlátozott fehérjebevitt, a magas rosttartalmú, csökkentett savtermelést (alkalizálás), illetve olyan elemeket, amelyek kedvezően hatnak a cardiovascularis rendszerre (elsősorban zöldség, gyümölcs).

Mindez természetesen nem egyszerű feladat, szükség van nevelésre, oktatásra, dietetikusra, diétás napló vezetésére és

1. táblázat. A káliumbevitel-javaslat hyperkalaemiában a vesefunkció függvényében

Étrend	KVB 1-2. stádium: eGFR >60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , nincs albuminuria, de van diabetes, hyperkalaemia, szoliter vese	KVB 3. stádium: eGFR 30–60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , TPCR <30 mg/mmol	KVB 4-5. stádium: eGFR <30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , nem dializált, vagy TPCR >30 mg/mmol	Dialíziskezelés alatt vagy fehérje-energia veszteség esetén
Diétás káliumbevitel (g/nap)	káliumbevitel 4–4,7 g/nap	káliumbevitel-megszorítás, ha hyperkalaemia előfordul	gyakori hyperkalaemia esetén a káliumbevitel <3 g/nap, gazdag rostbevitel	cél: káliumbevitel <3 g/nap, gazdag rostbevitel

nagy önakaratra. Jelen közlemény keretei nem teszik lehetővé a betegek és az orvosra háruló számos tennivaló részletezését (ezekre megfelelő kiadványok rendelkezésre állnak), de egyet említünk, nevezetesen, hogy az ételek megfelelő elkészítési módja jelentősen csökkentheti az adott élelmiszer káliumtartalmát: gyümölcs, zöldség körülbelül 45 °C-os vízben 15–20 másodpercig történő erőteljes keverése, majd áztatása 40–60%-ban csökkenti a káliumtartalmat, felkockázott burgonya (illetve egyéb gumós zöldségek) felforralása és a főzővíz leöntése 50%-os káliumtartalom-csökkenést eredményez, húsok forrásban levő vízben 3 percig történő keverése 40–50% kálium-

tartalom-csökkenést eredményez (15). Másrészt szemléltetés-ként egy összeállítást mutatunk be – példának – a sok és relatív kevés vagy nagyon kevés élelmiszerekről a 2. táblázatban.

A fentiekben túl a fehérje- és káliummegszorítás mellett fenn kell tartani a szervezetünk számára megfelelő mennyiségű kalóriabevitelt (30–35 kcal/ttkg/nap). Ez rossz vesefunkció mellett úgy oldható meg, hogy elegendő mennyiségű szénhidrátbevitellel pótoljuk a hiányzó kalóriamennyiséget.

#### Diétás javaslatok hyperkalaemia és diabetes együttes fennállása esetén

Diabetes fennállása esetén még bonyolultabb a helyzet. Az általános diétás előírások bizonyos értelemben eltérők. Az európai és a kanadai javaslat szerint a teljes energiaszükséglet 45–60%-át szénhidrátból, 10–20%-át fehérjéből kell biztosítani, és 30%-nál alacsonyabb legyen a zsírbevitel (16, 17). Az ADA egyénileg történő meghatározást támogat (18), de biztos egyetértés van abban, hogy a fő cél alacsony mennyiségű szénhidrát mellett kis mennyiségű szaturált zsír bevitel. Kerülni kell a készételeket, a vörös húsokat, cukrot, édesített italokat, előnyben részesülnek a magas rosttartalmú tápanyagok (16). 2-es típusú diabetes mellitus (DM) esetében a testsúlycsökkentés kiemelt célkitűzés.

Amennyiben a diabetes vesefunkció-zavarral együtt jelentkezik, illetve társuló KVB áll fenn, és hyperkalaemia alakul ki, akkor javasolt mérsékelten fehérjeszegény étrend (0,5–0,6 g/ttkg/nap) bevezetése, valamint a nagy káliumtartalmú élelmiszerek kerülése. Ez nem egyszerű feladat és mindenképpen szükség van dietetikai segítségére (10, 16, 18). Diabetesben rendkívül nagy az összetett anyagcserezavar kialakulásának lehetősége, ahol a ketoacidosis mellett gyakran kombinált (kálium, magnézium, foszfát) elektroliteltérések is felléphetnek, ezért a diéta összeállításánál komplex táblázatokat érdemes használni (3. táblázat).

A fehérjeszegény étrend vesefunkció-károsodás esetén történő alkalmazása esetén, illetve diabetesben a szénhidrát/fehérje/zsír arány megfelelő beállításánál még egy döntő tényező van, hogy a diétás megszorítások miatt ne alakuljon ki malnutritio (19).

#### Gyógyszeres kezelés módosítása

Szívelégtelenségben az ACCF/AHA irányelv szerint a szérumszintet a RAAS-gátló indítása előtti időszakban (120 napon belül), majd a kezelés elindítása utáni 1–10 nap között,

2. táblázat. A leggyakoribb élelmiszerek káliumtartalmának szemléltetése

Ételek	Nagy káliumtartalom	Legkevesebb káliumtartalom
Gyümölcs	banán, sárgadinnye, mangó, barack, kivi, szilva	alma, körte, eper, fekete áfonya
Zöldségek	összes száraz hüvelyes, burgonya, zeller, spenót, sóska, cékla, brokkoli, karfiol, zöldségcsíra	hagyma, uborka, tök, retek, zöldborsó, zöldbab
Magvak	mindegyik	nincs
Húsok	csirke, marhahús, halak, szardínia, kolbász, szalámi	kacsahús, tonhal, virsli, kenőmáj, szalonna, tepertő
Tejtermékek	joghurt, tejföl, sajtok, juhtúró	medvesajt, tehéntúró
Gabonafélékből készületek	kalács, barna kenyér, rozskenyér	fehér kenyér, tészták, pirítós, rizs
Édesség	csokoládé, kakaó	cukor, méz

## 3. táblázat. A tej és tejtermékek összetétele (20)

10 dkg-ban	Energia (kJ)	Energia (kcal)	Fehérje (g)	Zsír (g)	Szénhidrát (g)	Kálium (mg)	Foszfor (mg)	Kalcium (mg)	Nátrium (mg)
Ementáli sajt	1655	394	27,8	29,4	1,5	150	500	800	800
Habtejszín	1268	302	2,6	30	3	112	50	100	34
Író	160	38	2,7	1,5	3,3	150	20	25	11
Joghurt, kefir (175 ml = 1 db)	483	115	5,9	6,3	8	316,7	122,5	210	210
Juhtej	475	113	6,1	7,2	5	182	150	183	30
Juhtúró, gomolya	1189	283	18,2	21,1	3	146	250	400	515
Karaván sajt	1483	353	22,3	27,3	1,9		950	460	1220
Kávatejszín	731	174	3,3	15	4,9	130	60	105	40
Kecsketej	294	70	3,6	3,9	4,7	50	130	130	80
Köményes sajt	945	225	30,5	10	1,6	180	400	400	800
Lajta sajt	1575	375	22,6	29,7	1,6		250	400	1400
Mackó sajt (1 db, 40 g)	1260	300	1,7	25	2	104		400	1450

ezt követően folyamatosan négy hónaponként indokolt ellenőrizni (21). Az ellenőrzést minden új RAAS-gátló esetében vagy dóziszváltoztatáskor meg kell ismételni.

## Az ACEi vagy ARB, illetve az MRA dózisának változtatása

Amennyiben hyperkalaemia fennáll (szérumkáliumszint >5,5 mmol/l felett), akkor az ACEi/ARB dózist 50%-kal csökkenteni kell, a szérumkáliumszintet öt-hét naponként ellenőrizni, amíg visszatér a kiindulási szintre. Ha kettő-négy hét alatt nem tér vissza az eredeti értékre, akkor a RAAS-gátlókat el kell hagyni. Ha a beteg kombinált (ACEi vagy ARB + MRA) kezelésre van beállítva, akkor az egyik gyógyszert el kell hagyni és a szérumkáliumszintet ellenőrizni kell öt-hét napon belül (22). A PARADIGM-HF vizsgálat (23) alapján jogosan feltéte-

lezhető, hogy a szívelégtelenség (SZE) kezelése során olyan esetekben, amikor MRA-t is csatolunk a kezeléshez, az ACEi vagy ARB kicserélése szakubitril/valzartánra (ARB kombinálva neprilysininhibitorral) szignifikánsan csökkenti a hyperkalaemia kialakulásának kockázatát, azaz szakubitril/valzartánnal együtt biztonságosabban lehet a spironolaktonkezelést alkalmazni.

Az aldosteronantagonista kezelés mellett a szérumkáliumszint értéke és a vesefunkció romlásának mértéke alapján megfelelő algoritmust alkalmaznak (24) (4. táblázat).

A finerenon – egy új, magasan specifikus, nem szteroid, harmadik generációs MRA – hatékonyságát és biztonságosságát az ART vizsgálatban (25) tesztelték HFREF-ben és KVB-ben szenvedő betegek körében. A finerenon mellett hyperkalaemia szignifikánsan ritkábban fordul elő, szemben a spironolaktonnal (5,3% vs. 12,7%). A finerenon és az eplerenon között nem ta-

## 4. táblázat. A spironolakton dózis beállítása a vesefunkció és a szérumkáliumszint függvényében

Szérumkáliumszint (mmol/l)	Dózisbeállítás az eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) figyelembevételével
	indító dózis
	ha eGFR ≥50: spironolakton dózis 25 mg/nap
	ha eGFR 30–49: spironolakton dózis 25 mg/minden második nap
<4,5	dózisnövelés
	ha spironolakton 25 mg/nap volt – növelés 50 mg/napra
	ha spironolakton 25 mg/minden második nap volt – növelés 25 mg/napra
4,5 – 5,4	dózisváltás nem szükséges
5,5 – 5,9	dóziscsökkentés
	ha spironolakton 50 mg/nap volt – csökkentés 25 mg/napra
	ha spironolakton 25 mg/nap volt – csökkentés 25 mg/minden második napra
	ha spironolakton 25 mg/minden második nap volt – gyógyszerleállítás
≥6	kezelés leállítandó, és akkor indítható újra, ha a szérumkálium ≤4,5
	kezelés leállítandó minden esetben, ha eGFR ≤30

láltak különbséget a hyperkalaemia szempontjából. SZE-ben a finerenon terápiás indikációjának meghatározására további vizsgálatok szükségesek. Diabetese nephropathiában és nagy kockázatú vesebetegségekben jelenleg fázis III vizsgálatokban vizsgálják a finerenon hatékonyságát és a hyperkalaemia incidenciáját (24). Diabetese nephropathiában a káliumszegény diéta a hagyományos RAAS-gátló kezelés mellett is segíthet kivédeni a hyperkalaemia kialakulását (26, 27).

### 5. táblázat. A hyperkalaemia akut ellátásának gyógyszerei

Gyógyszerek	Ajánlott dózis hyperkalaemiában	Adás módja	Hatáskezdés
Kalcium-glükonát	10%-os kalciumglükonát 10 ml	intravénásan	1–3 perc
Inzulin (Actrapid, Humulin-R)	5–6 E, 500 ml 5%-os dextróz infúzióban	intravénásan	20-30 perc
Albuterol	10–20 mg	inhalálás	30 perc
Furoszemid	40–80 mg	intravénásan	15 perc
Nátrium-polisztirol-szulfonát	15–60 g, 30–50 g	per os rectalisan	>2 óra
Patiomer	8,4–25,2 g/nap	per os	7 óra

### A hyperkalaemia sürgősségi kezelése – a krónikus kezelés feladatai és lehetőségei

Az SZE, DM, a KVB folyamatosan növekvő prevalenciájával, valamint a RAAS-gátló és az MRA-kezelés elterjedésével párhuzamosan emelkedő hyperkalaemia-rizikó szükségessé tette

egységes kezelési protokollok kialakítását (28–30). Ezekben az irányelvekben megfogalmazták az akut ellátás három fontos követelményét:

- A kardiális sejtmembránok (akciós potenciál) stabilizálása anélkül, hogy a káliumszint változna.
- Iv. inzulinnal vagy  $\beta_2$ -agonistával a kálium visszairányítása az intracelluláris térbe.
- A kálium eliminációja a szervezetből káliumkötő szerekkel, diuretikummal vagy hemodialízissel.

A gyógyszeres kezelési lehetőségeket az 5. táblázat tünteti fel (31).

Rafique és munkatársai (32) irányelvek és szakmai útmutatók alapján egy igen hasznos terápiás algoritmust állítottak össze, amely minden betegségre és hyperkalaemiát okozó klinikai szituációra alkalmazható (1. ábra).

Az algoritmusnak számos kulcspontja van:

- A döntés alapvetően a szérumkáliumszinttől függ, és független az EKG-eltérésektől, mert azok nincsenek pontos arányban a szérumkáliummal.
- A szérumkálium értékelése során a hemolízisből eredő pseudohyperkalaemiát ki kell zárni.
- A myocardialis érintettséget a repolarizációs és nem repolarizációs (P-hullám, PQ, QRS) eltérések alapján együttesen kell értékelni.
- Myocardialis érintettség mellett a kalciumot azonnal adni kell vagy ismételni, amíg az EKG nem változik, mert a bármikor fellépő kamrai arrhythmia a beteg életét veszélyezteti.
- Alacsony dózisu inzulint adjunk vagy inkább több dextrózt a hypoglykaemia kialakulásának lehetősége miatt. KVB-ben inzulin után hat órán át vércukor-ellenőrzés indokolt.
- Inzulin és albuterol együttes adása esetén hypokalaemia alakulhat ki négy órán belül.

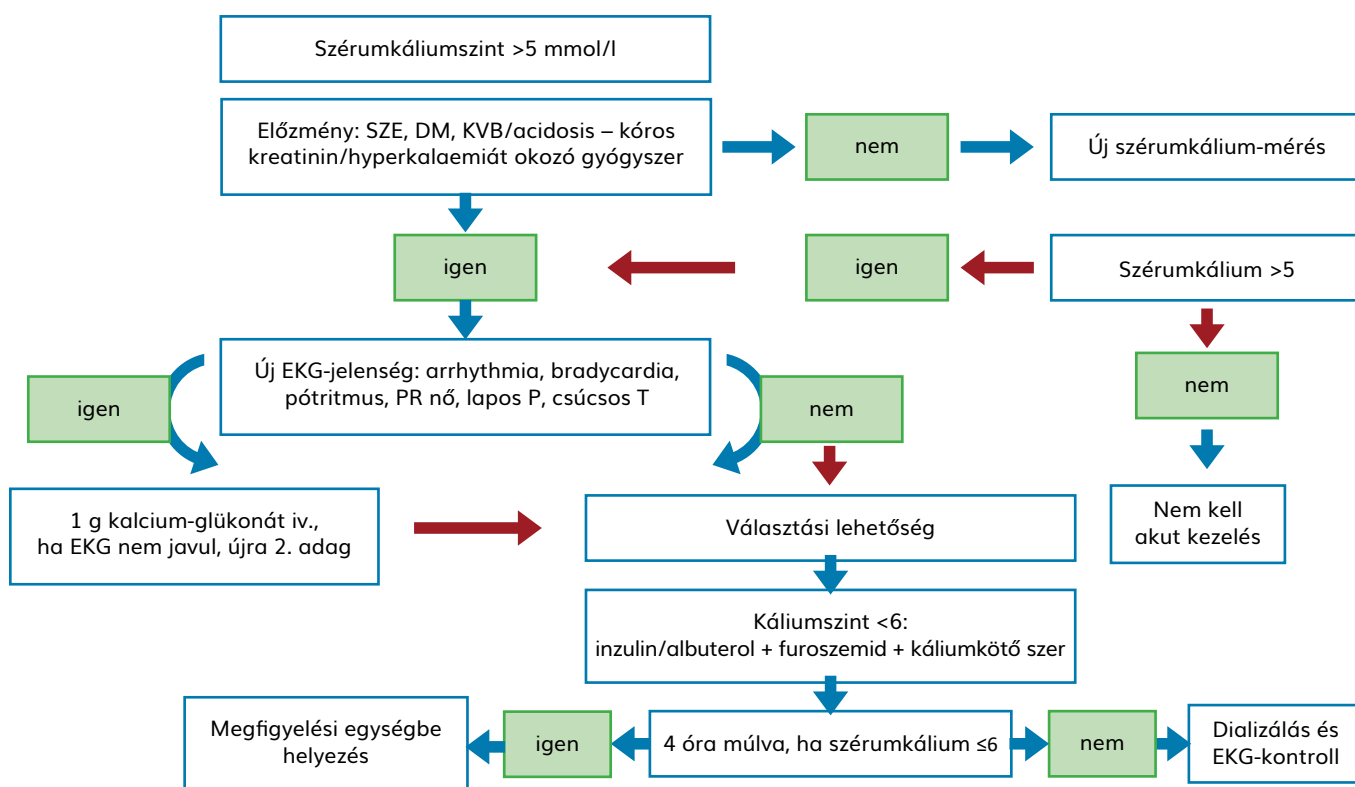
A vizsgálati protokoll számos megfigyelés vizsgálaton és az irányelveken alapult, azonban még további adatok szükségesek a jövőben.

A hyperkalaemia akut (kórházi) és krónikus (ambuláns) kezelésének lehetőségeit Vijayakumar és munkatársai (33) a 6. táblázatban leírtak szerint összegezték.

### 6. táblázat. A hyperkalaemia kezelési lehetőségei kórházi és ambuláns körülmények között

Kezelés helye	Kezelés módja	Cél	Veszély
Kórház, akut	kalcium-glükonát	sejtmembrán- (AP-) stabilizálás	teljes test káliumszintje nem csökken
	inzulin-dextróz	kálium intracelluláris térbe juttatása	teljes test káliumszintje nem csökken, hypoglykaemia!
Kórház, szubakut	$\beta_2$ -agonista	kálium intracelluláris térbe juttatása	teljes test káliumszintje nem csökken
	nátrium-bikarbonát	kálium intracelluláris térbe juttatása, kálium renalis kiválasztás	alkalosisveszély
Ambuláns, akut	loop diuretikumok	renalis káliumkiválasztás	vesefunkció-romlás, volumendeplició
	dialízis	káliumeliminálás	ritmuszavarveszély
Ambuláns, krónikus, feladat 1.	diétamódosítás	káliumbevitel-csökkentés	végrehajtás nehéz
Krónikus, feladat 2.	gyógyszermódosítás	hyperkalaemia elkerülése	RAAS-gátló elhagyása rossz életkilátást jelent
Krónikus, feladat 3.	káliumkötő szerek (SPS, patiomer, nátrium-cirkónium-cikloszilikát)	káliumeliminálás	nátriumretenció-mellékhatás

1. ábra. A hyperkalaemia kezelésének menetrendje, algoritmus a minden klinikai, hyperkalaemiát okozó szituáció esetén Rafique (32) adatai alapján



## Irodalom

- Kovesdy CP, Appel LJ, Grams ME, Gutekunst L, McCullough PA, Palmer BF, Pitt B, Sica DA, Townsend RR. Potassium homeostasis in health and disease: A scientific workshop cosponsored by the National Kidney Foundation and the American Society of Hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2017;11:783-800.
- World Health Organization (WHO). Guideline: Potassium intake for adults and children. WHO: Geneva; 2012.
- Kalantar-Zadeh K, Fouque D. Nutritional management of chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2017;377:1765-76.
- St-Jules DE, Goldfarb DS, Sevick MA. Nutrient non-equivalence: does restricting high-potassium plant foods help to prevent hyperkalemia in hemodialysis patients? *J Ren Nutr* 2016;26:282-7.
- World Health Organization (WHO). Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fibre, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids (macronutrients); WHO Technical Report Series 935. World Health Organization (WHO): Geneva; 2007.
- Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, Cruz-Jentoft AJ, Morley JE, Phillips S, Sieber C, Stehle P, Teta D, et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: A position paper from the PROT-AGE Study Group. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14:542-59.
- Deutz NE, Bauer JM, Barazzoni R, Biolo G, Boirie Y, Bovy-Westphal A, Cederholm T, Cruz-Jentoft A, Krznarić Z, Nair KS, et al. Protein intake and exercise for optimal muscle function with ageing: Recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clin Nutr* 2014;33:929-36.
- Lonnie M, Hooker E, Brunstrom JM, et al. Protein for life: review of optimal protein intake, sustainable dietary sources and the effect on appetite in ageing adults. *Nutrients* 2018;10:360. <https://doi.org/10.3390/nu10030360>
- Aparicio M, Bellizzi V, Chauveau P, Cupisti A, Ecder T, Fouque D, Garneata L, Lin S, Mitch WE, Tepán V, et al. Keto acid therapy in predialysis chronic kidney disease patients: Final consensus. *J Ren Nutr* 2012;22:S22-S24.
- Kiss I, Haris Á, Deák Gy. A ketosavak és a diéta szerepe a vesebetegkezelésében. *Hypertonia és Nephrologia* 2018;22(Suppl.3):7-13.
- Bellizzi V, Bianchi S, Bolasco P, et al. A Delphi consensus panel on nutritional therapy in chronic kidney disease. *J Nephrol* 2016;29:593-602.
- Piccoli GB, Ventrella F, Capizzi I, et al. Low-protein diets in diabetic chronic kidney disease (CKD) patients: Are they feasible and worth the effort? *Nutrients* 2016;8:E649-65.
- Moorthi RN, Armstrong CL, Janda K, Ponsler-Sipes K, Asplin JR, Moe SM. The effect of a diet containing 70% protein from plants on mineral metabolism and musculoskeletal health in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2014;40:582-91.
- Adamasco Cupisti A, Kovesdy CP, D'Alessandro C, Kalantar-Zadeh K. Dietary Approach to Recurrent or Chronic Hyperkalemia in Patients with Decreased Kidney Function. *Nutrients* 2018;10:261. <https://doi.org/10.3390/nu10030261>
- Jones WL. Demineralization of a wide variety of foods for the renal patient. *J Renal Nutr* 2001;11:90-96.
- Forouhi NG, Misra A, Mohan V, et al. Dietary and nutritional approaches for prevention and management of type 2 diabetes. *BMJ* 2018;361(k2234):1-9. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2234>
- Mann JJ, De Leeuw I, Hermansen K, et al. Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association. Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004;14:373-94. [https://doi.org/10.1016/S0939-4753\(04\)80028-0](https://doi.org/10.1016/S0939-4753(04)80028-0) 15853122
- Evert AB, Boucher JL, Cypress M, et al. American Diabetes Association. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:3821-42. <https://doi.org/10.2337/dc13-2042> 24107659
- Ladányi E. Vesebeteg-diéta és a beteg-egytműködés kérdése. *Hypertonia és Nephrologia* 2019;23(4):97-103. <https://doi.org/10.33668/hn.23.017>
- Tápanyagtáblázatok. DiétABC. [www.springmed.hu](http://www.springmed.hu)
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013;128:1810-52.

22. Palmer BF. Managing hyperkalaemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med* 2004;351:585-92.
23. Desai AS, Vardeny O, Claggett B, et al. Reduced risk of hyperkalaemia during treatment of heart failure with mineralocorticoid receptor antagonists by use of sacubitril/valsartan compared with enalapril: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. *JAMA Cardiol* 2017;2:79-85.
24. Zannad F, Ferreira JP, Pitt B. Potassium binders for the prevention of hyperkalaemia in heart failure patients: implementation issues and future developments. *European Heart Journal Supplements* 2019;21(SupplA):A55-A60. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suy034>
25. Pitt B, Kober L, Ponikowski P, et al. Safety and tolerability of the novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist BAY 94-8862 in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease: a randomized, double-blind trial. *Eur Heart J* 2013;34:2453-63.
26. Mandal AK. Management and prevention of hyperkalemia in diabetes. *SOJ Pharmacy & Pharmaceutical Sciences* 2016;3(1):1-3. <http://dx.doi.org/10.15226/2374-6866/3/1/00126>
27. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43:S1-290.
28. Rossignol P, Legrand M, Kosiborod M, et al. Emergency management of severe hyperkalemia: guideline for best practice and opportunities for the future. *Pharmacol Res* 2016;113:585-91.
29. Rafique Z, Weir MR, Onuigbo M, et al. Expert panel recommendations for the identification and management of hyperkalaemia and role of patiomer in patients with chronic kidney disease and heart failure. *J Manag Care Spec Pharm* 2017;23:S10-S19.
30. Alfonso A, Soar J, MacTier R, et al. Clinical practice guidelines: treatment of acute hyperkalaemia in adults. *UK Renal Association March 2014*; <https://renal.org/wp-content/uploads/2017/06/hyperkalaemia-guideline-1.pdf> [Accessed 15 March 2018].
31. Ng EK, Lee CS. Updated treatment options in the management of hyperkalemia. *US Pharm* 2017;42(2):HS15-HS18.
32. Rafique Z, Chouhied T, Mebazaa A, Peacock WF. Current treatment and unmet needs of hyperkalaemia in the emergency department. *European Heart Journal Supplements* 2019;21(SupplA):A12-A19. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suy029>
33. Vijayakumar S, Butler J, George L, Bakris GL. Barriers to guideline mandated renin-angiotensin inhibitor use: focus on hyperkalemia. *European Heart Journal Supplements* 2019;21(SupplA):A20-A27. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suy030>



## NEKROLÓG

# Búcsúzunk egy gyermeknefrológustól

Baji Sándor (1955–2020)

Tegnap egy barátom temetésén voltam. Dr. Baji Sándor, a Békéscsabai Réthy Pál Kórház Gyermekosztályának osztályvezető főorvosa, gyermekgyógyász, nefrológus, 64 éves korában, 2020. augusztus 11-én, váratlanul elhunyt. Augusztus 10-én még ő volt az ügyeletes, és másnap saját osztályán érte a halál. Egészségesnek hittük, hiszen a túlterheltségen kívül soha nem panaszkodott.

A temetésén nagyon sokan voltak. Részünkről három szál fehér rózsza jelképezte a „heimpálos” és miskolci GYEK-es gyermeknefrológusok fájalmát.

Sanyival a gyermeknefrológia hozott össze. Ezen rendezvényeken sokat beszélgettünk a szakmáról, a magánéletéről, a szórakozásról. Sokat neveltünk is. Jó humorú, vidám fiú volt. Azzal hitettem magam, hogy én beszéltem rá, hogy fogadja el a városi kórház gyermekosztályának a vezetését. Addig a megyei kórházban gyermeknefrológus volt. Azt gondolom, minőségi lépés volt, hogy első számú vezetővé lépett elő. Bár hirtelen halálára tekintettel, kicsit lelkiismeret-furdalásom is volt, hogy én tettem rá nagyobb terhet, mint amit kellett volna. Igaz, a városi kórház gyermekosztályán csak ő volt az egyetlen szakorvos. Így havi 15-öt kellett ügyelnie vagy szupereznie a rezidens ügyeletesnek.

Békéscsabán született 1955. október 7-én. Orvosi tanulmányait a Szegedi Orvostudományi Egyetemen folytatta, 1981-ben summa cum laude végzett. Első munkahelye a Gyulai Pándy Kálmán Megyei Kórház volt. Végigjárta a szokásos vidéki kórházi életutat: gyermekorvosi, később nefrológiai szakvizsgát szerzett, adjunktusi, majd főorvosi kinevezést kapott. 1996-tól dr. Sipos Péter osztályvezető főorvos helyettese. 12 éven át volt ebben a pozícióban, amíg 2008-ban megpályázta a Békéscsabai Városi Kórház osztályvezetői állását. Az osztályvezetés mellett volt a kórházi tudományos bizottság elnöke, az etikai bizottság elnöke. A városi kórházban gyermekgyógyászati továbbképzéseket szerve-

zett. Többször hívott előadni és én minden alkalommal magammal vittem specialistákat, egyszer Miskolcra a GYEK-ből, majd később a Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézetből. Mindig büszkén mutatta az osztályát, hogy előző látogatásunk óta mi minden fejlődött, milyen új műszereket kapott, milyen új programokat indított el. A főorvosi szobájában mindig „terülj, terülj asztalkám” volt, finom ételekkel. S köszönetként, útravalóul kis csomagot is kaptunk, benne vastag békéscsabai kolbással.

Közel három évtizeden át tanított a helyi főiskolán, 2017-ben címzetes főiskolai docens címet adományoztak számára.

Sanyi csendes, udvarias ember volt. Lehet, hogy beosztottjai osztályvezető főorvosként nem ezt mondják róla. Élete utolsó percéig osztálya minden rezdüléséről tudott, mindent számon tartott, minden munkatárssal élő, tevékeny kapcsolata volt. Mindig fontosnak érezte az osztályos kollektíva összetartását, ezért rendszeresen szervezett családi napokat, vagy éppen benevezte osztályát a békéscsabai fesztiválok közösségi programjába.

A város a Mosolygós gyermekorvos címmel tüntette ki. Voltak olyan betegek, akik más csatornán az ismeretségi körömbé tartoztak, s ismeretlenül is nagyon jókat mondtak róla.

Készült a közelgő nyugdíjas évekre, kertés házba költözött és unokájával több időt tervezett együtt tölteni.

Az utóbbi időben ritkábban találkoztunk. Mindenki élte az életét. Rohanó világunkban, orvosként, az ország jelenlegi helyzetében egy orvosnak kevés ideje van, hogy barátkozzon.

A váratlan halál megállít egy pillanatra. Miért nem kerestük egymást gyakrabban? Miért nem beszélgettünk többet?

Élt 64 évet. Tartalmas, elismert orvosi életet. Mi, gyermeknefrológusok nagyon szerettük. Nyugodj békében!

Bajusz Ili, Tóth Vali, Losonczy Kati, Gombos Éva és Meichelbeck Kriszti nevében:

Szabó Laci

## JELENTŐS ELŐADÁSOK

## Beszámoló az ERA/EDTA 57. (virtuális) kongresszusának néhány meghatározó előadásáról

KOVÁCS Tibor

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Nefrológiai és Diabetológiai Centrum, Pécs

**Levelezési cím:**

Dr. Kovács Tibor

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Nefrológiai és Diabetológiai Centrum;  
7624 Pécs, Pacsirta u. 1.

A koronavírus-járványra tekintettel az idei évben az Európai Vesetársaság (ERA-EDTA) évenkénti grandiózus konferenciáját online módon rendezte meg 2020. június 6–9. között. Jelen közleményben a számomra érdekesnek tartott szekciókból készítettem egy összefoglalást, azzal a céllal, hogy bemutassam a nefrológia számos területén az elmúlt évben történt fejlődést, illetve az egyes témákban részletesebb elmélyülést szándékozók számára, néhány friss irodalmi utalást, hogy segítséget nyújtsak a részletek további tanulmányozásához.

### Felnőttkori autoszomális domináns policisztás vesebetegség (ADPKD) kezelése tolvaptánnal

*Gansevoort professzor* (Groningen, Hollandia) a vazopresszin V2-receptor-antagonista tolvaptánnal szerzett újabb tapasztalatokat ismertette ADPKD-s betegeknél. A 2012-ben publikált TEMPO vizsgálatból ismert, hogy a tolvaptánkezeléssel az évenkénti GFR-csökkenés 26%-kal, illetve a vesevolumen-növekedés 45%-kal csökkenthető a kettős vak, randomizált vizsgálat alapján, megtartott vesefunkciójú ADPKD-s betegeknél (1, 16). Majd 2017-ben a REPRISÉ vizsgálatban a tolvaptán hatékonyságát igazolták beszűkült vesefunkciójú (kiindulási eGFR: 25–65 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) policisztás betegeknél is (2). Policisztás betegeknél 60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> GFR-nél a vesepótló kezelésig átlagosan 12 év telik el, amely tolvaptánkezeléssel plusz 4,4–6,8 évvel nyújtható el az előbb idézett vizsgálatok alapján. Személyes véleménye alapján – az utóbbi évek tapasztalatait figyelembe véve – a 2016-ban publikált ERA/EDTA ajánlás egyszerűsítését javasolta (3) a tolvaptánkezelés indításához. Ezek alapján elsősorban (de nem kizárólagosan) 50 évnél fiatalabb betegeknél, gyorsan romló vesefunkció (öt év átlagában az eGFR-csökkenés >3 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>/év), vagy gyorsan növekvő vesevolumen (Mayo-klasszifikáció 1 C/E vagy ultrahangvizsgálattal 16,5 cm-nél nagyobb vese 45 éves kor alatt) esetén tanácsolja a tolvaptánkezelés indítását. Törekedni kell a betegeknél a napi 120 mg-os ajánlott dózis alkalmazására, amelyet még a klinikai vizsgálatokban is csak a betegek 50%-ánál sikerült alkalmazni. A polyuria ennek a gyógyszernek a „velejáró” mellékhatása (a napi vizeletmennyiség 6-8 literre emelkedik), amit a betegek döntő többsége jól tolerál. Amennyiben a beteg éjszakai nyugalma zavarja a gyakori vizelés, az esti adag korábbi bevétele javasolható.

*Bart Kramers* a groningeri munkacsoportból ismertette a tolvaptánkezelés következtében jelentkező jelentős, gyakran panaszokat is okozó, polyuria csökkentésére tervezett vizsgálataik eredményeit. A hidroklorotiazidról (HCT) ismert, hogy nephrogen diabetes insipidusban körülbelül 30%-kal csökkenti a napi vizeletmennyiséget, állatkísérletben a metformin 50%-kal csökkentette a polyuriát. Ezért 13, stabil, tolvaptánkezelés alatt álló policisztás betegnél vizsgálták két-két hét HCT- (egy hétig 12,5 mg, egy hétig 25 mg), illetve metformin- (egy hétig 2×500 mg, egy hét 2×1000 mg) kezelés után a polyuria, életminőség, vesefunkció változását. A polyuria mind a HCT-, mind a metformincsoportban mintegy 25%-kal csökkent. A HCT-kezelés végén a betegek szignifikánsan jobb életminőségről számoltak be, illetve a GFR-értékük is javult. Ebben a két vizsgált paraméterben a metforminszedés végén nem volt változás. Ezek alapján a szerzők felvetik a tolvaptánkezelés kiegészítését, zavaró mértékű polyuria esetén, kis dózisu HCT-vel, gondos ellenőrzés mellett (4).

### A CKD epidemiológiája és klinikai vizsgálatok CKD-ban

*Barratt professzor* (Leicester, Egyesült Királyság) a krónikus vesebetegségek (CKD) epidemiológiájáról számolt be és a klinikai vizsgálatok nehézségeit ismertette CKD-ban. A legfrissebb adatok alapján a CKD prevalenciája 9,1% a földünkön és évente 1,2 millió ember haláláért felelős (5). A KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) ajánlás alapján a CKD progressziójának lassítása három pilléren nyugszik: 1. vesebetegség kóroki kezelése; 2. optimális vérnyomáskezelés; 3. RAAS- (renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer) gátlók (ACEI/ARB – angiotenzinkonvertáló-enzimgátló/angiotenzinreceptor-blokkoló) alkalmazása. A CKD magas prevalenciája ellenére a CKD-s betegeken végzett klinikai vizsgálatok száma töredéke csak az idegrendszeri, cardiovascularis, tumoros betegségekben végzett klinikai vizsgálatok számával összehasonlítva (6). Ennek az a magyarázata, hogy a vesebetegségek progressziója lassú, a betegeknél számos gyógyszerrel kell szedniük, és a kemény klinikai végpontok elérése nehéz. Nagy klinikai vizsgálatokat a nefrológiában csak diabeteses nephropathiás betegek bevonásával végeztek, aminek az az oka, hogy a CKD-ban szenvedő betegek körülbelül 40%-a diabeteses, és diabeteses vesekárosodás esetén a vesefunkció romlása viszonylag gyors.

Nem diabeteses glomerularis betegségekkel kapcsolatos vizsgálatok szinte alig vannak, aminek hátterében az áll, hogy az egyes glomerularis betegségek relatíve ritka betegségeknek számítanak, általában lassan progrediálnak, illetve a készítmény hatékonyságának lemerése sem egyértelmű. Az európai (EMA), illetve amerikai (FDA) gyógyszerügyi hatóság csak az utóbbi években fogadott el a vesefunkció változásával kapcsolatos kevésbé kemény végpontokat egy gyógyszer hatékonyságának vizsgálatára: 2012-ben a kiindulási GFR-érték felére, majd 20-30%-ra csökkenését, 2018-ban az albuminuria változását, a GFR-csökkenés sebességének (slope) változását (7). Az új statisztikai elemzések alapján, ha hat hónapos követés során tartós, legalább 30%-os albuminuriacsökkenés vagy két éves követés során a GFR-csökkenés 0,75 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>/évvel lassul, akkor a kedvező terápiás hatás megállapítható.

Második előadásában Barratt professzor az IgA-nephropathián (IgAN) keresztül mutatta be, hogy az újabb végpontok elfogadása alapján miképp lehetséges klinikai vizsgálat indítása. Nemrégiben publikáltak egy, az IgAN kedvezőtlen kimenetelét előre jelző pontrendszert (8), illetve a korábbi obszervációs és randomizált vizsgálatok eredményeinek összevont elemzése alapján a proteinuria jelentőségét IgAN-ban (9). Ez utóbbi tanulmány alapján egyértelmű, hogy IgAN-ban a proteinuria csökkentésével a betegség progressziója és így a végállapotú veseelégtelenség kialakulása késleltethető. Ezen megfigyelés alapján jelenleg már három randomizált klinikai vizsgálat indult, amelyekben a gyógyszerek proteinuriára tett hatását vizsgálják mint elsődleges végpont (Protect, Nefigan, Artemis-IgAN), természetesen a GFR-változás mint megerősítő végpont mellett.

## CKD: az elmúlt két évtized fejlődése és a jövő kihívásai

A plenáris előadást a fenti címmel *Levey professzor* tartotta (Boston, Amerikai Egyesült Államok). Az elmúlt évtizedek legnagyobb lépései a CKD területén, véleménye szerint, az alábbiak voltak: 1. a vesefunkció mérésének (az eGFR-nek) általánossá válása; 2. az albuminuria/proteinuria jelentőségének felismerése a cardiovascularis események kialakulásában; 3. a CKD koncepciójának megfogalmazása; végül 4. a CKD kezelésére megfogalmazott ajánlások (KDOQI – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) voltak. A krónikus vesebetegségekre mint folyamatra tekinthetünk: normális vesefunkció ↔ fokozott rizikó(k) ↔ károsodás ↔ GFR-csökkenés ↔ veseelégtelenség → halál. CKD-ről akkor beszélhetünk az ismert definíció szerint, ha több mint három hónapja fennáll a vesekárosodás (például proteinuria) és/vagy a GFR csökken. A KDIGO 2012-es ajánlását figyelembe véve az Amerikai Egyesült Államokban a CKD a lakosság 11,5%-át érinti, de a vesebetegségek progressziója szempontjából nemcsak az eGFR-t, hanem az albuminuria/proteinuria mértékét is figyelembe kell venni (10).

Előadásának összefoglalásaként hat lépést javasol a CKD felismeréséhez, illetve kezeléséhez:

1. a CKD fokozott kockázatának felismerése;
2. a CKD szűrése;
3. a CKD felismerése;
4. a specifikus terápia mérlegelése;
5. az eGFR és a proteinuria meghatározása a nem specifikus terápia tervezéséhez;

6. a kezelést a beteg kockázatához kell igazítani.

Véleménye szerint az eGFR-t, illetve a vizelet albumin/kreatinin arányt sokkal gyakrabban kellene vizsgálnunk a mindennapi klinikai gyakorlatban, a tudományos, illetve népegészségügyi vizsgálatokban. Összefoglalójában felhívta a figyelmet arra, hogy itt az ideje továbblépnünk a megfigyelések értékelése (validitás) feletti, valamint a vesebetegségek meghatározásáról és besorolásáról (szemantika) folytatott vitáktól a nagyobb kihívások felé, mint a mindennapi klinikai gyakorlat javítása, magyarázatok keresése a vesebetegségek magas prevalenciájára és rossz prognózisára, illetve a megelőzés és a kezelés új lehetőségeinek keresésére.

## Vérnyomás krónikus vesebetegségben: KDIGO-álláspont, 2019 (11)

*Sarafidis professzor* (Thesszaloniki, Görögország) előadásának az adott különleges aktualitást, hogy 2020 negyedik negyedévében a KDIGO új ajánlást tervez publikálni a hipertónia kezeléséről CKD-ban, megújítva a korábbi, 2012-es ajánlást. CKD-ban standardizált vérnyomásmérés javasolt, mivel 275 CKD-s betegnél vizsgálva, az eseti mérések szisztolés vérnyomásértékei 12,7 Hgmm-rel magasabbnak bizonyultak a SPRINT vizsgálatban alkalmazott mérési technikával meghatározott értékekkel szemben (minimum 5 perc nyugalom után, személyzet jelenléte nélkül végzett három mérés) (12). A SPRINT vizsgálat eredménye alapján hipertóniás CKD-s betegnél a célvérnyomás legyen <120 Hgmm, amennyiben a vérnyomás mérése standardizált körülmények között megvalósítható. De a 120 Hgmm alatti szisztolés vérnyomásra törekvés kifejezetten veszélyes lehet, ha a vérnyomás ellenőrzése hagyományos módon történik. Amennyiben a beteg életkilátásai rosszak vagy posturalis hypotóniára hajlamos – az ismert súlyos autonóm neuropathia miatt –, magasabb célvérnyomásértékek is elfogadhatók. Nincs változás abban, hogy a CKD-s hipertóniás vesebeteg antihipertenzív kezelését RAS-rendszerre ható gyógyszerrel kell kezdeni (ACEI vagy ARB), függetlenül a GFR, albuminuria mértékétől vagy a diabetes társulásától.

## Atípusos haemolyticus uraemiás szindróma (aHUS) és kezelése (újabb lehetőség – ravulizumab)

*Rondeau* (Párizs, Franciaország) bevezetőjében kiemelte, hogy az aHUS-ban 2011 óta egyre általánosabban alkalmazott eculizumabkezelés következtében a betegség kórlefolyása jelentősen megváltozott (13). A krónikus, dialíziskezelésre szoruló betegek száma csökkent, míg a működő saját vagy transzplantált vesével élő betegek száma növekedett. A bevezető után *Ortiz professzor* (Madrid, Spanyolország) előadásában az aHUS okozta akut vesekárosodás és a krónikus veseelégtelenség közti kapcsolatról beszélt. Az akut vesekárosodás esetén kialakuló vesesejtpusztulás, gyulladáshoz vezető reakció, kapillárispusztulás két irányba haladhat, vagy a regeneráció irányába, vagy a krónikus veseelégtelenséghez vezető fibrosishoz. Az időben megkezdett eculizumabkezelés regenerációs folyamatokat képes elindítani a vesében, amely kulcstényező az aHUS következtében kialakult thromboticus microangiopathia (TMA) gyógyulásában (14). Néhány esetben még a dialízisre szoruló



betegnél megkezdett eculizumabkezelés esetén is sikerült vese-funkció-javulást elérni, de az aHUS-ban a minél korábban megkezdett komplementgátló kezelés a legfontosabb. A szimpózium utolsó előadásában Halimi (Tours, Franciaország) az aHUS és a malignus hypertonia közötti kapcsolatról, átfedésekről beszélt. Előadásából érdemes kiemelni, hogy a malignus hypertóniás betegek 10-15%-ánál a komplementrendszer genetikai eltérése is kimutatható, míg az aHUS-ban szenvedő betegek 30-40%-ánál malignus hypertonia is fennáll. Amennyiben a malignus hypertonia thromboticus microangiopathiával társul, a komplementrendszer genetikai vizsgálata javasolt. Amennyiben a malignus hypertonia hátterében egyéb ok nem igazolható, a beteg kaukázusi származású és a vérnyomás normalizálása ellenére a CKD progrediál, az aHUS felvetése, illetve a beteg ilyen irányú vizsgálata javasolt.

Az aHUS hosszan tartó kezelésével kapcsolatban számos beteg részéről nehézséget jelent a kéthetenkénti kezelés szükségessége. Többek között ezért került kifejlesztésre az eculizumabból a ravulizumab, amelyet csak nyolchetente kell adni. Hatásmechanizmusa – a terminális komplement gátlása a C5 faktornál – teljesen megegyezik az eculizumabbal, ugyanazon az epitopon hat, csak a molekula fél életidejét sikerült megnövelni. Menne (Hannover, Németország) előadásában ismertette, hogy egy, az aHUS kezelésére indított ravulizumabbal végzett vizsgálatban, a féléves ravulizumabkezelés kedvező hatásai (TMA-csökkenés, GFR-javulás) a kiterjesztett időszakban (egyéves kezelésnél) további javulást mutattak. A TMA teljes remissziója 54%-ról 61%-ra emelkedett egyéves ravulizumabkezelés után (15).

Természetes, hogy egy ilyen kongresszusi beszámoló nagyon szubjektív kiemeléseket tartalmaz. De a megemlített előadások mind hordoznak újdonságot, segítséget a hazai nefrológiai betegellátásunk javításához. A felnőttkori policisztás vesebetegségben – bár még egyedi engedéllyel – lehetőség van a tolvaptánkezelés indítására. A CKD-val kapcsolatos előadások felhívják a figyelmet arra, hogy milyen nagyszámú vesebetegnek kell(ene) gondoznunk szakrendeléseinken. (Lásd ezzel kapcsolatban a 5. irodalom hazai vonatkozású adatait!) Fontos megemlíteni, hogy a vesebetegség-kezelés hatékonyságának le mérésére az albuminuria/proteinuria csökkenés, illetve a GFR-romlás ütemének vizsgálata is elfogadottá vált. Ezzel a kérdéssel még több szimpózium is foglalkozott az idei ERA/EDTA kongresszuson. A hypertonia kezelése CKD-ban eddig is központi szerepet játszott. A régi ajánláshoz képest a változásokat jól kiemelte Sarafidis professzor előadásában, és várjuk az új nemzetközi irányelvet ezzel kapcsolatban. Az aHUS-ról szóló rövid áttekintésnek az ad különös jelentőséget, hogy az EMA-engedélyezés után itthon is lehetőségünk lehet a ravulizumabkezelés bevezetésére.

A virtuális konferencián való részvétel, az előadások hallgatása, az online kérdések lehetősége alapján bennem az a tapasztalat fogalmazódott meg, hogy ha nem is lenne jó, hogy átvinné a személyes találkozásokkal gazdag konferenciákat a kizárólagosan online forma, de lehetőséget adhatna a későbbiekben azoknak a részvételére, akik valami oknál fogva nem tudnak személyesen egy konferencián megjelenni.

A cikk megjelenését a Swixx Biopharma Kft. támogatta.

Kód: PM-HU-2020-10-1210

Lezárás dátuma: 2020. 10. 27.

## Irodalom

1. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al., TEMPO 3:4 Trial Investigators: Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367(25):2407-18. Epub 2012 Nov 3. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205511>
2. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, et al., REPRISE Trial Investigators: Tolvaptan in later-stage autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2017;377(20):1930-42. Epub 2017 Nov 4. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710030>
3. Gansevoort RT, Arici M, Benzing T, Birn H, Capasso G, et al. Recommendations for the use of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: a position statement on behalf of the ERA-EDTA Working Groups on Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice Nephrol Dial Transplant. 2016;31(3):337-48. Published online 2016 Jan 29. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv456>
4. Kramers B, Koorevar I, Aepkes S, Dekkers C, et al. Both hydrochlorothiazide and metformin ameliorate aquaretic side-effects in ADPKD patients that are treated with tolvaptan. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2020;35(3):139.S0001. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa139.S0001>
5. Chronic Kidney Disease Collaboration: Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *GBD Lancet* 2020;395:709-33. Published Online February 13, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30045-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3)
6. Chatzimanouil MKT, Wilkens L, Anders HJ. Quantity and reporting quality of kidney research. *J Am Soc Nephrol* 2019;30(1):13-22. Epub 2018 Dec 13. <https://doi.org/10.1681/ASN.2018050515>
7. Levey AS, Gansevoort RT, Coresh J, Inker LA, et al. Change in albuminuria and GFR as end points for clinical trials in early stages of CKD: A Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation in Collaboration With the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency. *Am J Kid Dis* 2020;75:84-104.
8. Barbour SJ, Coppo R, Zhang H, Zhi-Hong Liu, et al., for the International IgA Nephropathy Network: Evaluating a new international risk-prediction tool in IgA Nephropathy. *JAMA Intern Med* 2019;179(7):942-52. [https://qcmd.com/calculate/calculator\\_499/international-igan-prediction-tool](https://qcmd.com/calculate/calculator_499/international-igan-prediction-tool). <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.06009>
9. Thompson A, Carroll K, Inker LA, Floege J, et al. Proteinuria Reduction as a Surrogate End Point in Trials of IgA Nephropathy. *CJASN* 2019;14(3):469-81. <https://doi.org/10.2215/CJN.08600718>
10. Levin A, Stevens PE. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward *Kidney International* 2013;85:49-61. Published online 27 November 2013. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.444>
11. Sarafidis P. Blood pressure in CKD. The KDIGO 2019 standpoint <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2020/06/2020-ERA-Lecture-BP-KDIGO-short.pdf>
12. Agarwal R. Implications of Blood Pressure Measurement Technique for Implementation of Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). *J Am Heart Assoc* 2017;6:e004536. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004536>
13. Zuber J, Frimat M, Caillard S, Kamar N, Gatault P, et al. Use of highly individualized complement blockade has revolutionized clinical outcomes after kidney transplantation and renal epidemiology of atypical hemolytic uremic syndrome. *JASN* 2019;30(12):2449-63. <https://doi.org/10.1681/ASN.2019040331>
14. Walle JV, Delmas Y, Ardissino G, Wang J, Kincaid JF, Haller H. Improved renal recovery in patients with atypical hemolytic uremic syndrome following rapid initiation of eculizumab treatment. *J Nephrol* 2017;30(1):127-34. Epub 2016 Mar 19. <https://doi.org/10.1007/s40620-016-0288-3>
15. Barbour T, Scully M, Ariceta G, Cataland S, et al. One-year efficacy and safety of the long acting C5 inhibitor ravulizumab for the treatment of atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS) in adults. *Nephrology Dialysis Transplantation* 35 (Suppl.3). <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa139.S0054>
16. Fouad T, Chebib, Ronald D. Perrone, et al. A Practical Guide for Treatment of Rapidly Progressive ADPKD with Tolvaptan. *JASN* 2018;29(10):2458-70. <https://doi.org/10.1681/ASN.2018060590>

# Az EULAR-ajánlások 2019-es aktualizálása a szisztémás lupus erythematosus kezeléséről, kiemelve a lupus nephritis terápiáját

SZLOVÁK Edina, DOLGOS Szilveszter

Szent Margit Kórház, II. Belgyógyászati Osztály, Budapest

## Eredeti közlemény:

Antonis Fanouriakis et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;78:736-45. <http://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215089>

## Bevezetés

A szisztémás lupus erythematosus (SLE) egy változatos megjelenésű, lefolyású és prognózisú szisztémás autoimmun megbetegedés. Sokszínű klinikai megjelenése miatt az SLE számos kihívást tartogathat a klinikai orvosok számára mind a diagnózis, mind a kezelés tekintetében. Sokan kizárólag a szerológiai autoimmunitás pozitívitására fókuszálnak (antinukleáris és specifikus autoantitestek), holott a diagnózis felállítása a teljes klinikai kép alapján kell, hogy történjen, egyéb kórképek kizárását követően.

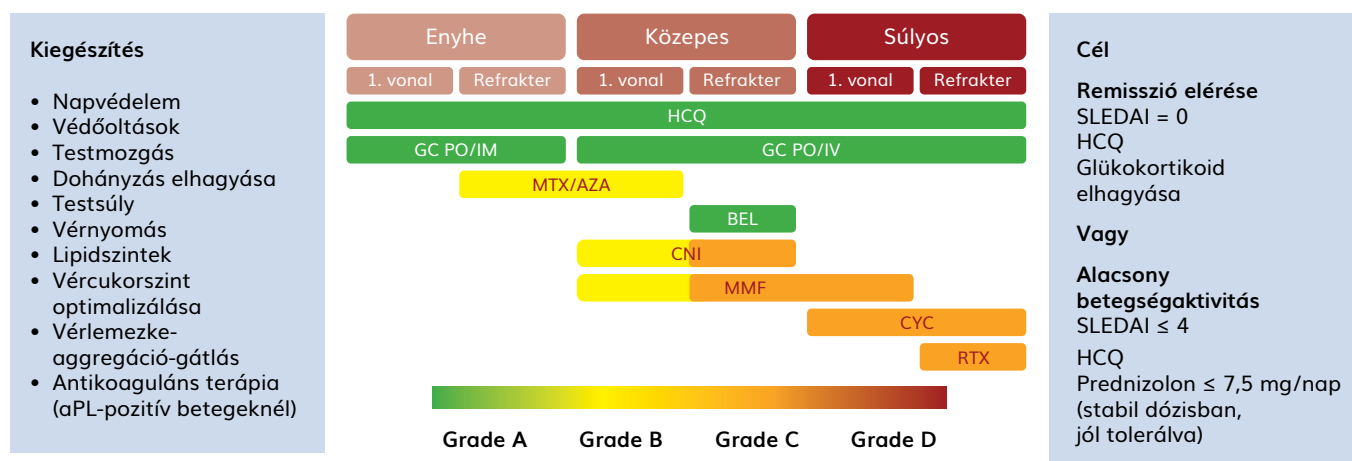
Az SLE kezelésének célja a remisszió elérése, ami speciális szaktudást igényel. Bázisterápia mellett immunszuppresszív terápia (indukció és fenntartó) javasolt a szervéltelenséggel fenyegető lupusban. Súlyos esetekben multidiszciplináris gon-

dozás javasolt, lehetőleg centrumokban. A komplett remisszió (klinikai tünetek hiánya glükokortikoid és immunszuppresszív terápia nélkül) elérése igen ritka, ezért ha ez a bevezetett terápiával nem megoldható, akkor a megfelelő bázisterápia beállításával a minden szervrendszerre kiterjedő alacsony betegségaktivitási index elérése a cél. A betegek követésére validált betegségaktivitási indexek használatosak, beleértve a páciens teljes fizikális állapotfelmérését is.

## Az új ajánlás szükségessége

Az első EULAR-ajánlás egy széles körben elterjedt klinikai, gyakorlati útmutató volt a lupusos betegek ellátására vonatkozóan, azonban az újabb klinikai kutatások, a fejlődés a korábbi EULAR-ajánlás frissítését követelte meg, figyelembe véve és felhasználva

1. ábra. Veseérintettség nélküli szisztémás lupus erythematosus ajánlott gyógyszeres kezelése



**Enyhe:** általános tünetek/enyhe arthritis/bőrkiütés ≤ 9%, thrombocytaszám:  $50-100 \times 10^3/\text{mm}^3$ , SLEDAI ≤ 6, BILAG C vagy ≤ 1 BILAG B tünet

**Közepes:** RA-szerű arthritis/bőrkiütések 9-18% testfelszín/cutan vasculitis ≤ 18% testfelszín, thrombocyta  $20-50 \times 10^3 \leq 3/\text{mm}^3$  /serositis; SLEDAI 7-12; 2 ≥ BILAG B tünet

**Súlyos:** szervi éltelenséggel fenyegető (nephritis, cerebritis, myelitis, pneumonitis, mesenterialis vasculitis, thrombocytopenia  $< 20 \times 10^3 \leq 3/\text{mm}^3$ , TTP-szerű betegség, akut haemophagocytoticus szindróma, SLEDAI > 12, 1 ≥ BILAG A tünet

aPL = antifoszfolipid-antitest; AZA = azatioprin; BEL = belimumab; BILAG = British Isles Lupus Assesment Group betegségaktivitási index; CNI = kalcineurininhibitorok; CYC = ciklofoszfamid; GC = glükokortikoidok; HCQ = hidroxiklorokin; IM = intramuscularisan; MMF = mikofenolát mofetil; MTX = metotrexát; PO = per os; RTX = rituximab; SLEDAI = SLE-aktivitási index

a legújabb tanulmányok eredményeit és az azokból levonható következtetéseket. A célkitűzés a 2008-as EULAR-ajánlás aktualizálása volt az SLE kezeléséről az új evidenciák függvényében. Az ajánlás szerzői szisztematikus irodalomkutatást végeztek 2007. január és 2017. december között, majd módosított Delphi módszert használtak a felmerülő problémák, összetett kérdések megfogalmazására (SLE-monitorozás, neuropszichiátriai érintettség, renalis szövődmény, fertilitás) és konszenzusos megoldásokat szakértők segítségével a klinikai bizonyítékok tükrében.

## Ajánlások az SLE-betegek kezelésére

### Általános elvek

A kezelési célok magukba foglalják a remisszió, illetve az alacsony betegségaktivitás elérését [2b/B], a relapsusok [2b/B] és a gyógyszer mellékhatások, valamint a szervkárosodások megelőzését, a hosszú távú beteg túlélést és a lehető legjobb életminőség elérésére való törekvést a lehető legalacsonyabb dózisu glükokortikoidterápia mellett.

Az SLE gondozása multidiszciplináris megközelítést igényel, a beteg-orvos közös döntéshozatalán alapuló terápiát, figyelembe véve a terápiás döntéshozatal megválasztásában az egyéni, orvosi és társadalmi terheket is.

Az életet és/vagy életfontos szervműködést fenyegető SLE kezelése esetén korai, intenzív immunosuppresszív terápia bevezetése indokolt a betegségaktivitás gyors kontrollálására. Ezt követően egy kevésbé intenzív, fenntartó kezelés válik szükségessé a terápiás válasz megőrzéséhez és a relapsusok megelőzése céljából.

A relapsus az alapbetegség aktivitásának a növekedéséhez, „fellángolásához” és ezáltal többnyire terápiamódosításhoz vezet. A szervi érintettség súlyossága alapján az SLE-relapsusok kezelése az aktuálisan alkalmazott terápia (glükokortikoidok, immunmoduláns szerek) dózisának megemelésével, illetve a bevezetett kezelés új terápiával történő kiegészítésével vagy új terápiára való átváltással történhet [2b/C].

A relapsusok jelentősen hozzájárulnak a maradandó szervkárosodáshoz és az alapbetegség kedvezőtlen kimeneteléhez. A gyakori relapsusokkal összefüggésbe hozható kockázati tényezők közé tartozik a korai életkorban megjelenő SLE, antimaláriás szerek mellőzése a terápiából, tartósan magas betegségaktivitási index és szerológiai aktivitás (anti-dsDNA, alacsony komplement szint). Ezzel ellentétben a gyógyszeres kezelésben elért jó adherencia, a szoros utánkövetés és a betegség kontrollálásának optimalizálása hozzájárul a fellángolások kockázatának csökkentéséhez.

### Terápiás javaslatok, megállapítások

#### SLE kezelése (1. ábra)

##### Hidroxiklorokin (HCQ)

- Kontraindikáció hiányában minden SLE-betegnek HCQ ajánlott [1b/A] nem több, mint napi 5 mg/kg/valódi testtömeg dózisban [3b/C].
- Retinakárosodás kockázatának hiányában szemészeti utánkövetés (látómező-, SD-OCT vizsgálat) javasolt a HCQ-terápia bevezetésekor, majd öt év után évente [2b/B].

##### Glükokortikoidok (GC)

- A glükokortikoidok beadási módja és dozírozása a szervérintettség típusától és súlyosságától függ [2b/C].
- Intravénás metilprednizolon (250-1000 mg/nap, egyhárom napig) azonnali terápiás hatást biztosít, lehetővé téve, hogy a lökésterápia után alacsonyabb dózisu orális glükokortikoidterápia induljon [3b/C].
- Krónikus fenntartó kezelés során a prednizon dózisa kevesebb mint 7,5 mg/napra csökkentendő [1b/B], és amint lehet, leállítandó.
- Az immunmoduláns terápia azonnali bevezetése gyorsíthatja a glükokortikoidok leállítását [2b/B].

##### Immunosuppresszív gyógyszerek (ISU)

- Azok a betegek, akik a HCQ vagy HCQ + GC terápiára nem reagálnak, vagy akiknél a GC dózisa nem csökkenthető a fenntartó kezeléshez elfogadott mennyiségre ( $\leq 7,5$  mg/nap), azoknak immunmoduláló/immunosuppresszív szer – úgymint metotrexát [MTX; 1b/B], azatioprin [AZA; 1b/B] vagy mikofenolát [MMF; 2a/B]-adása javasolt.
- Immunmoduláló/immunosuppresszív szerek a kezdeti terápia részét is képezhetik szervéltelenséggel fenyegető SLE esetén [2b/C].
- Ciklofoszfamid (CYC) adható súlyos, életveszélyes vagy szervkárosodással fenyegető SLE esetén, valamint „rescue” terápiaként más immunosuppresszív szerekre nem reagáló betegeknél [2b/C].

##### Biológiai szerek

- A klasszikus bázisterápiára (HCQ + GC  $\pm$  immunosuppresszív szer) nem megfelelően reagáló betegeknél – továbbra is aktív lupus miatt nem leállítható a GC dózisa és/vagy gyakori relapsusok vannak – belimumabbal való kiegészítő terápia bevezetése javasolt [1a/A].
- Súlyos szervkárosodással járó, a standard immunosuppresszív terápiára refrakter, vagy azok ellenjavallata (kontraindikáció/intolerancia) esetén rituximab (RTX) javasolt [2b/C].

## SLE kezelése

### Hidroxiklorokin

Kontraindikáció hiányában HCQ minden SLE-betegnek javasolt, többszörösen kedvező hatása miatt. A hosszú távú HCQ használata mellett jelentkező retinalis toxicitás (20 éven túli gyógyszerhasználat esetén  $\geq 10\%$ -ban) miatt szemészeti szűrővizsgálati módszerek időszakos használata javasolt. A retinopathia fő kockázati tényezői a hosszú kezelési idő (OR 4,71 minden ötéves HCQ-kezelésre), az alkalmazott dózis (OR 3,34; 100 mg/nap), a krónikus vesekárosodás (OR 8,56) és a korábbi retinalis vagy maculabetegség. Összességében elmondható, hogy 5 mg/valódi ttkg alatti dózisban alkalmazott HCQ toxicitásának a veszélye alacsony. Megjegyzendő, hogy a HCQ SLE-ben való hatékonyságának kiértékelése olyan vizsgálatokból származik, ahol a felírt dózis 6,5 mg/kg/nap volt, ezáltal az, hogy az alacsonyabb dózisban (5 mg/kg) alkalmazott HCQ-nak klinikailag hasonló hatása van, további megerősítésre vár. Lupus-bőrmanifesztáció és HCQ által okozott retinalis toxicitás esetén számításba jöhet a kvinakrin használata mint egy alternatív antimaláriás szer.

## Glükokortikoidok

A glükokortikoidok azonnali, gyors javulást hozhatnak a klinikai tünetek tekintetében, azonban a hosszú távú használatukból eredő szervkárosodások megelőzésének céljából a napi  $\leq 7,5$  mg/nap (prednizonekvivalens) csökkentett dózisa vagy a teljes leépítésükre kell törekedni. A GC nem kívánt mellékhatásának kiküszöbölésére kétféle megközelítés javasolt: 1. bolus intravénás metilprednizolon (testsúlyra illesztett dózisban), 2. az immunszuppresszív szerek korai bevezetése, amelyek segítségével az orális GC-k hamarabb leépíthetők, esetleg elhagyhatók. A nagy dózisú metilprednizolon (250-1000 mg/nap) dózist jelent három napig) javasolt akut, szervkárosodással fenyegető betegség (vese-, neuropszichiátriai érintettség) esetén, infekció jelenlétének kizárását követően.

## Immunszuppresszív szerek

Az egyidejű immunszuppresszív terápia bevezetése segítheti a mielőbbi GC-terápia leépítését. Az ISU-gyógyszer kiválasztása függ a szervi érintettségtől, a beteg korától, a tervezett gyermekvállalástól, biztonságossági szempontoktól és a terápia költségétől.

A metotrexát vagy az azatioprin bevezetése javasolt azoknál a betegeknél, akiknél a HCQ- és GC-terápia ellenére is aktív marad a lupus. Ezeknek a gyógyszereknek az alkalmazásával és biztonságosságával kellő klinikai tapasztalat áll a rendelkezésünkre. Több evidencia szól a metotrexát mellett, de az azatioprin terhesség alatt is alkalmazható.

A mikofenolat mofetil egy hatékony immunszuppresszív szer, vese- és egyéb szervi érintettséggel járó lupus esetén is (kivéve neuropszichiátriai betegséget). Egy friss extrarenalis érintettségű SLE-ben végzett randomizált, kontrollált vizsgálatban az enterális bevonattal rendelkező mikofenolat-nátrium superior volt az azatioprinhez képest a remisszió elérésében és a relapsusok csökkentésében. Ugyanakkor az MMF teratogén potenciálja (minimum hat héttel a fogantatás előtt abba kell hagyni) és az azatioprin, valamint metotrexáthoz viszonyított magasabb terápiás költsége miatt csak korlátozottan alkalmazott a reprodukív korban lévő, nem veseérintett nőbetegekben. Ciklofoszfamid javasolt szervfunkciót veszélyeztető betegség esetén (különösen vese, cardiopulmonalis, neuropszichiátriai érintettségkor), ugyanakkor gonadotoxikus mellékhatása miatt csak „rescue” terápiaként javasolható nem életfontos szervi érintettség esetén fertilis korban lévő nőknél és férfiaknál. GnRH-analógok egyidejű használata csökkenti a petefészek rezerv kapacitásának ciklofoszfamid okozta csökkenését. A lehetséges petesejt-krioprezervációt fel kell kínálni a nőbetegeknek a kezelés előtt. A lupusos beteget tájékoztatni kell a ciklofoszfamidterápia egyéb lehetséges kockázatáról, úgymint malignitás kialakulásának magasabb kockázata és a fertőzésekre való nagyobb fogékonyság.

## Biológiai szerek

Megfelelő bizonyítékok igazolják a B-sejteket célzó terápiák hatékonyságát SLE-ben.

A belimumab első vonalbeli terápia kiegészítéseként adható (HCQ + GC ± ISU) biológiai szer extrarenalis manifesztációk, nem

megfelelő betegségkontroll (folyamatos betegségaktivitás vagy gyakori relapsus) esetén, valamint abban az esetben, ha a glükokortikoid adagja nem csökkenthető a legkisebb javasolt terápiás dózisa ( $\leq 7,5$  mg/nap). A belimumab hatásos azoknál az aktív lupusos betegeknél, akikre a magas betegségaktivitás (SLEDAI  $>10$ ),  $\geq 7,5$  mg/nap prednizonigény, szerológiai aktivitás (alacsony C3/C4, magas anti-ds-DNS-titer), valamint bőr- és musculoskeletalis érintettség jellemző.

A randomizált, kontrollált vizsgálatok negatív eredményei alapján a rituximab csak off-label használható súlyos veseérintettség vagy extrarenalis lupusmanifesztáció esetén (hematológiai, neuropszichiátriai betegség), amely refrakter más immunszuppresszív szerekre és/vagy belimumabra, vagy olyan betegeknél, akiknél a fenti gyógyszerek egyéb okból kontraindikáltak. Általános szabály, hogy egynél több ISU-gyógyszerrel való sikertelen terápiás válasz esetén adható a rituximab, kivéve súlyos autoimmun thrombocytopenia és haemolyticus anaemia, ahol a rituximab hatékonynak bizonyult mind lupushoz társult, mind izolált immunthrombocytopenia esetén is. Lupus nephritis esetén a rituximab már az első vonalbeli terápia (CYC, MMF) kudarcát követően, gyakran relabáló betegség esetén jöhet számításba. A közelmúltban végzett LUNAR vizsgálat post hoc analízise is igazolta, hogy lupus nephritisben adott rituximabkezelés után kialakult komplett B-sejt-depléció nagyban hozzájárult a kezelést követően, a 78. héten megfigyelt pozitív terápiás válaszhoz.

## Specifikus megjelenési formák

### Veseérintettség – lupus nephritis

A lupus nephritis a szisztémás lupus erythematosus egyik gyakori és súlyos manifesztációja, amely a betegek közel felében általában a betegség első néhány évében alakul ki.

### Általános kezelési célok lupus nephritisben

A lupusos betegek szoros utánkövetése (legalább háromhavonta) javasolt, főleg azoknál, akiknél nagy kockázata van a vesekárosodásnak (férfi nem, korai betegségkezdés, szerológiai aktivitás, anti-C1q-antitest-pozitivitás), hogy a veseérintettség klinikai jeleit minél korábban észrevegyük. A vesebiopszia elvégzése elengedhetetlen a pontos diagnózis felállításához. A lupus nephritis kezelése, a szövettani eredmény birtokában, magába foglalja a kezdeti indukciós kezelést, amelyet egy jóval hosszabb, fenntartó terápiás fázis követ.

MMF és a CYC a választandó terápia az indukciós kezelés során. Alacsony dózisú CYC (Euro-Lupus protokoll) a preferált terápia a magas dózisú CYC-kel szemben, tekintettel a hasonló terápiás válaszra és az alacsonyabb gonadalis toxicitásra. Irodalmi adatok alapján MMF és a nagy dózisú CYC adása javasolt súlyos, végstádiumú veseelégtelenségre való nagyobb kockázattal járó lupus nephritis esetén.

A lupus nephritis terápiája során legalább a részleges remisszióra kell törekedni ( $\geq 50\%$ -os csökkenés a proteinuriában legalább subnephroticus szintre és a szérumkreatinin-szint  $\leq 10\%$ -os emelkedése a kiindulási alap-kreatininértéknél) 6-12 hónapos terápia alatt.

A veseérintettség komplett remissziójáról beszélünk, ha a proteinuria  $\leq 500$  mg/nap és az aktuális szérumkreatinin-szint  $\leq 10\%$ -os emelkedése a kiindulási alap-kreatininértéknél figyelhető meg, 12-24 hónapos kezelést követően.

A renalis válasz monitorozásában a proteinuria csökkenése ( $\leq 1$  g/nap hat hónapnál;  $\leq 0,8$  g/nap 12 hónapnál) kedvezőbb prognosztikai tényező, mint a residuales haematuria megszűnése, ugyanis a súlyos proteinuriás betegek kevésbé vagy csak jóval később és erőteljesebb terápiára reagálnak. A rituximab megfontolandó terápiarefrakter vagy relabáló lupus nephritis esetén.

## Konszenzusajánlások lupus nephritis kezelésében

- A veseérintettség korai felismerése, a vesebiopszia elvégzése alapvető a megfelelő terápia megválasztásához, így a jobb kimenetel biztosításához [2b/B].
- Kezdeti, indukciós kezelés során mikofenolát [1a/A] vagy alacsony dóziszú ciklofoszfamid [2a/B] adása javasolt, hatásossági/toxicitási tulajdonságuk alapján.
- A veseelégtelenség kialakulása szempontjából nagy kockázatú betegeknél (alacsony GFR, fibrillaris crescent/fibrinoid necrosis jelenléte, tubularis atrophia, interstitialis fibrosis) hasonló terápiás rezsim alkalmazható, de nagy dóziszú intravénás ciklofoszfammiddal [1b/A].
- Fenntartó terápiaként mikofenolát [1a/A], azatioprin [1a/A] javasolt.
- Stabil vesefunkció, de inkomplett terápiás válasz (perzisztens proteinuria  $>0,8-1$  g/nap legalább egyéves immunosuppresszív kezelés után) esetén a vesebiopszia megismétlése javasolt a krónikus és aktív veselaesiók elkülönítésére [4/C].
- Mikofenolát kombinálható alacsony dóziszú kalcineurininhibitorral súlyos nephrosisszindróma [2b/C] vagy inkomplett terápiás válasz [4/C] esetén, amennyiben nem áll fenn kontrollálatlan hypertonia, krónikus szövettani eltérések a vesebiopszián és/vagy csökkent GFR.

## Konszenzusajánlások egyéb szervi érintettség esetén

### Bőrérntettség

- Első vonalbeli terápiaként lokális kezelés (GC, kalcineurininhibitorok) [2b/B], antimaláriás szerek (HCQ, kvinakrin) [1a/A] és/vagy szisztémás GC javasolt [4/C].
- Nem vagy csak nagy dóziszú GC-re reagáló betegeknél metotrexát [3a/B], retinoidok [4/C], dapson [4/C] és mikofenolát [4/C] bevezetése javasolt.

### Neuropszichiátriai érintettség

- Alapvetően fontos az SLE-hez társult szemben a nem SLE-eredetű neuropszichiátriai kórképek elkülönítése, amelyben a képalkotó vizsgálatok, a liquorvizsgálat, további kockázati tényezők figyelembevétele (központi idegrendszeri tünet típusa és kialakulásának ideje a lupus kezdetéhez képest, a beteg kora, egyéb nem neurológiai aktivitási tünetek megléte, antifoszfolipid-szindróma [aPL] jelenléte) segíthet [2b/C].

- Az SLE-hez társult neuropszichiátriai kórkép kezelésére GC/immunosuppresszív szerek adása javasolt, tekintettel a betegség gyulladáshoz kapcsolódó alapfolyamatára [1b/A], valamint thrombocytáaggregáció-gátlás/antikoagulálás szükséges az atherothromboticus/aPL-hez kapcsolódó szövődmények megelőzésére [2b/C].

### Hematológiai érintettség

- A lupus indukálta thrombocytopenia akut kezelésére nagy dóziszú GC (intravénás metilprednizolon-lökésterápia) [4/C] és/vagy intravénás immunglobulin javasolt [4/C].
- A terápiás válasz fenntartására GC-spóroló immunosuppresszív szerek, mint például mikofenolát [2b/C], azatioprin [2b/C] vagy ciklosporin [4/C] használható.
- Terápiarefrakter esetekben rituximab [3a/C] vagy ciklofoszfamid [4/C] alkalmazható.

### Társbetegségek

#### Antifoszfolipid-szindróma

- Minden SLE-beteget szűrni kell antifoszfolipid-antitest (aPL) jelenlétére [1a/A].
- Azoknál az SLE-betegeknél, akik magas kockázatú aPL-profillal rendelkeznek (tartósan közepes/magas titer vagy többszörös pozitivitás), javasolt thrombocytáaggregáció-gátló szerekkel történő elsődleges profilaxis bevezetése [2a/C], különösen, ha más atheroscleroticus/thrombosisra hajlamosító rizikófaktorok is fennállnak, a vérzési kockázat mérlegelését követően.
- Másodlagos prevenció (thrombosis, terhességi komplikációk/vetelés) terápiás megközelítése azonos, mint primer antifoszfolipid-szindróma esetén [1b/B].

### Fertőző betegségek

- Infekció szempontjából javasolt az SLE-betegek felmérése általános és betegséghez társuló kockázati tényezők tekintetében – előrehaladott kor, esendőség, diabetes, veseérintettség [2b/B], immunosuppresszív terápia [1b-2b/B-C], glükokortikoidhasználat [1a/A].
- Általános prevenciók eljárások (védőoltások) betartása és a fertőzések, szepszis korai kezelése javasolt.

### Cardiovascularis betegségek

- Tradicionális [1b/B-C] és SLE-specifikus kockázatfelmérés javasolt a cardiovascularis betegségek tekintetében, úgymint a tartósan fennálló aktív lupus [1b/B], megnövekedett betegség-tartam [1b/A], magas aPL-titer [1b/A], veseérintettség (proteinuria és  $\leq 60$  ml/min GFR), valamint krónikus GC-használat [1b/B].
- Egyedi cardiovascularis rizikó felmérése alapján az SLE-betegekben prevenció céljából az alacsony dóziszú aszpirin [2b/D] és/vagy lipidcsökkentő szerek [2b/D] bevezetése indokolt lehet.

## Tisztelt Olvasó!

A teszt megoldásával 20 akkreditációs pontot lehet szerezni. A válaszok beküldése elektronikus formában (e-mail: 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. október 23. – november 26.

**Székács Béla, Kékes Ede, Nagy Judit, Kovács Tibor:** *Hypertonia és Covid-19 – II. rész*

1. Jelölje meg a helyes választ! A SARS-CoV-2 fertőzést követően kialakult súlyos tüdőállapotban döntő szerepe van:

- Az angiotenzin-II peptidnek az angiotenzin-1 receptoron keresztül érvényesülő vasoconstrictor és valamelyest gyulladást is fokozó aktivitásának.
- Az elégtelen MAS-receptor-aktivitásnak.
- A vírus által közvetlenül is aktivált gyulladáshoz vezető faktorokhoz társulóan a RAS és a kinin-kallikrein rendszer vírus indukálta megváltozott regulációs egyensúlyának.

2. Jelölje meg a helytelen megállapítást tartalmazó mondatot!

- A Covid-19-kórállapot bevezető szakaszában jelentkező tünetek (intenzív száraz köhögés stb.) hasonlítanak a nagy dózisu ACE-inhibitor által indukáltan, mellékhatásként, a bronchoalveolaris szövetekben megnövekvő bradikinin-koncentráció által is kiváltó tünetekhez, panaszokhoz.
- Egészséges állapotban az ACE-2-receptor a legsűrűbben a tüdő szöveteiben kimutatható.
- Idős hipertóniásokban a SARS-COV-2 fertőzésben a súlyos tüdőállapot kialakulásában jelentős a kórosan facilitáló szerepe a szervezetünkben eleve meglévő idült immun- és gyulladáshoz vezető faktorokhoz társulóan nem típusos monocytaszaporulattal és az is, hogy az immunszenescens profilú CD8+ T-sejtjeik stimulálják a Covid-19 gyulladáshoz vezető faktorokhoz társulóan is kiemelt szerepű IL-6, -7, -17 és TNF- $\alpha$  citokinek termelését úgy, hogy mindez csak gyenge immunválasz-hatékonyt biztosít.

3. Jelölje meg a helytelen megállapítást tartalmazó mondatot!

- A fokozott ACE-aktivitás közvetlenül fékezi az angiotenzin-1–9 átalakulását angiotenzin-1–7 peptiddé, így ronthatja a gyulladást SARS-COV-2 fertőzést követően.
- A korábbi kutatások a súlyos tüdőgyulladásban igen fontos szerepet tulajdonítottak a RAS és KKS megváltozott regulációs egyensúlya miatt a tüdőben (és máshol is) felszaporodó bradikininnek, egy egészen friss (inflammatorikus tényezők génexpresszióját vizsgáló) kutatás viszont a bradikinin szerepét alapvetően meghatározónak tartja a súlyos, többnyire elhalálozáshoz vezető tüdőgyulladásban.
- A korábbi kutatások alapján a bradikinin-felszaporodásban meghatározó a csökkenő ACE-2-aktivitás szerepe, amit, a szerzők szerint, tovább ronthat nagyobb dózisu ACE-gátló kezelés, míg a legfrissebb génexpressziós vizsgálatban a SARS-COV-2 vírusinfekció következtében inkább fokozódik az ACE-2 expressziója (aktivitást nem mértek), és a markánsan csökkent az ACE-kinináz szerepe az igazán fontos a bradikininelhasítás elégtelenségében, a bradikinin-koncentráció növekedésében, ami még inkább kérdésessé teszi ennek a csökkent ACE-aktivitásnak a további gátlását gyógyszeresen.

**Somogyi Éva, Kiss Zoltán, Stauder Adrienne:** *A stresszkezelés szerepe a hipertonia gondozásában és a cardiovascularis betegségek kezelésében*

4. Van-e egyértelmű bizonyíték a pszichoszociális stressz és a cardiovascularis betegségek kialakulásának és lefolyásának összefüggésére?

- Nincs bizonyított kapcsolat, csak szakértői vélemények vannak.
- Nincs összefüggés, nem bizonyított az oki kapcsolat.
- Igen, I/A szintű evidenciák és szakmai ajánlások vannak a pszichoszociális rizikófaktorok azonosításának és kezelésének szükségességéről a szív- és érrendszeri betegségekben szenvedőknél.

5. Befolyosolhat-e a pszichés stressz olyan jól mérhető patofiziológiai faktorokat, mint például a vérlemezke-aktiváció?

- Nem, a pszichés stressz tudományosan nehezen megfogható, a hatását nem tudjuk ilyen módon megítélni.
- Igen, a stressz csökkenti az alvadékonyságot, hiszen élettani szempontból a stressz funkciója, hogy felkészítsen a menekülésre, tehát kedvező reológiai hatásai vannak.
- Igen, válogatott betegpopulációban a laboratóriumi stressz fokozta a thrombocytáaggregációt, amely hatás két órán át kimutatható maradt. Ez a kísérlet jól korrelál a megfigyeléssel, hogy az emocionális trigger és az akut esemény között a kritikus intervallum az első két óra.

6. Van-e Magyarországon lehetőség arra, hogy a cardiovascularis betegségekben szenvedők hatékony stresszkezelési módszereket tanuljanak?

- Nem, nincs erre szükség, ennél sokkal fontosabb az akut ellátás megszervezése.
- Igen, a WÉK program bizonyítottan hatékony módszer, amely nálunk is elérhető. A Magatartástudományi Intézet rendszeresen szervez csoportokat és szakembereknek szóló továbbképzéseket.
- Igen, a betegek autodidakta módon képezhetik magukat internetes fórumok segítségével.

**Vonyik Gabriella, Farkas Martin, Turner Andrea, Finta Ervin, Borszéki Judit:** *A maszkviselés hatása az orvos-beteg kapcsolatra. Nehezítő tényezők és kompenzálásuk*

7. Mikor alakul ki az arckifejezések dekódolásának képessége?

- Veleszületett tulajdonság.
- Felnőttkorra.
- 9-10 éves korra.

8. Milyen hatást gyakorolhat az orvos maszkviselése a páciensre?

- Kapcsolódási nehézséget, bizalmatlanságot, fenyegetettséget érezhet.
- Az orvos hozzáértésének hiányát jelezheti.
- Az orvost szégyenlősnek tarthatja.

9. Az alábbiak közül mivel kompenzálható a maszkviselés hatása?

- Kifejezett arc mimikával.
- Kiegészítő modalitásokkal: testtartás, testbeszéd, hanghordozás, hangerő.
- Több beteg csoportos kikérdezésével.