

# HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA



Számunk tartalmából:

Vesefibrosis krónikus  
vesebetegségben

Mikor érdemes bevenni  
a vérnyomáscsökkentőt?

Primer aldosteronizmus

Covid-19 és a  
perifériás verőérbetegség

Kiadja:



# HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA

## SZERKESZTŐSÉG

### FŐSZERKESZTŐ:

ALFÖLDI SÁNDOR

### FELELŐS SZERKESZTŐ:

FARKAS KATALIN

### VEZETŐ SZERKESZTŐK:

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

### A SZERKESZTŐBIZOTTSÁG ELNÖKEI:

JÁRAI ZOLTÁN (MHT)  
REUSZ GYÖRGY (MANET)

### A SZERKESZTŐBIZOTTSÁG TAGJAI:

Ábrahám György, Balla József, Barna István, Benczúr Béla,  
Császár Albert, Cseprekál Orsolya, Haris Ágnes, Iványi Béla,  
Kárpáti István, Kékes Ede, 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, Hűvösvölgyi út 75/A  
Postacím: 1539 Budapest, Pf. 603  
Telefon: +36-1-316-4556  
Fax: +36-1-316-9600  
E-mail: hypertonia@lam.hu  
Weboldal: www.elitmed.hu

Kiadói szerkesztő: Borda Tímea  
Tervező és tördelő: Balázs Ádám  
Korrektor: dr. Ácsné Tamás Éva

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 Nyomdaipari Munkák  
nyomdaipari termékek  
NYOMDA- ÉS PAPIIPARI SZÖVETSÉG



A kiadvány a Magyar  
Tudományos Akadémia  
támogatásával készült.

## Tartalomjegyzék/Contents

### EREDETI KÖZLEMÉNY/ORIGINAL ARTICLE

- [Szemléletváltás küszöbén: új ismereteink a vesefibrosisról krónikus vesebetegségben](#) 53  
 At the doorstep of an attitude change: our novel knowledge on renal fibrosis in chronic kidney disease  
*Bukosza Éva Nóra*

### ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK/REVIEW ARTICLES

- [Mikor érdemes bevenni a vérnyomáscsökkentőt? Reggel és/vagy este? A hypertonia kronofarmakoterápiája a gyakorlatban](#) 62  
 When should antihypertensive be taken: in the morning and/or evening?  
 Chronopharmacotherapy of hypertension in practice  
*Szaunder Ipoly*
- [Korszerű perctérfogat-monitorozási módszerek pontossága és precizitása](#) 69  
 Current evidence on the accuracy and precision of non-invasive cardiac output monitoring  
*Végh Anna, Reusz S. György*

### TUDTA ÖN?

- [Független kockázati tényezők a Covid-19-pandémia halállal végződő eseteiben](#) 76  
*Kékes Ede*
- [Orvosi levelek a Covid-19-ről. II. rész](#) 79  
*Farsang Csaba*

### A KLINIKAI MUNKA AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

- [Primer aldosteronismus, a vágy titokzatos tárgya – egy vizsgálat apropója kapcsán](#) 82  
 Primary aldosteronism, the mysterious object of desire – in the context of a study  
*Bajnok László*

### KOMMENTÁR

- [Fordulópont a primer aldosteronismus megközelítésében?](#) 85  
*Alföldi Sándor*

### HÁZIORVOSI KÉPZÉS, TOVÁBBKÉPZÉS

- [Covid-19 és perifériás verőérbetegség](#) 87  
 Covid-19 and peripheral arterial disease  
*Farkas Katalin*

### ESETBEMUTATÁS

- [Évtizedekkel a vesetranszplantáció után kialakult fekvő helyzetű hypertonia és extrém mértékű reverz dipper jelenség](#) 90  
 Case report of supine hypertension and extreme reverse dipping phenomenon decades after kidney transplantation  
*Batta Dóra, Kőrösi Beáta Zita, Nemcsik János*

### KÉPES DIAGNOSZTIKA

- [Pyelonephritis acuta](#) 94  
*Dolgos Szilveszter, Tárnoki Ádám Domonkos, Tárnoki Dávid László*

- [Akkreditált továbbképzés](#) 96

## Kedves Olvasó!

Ez évi második számunkban *Bukosza Éva Nóra* eredeti közleményében a krónikus vesebetegség motorjának tekintett vesefibrosis patomechanizmusával kapcsolatos legújabb állatkísérletes és laboratóriumi vizsgálómódszerek-ből származó eredményeket, kiemelten az SGLT-2-receptor közelmúltban felismert szemléletváltoztató szerepét mutatja be.

*Szauder Ipoly* összefoglalójában azzal az érdeklődésre számot tartó kérdéssel foglalkozik, hogy mikor érdemes bevenni az antihipertenzív szereket, reggel vagy este? Foglalkozik a különböző időpontokban adagolt antihipertenzív gyógyszerek kronofarmakokinetikájával, továbbá felhívja a figyelmet arra, hogy a kizárólagos esti bevétel esetén, különösen idős betegekben, kockázatos túlzott éjszakai vérnyomáscsökkenés fordulhat elő.

*Végh Anna* és *Reusz György* a korszerű noninvazív perctérfogató-monitorozási módszerek pontosságát és precizitását hasonlítják össze. A perctérfogató monitorozása különösen instabil vagy dinamikus változó hemodinamikai állapotok megítéléséhez és kezeléséhez szükséges.

A klinikai munka aktuális kérdései rovatunkban *Bajnok László* figyelemfelhívó összefoglaló közleményében a szekunder hypertonia leggyakoribb endokrin kórokával, a primer aldosteronizmussal kapcsolatos, közelmúltban megjelent tanulmányok kapcsán bemutatja, hogy paradigmaváltás kezdődött a kórkép megítélésében, és az eddigi szakmai irányelvek megkérdőjeleződtek. A téma jelentőségét külön szerkesztőségi kommentárban is méltatjuk.

Tudta ön? rovatunk számára *Farsang Csaba* megírta második Covid-levelét, amelyben ismét a Covid-19 aktualitásai között szemezget.

Képes diagnosztika rovatunkban *Dolgos Szilveszter* és munkatársai az akut pyelonephritis képalkotó diagnosztikájával foglalkoznak.

Háziorvos-továbbképző rovatunkban *Farkas Katalin* a perifériás verőérbetegségben szenvedő betegek helyzetét jellemzi a koronavírus-járvány idején. Bemutatja, hogy nehezebb a betegség vagy a betegség progressziójának felismerése, miközben a betegek körében jelentősen fokozott a Covid-19 mortalitása.

Új kazuisztika rovatunkban *Batta Dóra* és munkatársai egy vesetranszplantált beteg esetét mutatják be, amelyben az autonóm neuropathiához társuló hypertonia terápiás kihívásait elemzik.

Jelen lapszámunkhoz is kívánok tartalmas és hasznos időtöltést!

**Alföldi Sándor**  
főszerkesztő

## EREDETI KÖZLEMÉNY

# Szemléletváltás küszöbén: új ismereteink a vesefibrosisról krónikus vesebetegségben

BUKOSZA Éva Nóra

**ÖSSZEFOGLALÁS** – A krónikus vesebetegség a sokféle etiológia ellenére végső soron egységesen, a vese fibroticus átalakulási mechanizmusával vezet végstádiumú veseelégtelenséghez. Az elmúlt években született – elsősorban kísérletes – kutatási eredmények jelentősen megváltoztatták az elképzelést a vese ezen átalakulásával kapcsolatban: egyértelművé vált, hogy a vesefibrosis egy dinamikus, sok szereplő részvételével zajló aktív folyamat. Ezen folyamatokban részt vevő tényezők befolyásolása reményt jelenthet arra nézve, hogy képesek leszünk a krónikus vesebetegség végstádiumának megelőzésére. Ez az összefoglaló közlemény a vesefibrosis és a krónikus vesebetegség összefüggését, az elterjedt vizsgálómódszerekből származó eredményeket és a közelmúltban felismert paradigmaváltást hozó tényezőket mutatja be.

**Kulcsszavak:** krónikus vesebetegség, vesefibrosis, glomerulonephritis, extracelluláris mátrix, SGLT-2-gátlók

**At the doorstep of an attitude change: our novel knowledge on renal fibrosis in chronic kidney disease**

Bukosza EN

**Summary** – In spite of the diverse etiology, chronic kidney disease is finally leading to end-stage renal disease uniformly by the fibrotic transformation of the kidneys. In recent years – mainly due to experimental data – the explanation of this transformation changed profoundly: it has been revealed, that renal fibrosis is a dynamic, actively ongoing process involving many keyfactors. Influencing these factors, give us hope to prevent the progression of chronic kidney disease. This review summarizes the connection of renal fibrosis and chronic kidney disease, the results of the widely used different methods and the recently discovered mechanisms, which caused paradigm change in this topic.

**Keywords:** chronic kidney disease, renal fibrosis, glomerulonephritis, extracellular matrix, SGLT-2-inhibitor

## RÖVIDÍTÉSJEGYZÉK

ACE-gátlók = angiotenzinkonvertázenzim-gátlók

ATP = adenzin-trifoszfát

B6 = fekete szőrű, laboratóriumi kísérleti egértörzs, rövidítés Black6, más néven C57B/6

CFI, C2/CFB, C7 = komplementrendszer elemei: komplement faktor I, 2 vagy B, 7

CKD = (chronic kidney disease) krónikus vesebetegség

C3GN = C3 komplement glomerulonephritis

ECM = extracelluláris mátrix

EMT = epitheliomesenchymalis transzformáció

FVB = albínó laboratóriumi kísérleti egértörzs, rövidítés a „friend leukemiavírus B” után

GFR = glomeruláris filtrációs ráta

GN = glomerulonephritisek

HUS = haemolyticus uraemiás szindróma

LRP2/megalin = low density lipoprotein-related protein 2, más néven megalin

MMP = mátrixmetalloproteáz

RAAS = renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer

SGLT-2-receptor = sodium-glucose transzporter 2-receptor

TIMP = (tissue inhibitor of matrix metalloproteinase) mátrixmetalloprotenáz szöveti gátlófehérje

TINAGL1 = tubulointerstitialis nephritis antigénszerű-1

TGF-β = transzformáló növekedési faktor-béta

TMA = thromboticus microangiopathia

Dr. Bukosza Éva Nóra,  
Szent Imre Egyetemi Oktatókórház,  
Kardiológia Profil;  
1115 Budapest, Tétényi út 12–16.  
E-mail: [kardiologia@szentimrekorhaz.hu](mailto:kardiologia@szentimrekorhaz.hu)

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.25.005>

Hypertonia és Nephrologia  
2021;25(2):53-60.

## Bevezető

A vesefibrosis, függetlenül az etiológiától, a krónikus vesebetegségek patomechanizmusának végső, közös útja. A vesét érő káros hatások (toxicitás, hypoxia, ischaemia, genetikai tényezők) okozta sejtelhalást követően a szöveti helyreállító mechanizmusok elégtelen vagy túlzott működése következményeként idült, progrediáló kötőszövet-felzaporodás alakul ki, ami folyamatos további funkcióvesztéshez, végső soron vesepótló kezelést igénylő állapothoz vezet. A krónikus vesebetegség (CKD) gyakran a végstádiumig tünetmentes marad és a végstádiumú veseelégtelenségre specifikus, hatékony kezelést napjainkig nem ismerünk (1), ezért a vesefibrosis tanulmányozása változatlanul a kísérletes és klinikai nefrológia érdeklődésének középpontjában áll.

A napjainkban már egyre szélesebb körben elérhető szofisztikált vizsgálómódszerek, valamint bizonyos újszerű farmakológiai felismerések (például SGLT-2-receptor szerepe CKD-ben) a vese extracelluláris mátrix (ECM) rendszerének tanulmányozását új megvilágításba helyezik. Multiplex vizsgálómódszerek (génexpressziós microarray-k, fehérje-tömegspektrometria) rendszerszemléletű elemzést, a transzlációs medicina, a géntechnikának köszönhetően az állatkísérletes felvetésektől a betegágyig vihető kurrens nefrológiai kérdések megválaszolását teszik lehetővé. A vese kötőszövetében zajló patológias változások megismerésétől és befolyásolásától a krónikus vesebetegség progressziójának lassítását, a végstádiumú veseelégtelen állapot elérésének késleltetését, így a betegek számára hosszabb, jobb életminőségű túlélést, illetve a jövőben eredményesebb, költséghatékonyabb terápiákat remélünk.

Összefoglaló közleményemben a vesefibrosis és a krónikus vesebetegség összefüggését, a téma állatkísérletes megközelítéseit, az elterjedt vizsgálómódszerekből származó eredményeket és a közelmúltban felismert paradigmaváltást okozó tényezőket mutatom be.

## A krónikus vesebetegség epidemiológiája, okai, jelentősége

A krónikus vesebetegség (CKD) definíció szerint a több mint három hónapon át fennálló strukturális vagy funkcionális vesekárosodás (2). A CKD a világ népességének 10%-át érintő globális probléma, ami jelentős megterheléssel jár a beteg egyénre nézve és súlyos egészségügyi, valamint gazdasági terhet ró a társadalmakra (3). Statisztikai adatok alapján a krónikus veseelégtelenség 2016-ban a 16. leggyakoribb halálok volt (2). A CKD-hez vezető leggyakoribb okok között a cukorbetegség (4), a magasvérnyomás-betegség, a glomerulonephritisek (a glomerulus gyulladással járó betegségei), illetve az autoszomális domináns policisztás vesebetegség (2), míg ritkábban a vese egyéb részeit érintő gyulladással járó megbetegedések (tubulointerstitialis nephritisek, ismételt vesemedence-gyulladás) és egyes kóros vizeletelvezető rendszeri elváltozások (vesicoureteralis reflux, elfolyási akadályt okozó veseköveség, prosztatamegnagyobbodás, vesedaganat) említhetők. Sok beteg esetében azonban nem azonosítható egyértelmű kórok, leggyakrabban kevert etiológiáról beszélhetünk. A legfrissebb szakirodalmi álláspont szerint már olyan, korábban egyértelmű/kizárólagos entitások, mint a tisztán diabeteses

nephropathia is megkérdőjelezhető (5). Szövődményes – 2-es típusú – cukorbetegséget populációs méretekben diagnosztizálunk egyidejűleg hypertoniás, hyperlipidaemiás, elhízott (a metabolikus szindróma kritériumait legalább megközelítő) betegeknel. Ugyanakkor bizonyított, hogy a többféle károsító mechanizmusnak tartósan kitett vese a hyperglykaemiával szemben is sérülékenyebb. Mindezek alapján a krónikus vesebetegségek tárgyalásakor életszerűbb többtényezős idült veseelégtelen állapotról beszélünk, amelyben egyes kórokok szerepe (például a diabetesé) különböző súllyal érvényesülhet.

A CKD a cardiovascularis megbetegedések és halálozás független rizikófaktora önmagában és társbetegségként egyaránt (6, 7). A CKD minden esetben a kóreredetre jellemző ütemben fokozódó fehérjeveléssel, a glomeruláris filtrációs ráta (GFR) romlásával és szövettani vizsgálattal követhető extracelluláris mátrixfelzaporodással jár. A végstádiumú veseelégtelenség hypervolaemiával, hyperkalaemiával, renalis cachexiával járó uraemiás tünetegyüttes. A súlyos társbetegségekkel magyarázható korai halálozás miatt azonban a visszafordíthatatlan és progresszív CKD-betegeknél csak mindössze 5%-a jut el eddig az állapotig. A végstádium elérését megelőzően elhunytak körében végzett vizsgálat a pangásos szívelégtelenség, koszorúér-betegség, a diabetes és a vérszegénység előfordulását gyakoribbnak találta, a vérnyomás viszont nem függött össze a prognózissal (8).

A végstádiumú veseelégtelen betegek kezelése költséges és súlyos szövődmények kockázatával jár. Az életmentő kezelésként akár hosszú éveken át végzett hemo- vagy peritonealis dialízis kockázatai jól ismertek (például kezelés alatti hypotensio, szívizomstunning, malignus arrhythmia, kanül- vagy hashártyaszepszis) (9), hosszabb távú túlélést pedig csak a személyes és anyagi áldozatokkal járó veseátültetés és annak utókezelése jelenti. Ráadásul a végstádiumú veseelégtelenséghez vezető kórok egy része, így a primer glomerulonephritisek (GN) közé sorolható fokális szegmentális glomerulosclerosis a transzplantált graftvesében visszatérhet (10). A végstádiumú veseelégtelenség állapotát tehát minden lehetséges eszközzel megelőzni igyekszünk.

## A vesefibrosis vizsgálata a kísérletes nefrológiában

A kísérletes nefrológiában az állatkísérletes megközelítés adta lehetőségek miatt a vesefibrosis vizsgálatának két jellegzetes irányvonala alakult ki, amelyek vagy a glomerulosclerost, vagy a tubulointerstitialis fibrosist helyezik a középpontba. A hipertenzív (például renalis denerváció) és a diabeteses nephropatiát előidéző (például streptozotocin-indukált), az elhízással összefüggő (diéta indukálta obesitas), a podocytaikat célzó genetikai és toxikus modellek döntően a glomerulosclerosis patomechanizmusára, míg az ischaemia-reperfúzió vagy szepszis talaján kialakult akut vesekárosodás (AKI) -modellek a tubulointerstitialis fibrosis kialakulását és progresszióját befolyásoló tényezőkre fókuszálnak. Ugyanakkor a toxikus (például adriamycin nephropathia) és veseüregrendszeri túlnyomással létrehozott (unilateralis ureterobstrukció) vagy a fentiek közül akár több eljárást is kombináló rendszerekben a mindkét régiót szükségszerűen érintő kórélettani eltéréseket a klinikai realitástól jelentősen különböző nagyságrendben vizsgálják.

A glomeruláris betegségekben számos podocytakárosodáshoz vezető genetikai eltérést azonosítottak, toxikus hatások, metabolikus és hemodinamikai tényezők, valamint az oxidatív stressz és az alapmembrán elektromos töltésének szerepét vizsgálták. Az ez irányú kutatások sokszínűségét jól példázza a többféle etiológiájú glomeruláris hiperfiltráció szerepének felismerése a vesefibroszisban. Glomeruláris hiperfiltráció ugyanis kialakulhat (veleszületetten vagy az öregedés természetes folyamata révén csökkent nefronszám miatt) megnövekedett filtrációs igény, de elhízásban (a megnövekedett testméretnek tulajdonítható) relatív filtrációs szükséglet fokozódása okán is. A tubulointerstitialis fibrosis kutatások eredményei (lásd parciális epitheliomesenchymalis transzformáció – EMT) pedig az epithelsejtek fenotípusváltásának (tudniillik mesenchymalis sejtekre jellemzővé válásának) szerepe mellett már rávilágítottak az extracelluláris mátrix által formált alapmembránok elhatároló szerepére és az ezáltal mikrokörnyezetként értelmezhető sejtközi terek és az itt zajló molekuláris folyamatok felismerésének fontosságára.

## Szemléletváltás: a passzív vázrendszertől a dinamikus remodellációig

A vesefibroszis rendszerszemléletű vizsgálata az 1990-es évekre, az elektronmikroszkópia és a tömegspektrometria alkalmazásának kezdetéig nyúlik vissza és korábbról ismert mátrixbiológiai kutatásokra épül. Az emlős extracelluláris mátrix megismerésével több mint 300 ECM-alkotó fehérje között 43 különböző kollagénegység, 35-féle proteoglikán és körülbelül 200 komplex glikoprotein, valamint több mint 700 ECM-kapcsolt szekretált, jelátvivő vagy szabályozó (citokinek, növekedési faktorok), sőt számos napjainkig ismeretlen szerepű fehérjét ismertünk meg (11, 12). A vese extracelluláris mátrixát a vese parenchymás sejtjei által létrehozott, szekretált, keresztkapcsolt háromdimenziós hálózatként értelmezzük, amelynek két formája különül el: a sejteket körülvevő strukturális váz, valamint a specializált alapmembránok.

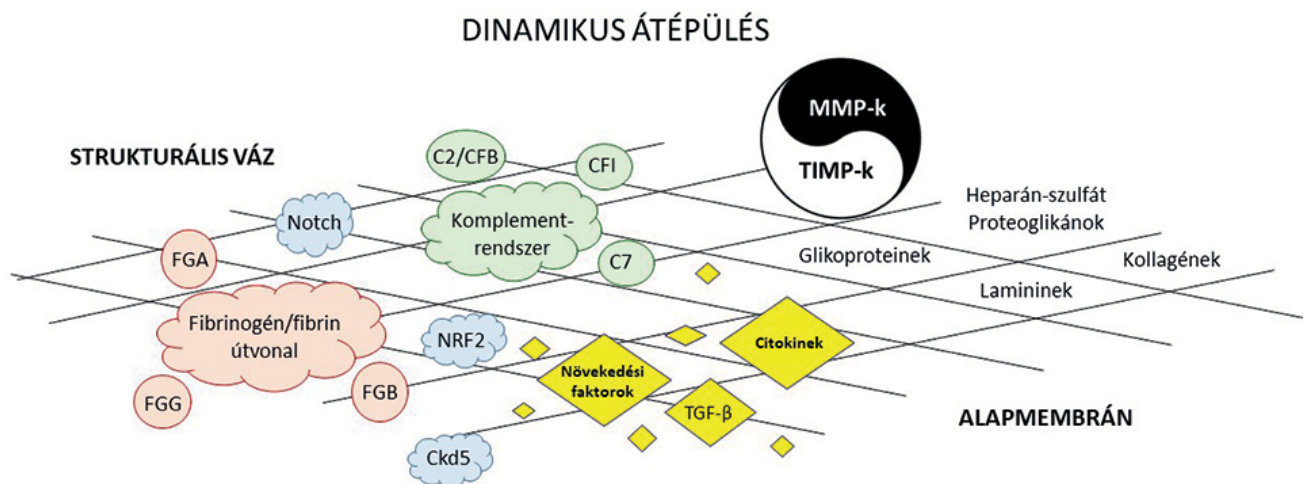
Az endothelsejtek és a podocyták által termelt alapmembránok összeolvadásából eredő glomeruláris bazális membránját, a mesangialis mátrixot, a tubularis epithelsejtek alapmembráját, valamint a veseszövetben jelen lévő vér- és nyirokerekek falát egyaránt struktúr- és szabályozófehérjék népes és bonyolult rendszere képezi (13). Mechanisztikus szempontból a szűkebb értelemben vett struktúrfehérjék hálózata valóban egyféle váz- és támasztófeladatot is ellát. Erre a vázrendszerre azonban – jelenlegi tudásunk szerint – egy passzív rendszer helyett sokkal inkább egy dinamikus, folyamatos átépüléssel (remodellációval) jellemezhető hálózatként kell gondolnunk (1. ábra). Az extracelluláris mátrix a változó fiziológiás és/vagy patofiziológiás igényekre fehérje-összetételével plasztikusan reagál, valamint aktív jelátviteli folyamatok színterékként-közvetítőjeként szolgál, így egyes kórállapotokban (kellően érzékeny vizsgálómódszerekkel) a megváltozott viszonyokhoz adaptív sejtműködés lenyomatát megtalálhatjuk benne.

A közelmúltban meghatározták az egészséges ember és a vad típusú egér glomeruláris ECM-összetételét (14, 15). Ezek a vizsgálatok rámutattak arra, hogy a glomeruláris ECM lényegesen komplexebb működésű és több elemet magába foglaló rendszer, mint azt korábban feltételeztük (16, 17), és részletes megismerésétől a vese fejlődésében és patológiás folyamataira nézve jelentős haszon várható.

Lennon és munkatársai vizsgálata alapján az emberi glomerulusban 144 jelen lévő ECM-fehérjét ismertünk meg. Ezek egy része a szűkebb értelemben vett, nagyon szorosan kapcsolatos mátrixfehérjék rendszere, a többi azonban az előzőeknél nagyobb számban jelen lévő, hasonlóan hangsúlyos elemnek tartható, strukturális és szabályozó szereppel bíró járulékos fehérjék csoportja.

A transzplantációra szánt, fel nem használt vesékből többlépcsős (szűrési, enzimatis és kémiai pufferes) eljárással kinyert glomerulusok vizsgálatával 24 a strukturális váz, másik 24 az alapmembrán és további 96 mátrixkapcsolt fehérjét azonosítottak (14). Sőt ezentúl a Hobeika és munkatársai mikrodisszekciós lézertechnikával standard vesebiopsziás anyagból

**1. ábra.** A vese extracelluláris mátrixát, amelyet háromdimenziós hálózatként értelmezzünk, strukturális és szabályozófehérjék népes és bonyolult rendszere képezi. Ez a vázrendszer dinamikus, folyamatos átépüléssel (remodellációval) jellemezhető hálózatként működik



kinyert veseglomerulusok proteomikai analizisét több metódika összehasonlításával elvégzett vizsgálata még további 54 glomeruláris mátrixfehérjét írt le (15). Világos, hogy ilyen nagyszámú fehérje pusztán jelenlétén túl, ezek lokalizációja és működésének interakciója is fontos üzenetet hordozhat. Immunszövettani vizsgálatokkal nemcsak megerősítették a fenti fehérjék (például TINAGL1, kollagén VI, nefronektin és vitronektin) jelenlétét, hanem a glomeruláris kompartmentekre nézve pontos lokalizációjukat is kimutatták (14), ami segíti a funkcionális összefüggések megértését.

Az eltérő genetikai háttérrel rendelkező, vad típusú egerek glomeruláris ECM-fehérje mintázatának és fehérjeürítésének összehasonlítása olyan fehérjék szintézisének megváltozását tárta fel, amelyek fokozhatják a betegségekre való hajlamot. A B6 és FVB egértörzsekről ismert, hogy a szisztémás vérnyomásban nem különböznek, viszont az FVB-egérvesében jelentősen kevesebb a glomerulusok száma, és a B6 nőstény-FVB hím viszonylatban az emberi microalbuminuriának megfelelő (30–300 mg) nagyságrendben napi ürített albuminmennyiségben különbség van (18). Az egészséges és progresszív nephropathiára hajlamos egerek összehasonlításával jelentős ultrastrukturális különbségeket írtak le. Transzkriptomikai (génkifejeződés) és proteomikai (fehérjemintázat) analizis alapján a nephrosishajlamért ECM-tulajdonságainak megváltoztatása miatt a mátrixmetalloproteinázok, liver X receptor/retinoid X receptor, a nukleáris faktor erythroid 2-related factor 2, Notch és a ciklindependens kináz 5 útvonalak gátlása lehet felelős (13). Irodalmi ismereteink szerint ezek az útvonalak a mitochondriális oxidatívstressz-válaszban, a koleszterin- és szabadzsírsav-metabolizmusban, a podocyták apoptózisának szabályozásában, valamint a renintermelő juxtaglomeruláris sejtek révén a RAAS-rendszer és a lipidmetabolizmus közti párbeszédben szerepelnek (19–22). Megjegyzendő, hogy a vesesejteknek, különösen a nagy energiaigényű és viszonylag kis glikolítikus kapacitású proximális tubulussejteknek egyik fő ATP-forrása a szabad zsírsavak mitokondriális béta-oxidációja (23). A kóros zsírsavcsere szerepét vesefibrosisban már az egyik legkorábbi, obesitással összefüggő glomerulopathiában humán biopsziás anyagon végzett, génexpressziós microarray vizsgálat is felvetette (24).

### A klasszikus mátrixfehérjék és a turnover szerepe

Az ECM klasszikus alkotófehérjéinek (kollagének, lamininek) szorosan szabályozott ciklikus termelődési és lebomlási egyensúlya (turnover) biztosítja a kötőszövet egészséges homeosztázisát. Az ECM átépülésével kapcsolatos kórképekben, amilyen például a vesefibrosis vagy egyes malignus veseelváltozások, a megzavart turnover különösen fontos, patológiás szereppel bír (25–32). Régóta ismert, hogy különféle kórállapotokban a glomeruláris alapmembránban megfigyelhető egyes kollagének felhalmozódása, ami vagy fokozott termelődés, vagy a természetes lebomlás csökkent üteme kapcsán jöhet létre. A mesangialis tér főként I-es és IV-es  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$  típusú kollagén lerakódása miatti kiszélesedése típusos jelenség mind a nem diabeteses, zsírdiéta által okozott elhízással kapcsolatos glomerulopathiában (33, 34),

mind a diabeteses nephropathiában (35–37). A teljesség igénye nélkül említve, a fokozott kollagéntermelődést például diabeteses vesebetegségben az aktiválódott mesangialis sejtek szintézisének (38), nefrotoxikus nephritis modellekben a gyulladáskeltő TGF- $\beta$  citokin szerepének (39) tulajdonítják. Ugyanakkor főleg az emelkedett vércukorszint szerepére utalva több tanulmányban (diabetesesek humán mintáin, sejt kultúrán és patkánykísérletben is) leírták a mátrixmetalloproteinázok (MMP-k, főként: MMP-2, MMP-9 és MT1-MMP) és gátló fehérjék, a TIMP-ek (TIMP-1, -2) megváltozott egyensúlyát, amely az ECM-fehérjék csökkent degradációjához vezethet (40–43).

Érdekes megfigyelés, hogy az egyedfejlődés során még az endothel- és epithelsejtek által termelt (az interstitialis fibrosisra is jellemző) mátrixalkotók az I-es és III-as típusú kollagének, valamint a fibronektin, idővel a glomerulusban és a vérerek falában – vélhetően a hemodinamikai hatásokhoz alkalmazkodva – III-as és IV-es típusú kollagénekre cserélődnek (44). Ez a felismerés felhívja a figyelmet arra, hogy a folyamatos átépülésben lévő extracelluláris mátrix rendszer működésének vizsgálatához az *in vitro* (sejt kultúra, disszekció során) kinyert biológiai minták laboratóriumi és szövettani vizsgálata megközelítés nem elegendő.

### A glomerulosclerosis, proteinuria és vesefunkció-romlás összefüggésének újdonságai

Megfigyelések szerint a glomeruláris betegségek progressziója során a glomeruláris extracelluláris mátrix felhalmozódása együtt jár a súlyosbodó vesefunkció-romlással. A folyamat követésére a résdiafragma sérülése miatt fokozott albuminfiltráció mérése a klinikai gyakorlatban jól mérhető mutatóként szolgál. A glomerulosclerosis mértéke azonban csak áttételesen áll összefüggésben a vesefunkció-romlással. Az ACE-gátlók használata során gyűjtött klinikai tapasztalat alapján nem új keletű a megfigyelés, hogy az intraglomeruláris nyomás csökkentésével a proteinuria mérsékelhető, ami együtt jár a vesefunkció-romlás ütemének lassulásával. Ma már azonban azt is tudjuk, hogy a filtrátumban jelen lévő albumin nem csupán egy tüneti jelenség vagy mérhető mutató, hanem önmagában kóros szereppel bír.

Molekuláris szintig követhető, hogy meglepő módon a vizeletterben jelen lévő albumin az epithelsejtekre toxikus hatású. Egyrészt a fokozott albuminürítés a podocytákban és a szomszédos parietalis epithelsejtekben retinsav-felhalmozódást okoz, ami apoptózist indukál, így a glomeruláris laesiót rontja (45). Másrészt a tubularis epitheliumra kifejtett hatás a reabszorpció és kiválasztó működés sérülése révén végeredményben direkt vesefunkció-romláshoz vezet. Kimutatták, hogy az albumin feltételezhetően az LRP2/megalin receptor közvetítésével, illetve direkt endocytosisal egyaránt bejut a tubulussejtek plazmájába, ahol az endoplazmatikus reticulum stressz útján létrejövő intracelluláris kalciumszint-emelkedésen keresztül apoptózishoz vezet. Egy kémiai chaperon, a 4-fenil-butirinsav e folyamat gátlásával azonban képes kivédeni az albumin toxikus hatását, így a glomerulosclerosis és albuminuria progressziója ellenére a kísérleti felállásban a vesefunkció-romlás megelőzhető (46).



A vesefunkció megtartását nem annyira a glomerulosclerosis üteme, hanem a sértetlenül megmaradó glomeruláris és tubularis epithelsejtek épsége és patológiás körülmények között a fiziológias működés megőrzési képességének határai szabják meg.

## In vivo összefüggések: a hemodinamikai tényezők, tubuloglomerularis feed-back

Az állatkísérletes és laboratóriumi megfigyelések alapján a szöveti gyulladás és a fibroblast sejtek proliferációjával és mátrixfelfaporodással jellemzett fibrosis együtt jár a CKD progressziójával (1. táblázat). Ezért a gyulladás és fibrosis mechanizmusát, a CKD-progresszió motorjának feltételezve, a kísérletes nefrológia az elmúlt néhány évtizedben intenzíven kutatta. Sajnos azonban a mai napig alig ismerünk olyan klinikai vizsgálatot, ami a gyulladás vagy a fibrosis célzott kezelésével klinikailag szignifikáns módon befolyásolta volna a CKD progresszióját. Kérdéses, hogy ez a vizsgált végpontok (tudniillik becsült GFR és fehérjeürítés) alacsony szenzitivitásának vagy a gyulladás/fibrosis és a CKD progressziója közti kóroki kapcsolat hiányának tudható-e be. Ugyanakkor a vese hemodinamikáját, a glomeruláris hiperfiltrációt befolyásoló terápiák (például ACE-gátlók) a klinikai gyakorlatban lényegesen nagyobb mértékben mutatnak GFR-megőrző hatást.

### 1. táblázat. A CKD progresszióját irányító tényezők

Podocyta, parietalis epithelsejt károsodás/vesztés.
Vesefibrosis súlyosbodása.
Fokozódó albuminürítés.
Glomeruláris hiperfiltráció.
Tubulus epithelsejt metabolikus stressz.
Tubuloglomerularis feed-back-károsodás.

Itt szükséges megemlítenünk, hogy 2020-ban valós paradigmaváltáshoz érkeztünk a CKD patomechanizmusának kutatásában. Az eredetileg antidiabetikumként fejlesztett és szabadalmaztatott, SGLT-2-gátló gyógyszer-család, a cardiovascularis megbetegedések és a szívelégtelenség kezelését követően diabeteses krónikus vesebetegségben is váratlanul hatékonyan bizonyult (47–49). Továbbmenve, az SGLT-2-gátló dapagliflozin, nem diabeteses CKD-betegekben is a RAAS-gátló kezeléshez hozzáadva, még további vesevédő hatást hozott a kontrollhoz képest (50). A hatásmechanizmus az SGLT-2-gátlók tubuloglomerularis feedback-re gyakorolt hatásában rejlik, bár a legrészletesebb, pontos karakterizálás még folyamatban van. A fentiekben már említettük, hogy a glomeruláris hiperfiltrációt okozó állapotok a glomerulosclerosis és vesefunkció-romlással direkt összefüggésben állnak. Az SGLT-2-receptor egy, a nátrium, fehérjék és a szűrletben bizonyos oldott anyagok (például glükóz) visszaszívásáért felelős transzporter, a proximális tubulus epithelsejtek membránjában. A krónikus vesebetegségben számos okból sérülhet a fiziológias viszonyok között a glomeruláris filtrációt szabályozó

visszacatolási mechanizmus. Egy ezek közül a cukorbetegségben enormis mennyiségben filtrálódott glükóz, ami triggerként az SGLT-2-rendszert túlterhelve a glomeruláris feedback kieséséhez vezet. Más kórállapotokban például a nefronsámcsökkenéssel járó esetekben az egy nefronra jutó glükózfiltrációs munka megnövekszik, ami végeredményben az SGLT-2-receptorra nézve a diabeteshez hasonló állapotot eredményez. Magasvérnyomás-betegségben pedig a primeren emelkedett intraglomerularis nyomás provokált proteinuria jelenthet patológiás mértékű metabolikus stresszt a tubulussejtekre (5).

## Archaikus mechanizmusok a mátrixban: komplementrendszer és fibrinogén útvonal

A vesefibrosis tanulmányozásának kezdete óta uralkodó szemlélet szerint a vese – más parenchymás szerveinkhez hasonlóan – evolúciósan magasan differenciáltta, szervspecifikus célokra specializáltta vált sejtjeinek sérülésére aspecifikus, „haszontalan” kötőszöveti felszaporodással reagál. Más szóval, ahol az egyedfejlődés során véges számban elérhető, végdifferenciált sejtek (mint például az osztódni nem képes podocyta) a szöveti helyreállító mechanizmusok számára nem elérhetők (vagy hiányuk más módon, például hyperplasiával, nem kompenzálható), ott a szövetsérülés hatására hegyszövet alakul ki. Transzgenikus állatmodelleken nyert eredmények alapján ismert, hogy a podocyta 20%-ának elvesztése még tolerálható, az e feletti veszteség azonban a hiány mértékével arányos súlyosságu, illetve ütemű FSGS-progresszióhoz vezet (51–53).

A napjainkban már elérhető vizsgálómódszerek ezt a jelenséget leegyszerűsített modellt robbanásszerű információmennyiséggel gazdagítják, sőt más megvilágításba helyezik (2. táblázat). Új felismerés, hogy az akut fázis-fehérjéknek nevezett, eredetileg akut vesekárosodásban leírt, proinflammatorikus inzultusra több mint 25%-os expresszióváltozással reagáló gének szerepét (gyulladásos kezdő inzultus nélküli!) idült fibroticus állapotokban is tetten érjük. A félrevezető megnevezés ellenére olyan archaikus mechanizmusokról, döntően a veleszületett immunitással összefüggésbe hozható elemekről beszélünk, amelyek célja a homeosztázis helyreállítása.

Saját vizsgálatunkban (56) a fibrosisprogresszióban jelentős gének felismerése érdekében FSGS-modell egérglomerulusainak extracelluláris mátrixfehérje-készletét és génexpressziós mintázatát vizsgáltuk, illetve humán FSGS-ből vett glomerulusmintákból származó eredményekkel hasonlítottuk össze. Előrehaladott egér- és humán FSGS-ben egyaránt tisztázatlan eredetű fibrinogén/fibrin felhalmozódása mellett a komplementkaszád számos elemét (CFI, C2/CFB, C7), az immunmoduláns uromodulin és a szerinproteáz SERPINA1 megnövekedett kifejeződését észleltük. A legerősebben szabályozott gének között az inzulin-növekedési faktort kötő fehérje 1 (IGFBP1), az angiotenzin-konvertálóenzim-2 (ACE-2), tubulointerstitial nephritis antigén (TINAG), az oszteopontin (OPN, SPP1), valamint a szklerosztin, a csont morfogénikus fehérje (BMP) jelátviteli útvonal gátlója szerepeltek. Az idült vesefibrosisban megváltozott szabályozású gének alapján az immunválasz és a véralvadási kaszkád irányítása és a Wnt, TGF- $\beta$ , IGF, VEGF által szervezett sejtjelátviteli útvonalak szerepe körvonalazódik.

**2. táblázat.** Megváltozott expressziójú ECM-gének miR-193a-indukált FSGS egér és humán FSGS glomerulusmintákban

Génnév	Rövidítés	FC egérben <sup>1</sup>	FC emberben <sup>2</sup>	Funkció
Inzulinszerű növekedési faktort kötő fehérje 1	IGFBP1	100,6	9,1	IGF-jelátvitel-stimulátor
Angiotenzin-I-konvertáz enzim 2	ACE-2	95,7	5,9	vasoconstrictor, magas vérnyomás
Tubulointerstitialis nephritis antigén	TINAG	65,4	4,3	glikoprotein
Defenzin-béta-1	DEFB1	52,0	11,6	mikrobicid, citotoxikus
Uromodulin	UMOD	44,2	51,3	kalciumkristallizáció-gátló, immunválasz-szabályozó
Foszfolipáz-A1-tag A	PLA1A	42,2	5,0	foszfolipáz, jelátvitel
Komplementfaktor-I	CFI	37,9	6,9	komplementkaskád-szabályozó
Szerpin A család 1f tagja	SERPINA1	28,3	6,3	koagulációs kaskád
Oszteopontin	SPP1	26,2	122,8	sejtjelátvitel-modulátor (gyulladás, TGF- $\beta$ , Wnt)
Kininogén 1	KNG1	26,1	26,3	koagulációs kaskád
EPH-receptor B2	EPHB2	20,8	3,2	efrinjelátvitel
Lumikán	LUM	17,6	45,5	proteoglikán
Szekretált Frizzled kapcsolt fehérje 1	SFRP1	17,3	16,6	Wnt-jelátvitel-modulátor
Reelin	RELN	16,1	6,1	sejt pozicionálás/migráció
WAP 4-diszulfid központi domén 2	WFDC2	15,2	3,5	proteázgátló
Komplementfaktor B	CFB	12,8	7,0	komplementkaskád-szabályozó
Szekretogranin V	SCG5	9,5	9,3	chaperone
Fibulin 1	FBLN1	8,4	3,1	glikoprotein
Mucin 1	MUC1	8,0	3,8	jelátvitel
Komplement C7	C7	7,5	5,3	komplementkaskád-szabályozó
Szemaforin 4D	SEMA4D	6,9	5,0	glikoprotein, sejtjelátvitel
C-X-C motívum kemokin ligand 14	CXCL14	6,9	29,2	citokin, immunválasz-szabályozó
Szöveti faktor útvonal gátló 2	TFPI2	6,9	3,5	koagulációs kaskád
Laminin-gamma-2 alegység	LAMC2	6,4	3,3	strukturális glikoprotein
Sztanniokalcin-1	STC1	6,0	4,4	kalcium/foszfát egyensúlyt szabályozó
Glipikán-4	GPC4	5,0	4,4	glikoprotein
Klaszterin	CLU	4,9	9,0	chaperone
Szerinproteáz-23	PRSS23	4,8	25,7	szerin-proteáz
Inzulinszerű növekedési faktort kötő fehérje 3	IGFBP3	4,4	10,5	IGF-jelátvitel-stimulátor
Kollagén tripla helix ismétlődő elem tartalmú 1	CTHRC1	3,9	19,6	vascularis remodeling Wnt-jelátvitel
Aszporin	ASPN	3,9	5,4	kalciumkötő TGF- $\beta$ -gátló
N-acetil-galaktóz-aminil-transzferáz-12	GALNT12	3,9	16,3	fehérjeglikoziláció
Sushi, nidogén és EGF-szerű domének 1	SNED1	0,27	0,33	inzulinválasz
Foszfolipáz-A2 receptor 1	PLA2R1	0,25	0,17	foszfolipáz-jelátvitel
Vascularis endothelialis növekedési faktor A	VEGFA	0,16	0,19	proliferáció, migráció, túlélés
Kollagén IV típus alfa-3 lánc	COL4A3	0,15	0,20	strukturális glikoprotein
Szklerosztin	SOST	0,02	0,14	sejtjelátvitel-modulátor (Wnt, TGF- $\beta$ )

FC = (fold-change) lineáris többszörös változás; FSGS/kontroll = <sup>1</sup>miR-193 modell, a Gebeshuber-munkacsoport közleménye (54); <sup>2</sup>idiopathiás FSGS-páciensek, a Bennett-munkacsoport közleménye (55)

Érdekes módon, egy endotoxaemia-asszociált akut vesekárosodás egérmodelljében a korai válaszban (az inokkulációt követő 6 órában) megjelenő akut fázis fehérjék közt szintén a C3-komplement, fibrinogén-alfa, -béta, -gamma, inter-alfatripszin-gátló nehézlánc-4 (ITIH4) megjelenését írták le (57). A magasvérnyomás-betegséggel összefüggő gyors progressziójú malignus nephrosclerosisban kapcsolatban pedig klinikai környezetben is igazolták, hogy a kórkép patomechanizmusához (az atípusos haemolyticus uraemiás szindrómához hasonlóan) a thromboticus microangiopathia szövettani képe mellett az alternatív útvonalon keresztül aktiválódó komplementrendszer is hozzájárul (58).

Ismert, hogy a komplementrendszer elsődleges – veseszületett vagy szerzett – zavarainak lehet vese-manifesztációja (haemolyticus uraemiás szindróma – HUS), illetve egyes vesebetegségek patomechanisztikus eredetét maga a komplementaktiváció (thromboticus microangiopathia [TMA], C3GN, dense deposit disease) képezi. Ettől függetlenül, a komplementaktivációt járulékos tényezőként azonosították a közvetítő útvonalak egyikeként, már több, különböző eredetű glomerulopathia, illetve CKD patomechanizmusában.

Ugyanakkor a fentiekben részletezett, közelmúltbeli vizsgálatok alapján úgy tűnik, hogy a komplementrendszernek, a véralvadási kaskád egyes elemeinek, valamint a fibrinogén/fibrin útvonalnak alapvető, a fibrosist univerzálisan meghatározó elemi patomechanisztikus szerepe lehet. A fentiekben említett, a fibroticus mátrixban újonnan azonosított fehérjék pontos szerepének feltárása a krónikus vesebetegségben a közeljövő, remélhetőleg új terápiás lehetőségekkel kecsegtető tudományos kihívása lesz.

## Összefoglalás

A krónikus vesebetegséggel kapcsolatos kísérletes és klinikai megfigyeléseinkben a közelmúltban olyan lényeges új felismerések születtek, amelyek paradigmaváltásszerűen szemléletformálók, és a közeljövőben vélhetően alapvető változásokat hoznak majd a CKD terápiás megközelítésében. A progresszió egyik alappilléreinek tudott vesefibrosis hatékony befolyásolásához a dinamikus átépülést szem előtt tartva, a vese extracelluláris mátrix komplex összetételéhez további megismerése lesz szükséges. A vesefibrosis patomechanizmusában, a klasszikus vázelemeken túl, az eddigiekben a komplementrendszer, a véralvadási kaskád és a fibrinogén/fibrin útvonal alkotóelemeiként megismert fehérjék központi szerepe sejtethető, bár az ezek közti összefüggések megismerése a jövőben még részletes feltáró munkát igényel majd.

## Irodalom

1. Elshahat S, Cockwell P, Maxwell AP, Griffin M, O'Brien T, O'Neill C. The impact of chronic kidney disease on developed countries from a health economics perspective: A systematic scoping review. *PLoS One* 2020;15(3):1-19. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230512>
2. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *Lancet* 2018;392(10159):2052-90. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31694-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31694-5)
3. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease: Global dimension and perspectives. *Lancet* 2013;382(9888):260-72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60687-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60687-X)
4. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: Challenges, progress, and possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12(12):2032-45. <https://doi.org/10.2215/CJN.11491116>
5. Anders H-J, Peired AJ, Romagnani P. SGLT-2 inhibition requires reconsideration of fundamental paradigms in chronic kidney disease, 'diabetic nephropathy', IgA nephropathy and podocytopathies with FSGS lesions. *Nephrol Dial Transplant* 2020;1-7. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa329>
6. Kühn A, van der Giet M, Kuhlmann MK, et al. Kidney function as risk factor and predictor of cardiovascular outcomes and mortality among older adults. *Am J Kidney Dis* november 2020. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.09.015>
7. Liu P, Wang L, Han D, Sun C, Xue X, Li G. Acquired long QT syndrome in chronic kidney disease patients. *Ren Fail* 2020;42(1):54-65. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2019.1707098>
8. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004;164(6):659-63. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.6.659>
9. Morfin JA, Fluck RJ, Weinhandl ED, Kansal S, McCullough PA, Komenda P. Intensive hemodialysis and treatment complications and tolerability. *Am J Kidney Dis* 2016;68(5):S43-S50. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.05.021>
10. Verani RR, Hawkins EP. Recurrent focal segmental glomerulosclerosis. A pathological study of the early lesion. *Am J Nephrol* 1986;6(4):263-70. <https://doi.org/10.1159/000167173>
11. Hynes RO, Naba A. Overview of the matrisome-An inventory of extracellular matrix constituents and functions. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012;4(1). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a004903>
12. Bonnans C, Chou J, Werb Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014;15(12):786-801. <https://doi.org/10.1038/nrm3904>
13. Randles MJ, Woolf AS, Huang JL, et al. Genetic background is a key determinant of glomerular extracellular matrix composition and organization. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(12):3021-34. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014040419>
14. Lennon R, Byron A, Humphries JD, et al. Global analysis reveals the complexity of the human glomerular extracellular matrix. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(5):939-51. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013030233>
15. Hobeika L, Barati MT, Caster DJ, McLeish KR, Merchant ML. Characterization of glomerular extracellular matrix by proteomic analysis of laser-captured microdissected glomeruli. *Kidney Int* 2017;91(2):501-11. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.09.044>
16. Yoshida Y, Miyazaki K, Kamiie J, et al. Two-dimensional electrophoretic profiling of normal human kidney glomerulus proteome and construction of an extensible markup language (XML)-based database. In: *Proteomics*. 5. kötet; 2005. p. 1083-96. <https://doi.org/10.1002/pmic.200401075>
17. Cui Z, Yoshida Y, Xu B, et al. Profiling and annotation of human kidney glomerulus proteome. 2013. <http://www.proteomesci.com/content/11/1/13>.
18. Long DA, Kolatsi-Joannou M, Price KL, et al. Albuminuria is associated with too few glomeruli and too much testosterone. *Kidney Int* 2013;83(6):1118-29. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.45>
19. Liu Z, Chen S, Boyle S, et al. The extracellular domain of notch2 increases its cell-surface abundance and ligand responsiveness during kidney development. *Dev Cell* 2013;25(6):585-98. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2013.05.022>
20. Brinkkoetter PT, Olivier P, Wu JS, et al. Cyclin I activates Cdk5 and regulates expression of Bcl-2 and Bcl-XL in postmitotic mouse cells. *J Clin Invest* 2009;119(10):3089101. <https://doi.org/10.1172/JCI37978>
21. Chawla A. Nuclear receptors and lipid physiology: opening the X-files. *Science* (80-) 2001;294(5548):1866-70. <https://doi.org/10.1126/science.294.5548.1866>
22. Morello F. Liver X receptors and regulate renin expression in vivo. *J Clin Invest* 2005;115(7):1913-22. <https://doi.org/10.1172/JCI24594>
23. Balaban RS, Mandel LJ. Metabolic substrate utilization by rabbit proximal tubule. An NADH fluorescence study. *Am J Physiol-Ren Fluid Electrolyte Physiol* 1988;254(3):407-16. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1988.254.3.f407>
24. Wu Y, Liu Z, Xiang Z, et al. Obesity-related glomerulopathy: Insights from gene expression profiles of the glomeruli derived from renal biopsy samples. *Endocrinology* 2006;147(1):44-50. <https://doi.org/10.1210/en.2005-0641>
25. Sand JM, Larsen L, Hogaboam C, et al. MMP mediated degradation of type IV collagen alpha 1 and alpha 3 chains reflects basement membrane remodeling in experimental and clinical fibrosis – Validation of two novel biomarker assays. *PLoS One* 2013;8(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084934>

26. *Nielsen MJ, Kazankov K, Leeming DJ, et al.* Markers of collagen remodeling detect clinically significant fibrosis in chronic hepatitis C patients. *PLoS One* 2015;10(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137302>
27. *Karsdal MA, Nielsen MJ, Sand JM, et al.* Extracellular matrix remodeling: The common denominator in connective tissue diseases possibilities for evaluation and current understanding of the matrix as more than a passive architecture, but a key player in tissue failure. *Assay Drug Dev Technol* 2013;11(2):70-92. <https://doi.org/10.1089/adt.2012.474>
28. *Karsdal MA, Genovese F, Madsen EA, Manon-Jensen T, Schuppan D.* Collagen and tissue turnover as a function of age: Implications for fibrosis. *J Hepatol* 2016;64(1):103-9. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.08.014>
29. *Willumsen N, Bager CL, Leeming DJ, et al.* Serum biomarkers reflecting specific tumor tissue remodeling processes are valuable diagnostic tools for lung cancer. *Cancer Med* 2014;3(5):1136-45. <https://doi.org/10.1002/cam4.303>
30. *Willumsen N, Bager CL, Leeming DJ, et al.* Extracellular matrix specific protein fingerprints measured in serum can separate pancreatic cancer patients from healthy controls. *BMC Cancer* 2013;13:2-7. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-554>
31. *Kehlet SN, Sanz-Pamplona R, Brix S, Leeming DJ, Karsdal MA, Moreno V.* Excessive collagen turnover products are released during colorectal cancer progression and elevated in serum from metastatic colorectal cancer patients. *Sci Rep* 2016;6(May):1-7. <https://doi.org/10.1038/srep30599>
32. *Kehlet SN, Willumsen N, Armbrecht G, et al.* Age-related collagen turnover of the interstitial matrix and basement membrane: Implications of age- and sex-dependent remodeling of the extracellular matrix. *PLoS One* 2018;13(3):1-13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194458>
33. *Declèves AE, Zolkipli Z, Satriano J, et al.* Regulation of lipid accumulation by AMK-activated kinase in high fat diet-induced kidney injury. *Kidney Int* 2014;85(3):611-23. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.462>
34. *Szeto HH, Liu S, Soong Y, Alam N, Prusky GT, Seshan S V.* Protection of mitochondria prevents high-fat diet-induced glomerulopathy and proximal tubular injury. *Kidney Int* 2016;90(5):997-1011. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.06.013>
35. *Yagame M, Kim Y, Zhu D, et al.* Differential distribution of type IV collagen chains in patients with diabetic nephropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nephron* 1995;70(1):42-8. <https://doi.org/10.1159/000188542>
36. *Zeisberg M, Ericksen MB, Hamano Y, Neilson EG, Ziyadeh F, Kalluri R.* Differential expression of type IV collagen isoforms in rat glomerular endothelial and mesangial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;295(2):401-7. [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(02\)00693-9](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(02)00693-9)
37. *Tang F, Hao Y, Zhang X, Qin J.* Effect of echinacoside on kidney fibrosis by inhibition of TGF- $\beta$ 1/smads signaling pathway in the db/db mice model of diabetic nephropathy. *Drug Des Devel Ther* 2017;11:2813-26. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S143805>
38. *Lv S, Liu G, Sun A, et al.* Mesenchymal stem cells ameliorate diabetic glomerular fibrosis in vivo and in vitro by inhibiting TGF- $\beta$  signalling via secretion of bone morphogenetic protein 7. *Diabetes Vasc Dis Res* 2014;11(4):251-61. <https://doi.org/10.1177/1479164114531300>
39. *Sumi E, Iehara N, Akiyama H, et al.* SRY-related HMG box 9 regulates the expression of Col4a2 through transactivating its enhancer element in mesangial cells. *Am J Pathol* 2007;170(6):1854-64. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.060899>
40. *Wong MG, Panchapakesan U, Qi W, Silva DG, Chen XM, Pollock CA.* Cation-independent mannose 6-phosphate receptor inhibitor (PXs25) inhibits fibrosis in human proximal tubular cells by inhibiting conversion of latent to active TGF- $\beta$ 1. *Am J Physiol - Ren Physiol* 2011;301(1):84-93. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00287.2010>
41. *Seung WL, Kyoung ES, Dong SS, et al.* Alterations in peripheral blood levels of TIMP-1, MMP-2, and MMP-9 in patients with type-2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;69(2):175-9. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2004.12.010>
42. *Ohtomo S, Nangaku M, Izuhara Y, et al.* The role of megsin, a serine protease inhibitor, in diabetic mesangial matrix accumulation. *Kidney Int* 2008;74(6):768-74. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.302>
43. *Yang J, Zhou Q, Wang Y, Liu K, Zhang J.* Effect of high glucose on PKC and MMPs/TIMPs in human mesangial cells. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2009;34(5):425-31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19483291>
44. *Byron A, Randles MJ, Humphries JD, et al.* Glomerular cell cross-talk influences composition and assembly of extracellular matrix. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(5):953-66. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013070795>
45. *Chang AM, Ohse T, Krofft RD, et al.* Albumin-induced apoptosis of glomerular parietal epithelial cells is modulated by extracellular signal-regulated kinase 1/2. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(4):1330-43. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr483>
46. *El Karoui K, Viau A, Dellis O, et al.* Endoplasmic reticulum stress drives proteinuria-induced kidney lesions via Lipocalin 2. *Nat Commun* 2016;7. <https://doi.org/10.1038/ncomms10330>
47. *Packer M, Anker SD, Butler J, et al.* Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383(15):1413-24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>
48. *Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al.* Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380(24):2295-306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>
49. *Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al.* Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380(4):347-57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>
50. *Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al.* Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383(15):1436-46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>
51. *Kim YH, Goyal M, Kurnit D, et al.* Podocyte depletion and glomerulosclerosis have a direct relationship in the PAN-treated rat. *Kidney Int* 2001;60(3):957-68. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.060003957.x>
52. *Wharram BL, Goyal M, Wiggins JE, et al.* Podocyte depletion causes glomerulosclerosis: diphtheria toxin-induced podocyte depletion in rats expressing human diphtheria toxin receptor transgene. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(10):2941-52. <https://doi.org/10.1681/ASN.2005010055>
53. *Matsusaka T, Xin J, Niwa S, et al.* Genetic engineering of glomerular sclerosis in the mouse via control of onset and severity of podocyte-specific injury. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(4):1013-23. <https://doi.org/10.1681/ASN.2004080720>
54. *Gebeshuber CA, Kornauth C, Dong L, Sierig R, Seibler J, Reiss M, Tauber S, Bilban W, Wang S, Kain R, Böhmig GA, Moeller MJ, Gröne HJ, Englert C, Martinez J, Kerjaschki D.* Focal segmental glomerulosclerosis is induced by microRNA-193a and its downregulation of WT1. *Nat Med* 2013;19(4):481-7. <https://doi.org/10.1038/nm.3142>
55. *Bennett MR, Czech KA, Arend LJ, Witte DP, Devarajan P, Potter SS.* Laser capture microdissection-microarray analysis of focal segmental glomerulosclerosis glomeruli. *Nephron Exp Nephrol* 2007;107(1):e30-40. <https://doi.org/10.1159/000106775>
56. *Bukosza EN, Kornauth C, Hummel K, et al.* ECM characterization reveals a massive activation of acute phase response during FSGS. *Int J Mol Sci* 2020;21(6). <https://doi.org/10.3390/ijms21062095>
57. *Róka B, Tod P, Kaucsár T, et al.* The acute phase response is a prominent renal proteome change in sepsis in mice. *Int J Mol Sci* 2020;21(1). <https://doi.org/10.3390/ijms21010200>
58. *Zhang Y, Yang C, Zhou X, et al.* Association between thrombotic microangiopathy and activated alternative complement pathway in malignant nephrosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* december 2020. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa280>

## ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

# Mikor érdemes bevenni a vérnyomáscsökkentőt? Reggel és/vagy este?

A hypertonia kronofarmakoterápiája a gyakorlatban

SZAUDEK Ipoly

Kardiológiai Diagnosztikai és Hypertonia Központ, Budapest

**ÖSSZEFOGLALÁS** – A vérnyomás cirkadián (24 órás) variabilitását állandó és változó (külső és belső) tényezők befolyásolják. Ezeknek és 24 órás ambuláns vérnyomás-monitorozással (ABPM) meghatározott hypertonia-fenotípusnak az ismeretében lehet az individuális kronofarmakológiai szempontú kezelést (a magas vérnyomás kronofarmakoterápiáját) megtervezni. Jelentős különbségek vannak a különböző időpontokban adagolt antihipertenzív gyógyszerek kronokinetikájában. Terápiás tartományuk, hatékonyságuk jelentősen függ a cirkadián időpontbeli adagolásuktól. Bár a legtöbb korszerű antihipertenzívum 24 órás hatású, de mégsem képesek minden időpontban a vérnyomást azonos mértékben csökkenteni. Az ACE-gátlók, az ARB-k és az alfa-receptor-blokkolók reggeli bevételük elsősorban a délutáni, kora esti emelkedést befolyásolják, az esti bevétel az éjjeli, hajnali emelkedéseket csökkenti. A kalciumcsatorna-blokkolók, a béta-receptor-blokkolók (kivéve carvedilol és labetalol) nem hatnak a cirkadián vérnyomásprofilra. Ezért nondipper hypertoniában, illetve hajnali emelkedéseknél a kétszeri: reggeli és esti adás hatékonyabb a reggeli egyszeri adásnál (általában este kisebb dózis elegendő). Az éjszakai vagy hajnali vérnyomás-emelkedések megfelelő kontrollját az este bevett gyógyszerrel lehet elérni. Releváns tanulmányok szerint jelenleg nincsenek egyértelmű evidenciák arra vonatkozóan, hogy az esti bevétel révén megelőzhető a szervkárosodások vagy csökkenthető a cardiovascularis események, ezért nem ajánlható a kizárólagos esti bevétel. Ez különösen igaz idős pácienseknél, mert olyan mértékű lehet az éjszakai vérnyomásesés, amely növelheti a néma cerebrális infarctusnak a kockázatát és coronariabetegeknél a myocardiumischaemia rizikóját.

**Kulcsszavak:** vérnyomáscsökkentők esti adása, kronofarmakoterápia, cirkadián vérnyomásprofil

When should antihypertensive be taken: in the morning and/or evening?  
Chronopharmacotherapy of hypertension in practice  
Szauder I.

**Summary** – The circadian (24-hour) variability of blood pressure (BP) is influenced by constant and variable (external and internal) factors. With this in mind and by determining the type of hypertension with a 24-hour blood pressure monitoring (ABPM), individual chronopharmacological (chronopharmacotherapy) treatment can be planned. There are significant differences in the chronokinetics of antihypertensive drugs administered at different times. Their therapeutic range and efficacy depend significantly on their circadian timing. Although the most modern antihypertensives have a 24-hour effect, they are not able to lower blood pressure at all times. Morning intake of ACE inhibitors, ARB-s, alpha-blockers mainly affect the afternoon and early evening rise, while evening intake reduces nocturnal and morning rise. Calcium channel blockers, beta-blockers (except carvedilol and labetalol), do not affect the circadian blood pressure profile. Therefore, in nondipper hypertension or in the case of morning rise, the twice daily morning and evening administration is more effective than the single morning administration. (Usually a lower dose is sufficient in the evening.) Adequate control of nocturnal or morning blood pressure elevations can be achieved with medication taken in the evening. According to the relevant studies the conclusion is that there is no convincing evidence that the administration of BP-lowering drugs in the evening provides any significant advantage in terms of quality of BP control, prevention of target organ damage or reduction of cardiovascular events, so evening intake only is not recommended. In particular the administration of antihypertensive drugs at bedtime, especially in the case of elderly patients may cause excessive BP fall at night with increased risk of silent cerebral infarct and the myocardial ischemia in patients with coronary heart disease.

**Keywords:** antihypertensive medication at bedtime, chronopharmacotherapy, circadian blood pressure profile

**Levelezési cím:**

Dr. Szauder Ipoly,  
Kardiológiai Diagnosztikai  
és Hypertonia Központ;  
1015 Budapest, Ostrom u. 27.

**DOI:** <https://doi.org/10.33668/hn.25.006>

Hypertonia és Nephrologia  
2021;25(2):62-8.

## Bevezetés

A hypertonia kezelésének fő célja az ajánlott célértékek elérése révén a cardiovascularis szövődmények, a célszervkárosodások megelőzése, a mortalitás csökkentése az életminőség javításával. Bár a legtöbb korszerű antihipertenzívum 24 órás hatású, de mégsem képesek minden időpontban a vérnyomás csökkentésére. Jelentős különbségek vannak a különböző időpontokban adagolt antihipertenzív gyógyszerek kronokinetikájában. Kronofarmakológiai tanulmányok szerint a terápiás tartományuk, a hatékonyságuk jelentősen függ a cirkadián időpontbeli adagolásuktól. Nondipper hypertóniában, illetve hajnali emelkedéseknél a kétszeri: reggeli és esti adás hatékonyabb a reggeli egyszeri adásnál (este a reggelineél kisebb, azonos vagy nagyobb dózis).

Ezzel a bizonyított és általánosan elfogadott állásponttal szemben *Hermida* és munkatársai *The Hygia Chronotherapy Trial* című tanulmányuk szerint, ha a hypertóniás betegek a teljes napi vérnyomáscsökkentő mennyiséget (egy vagy több gyógyszer) kizárólag este veszik be, ellentétben a szokásos reggeli vagy kétszeri alkalmazással, nemcsak az éjszakai alvási és az ébredéskori vérnyomáseredmények javulnak jelentősen, hanem szignifikánsan csökken a cardiovascularis mortalitás és morbiditás is. Véleményük szerint az esti bevétel, a reggelivel összevetve, a káros hatások növekedése nélkül szignifikánsan javítja a vérnyomást (1). Megvizsgálva azonban ezt a kizárólag esti bevételt ajánló tanulmányt, ennek relevanciája számos kérdést-kételet vetett fel: protokoll, beteg beválasztás-kizárás, a véletlenszerű betegbesorolás szempontjai, a 48 órás ABPM értékelése, a monitorozás és ennek a dokumentációja, az elutasított végpontok száma, a vizsgálatból kimaradt betegek aránytalanul kicsiny száma, a nemkívánatos esemény észlelésének és jelentésének problémái tekintetében (2, 3).

Releváns tanulmányok szerint jelenleg nincsenek egyértelmű evidenciák arra vonatkozóan, hogy az esti bevétel révén megelőzhető a szervkárosodások vagy csökkenthető a cardiovascularis események, ezért nem ajánlható a kizárólag esti bevétel. Idős személyeknél ez különösen nem ajánlható, mert olyan mértékű éjszakai vérnyomásesést okozhat (extrem dipping: >20%-os éjszakai vérnyomásesés), amely növeli a myocardiumischaemia rizikóját coronariabetegeknél (4), a néma cerebralis infarctusok kockázatát (5), valamint az éjjeli elesések számát (6), glaucomában pedig látásvesztést okozhat (7).

Általában sem ajánlható tehát a kizárólagos esti gyógyszerbevétel. Az egyszeri reggeli bevétel mellett viszont nondipper hypertóniában – kronofarmakológiai megfontolásból – a reggeli és esti bevétel is ajánlott – mint ezt több korábbi külföldi és hazai tanulmány is megerősíti (8–16).

A kronofarmakológiai aspektusú antihipertenzív kezelés, tapasztalatunk szerint, a gyakorló orvosok számára még mindig nem kellőképpen ismeretes, ezért érdemes a jelen álláspontot összefoglalni.

## Kronofarmakológia

A kronofarmakokinetika a különféle hatóanyagok felszívódását, megoszlását, metabolizmusát, eliminációját jellemző farmakokinetikai paramétereknek egy meghatározott időtartam alatt bekövetkező változását tanulmányozza fiziológiai körülmények és a napszaki ingadozások között, a napszaki ingadozásokkal összefüggésben.

A kronofarmakodinámia a gyógyszerhatással összefüggő fiziológiai és biokémiai változásokat az élettani folyamatoknak az időbeli ingadozásaival való összefüggéseivel kutatja. Egy adott napszakban a fiziológiai paraméterek ingadozása következtében megnövekedett terápiás hatóanyag-koncentráció iránti igényt a terápiás hatóanyag-koncentráció megváltoztatása tudja kielégíteni. Választható módszer a szakaszos hatóanyag-beadás, ezáltal a hatóanyag-koncentráció oszcillációt mutat a vérben, így alkalmas lehet a fiziológiai körülmények utánzására is. Az oszcilláló vagy más néven pulzáló hatóanyag-beadás iránti igény jelentős a kardiológiában és a hypertonia kezelésében is (6, 8, 12, 13, 15–17).

## Az antihipertenzív kezelést befolyásoló farmakokinetikai tényezők

A vérnyomáscsökkentő gyógyszerek felszívódásának időbeli különbségeiben számos tényező játszhat szerepet, például: a gyomor-pH-nak, az epefunkciónak, az epekeringésnek, a gastrointestinalis motilitásnak, a májenzim-aktivitásnak, a duodenum-vérátáramlásnak a cirkadián ritmussal összefüggő változásai, de figyelembe kell venni a vese és más szervek funkciójának a cirkadián ingadozását is, amelyek együttesen mutatnak rá a korszerű antihipertenzív kezelés összetettségére. Ugyanakkor az is jól ismert, hogy az azonos gyógyszeradagok hatását, a mellékhatásokat is befolyásolhatja az adagolás időpontja. Mindezek figyelembevételével kidolgozhatók olyan eljárások, amelyek alapján a gyógyszer kronofarmakokinetikája úgy változik, hogy gyógyszermentes időszakok is vannak, és ezáltal a gyógyszerhatás megfelelően alkalmazkodik a cirkadián ritmushoz. Az antihipertenzív hatású gyógyszercsoportok, gyógyszerek farmakodinamiai hatását később a kronofarmakológiai részben ismertetjük (15, 16).

## Individuális antihipertenzív kezelés – kronofarmakológiai szempontok alapján

Az egyénre szabott kezelés hypertóniában is a legeredményesebb kezelési mód. A vérnyomás cirkadián változásainak, valamint a 24 órás vérnyomás-monitorozással (ABPM) meghatározott hypertóniaprofilnak megfelelően – délelőtti vagy délutáni, hajnali vagy éjszakai emelkedett értékek – lehet az individuális kronofarmakológiai szempontú kezelést megtervezni (individualizált kronofarmakoterápia). Jelentős különbségek vannak a különböző időpontokban adagolt antihipertenzív gyógyszerek kronofarmakokinetikájában. A terápiás tartományuk, hatékonyságuk jelentősen függ ezek cirkadián időpontbeli adagolásától. Bár a legtöbb korszerű antihipertenzívum 24 órás hatású, de mégsem képesek minden időpontban a vérnyomás azonos mértékű csökkentésére. Ezért, különösen nondipper hypertóniában, illetve hajnali emelkedéseknél a kétszeri, a reggeli és az esti adás hatékonyabb a reggeli egyszeri adásnál. (Este a reggelineél kisebb, azonos vagy nagyobb dózis.)

Az éjszakai vagy hajnali vérnyomás-emelkedéseknek prognosztikai jelentősége van a mortalitás, a cardiovascularis és a cerebrovascularis történések szempontjából. Ezeknek a vérnyomás-emelkedéseknek a megfelelő kontrollját az este bevett gyógyszerrel lehet elérni, de jelenleg nincsenek egyértelmű evidenciák arra vonatkozóan, hogy ezzel megelőzhető a

szervkárosodások vagy csökkenthetők a cardiovascularis események. Ezért sem ajánlható a csak esti bevétel, mint ezt a bevezetésben ismertettük (5, 6, 8–16, 18–25).

Az alábbiakban rövid elméleti bevezetés után a kronofarmakoterápia gyakorlati, eredményes alkalmazását ismertetjük.

### A vérnyomás és a cirkadián ritmus

A vérnyomás cirkadián variációját különböző tényezők befolyásolják.

Állandók (nem változók): etnikai, nembeli tényezők.

Változó tényezők:

- Belső: Normotenzív és hypertoniás egyéneknél a vérnyomás és a szívfrekvencia ingadozik, változik a mentális és fizikai aktivitás szintjétől függően; alváskor és ébredéskor a szimpatikus idegrendszer tónusváltozásai: éjszaka csökken a szimpatikus aktivitás, amely összefügg az alvás közbeni alacsonyabb adrenalin- és noradrenalin kibocsátással, ami az ébredéskor, illetve álló testhelyzetben emelkedik; vasoaktív hormonok, haemorrheológiai tényezők, a veseműködés hatásai.
- Külsők: Biometeorológiai, időjárási tényezők: a frontátsíkokon túl (hőmérséklet, légnyomás, nedvesség) idetartozik a napfolttevékenység, az ionizáló sugárzás, a Földmágnesség változásai; a szimpatikus idegrendszerre ható (izgató) szerek, mint például: alkohol, koffein, tein, drogok, az ébrenlét-alvás periódusai, az ételfogyasztás időpontjai (12, 17, 25–28).

### A hypertonia indukálta szívizom-ischaemia cirkadián variabilitása

Nondipper típusú hypertoniában, aminek a jellemzője, hogy a nappali emelkedések mellett az éjszakai vérnyomás 10-20%-kal meghaladja a 120/70 Hgmm-es értéket (ezt az ABPM-en a diurnális index [DI] 10% alatti értéke mutatja), a cardialis történések száma háromszorosa a dipper típusúhoz képest, ahol nappali emelkedett értékek mellett az éjszakaiak normálisak. Nagyobb mortalitást észleltek azoknál a nondipper típusú hypertoniás ischaemiás szívbetegknél, akik nem kaptak esti vérnyomáscsökkentő gyógyszert is a reggeli kiegészítésére. További szövődmények: agyi vascularis károsodás, stroke, vesekárosodások alakulhatnak ki.

A vérnyomás változékonysága és az ezzel összefüggésbe hozható szívizom-ischaemia tehát igen jelentős cirkadiánritmusfüggőséget mutat, ezért az antihypertenzív gyógyszeres kezelést a cirkadián ritmusnak megfelelően kell beállítani. Ezt nevezzük kronofarmakoterápiának.

Ismerve a gyógyszer farmakokinetikáját és farmakodinámiáját, ezt oly módon kell a kronoterápiába illeszteni, hogy a vérnyomás-emelkedés megfelelő mértékű csökkenése legyen elérhető, mind a nappali, mind pedig az éjszakai emelkedett (nondipping) periódusban. Ezáltal részben megelőzhető a hypertoniás szívbetegséggel kapcsolatos myocardiumischaemia, a hypertonia indukálta angina- és a coronariabetegség más formái, az agyi érbetegség, a vesekárosodás.

A kronoterápiás gyógyszer-formuláció során olyan egyedi technológiákat alkalmaznak, amelynek révén a dózis részlegesen oldódik ki, illetve szívódik fel a nap folyamán, ami biztosítja a cirkadián ritmusnak megfelelően a vérnyomás csökkentését (5, 18–24, 26, 27).

## Gyakorlati tanácsok

### Vérnyomás mérése

#### Otthoni mérések

- Legalább két napszakban: reggel felébredés után – ez jelezheti a hajnali emelkedést – és este. Minden esetben három mérés és az utolsó két mérés átlaga írandó fel.
- Fontos lehet, hogy az adott gyógyszer(ek) várható csúcshatásának az időpontjában is megmérje a páciens a vérnyomását, mert ez segíti a túlzott vérnyomáscsökkenési időszakok felfedezését.
- Éjszakai felébredéskor, különösen, ha panasz (palpitatio, szapora vagy szabálytalan szívverés, nehézlégzés, melegség, izzadás, szédülés, fejfájás) van.
- Stresszhelyzetben, erősebb fizikai terhelés, sport előtt és után.

#### A 24 órás vérnyomás-monitorozás eredményének az értékelése

Éjszakai emelkedésnél, ha a készülék mérései éjjel zavarták az alvást, akkor az éjszakai mérések nem értékelhetők nondipper típusnak (ébrenlélet tükröznek), a diurnális index sem lesz valós, ezért nem vehetők figyelembe, kitörlelendők a statisztikai számításokból.

#### Egyidejű 24 órás vérnyomás- és EKG-monitorozás (Cardiotens vagy CardXplore készülékkel)

Javasolt: Ha palpitatio vagy ritmuszavar (például extrasystolia) is fennáll, annak felismerésére, hogy a vérnyomás-emelkedés váltja-e ki a palpitatiót vagy extrasystoliát. Hypertoniás, anginás típusú mellkasi panaszoknál a hypertonia ischaemiát (anginát vagy silent ischaemiát) vagy extrasystoliát indukáló szerepe felismerhető a vérnyomásméréssel egyidejű EKG-felvétel eltérései alapján (28–31).

### Gyógyszer adagolása

Első lépés: A hypertonia súlyosságának és típusának megállapítása (fehér köpeny, maszkírozott, szisztolés, diasztolés, szisztolodiasztolés, dipper, nondipper) otthoni mérések, illetve ABPM segítségével.

Fontos – gyakran elmaradó – figyelembe veendő tényezők: Testsúly, foglalkozás (munkarend), életmód (szenvedélybetegségek: dohányzás, drog, alkoholfogyasztás), fizikai tevékenység, élethelyzetek, életkor (időskor), társbetegségek és az egyéb gyógyszerek vérnyomást befolyásoló (kölcson)hatásai.

Általános szempontok: Nondipper hypertoniában, illetve hajnali emelkedéseknél a kétszeri, a reggeli és az esti adás hatékonyabb a reggeli egyszeri adásnál. (Általában este kisebb dózis elegendő.) Bizonyos esetben elegendő lehet a reggeli adag megfelelő emelése is. Az éjszakai vagy hajnali vérnyomás-emelkedések megfelelő kontrollját az este bevett gyógyszerrel lehet elérni (este a reggelineél kisebb, azonos vagy nagyobb dózis), de mivel nincsenek egyértelmű evidenciák a szervkárosodások, a cardiovascularis események megelőzésére vagy csökkentésére, ezért nem ajánlható csak az egyedüli esti bevétel. Különös tekintettel arra, hogy főleg időseknél olyan mértékű éjszakai vérnyomásesést okozhatnak, amely növeli a myocardium-ischaemia rizikóját corona-

riabetegeknél (4), a néma cerebralis infarctusok kockázatát (5), valamint az éjjeli elesések számát (6), glaucomában pedig látásvesztést okozhat (7).

Legjobb hatású „első vonalbeli” kombinációk, egyetértésben a hazai és európai ajánlásokkal, gyakorlati tapasztalatunk szerint is: ACE-gátló vagy ARB+kalciumcsatorna-blokkoló+anyagcsere-semleges diuretikum (a lassú kioldódású indapamid). Ezek kiegészíthetők alfa-receptor-blokkolókkal, béta-receptor-blokkolókkal, centrális hatású antihipertenzív szerekkel (28–31).

### A különböző hatóanyagú gyógyszerek kronofarmakológiai szempontú adagolása a kronofarmakodinámiás hatásuk alapján

#### Kalciumcsatorna-blokkolók

Elegendő naponta egyszer reggel adni a dihidropiridinszármazékokat (amlodipin, lercanidipin, lacidipin, nizoldipin), mivel egyenesen csökkentik a nappali és éjjeli vérnyomást, függetlenül a bevétel időpontjától – a nifedipinnél és a felodipinnél ez a tartós hatóanyag-kibocsátásúakra vonatkozik. Gyakori mellékhatásuk a lábakon kialakult perifériás oedema megelőzésére ajánlott az esti bevétel, nem a kronofarmakológiai hatás miatt. (De megfelelő lehet a napi adag kétszerre történő elosztása az egyszeri nagyobb adag csúcshatása idején jelentkező vasodilatatio elkerülésére.) A benzotiazepin diltiazem és a fenilalkilamin verapamil hatása éjszaka kisebb, nappal pedig nagyobb mértékű (kivéve a retard készítményeket), negatív inotrop hatásuk miatt szívelégtelenségben nem ajánlottak. Általában elegendő reggel adni, azonban vérnyomáscsökkentő hatásuk kisebb, mint a dihidropiridinszármazékoké (32, 37, 52, 53).

#### ACE-gátlók

Számos tanulmány bizonyította az enalapril, perindopril, benazepril, quinapril, ramipril és a trandolapril esetében az esti és reggeli adagolás kapcsán, hogy amennyiben este (is) vették be ezeket a gyógyszereket, kifejezettebben hatottak az éjszakai vérnyomásra és jobban befolyásolták a cirkadián ritmust is (1. és 2. ábra). A RAAS fokozott éjszakai aktivitásának megfelelően – a hipertonia cirkadián ritmusának felmérése után – a legtöbb esetben reggel és este egyenlő, de bizonyos esetekben reggel kisebb, este nagyobb adagú ACE-gátló javasolható.

A spirapril a bevétel idejétől független hatással rendelkezik. Leghatékonyabb vérnyomáscsökkentő a perindopril, ramipril és a trandorapril. Enalapril esetében gyakori az aludozórozás, ugyanis 20 és 40 mg egyszeri napi adag mellett érvényesül a teljes vérnyomáscsökkentő hatás (14, 23, 37–41).

#### Alfa-adrenoceptor-antagonisták

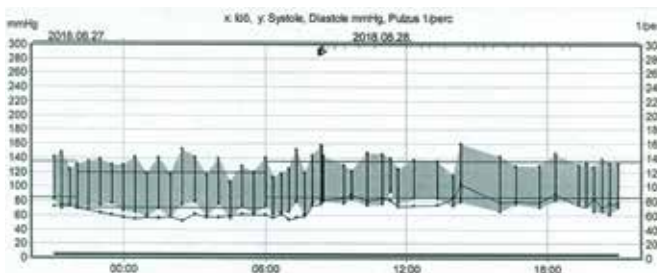
A doxazozin és a prazozin a szisztolés és a diasztolés vérnyomást nappal és éjjel egyaránt jól csökkentik, reggel és/vagy este adhatók, az egyenletes hatáshoz a retard formák adása előnyösebb lehet (42, 43).

#### Béta-receptor-blokkolók

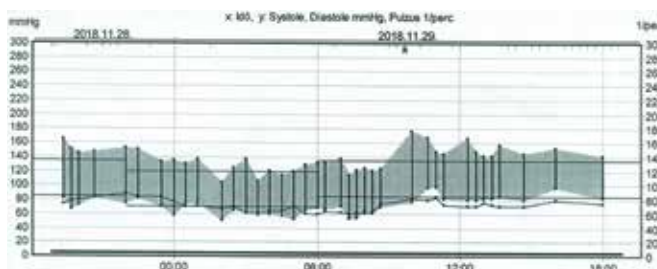
Hatóanyaguktól függően befolyásolják a cirkadián ritmust. Az atenolol, nebivolol, bisoprolol jelentősebb hatású a nappali, mint az éjszakai periódusra. A karvedilol és a labetalol esti adása kedvező lehet a hajnali vérnyomás-emelkedésre, ezért ezeket célszerű kétszer, reggel és este is adni. Első választandó-

ként és monoterápiában nem ajánlottak csekély vérnyomáscsökkentő hatásuk miatt. Javasoltak rezisztens hypertoniában és coronariabetegségnél, ritmuszavarokban, szívelégtelenségben. A legkedvezőbb antihipertenzív hatásúak a nebivolol és a karvedilol (42–47).

### 1. ábra. Nondipper hypertonia ABPM-felvétele, reggel 4 mg perindopril, 5 mg amlodipin adásával. Éjjeli átlagvérnyomás: 130/72, diurnális index: 3/9



### 2. ábra. Az 1. ábrán látható beteg gyógyszerelésének kronofarmakoterápiás módosítása: a reggeli 5 mg amlodipin mellett reggel és este 4-4 mg perindopril. Jól látható az éjjeli emelkedés megszűnése: éjszakai átlagvérnyomás: 120/65, diurnális index: 13/17



#### ARB-k

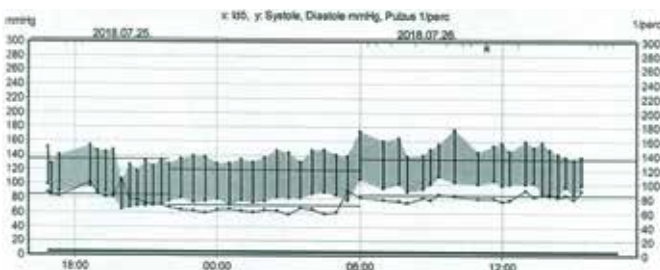
Lozartán, valzartán, olmezartán, telmizartán, irbezartán reggeli és esti adása után kedvezőbb hatást észleltek a nappali és éjszakai vérnyomás arányában, ezért a cirkadián ritmus és a dózis összefüggésének figyelembevételével a dipper státusz jelentősen javítható volt a cardiovascularis rizikó csökkentésével. A RAAS fokozott éjszakai aktivitásának megfelelően – a hipertonia cirkadián ritmusának felmérése után – a legtöbb esetben reggel és este egyenlő, de bizonyos esetekben reggel kisebb, este nagyobb adagú ARB javasolható (3–6. ábra). Idős betegeknél is az éjszakai vérnyomás-emelkedés mérsékelten csökkent, a valzartán és lozartán este adott hatása kedvezőbb volt a reggel adotttnál. A nondipper betegek 75%-a dipper státuszba került át – amire saját megfigyelésünk is utal (41), és csökkent a vizeletalbuminuria is (36, 38, 41, 48–53).

Fontos megjegyezni, hogy az értágító hatású vérnyomáscsökkentő gyógyszerek (például ACE-gátlók, ARB-k, kalciumcsatorna-gátlók, alfa-adrenerg-gátlók), különösen egymással

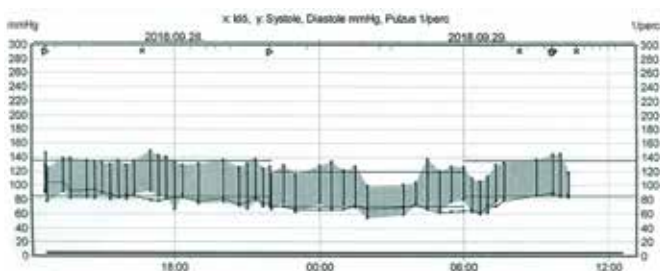


kombinálva, a túlzott mértékű vasodilatatio, a kompenzáló folyadékretenció miatt a pulzusszám emelkedését okozhatják (éjszakai palpitatio formájában is jelentkezhet), ami főleg ischaemiás szívbetegségben, a tachycardia proischaemiás hatása miatt kedvezőtlen lehet. Ilyenkor a vérnyomás megfelelő csökkentésére nem ezeknek a gyógyszereknek az adagját kell emelni vagy béta-blokkolót adni, hanem megfelelő hatástartamú diuretikummal (például lassú kioldódású indapamiddal) kell a kezelést kiegészíteni.

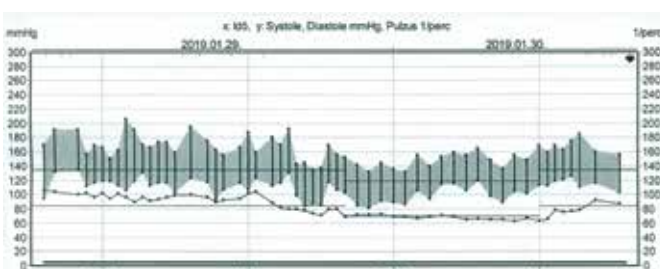
**3. ábra.** Nondipper hipertonia ABPM-felvétele. Reggel 50 mg lozartán, 5 mg amlodipin. Éjjeli átlagvérnyomás: 138/80, diurnális index: 6/13



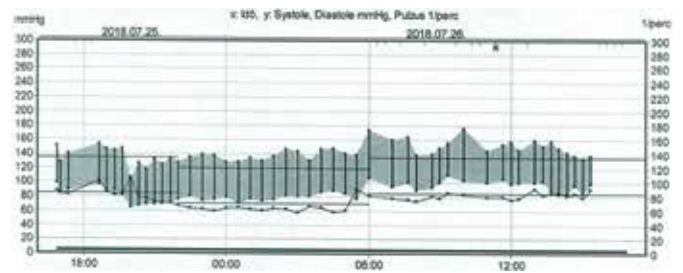
**4. ábra.** A 3. ábrán látható beteg gyógyszerelésének kronofarmakoterápiás módosítása: a reggeli 5 mg amlodipin mellett reggel és este 50-50 mg lozartán. Jól látható az éjjeli emelkedés megszűnése: éjszakai átlagvérnyomás: 118/68, diurnális index: 11/15



**5. ábra.** Nondipper hipertonia ABPM-felvétele, reggel 10 mg perindopril és 10 mg amlodipin fix kombináció. Nappali átlagvérnyomás: 162/109. Éjjeli átlagvérnyomás: 148/100, diurnális index 9/8, éjjeli pulzusátlag: 68/min



**6. ábra.** Az 5. ábrán látható beteg gyógyszerelésének kronofarmakoterápiás módosítása: reggel 50, este 75 mg lozartán, reggel 5 mg amlodipin, 1,5 mg indapamid retard. Nappali átlagvérnyomás: 132/85. Éjjeli átlagvérnyomás: 120/72, diurnális index: 13/12, éjjeli pulzusátlag 59/min. Az éjjeli pulzusszám jelentős csökkenése mutatja, hogy a kisebb adagú kalciumcsatorna-blokkoló és diuretikum hatására az előző gyógyszereléskor kialakulhatott „kimerített” vasodilatációs kapacitás kompenzálására létrejött folyadékretenció megszűnt



#### Aszpirin

Nondipper hipertóniásoknál esti bevételnél az éjszakai szisztolés vérnyomáscsökkenés 11 Hgmm, a diasztolés 7 Hgmm volt. Mindezek alapján, ha ismerjük a magas vérnyomás típusát és aszpirinprofilaxist igényel a beteg, akkor ennek megfelelően célszerű adagolni (54).

#### Fix és nem fix kombinációk

A magyar és az európai irányelvek (28, 29) javasolják a kettős vagy hármas fix kombinációkat, napi egyszeri, reggeli bevétellel. Nem hangsúlyozzák azonban a hipertonia cirkadián ritmusának felismerésén alapuló kronofarmakológiai szempontú személyre szabott kezelést. A fix kombinációk reggeli bevétellel leghatásosabban a nondipper típusú hipertonia kezelésére alkalmasak. A kronofarmakológiai szempontú individualizálásban gyakran csak a fix kombináció egyik összetevőjének és/vagy a fix kombinációban nem elérhető adagú, mg-os nagyságrendben való csökkentésére vagy emelésére van szükség. Erre pedig a kettős vagy hármas fix kombinációk felezése vagy kettőzése nem megfelelő.

A felezés vagy duplázás káros is lehet (nem effektív vagy túlkontrollálja a hipertóniát, a mellékhatás fokozódhat), így nincs szükség mindkét-minhárom hatóanyag duplázására vagy felezésére. Ha a fix kombináció nem válik be, ez nem jelenti feltétlenül azt, hogy a hatóanyag(ok) kevésbé hatásosak. Külön adva ezeket és a dózist emelve, elérhető a megfelelő hatás. Nondipper hipertóniában, a hajnali, reggeli emelkedésnél azonban ezt ki kell egészíteni a fix kombináció megfelelő hatású esti adagjával (ACE-gátló vagy ARB, diuretikum) vagy más bizonyítottan hatásos szerrel: alfa-receptor-blokkolók, például doxozozin, prazosin, urapidil.

Megfelelő betegedukációval – a betegeket partnereknek tekintve –, a megfelelő kommunikációkontroll révén lehet a megfelelő compliance-t, adherenciát elérnünk. Az esti bevétel elfelejtése ellen pedig javasolhatók a mobiltelefonos applikációk, amelyek a vérnyomás monitorozásán, önellenőrzésén túlmenően a gyógyszerek megfelelő időpontú bevitelére is figyelmeztetnek, és a mért adatok átküldhetők a kezelőorvosnak. Az orvos telemedicinális javaslatai alapján pedig – a vérnyomásértékek ismeretében – lehet optimalizálni a kezelést, csökkenteni vagy növelni a dózist (15, 16, 28, 29).

## Irodalom

1. *Hermida RC, Crespo JJ, Dominguez-Sardina M, et al.* Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *Eur Heart J* 2019. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz754>
2. *Burnier M, Kreutz R, Narkiewicz K, et al.* Circadian variations in blood pressure and their implications for the administration of antihypertensive drugs: is dosing in the evening better than in the morning? *Journal of Hypertension* 2020;38:1396-406. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002532>
3. *Kreutz R, Kjeldsen SE, Burnier M, et al.* Blood pressure medication should not be routinely dosed at bedtime. We must disregard the data from the HYGIA project. *Blood Press* 2020;29(3):135-6. <https://doi.org/10.1080/08037051.2020.1747696>
4. *Pierdomenico SD, Bucci A, Costantini F, et al.* Circadian blood pressure changes and myocardial ischemia in hypertensive patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1627-34. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(98\)00163-6](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(98)00163-6)
5. *Kario K, Pickering TG, Matsuo T, et al.* Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 2001;38:852-7. <https://doi.org/10.1161/hy1001.092640>
6. *Klein D, Nagel G, Kleiner A, et al.* Blood pressure and falls in community-dwelling people aged 60 years and older in the VHM&PP cohort. *BMC Geriatr* 2013;13:50. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-13-50>
7. *Bowe A, Grunig M, Schubert J, et al.* Circadian variation in arterial blood pressure and glaucomatous optic neuropathy – a systematic review and meta-analysis. *Am J Hypertens* 2015;28:1077-82. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpv016>
8. *Smolensky MH, Haus E.* Circadian rhythms and clinical medicine with applications to hypertension. *Am J Hypertens* 2001;14(9Pt2):2805-2905. [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(01\)02175-6](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(01)02175-6)
9. *Hermida RC, Ayala DE, Fernandez JR, et al.* Circadian rhythms in blood pressure regulation and optimization of hypertension treatment with ACE inhibitor and ARB medications. *Am J Hypertens* 2011;24:383-91. <https://doi.org/10.1038/ajh.2010.217>
10. *Huangfu W, Duan P, Gao R.* Administration time-dependent effects of combination therapy on ambulatory blood pressure in hypertensive subjects. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(10):19156-61.
11. *Magdás A, Podoleanu C, Tusa AB, et al.* Time-dependent drug administration in hypertension and its effect on blood pressure variability. *Journal of Interdisciplinary Medicine* 2017;2 (2):132-5. <https://doi.org/10.1515/jim-2017-0043>
12. *Ohdo S.* Chronopharmacology and chronotherapy. *Adv Drug Deliv Rev* 2010. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2010.01.006>
13. *Smolensky MH, Pappas NA.* Chronobiology, drug delivery and chronotherapeutics. *Adv Drug Deliv Rev* 2007;59:828-51. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.07.001>
14. *Kiss I, Kékes E.* Reggel vagy este érdemes bevenni a vérnyomáscsökkentő szereket? *Hypertonia és Nephrologia* 2015;19(1).
15. *Szaunder I, Ujhelyi G.* A hypertonia kronoterápiája – individualizált kezelés a cirkadián vérnyomásprofil ismeretében. *Hypertonia és Nephrologia* 2012;16:10-15.
16. *Szaunder I.* A hipertónia kronofarmakoterápiája. Egyénre szabott kezelés a cirkadián vérnyomásprofil ismeretében. *Magyar Belorv Arch* 2019;72:263-71.
17. *Hermida RC, Ayala DE, Calvo C.* Chronotherapy of hypertension: Administration-time dependent effects of treatment on the circadian pattern of blood pressure. *Adv Drug Rev* 2007;59:923-39. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2006.09.021>
18. *Quyyumi AA, Panza JA, DiDati JG.* Circadian variation in ischemic threshold. A mechanism underlying the circadian variation in ischemic events. *Circulation* 1992;86:22-8. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.86.1.22>
19. *Cohen MC, Rohle KM, Lavery JE.* Metaanalysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death. *Am J Cardiol* 1997;79:1512-6. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(97\)00181-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(97)00181-1)
20. *Kario K, Pickering TG, Umeda Y, et al.* Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation* 2003;107:1401-6. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000056521.67546.AA>
21. *Portaluppi F, Lemmer B.* Chronobiology and chronotherapy of ischemic heart disease. *Adv Drug Rev* 2007;59:952-65. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2006.07.029>
22. *Hermida RC, Ayala DE, Smolensky MH, et al.* Sleep-time blood pressure: unique sensitive prognostic marker of vascular risk and therapeutic target for prevention. *Sleep Med Rev* 2017;33:17-27. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.04.001>
23. *Morgan TO.* Should blood pressure medication be taken in the morning or evening? *J Hypertens* 2015;33(2):263-5. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000471>
24. *Pierdomenico SD, Pierdomenico AM, Coccina F, et al.* Circadian blood pressure changes and cardiovascular risk in elderly treated hypertensive patients. *Hypertens Res* 2016;39:805-11. <https://doi.org/10.1038/hr.2016.74>
25. *Vályi P.* Tiazid vagy tiazidszerű diuretikumot adjunk-e a magas vérnyomásban szenvedő emberek kezelésekor? A magyarországi helyzet sajátosságai. *LAM* 2019;29(10):443-54. <https://doi.org/10.33616/lam.29.043>
26. *Lemmer B.* The importance of circadian rhythms on drug response in hypertension and coronary heart disease – from mice and man. *Pharmacol and Ther* 2006;111:629-51. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2005.11.008>
27. *Wirtwein M, Sobiczewski W, Gruchala M, et al.* Chronopharmacotherapy of hypertension is crucial in mortality in patients with coronary heart disease. *European Heart Journal* 2014;35(Abstr Suppl):880.
28. *Farsang Cs, Járai Z, Ábrahám Gy.* A Magyar Hypertonia Társaság szakmai irányelve. 11. módosított kiadás. *Hypertonia és Nephrologia* 2018;22(Suppl5):S1-S36.
29. *Williams B, Mancia G, Spiering W, et al.* 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018;36:1953-2041. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001940>
30. *Szaunder I.* Kardiológia és hipertoniológia gyakorló orvosoknak. *Gyakorló Orvos Könyvtára.* Budapest: Medicina; 2017. p. 471-8.
31. *Szaunder I.* Hypertonia és szövődményei a napi gyakorlatban. Budapest: Medicina; 2018. p. 77-82.
32. *Hermida RC, Calvo C, Ayala DE.* Administration time-dependent effects of amlodipine on ambulatory blood pressure in patients with essential hypertension. *Am J Hypert* 2005;5(Pt2):1861. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2005.03.167>
33. *Kohno I, Iwasaki H, Okutami M.* Administration-time-dependent effects of diltiazem on the 24-hour blood pressure profile of essential hypertension patient. *Chronobiol Int* 1997;14:71-84. <https://doi.org/10.3109/07420529709040543>
34. *White WB, Mehrotra DV, Black TD.* Effects of controlled-onset extended-release verapamil on nocturnal blood pressure (dippers versus non-dippers) COER-Verapamil Study Group. *Am J Cardiol* 1997;80:469-74. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(97\)00397-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(97)00397-4)
35. *Lemmer B, Nold G, Behne S.* Chronopharmacokinetics and cardiovascular effects of nifedipine. *Chronobiol Int* 1991;8:485-94. <https://doi.org/10.3109/07420529109059184>
36. *Fujiwara T, Hoshida S, Yano Y, Kanegae H, Kario K.* Comparison of morning vs bedtime administration of the combination of valsartan/amlodipine on nocturnal brachial and central blood pressure in patients with hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2017;19:1319-26. <https://doi.org/10.1111/jch.13128>
37. *Asmar R, Gosse P, Quere S, Achouba A.* Efficacy of morning and evening dosing of amlodipine/valsartan combination in hypertensive patients uncontrolled by 5 mg of amlodipine. *Blood Press Monit* 2011;16:80-6. <https://doi.org/10.1097/MBP.0b013e328344c6db>
38. *Hermida RC, Ayala DE, Fontao MJ, Major A, Fernandez JR.* Chronotherapy with valsartan/amlodipine fixed combination: improved blood pressure control of essential hypertension with bedtime dosing. *Chronobiol Int* 2010;27:1287-303. <https://doi.org/10.3109/07420528.2010.489167>
39. *Kuroda T, Kario K, Hoshida H.* Effects of bedtime vs. morning administration of the long acting lipophilic angiotensin – converting enzyme inhibitor trandolapril on morning blood pressure in hypertensive patient. *Hypertens Res* 2004;27:2715-20. <https://doi.org/10.1291/hypres.27.15>
40. *Palatini P.* Can an angiotensin-converting enzyme inhibitor with a short half-life effectively lower blood pressure for 24 hour. *Am Heart J* 1992;123:1421-5. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(92\)91064-8](https://doi.org/10.1016/0002-8703(92)91064-8)
41. *Szaunder I, Csajági E, Major Z, Pavlik G, Ujhelyi G.* Treatment of hypertension: favourable effect of the twice-daily compared to the once-daily (evening) administration of perindopril and losartan. *Kidney Blood Press Res* 2015;40:374-85. <https://doi.org/10.1159/000368513>
42. *Hermida RC, Calvo C, Ayala DE.* Administration-time dependent effects of doxazosin GITS on ambulatory blood pressure of hypertensive subjects. *Chronobiol Int* 2004;21:277-96. <https://doi.org/10.1081/CBI-120037772>
43. *Kario K, Schwartz JE, Pickering TG.* Changes of nocturnal blood pressure dipping status in hypertensives by nighttime dosing of alpha-adrenergic blocker, doxazosin: results from the HALT study. *Hypertension* 2000;35(3):787-94. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.35.3.787>
44. *Cohn PF, Lawson WE.* Effects of long acting propranolol on AM and PM peaks in silent myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1989;63:872-3. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(89\)90061-1](https://doi.org/10.1016/0002-9149(89)90061-1)

45. DeQuattro V, Lee DD, Allen J, et al. Labetalol blunts morning pressor surge in systolic hypertension. *Hypertension* 1988;11:198-201. [https://doi.org/10.1161/01.HYP.11.2\\_Pt\\_2.1198](https://doi.org/10.1161/01.HYP.11.2_Pt_2.1198)
46. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE. Administration time dependent effects of nebivolol of the diurnal nocturnal blood pressure ratio in hypertensive patients. *J Hypertens* 2006;24(Suppl4):S89.
47. Koga H, Hayashi J, Yamamoto M, et al. Prevention of morning surge of hypertension by the evening administration of carvedilol. *JMAJ* 2005;48(8):398-403.
48. Shiga T, Fujimura A, Tateishi T. Differences of chronopharmacokinetic profiles between propranolol and atenolol in hypertensive subjects. *J Clin Pharmacol* 1993;33:756-61. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1993.tb05620.x>
49. Szauder I. Adjunk-e béta-receptor-blokkolót hipertóniában? Az irányelvek és a gyakorlat ellentmondása. *Magyar Belorv Arch* 2016;4:204-11.
50. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE. Administration time-dependent effects of valsartan on ambulatory blood pressure in hypertensive subjects. *Hypertension* 2003;42:283-90. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000084855.32823.DA>
51. Zappe DH, Crikelair N, Kandra A, et al. Time of administration important? Morning versus evening dosing of valsartan. *J Hypertens* 2015;33:385-92. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000397>
52. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, et al. Administration time-dependent effects of valsartan on ambulatory blood pressure in hypertensive subjects. *Hypertension* 2003;42:283-90. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000084855.32823.DA>
53. Kario K, Hoshida S, Shimizu M, et al. Effect of dosing time of angiotensin II receptor blockade titrated by self-measured blood pressure recordings on cardiorenal protection in hypertensives: the Japan Morning Surge-Target Organ Protection (JTOP) study. *J Hypertens* 2010;28:1574-83. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283395267>
54. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE. Aspirin administered at bedtime, but not on awakening, has an effect on ambulatory blood pressure in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:975-83. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.08.071>

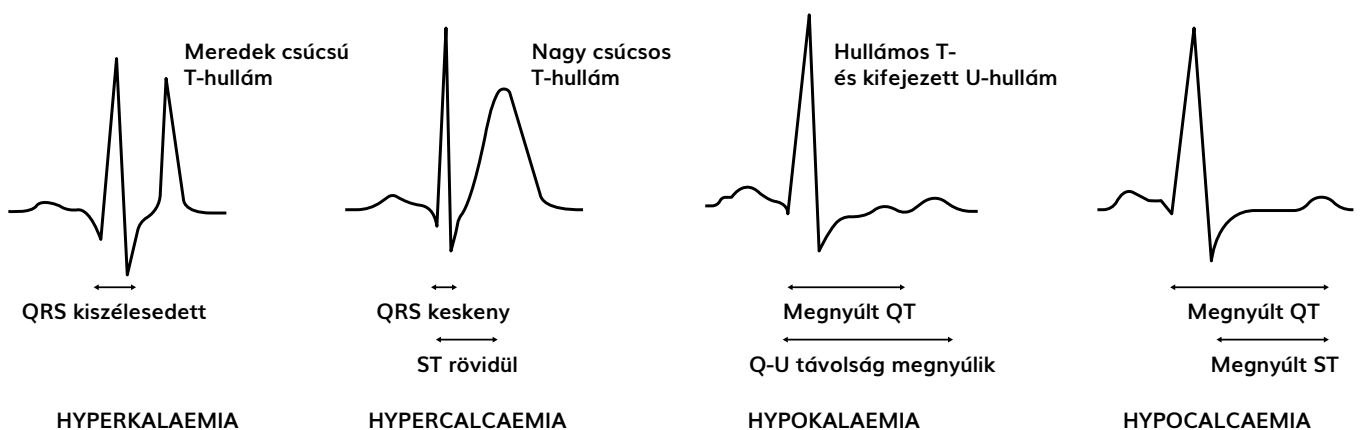
## HELYREIGAZÍTÁS

Előző lapszámunk 43. oldalán, Kékes Ede: Hirtelen halál – EKG-jellemzők – hipertónia cikkének 12. ábrája téves szövegezéssel jelent meg.

A szerzőtől ezúton is elnézést kérünk!

Az ábra helyesen:

**12. ábra.** Különböző szérumszint mellett észlelt EKG-képek (16)



## ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

# Korszerű perctérfogat-monitorozási módszerek pontossága és precizitása

VÉGH Anna, REUSZ S. György

Semmelweis Egyetem, I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika

**Az összefoglaló célja:** A perctérfogat (CO) meghatározása fontos része a hemodinamikailag instabil betegek ellátásának. Számos noninvazív módszer áll rendelkezésre napjainkban, amelyek más és más klinikai szituációban lehetnek hasznosak. Az összefoglalónk célkitűzése az aktuális szakirodalom áttekintése a leggyakrabban alkalmazott módszerek pontosságának és precizitásának vonatkozásában.

**Eredmények:** A legtöbb eszköz, különösen a nem invazívak, pontossága és precizitása elmarad a referenciamódszerektől. Fokozottan igaz ez azokra a módszerekre, amelyek indirekt módon mérik a perctérfogatot. Ezenfelül nagy heterogenitás tapasztalható az egyes kutatások között. Lényeges szempont egy módszer kiválasztásakor az adott klinikai kontextus sajátosságainak mérlegelése. A legpontosabb módszerek azok, amelyek egyszerű fizikai elvek alapján működnek, mint például az echokardiográfia vagy a thermodilutio.

**Következtetések:** A jobb összehasonlíthatóság érdekében elengedhetetlen lenne standardizált kutatási protokollok alkalmazása, amely meghatározza a vizsgálandó szívciklusok számát, a használt módszert, a klinikai környezetet, a résztvevő betegek életkorát és állapotát.

**Kulcsszavak:** perctérfogat, minimálisan invazív monitorozás, noninvazív monitorozás, hemodinamikai monitorozás

Current evidence on the accuracy and precision of non-invasive cardiac output monitoring

Végh A, Reusz SGy.

**Purpose of review:** Assessing cardiac output (CO) is an important part of monitoring the hemodynamically unstable patients. Different non-invasive CO measurement devices are currently available, that can be useful in various clinical situations. The purpose of this article is to review current literature on commonly employed methods especially regarding their accuracy and precision.

**Results:** Most of the devices, especially the non-invasive ones have the disadvantage of questionable accuracy and precision. Generally speaking, the more a method is based on assumptions and mathematical models, the less precise it will be. There is also significant heterogeneity between individual studies. Clinically it is important to consider the purpose of the measurement before choosing a method. In terms of accuracy the most reliable ones are, the ones that are based on simple physical principles and minimal assumptions, for example transthoracic echocardiography, and thermodilution.

**Conclusions:** To have better comparability between individual studies it would be imperative to have standardized study protocols regarding the number of cardiac cycles assessed, the used method, the clinical environment, the age and clinical condition of the study population.

**Keywords:** cardiac output, minimally invasive monitoring, noninvasive monitoring, hemodynamic monitoring

## RÖVIDÍTÉSJEGYZÉK

ARDS	akut respirációs distressz szindróma
CaCO <sub>2</sub>	artériás CO <sub>2</sub> -tartalom
CaO <sub>2</sub>	artériás O <sub>2</sub> -tartalom
CO	percvolumen
C <sub>p</sub>	betegspecifikus állandó
CSA	kiáramlási pálya átmérője
D	a bal kamra üregének átmérője

**Levelező szerző:**

Dr. Végh Anna,  
Semmelweis Egyetem,  
I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika;  
1083 Budapest, Bókay János u. 53–54.  
E-mail:  
[vegh.anna@med.semmelweis-univ.hu](mailto:vegh.anna@med.semmelweis-univ.hu)

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.25.007>

Hypertonia és Nephrologia  
2021;25(2):69-76.

EC	elektromos kardiometria
FT	a kiáramlás ideje
$I^2$	heterogenitás
IC	impedancia-kardiográfia
Li	lítium
LoA	egyezés határai
m	oldat mennyisége
MAP	artériás középnyomás
PAC	pulmonalis artériás katéterezés
PPV	pulzusnyomás-variabilitás
SV	pulzustérfogat
SVR	szisztémás vascularis rezisztencia
SVV	verőtérfogat-variabilitás
t	idő
TRR	RR-távolság az EKG-n
$VO_2$	$O_2$ -fogyasztás
VTI	áramlási idő integrál
Z	mellkasi bioimpedancia
$\bar{v}_{FT}$	átlagos áramlási sebesség a kiáramlás alatt
$Z_0$	alapimpedancia
$\Delta Z_c$	a szív ciklus miatt keletkező impedanciaváltozás
$\Delta Z_r$	a légzés miatt keletkező impedanciaváltozás
$\phi$	fáziskésés

## Bevezetés

A perctérfogat a szív által percenként az érpályába továbbjutott vér mennyisége, amelynek pontos meghatározása segítséget nyújthat dinamikus vagy instabil hemodinamikai állapotok ellátásakor.

Bármilyen hasznos is lenne, nem áll rendelkezésre olyan módszer, amellyel direkt módon, klinikai körülmények között mérni lehetne. Az indirekt módszerek egy referenciapopuláció alapján becsülnék meg bizonyos paramétereket, így valódi pontosságuk mindig elmarad a direkt módszerekétől (1).

Az elmúlt évtizedek technikai fejlődésével számos új, noninvasív módszer jelent meg. Ezek használatával képet kaphatunk a hemodinamikai státuszról, és elkerülhetjük az invazív módszerek sokszor súlyos szövődeményeit, emellett a beteg számára is kevésbé megterhelők. Esetükben azonban a mérési módszerek pontossága még bizonyításra vár. Munkánk célja áttekinteni és összehasonlítani az egyes noninvasív módszereket.

## Módszerek

Az összefoglaláshoz a Google Scholar, Pubmed, Researchgate adatbázisokban 2010 után megjelent összefoglaló, illetve az ezek által idézett közleményeket használtuk fel. A kereséshez a „hemodynamic monitoring”, „non-invasive cardiac output” kulcsszavakat használtuk.

## A hemodinamikai monitorok validálásának kihívásai

Az ideális mérési módszernek számos feltételnek kell megfelelnie. Ezek között szerepel, hogy a módszer pontos, precíz, ismételhető, eredményei nem függenek a vizsgálatot

végrehajtó személytől, trend kimutatására alkalmas, folyamatos mérésre ad lehetőséget. Emellett fontos szempont, hogy könnyen használható, megfizethető, használata könnyen elsajátítható és az adatok tárolása, megjelenítése is egyszerű legyen.

Az összehasonlító vizsgálatok eredményei sokszor nehezen értelmezhetők a torzításra és az egyezés határaitra (LoA) vonatkozólag. A vizsgálatok tervezésekor fontos kérdés a referenciamódszer kiválasztása. A „gold standard” pulmonalis thermodilutio invazív módszer, így kizárólag kutatás céljából emberen való használata etikailag erősen aggályos. Az egyéb nem invazív módszerek, mint például az ultrahang, pedig sok szempontból nem felel meg a referenciamódszerekkel szemben támasztott elvárásainknak. Az egyes referenciának használt módszereket részletesen is tárgyaljuk a továbbiakban (1). Ismertetni kell a felhasznált referenciamódszer pontosságát, hogy a két módszer összehasonlító vizsgálatok az átlagos eltérést meg tudjuk határozni. Meg kell határozni a legkisebb kimutatott pulzustérfogat-változás mennyiségét, a módszer limitációit (például intrapulmonalis, intracardialis, sőt, obesitas, oedema hatása), illetve, hogy instabil hemodinamikai állapotban ezek hogyan alakulnak.

Ha gyermekeken is használható módszert keresünk, számításba kell vennünk az eltérő testméretből eredő különbségeket, egészen kis gyermekeknél probléma lehet az anatómiai hozzáférhetőség, illetve a megfelelően alacsony CO és változásának érzékelése (2, 3).

Nehezíti a megfelelő módszer kiválasztását, hogy azon gyermekek esetében, akik ellátásában segítséget nyújthat a szoros hemodinamikai monitorozás, gyakran komplex kardiális anatómiával, kardiális vagy pulmonalis söntökkel rendelkeznek (4).

Az 1. táblázat a leggyakrabban használt hemodinamikai monitorok összehasonlítását tartalmazza.

1. táblázat. A leggyakrabban használt hemodinamikai státusz vizsgálatára szolgáló eszközök bemutatása

Eszköz	Megjelenés éve	Gyártó	Invaszió	CO-meghatározás módszere	Kalibráció	Főbb paraméterek	Főbb hátrányok	Mérési pontosság	
Swan-Ganz™ katéter	1970	Edwards Lifesciences	centrális vénokatéter	transpulmonális thermodilútió	transpulmonális thermodilútió	statikus: CO, SV, SVR, dinamikus: CO, SV, SVV, PPV	magas szávdóményárta	gold standard	
PiCCO	1997	Pulsion Medical Systems	artériás és centrális vénokatéter	transpulmonális thermodilútió pulzusulán-analízis	transpulmonális thermodilútió	statikus: CO, SV, SVR, dinamikus: CO, SV, SVV, PPV	nem használható 40 kg alatti betegeken, a tehetség első trimeszterében és izomrelaxánsokkal együtt, lítiumtoxicitás veszélye, drága elektrodák, nagyobb hemodinamikai változások után újra kell kalibrálni (6)	hasonló a Schwan-Ganz™ katéterhez (5)	
LIDCO	1993	LIDCO Group Plc	artériás katéter	transpulmonális lítiumdiútió, pulzusulán-analízis	transpulmonális thermodilútió	statikus: CO, SVR, dinamikus: CO, SV, SVV, PPV	alacsony értónus esetén megbízhatatlan, dinamikus paraméterek rosszul becslik a folyadékresponzivitást (8)	korai verziók pontatlank: új szoftver további validálást igényel	
FloTrac	2005	Edwards Lifesciences	artériás katéter	pulzusulán-analízis	konverziós faktor (biometrikus adatok alapján)	statikus: SVR, dinamikus: CO, SV, SVV, PPV	pulmonális kórdílopok (például ARDS, atelectasia, sént, pneumonia) (8)	limitált adattmennyiség, de pontatlan PAC-hoz hasonlítva, átlagos hibaszázalék akár >40% (6)	
NICO	1999	Novometrix Medical Systems	invaszió légút	részleges CO <sub>2</sub> -vizszalézés	nem szükséges	CO (statikus)	befojósolja a méréseket az ödéma jelenléte, pleurális folyadékgyülem (9)	további validáció szükséges	
NICOM	2007	Cheetah Medical	noninvaszió	melkasi bioreaktancia	nem szükséges	CO, SV, SVV (dinamikus)	statikus: SVR, dinamikus: CO, SV, SVV, PPV, SPV, dP/dtMAX	CO, SV, SVV-karnak mérete, kideramás változása, falmegszorvó, struktúrális eltérések, diasztolés diszunkció jelenléte, perikardialis folyadék jelenléte stb.	korai verziók pontatlank: új szoftver további validálást igényel
MostCare	2005	Vytech Health	artériás katéter	pulzusulán-analízis (PRAM-algoritmus)	nem szükséges	statikus: SVR, dinamikus: CO, SV, SVV, PPV, dP/dtMAX	hosszú tanulási fázis, jelentős különbségek vizsgádk mérési közt, nincs folyamatos mérés	átalagos hibaszázalék akár 2% alatt topoztat vizsgádk esetén (10)	
Szülvttrahang			noninvaszió	Doppler-ultrahang	nem szükséges	CO, SV, SVV-karnak mérete, kideramás változása, falmegszorvó, struktúrális eltérések, diasztolés diszunkció jelenléte, perikardialis folyadék jelenléte stb.	korai verziók pontatlank: új szoftver további validálást igényel	átalagos hibaszázalék akár 2% alatt topoztat vizsgádk esetén (10)	
Esophogeal Doppler	1999	Deltex Medical	oesophogealis ultrahangszál	Doppler-ultrahang és kideramási pdlyva nomogram	nem szükséges	SV, CO (statikus); gyorsulds-idd grafikon alapján információ a preloadról, afterloadról és kontraktilitásról	statikus mérések csak, struktúrális szlvbetegség, illetve idősebb betegek esetén pontatlanul becsli a kideramási pdlyva dtmértéket; szlv- és mellkasi mdtérék alatt nem használható (12)	korai verziók pontatlank: új szoftver további validálást igényel (15)	
USCOM	2001	USCOM Ltd.	noninvaszió	Doppler-ultrahang és kideramási pdlyva nomogram	nem szükséges	SV, CO, SVR (statikus)	nem pontos ortainsufficiencia, szeoptikus sokk, artériás hipertenzió (MAP >130 Hgmm) esetében, valamint 120 cm-nél alacsonyabb vagy 230 cm-nél magasabb, illetve 30 kg-nál kisebb vagy 155 kg-nál nagyobb testúlyú betegek esetén (14)	korai verziók pontatlank: új szoftver további validálást igényel (15)	
BioZ® System	1992	CardioDynamics	noninvaszió	impedancia-kardiográfia	nem szükséges	CO, SV, SVR (dinamikus), TFC	korai verziók pontatlank: új szoftver további validálást igényel (15)	korai verziók pontatlank: új szoftver további validálást igényel (15)	
ICON/AESCULONTM	2001	Cardiotronic, Inc	noninvaszió	elektromos kardiometria	nem szükséges	CO, SV, SVV, TFC	korai verziók pontatlank: új szoftver további validálást igényel (16)	korai verziók pontatlank: új szoftver további validálást igényel (16)	

## Referenciamódszerek

### Fick-elv

A verőtérfigat-mérés „gold standard”-ja az Adolph Fick által az 1870-es években kidolgozott módszer. A Fick-elven működő eszközök alapja, hogy egy bizonyos anyag felvétele vagy leadása megegyezik az adott szerven/szervezeten átáramló vér és az adott anyag artériás és vénás mennyiség különbségének hányadosával. A direkt Fick-elv alapján tehát a perctérfigat megegyezik a szervezet  $O_2$ -fogyasztásának ( $VO_2$ ) és az artériás ( $CaO_2$ ) és vénás  $O_2$  ( $CaCO_2$ )-tartalom különbségének hányadosával:

$$CO = \frac{VO_2[\text{ml}/\text{min}]}{(CaO_2 - CaCO_2)[\text{vol}\%]}$$

(vol% = 1 ml  $O_2$ /100 ml).

A módszer jelentős hátránya, hogy a vérgázok értékeléséhez minden új mérés során artériás és vénás vérvételre van szükség. Invazivitásánál fogva jelentősen visszaszorult az ilyen eszközök használata (17).

### Dilutiós módszer

A dilutiós módszer lényege, hogy egy indikátoroldatot (például hideg sóoldat vagy lítium) fecskendeznek a vérbe és adott idő alatt mérik az indikátor koncentrációjának/hőmérsékletének változását. A teljes hőmérséklet/koncentráció változás arányos lesz a befecskendezett oldat mennyiségével (m) és az adott idő alatt az indikátort hígító vér mennyiségével (18). Ez utóbbi megegyezik az eltelt idő (t) és a perctérfigat (CO) szorzatával. A pulmonalis artériás katéterezés (PAC) (például Swan–Ganz™-katéter) napjainkban a perctérfigatmérés legelfogadottabb módja (18, 19). A jobb pitvar közelébe injektált bólus hideg sóoldat hatására bekövetkező hőmérséklet-változást méri a pulmonalis artériában. Amennyiben az eszköz fűtőszálát tartalmaz, sorozat mérésére, így monitorozásra is alkalmas. A módszer lehetséges szövődményei miatt alkalmazása jelentősen visszaszorult. Ennek ellenére még mindig számos intenzív ellátást igénylő esetben haszonnal jár alkalmazása (8).

Hasonló elven működik a transpulmonalis thermodilutiós módszert alkalmazó PiCCO (pulse index continuous cardiac output). A módszer pontosságát javítja, hogy a dilutiós módszer mellett artériás pulzus kontúr analízis is történik, egy betegspecifikus kalibrációs faktor meghatározásával. A PiCCO jól használható dinamikus preloadváltozással járó állapotokban, és eredményei jól korrelálnak a PAC által mértekkel (8, 20). Hibás értékekhez vezethet a söntkeringés, az aortaregurgitatio, arrhythmia és a mechanikus keringéstámogatás (6, 21).

Transpulmonalis lítiumhígulási módszer (LiDCO) esetében az indikátorfolyadék kis mennyiségű lítium-klorid. Ezt a módszert perifériás vénán keresztül is lehet alkalmazni, így kevésbé számít invazívnak. Validálva van dinamikus szisztémás vascularis rezisztencia (SVR) -változás állapotában, illetve balkamra-elégtelenségben szenvedő betegeken. Használata nem ajánlott 40 kg-nál kisebb súlyú betegeken, illetve izomrelaxánsok hatása alatt. A lítium feltételezhető teratogenitása miatt terhesség első trimeszterében szintén kontraindikált az alkalmazása (22–25).

## Noninvazív módszerek

### Ultrahangalapú eljárások

Szívultrahangméréssel nemcsak a verőtérfigat határozható meg, hanem az üregek mérete, az esetleges falmozgási zavar, a billentyűk állapota és az anatómiai eltérések is. Maga a mérés könnyen kivitelezhető, de sok gyakorlatot igényel az elsajátítása.

A verőtérfigat egy nagyér/kamra kiáramlási pálya átmérőjéből (CSA) és az átfolyó vér áramlási sebességének idő szerinti integráljából (VTI) számolható, ebből meghatározható az átfolyó vér mennyisége, így a perctérfigat:

$$CO = VTI \times CSA \times HR.$$

A bal kamra üregének átmérője (D) M-módú ultrahanggal, az áramlásmérés pedig a Doppler-elv alapján mérhető.

A számítás pontosságához alapvető a megfelelő érátmérők megjelenítése, és hogy a Doppler-méréskor az ultrahangnyaláb az éráramlás irányától maximum 20°-os szögben térjen el (15). Nagy gyakorlatot igényel a megfelelő technika elsajátítása (3). Az eredmények pontosságát befolyásolhatja a bal kamrai anatómia atipikus geometriája (15).

Számos vizsgálatban is ezt a módszert használják referencia-ként, ahol az invazív technikák alkalmazása etikai vagy más akadályba ütközik. A thermodilutio és az ultrahang azonban nem felcserélhető módszerek. Egy összefoglaló az átlagos hibaszázalékot 39-53%-nak írta le, az elég jó korreláció ellenére (26). A trendek követésére is kevésbé volt alkalmas a szívultrahang (27).

Folyamatos monitorozásra alkalmas a transoesophagealis Doppler, amely az aorta descendens véráramlásának mérésével adja meg a perctérfigatot. Az aorta descendens átmérőnek életkor, testsúly és magasság alapján becsült értékével számol, illetve azzal a feltevéssel él, hogy az aorta descendensbe a perctérfigat 30%-a kerül. Teljesen noninvazívnak sem mondható, hiszen a nyelőcsőbe vezetett ultrahangot kibocsátó szál a mérőeszközünk (28–30).

Az Uscom monitor Doppler-alapú módszer, amely képalakításra nem, csak a perctérfigat meghatározására alkalmas. Megfelelő mérési pontokon alkalmazva mindkét szívfél teljesítményéről információt kaphatunk. A nagyerek átmérőjét a testmagasság/testsúly alapján becsüli a modell. Ennek megfelelően idős betegek esetében, strukturális szívbetegségek esetén, illetve szívműtétek után nem megbízható módszer. Gyakorlott ellátó kezében pontos és jól reprodukálható eredményeket ad. Sorozatos mérésekkel akár ágy melletti monitorizálásra is alkalmas lehet. Az összesített hibaszázalékot 43%-nak találták (12).

### Pulzuskontúr-analízis

Az ezen az elven működő eszközök valamely matematikai modell alapján a pulzushullám görbe alatti terület nagyságából becsülik meg az áramlás és a perctérfigat nagyságát. A legtöbb ilyen modell az egyes beteg pulzustérfigat-számításhoz szükséges szisztémás vascularis rezisztenciáját és artériás compliance-ét biometrikus adatok alapján, mint például nem, életkor, testsúly, testmagasság becsüli meg (31). Sajnos számos ilyen modell nem veszi figyelembe a vazopresszor és inotrop gyógyszerek hatását, amelyek használata hemodinamikailag instabil betegek ellátásának fontos része.

Ezen eszközök egyik alcsoportjánál a mérések kezdetén egy másik módszerrel megállapított CO-hoz kalibráció szükséges, például PiCCO/PiCCO esetében transpulmonalis thermodilúcióval. Az előzetes kalibrálást igénylő eszközök mérési pontosságban megbízhatóbbnak bizonyultak. Hátrányuk viszont az invazív beavatkozás szükségessége.

Egy 2014-es összefoglaló, amely 43, FloTrac/Vigileo, PiCCO, LiDCO/PulseCO, PRAM/MostCare és Modelflow eszközöket vizsgáló kutatás eredményeit összegezte,  $-0,28$  (1,25) l/min összesített hibát és 40% hibaszázalékot határozott meg. Hemodinamikailag instabil betegeken még kevésbé bizonyultak megbízhatóknak, 45%-os hibaszázalékkal mértek (32). Az egyes eszközöket egyesével elemezve egyedül a LiDCO esetében volt a hibaszázalék 30% alatt (27%). Ennek ellenére még a kalibrálatlan eszközök használatával tervezett folyadékterápia is képes volt csökkenteni a posztoperatív mortalitást (33).

## CO<sub>2</sub>-visszalégzési módszer

A részleges CO<sub>2</sub>-visszalégzésen alapuló módszer a Fick-elvet a CO<sub>2</sub>-eliminációra alkalmazza. Bár a módszer egyszerűen alkalmazható, csak olyan gépi lélegeztetett betegeken használható, akiknél nem tapasztalható súlyos hypercapnia, emelkedett koponyaúri nyomás vagy pulmonalis hipertensio, valamint képesek 4 Hgmm PaCO<sub>2</sub>-emelkedést tolerálni (1).

Bár a mérési elv tudományosan bizonyított, az eszköz által használt algoritmus meglehetősen bonyolult, és számos feltételt alkalmaz. Ilyen elven működik például a NICO (Novametric Medical Systems, Wallingford, Conn, United States). Több vizsgálat is megállapította, hogy a módszer megbízhatósága változik a lélegeztetési paraméterek és a CO mennyiségének függvényében. Thermodilútiós módszerhez hasonlítva szívsebészeti beavatkozás alatt és után az egyezés határait (LoA)  $-3,1$ ;  $+2,5$  vs.  $-1,4$ ;  $+2,2$  l min<sup>-1</sup>-nek találták (34). Egy szimuláció alapuló kutatás szerint a módszer akkor pontos, ha a perctérfogat 3–6 l/perc között van. E fölött alul-, ez alatt pedig felülbecsli az eszköz (35).

Egy metaanalízis alacsony pontosságot és precizitást és magas hibaszázalékot (40%) talált esetükben. Gyerekeken végzett felmérés a módszer torzítását  $-0,27$  l/percnek, precizitását  $\pm 1,49$  l/percnek írta le (36).

## Bioreaktancia

Bioreaktancia a mellkasra helyezett elektródák között vezetett ismert amplitúdójú és frekvenciájú váltóáram kibocsátási és az észlelő elektródák közti fáziskésést méri ( $\phi$ ). A véráramlás az aortában arányos ennek a változásnak az arányával ( $d\phi/dt$ ). A pulzustérfogat kiszámolható a fáziskésés maximumából és az ejekció idejéből (T):

$$SV = k \times T \times \frac{d\phi}{dt_{\max}}$$

A módszer kevésbé érzékeny az elektródák helyzetére, testméretre és mozgásra, de befolyásolja a méréseket az oedema jelenléte, pleuralis folyadékgyülem. A módszer megbízhatóságával kapcsolatos vizsgálatok ellentmondásosnak bizonyultak (9, 37).

## Impedancia-kardiográfia

A mellkasi elektródák közt vezetett áram alapján dolgozik az impedancia-kardiográfia (IC) és az elektromos kardiometria (EC), amelyek a mellkasi bioimpedancia (Z) változását mérik. Ez az alapimpedanciához képest ( $Z_0$ ), a légzésnek ( $\Delta Z_r$ ) és a szív ciklusnak ( $\Delta Z_c$ ) megfelelően változik. A szív ciklusnak megfelelő változást a két módszer eltérő jelenségnek tulajdonítja:

$$Z = Z_0 + \Delta Z_r + \Delta Z_c.$$

A légzésnek köszönhető változás megfelelő filter használatával szűrhető. Az IC szerint az impedanciaváltozás szív ciklusnak tulajdonítható komponense systolében az alábbiak együttes hatása: a szívből kiáramló vérről nő az aorta átmérője, a pulmonalis keringésben megnő a vér mennyisége és a nagyerekben laminárisra válik a vér áramlása.

A pulzustérfogat számítása az impedanciaváltozás-görbe idő szerinti első deriváltjából történik. A számítás első egyenletét Kubicek írta le először a 60-as években, a mai eszközök ennek módosított változatát használják:

$$SV_N = \frac{V_{ITBV}}{\zeta^2} \sqrt{\frac{dZ(t)/dt_{\max}}{Z_0}} T_{LVE}.$$

$SV_N$  a pulzustérfogat,  $V_{ITBV}$  a mellkasi térfogat,  $\zeta^2$  az aberráns mellkasi vezetési indexe,  $dZ/dt_{\max}$  a mellkasi szív ciklus-eredetű impedanciaváltozás első deriváltja,  $Z_0$  az átlagos alapimpedancia,  $T_{LVE}$  pedig a bal kamrai ejekciós idő (38).

A legújabb generációs, fejlett jelfeldolgozó algoritmusokat használó szoftverrel ellátott eszközök, mint például a BioZ® System (CardioDynamics, San Diego) és az IQTM System (Wantagh Incorporated, Bristol) számos kutatásban elfogadható pontossággal és reprodukálhatósággal mértek invazív módszerekkel összehasonlítva (15, 39, 40).

A módszer limitációja, hogy a mérési pontosság jelentősen rosszabb aortainsufficiencia, septicus sokk, artériás hipertensio (MAP >130 Hgmm) esetében, valamint 120 cm-nél alacsonyabb vagy 230 cm-nél magasabb, illetve 30 kg-nál kisebb vagy 155 kg-nál nagyobb testsúlyú betegek esetén. Ezenkívül befolyásolja a mérési pontosságot az IABP használata. Pacemaker viselő betegek esetén kontraindikált az impedancia-kardiográfia, mivel az eszköz jele befolyásolja a pacemaker jelérzékelését (41, 42). Az előbb kifejtett limitációknál fogva gyermekek esetében csak korlátozottan használhatók.

## Elektromos kardiometria

A mellkasi bioimpedancia-alapú mérés másik típusa az elektromos kardiometria, amely a Cardiotronic Inc. által szabadalmaztatott impedanciavelocimetria modelljén alapul. Ez a módszer szintén a mellkasi impedanciaváltozás-görbe alapján határozza meg a pulzustérfogatot, de a szív ciklushoz kapcsolódó változást kizárólag a vörösvértestek orientációjának változására vezeti vissza a modell.

Az aortabillentyű kinyílása előtt a vörösvértestek random módon rendeződnek el, áramlás hiányában ilyenkor alacsonyabb a mellkas vezetőképessége. Systolében a vörösvértestek a lamináris folyadékáramlásnak megfelelően rendezetten helyezkednek el, ilyenkor a mellkas impedanciája is csökken.



Az 1. ábrán az EC tipikus görbéit mutatjuk be. A kontraktilitási index (ICON™), azaz az aortaáramlás maximumának indexe a görbe alapján kiszámolható:

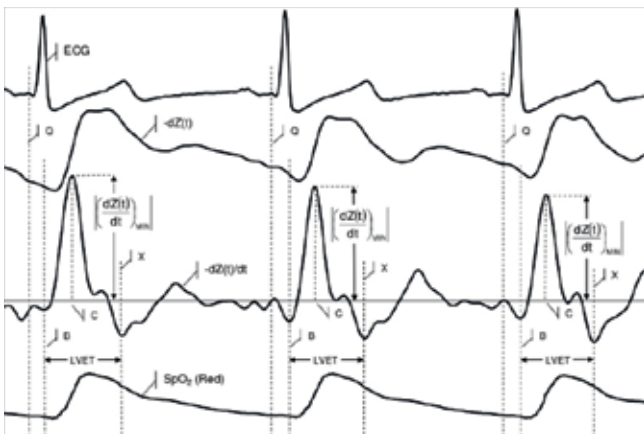
$$\text{ICON} = \frac{\left| \frac{dZ(t)}{dt} \right|_{\min}}{Z_0} \times 1000$$

A pulzustérfogathoz (SV) az alábbi képletek alapján juthatunk hozzá, ahol a  $C_p$  (ml) egy betegspecifikus állandó,  $\bar{v}_{FT}$  ( $s^{-1}$ ) átlagos áramlási sebesség a kiáramlás alatt, a FT (s) a kiáramlás ideje,  $T_{RR}$  pedig az RR távolság (s) a párhuzamosan regisztrált EKG-görbén:

$$\text{SV} = C_p \times \bar{v}_{FT} \times \text{FT} \quad \bar{v}_{FT} = \sqrt{\frac{\left| \frac{dZ(t)}{dt} \right|_{\min}}{Z_0}} \quad \text{FT} = \frac{\text{LVET}}{\sqrt{T_{RR}}}$$

A módszer pontosságával kapcsolatban nincs egyetértés a szakirodalomban. Felnőttek (14, 43), gyermekek (44–46) és újszülöttek (47, 48) esetében is jó korrelációt találtak a vizsgálatok referenciamódszerével, ugyanakkor más kutatások ezt nem tudták bizonyítani (49–51). Egy 2019-ben megjelent, 24 közlemény alapján készült összefoglaló közlemény felnőttek esetében az átlagos eltérés 0,03 l/perc (95%-os CI -0,23; 0,29), LoA -2,78–2,84 l/perc és az átlagos százalékos hiba 48,0% volt. Gyermekek esetében az átlagos eltérés -0,02 l/perc (95%-os CI -0,09; 0,05), LoA -1,22–1,18 l/perc és az átlagos százalékos hiba 42,0% volt. Az összefoglaló nagy heterogenitást talált a tanulmányok közt a felnőttek (I<sup>2</sup>=93%, p<0,0001) és a gyermekek esetében is (I<sup>2</sup>=86%, p<0,0001). A kutatás helyszíne alapján végzett alcsoportelemzés is nagy heterogenitást határozott meg (16).

### 1. ábra. Az EC által használt görbék (M. Osypka ábrája alapján)



Az EC-monitorok kijelzik a EKG,  $dZ(t)$ ,  $dZ(t)/dt$  hullámokat, és amennyiben a betegmonitorhoz csatolva vannak, a  $SpO_2$ -görbét is. A perctérfogat meghatározása a  $dZ(t)/t$  görbe elemzése alapján történik. B pont: Az aortabillentyű kinyílik – a kiáramlási idő (flow time – FT) kezdete/bal kamra kiáramlási idő (left-ventricular ejection time – LVET). C pont: Aortaáramlási maximum ( $dP/dt_{MAX}$ ). X pont: Az aortabillentyű zár – a kiáramlási idő (FT) vége/bal kamra kiáramlási idő (left-ventricular ejection time – LVET) (38)

Egy másik összefoglaló, amely nemcsak elektromos kardio-metrián, hanem több más módszeren alapuló noninvazív monitort hasonlított össze, azt találta, hogy bár az összesített hibaszázalék egyik módszer esetében sem volt alacsonyabb, mint az elfogadható 30%, a bioimpedancia-alapú módszerek közelítették meg a legjobban (2). Mindazonáltal ez a cikk is magasnak találta a heterogenitást az egyes vizsgálatok között.

### Következtetések

A perctérfogat mérése támpontot nyújthat instabil vagy dinamikus hemodinamikai állapotok megítéléséhez és kezeléséhez. A noninvazív technikák megjelenése szélesebb körben alkalmazhatóvá teheti a mérést, hiszen nem kell számoljunk az invazivitásból eredő szövődményekkel. Ezek a módszerek sem tekinthetők azonban ideálisnak, hiszen pontosságuk megfelelő metaanalízisek hiányában nem egyértelmű. Pontosabb ismeretekre lenne szükség a módszerek alkalmazásainak limitációiról, amelyekhez további tudományos kutatásokra, illetve ezek egységes elvek mentén való felépítésére van szükség.

Számos tényező nehezíti a különböző vizsgálatok összehasonlíthatóságát. A különböző vizsgálatok eltérnek abban, hogy milyen életkorú és állapotú betegeket vizsgálnak, milyen vizsgálati helyszínen, milyen eszközök melyik verzióját használják. Ezenkívül nem egységesek abban sem, hogy az összehasonlított paramétereket hány mérés eredményének átlagolásával kapták, mennyi idő telt el a referenciamérés és a vizsgált módszer között. Nem elhanyagolható szempont a vizsgálatok előtt meghatározni az elfogadható hiba nagyságát sem. Ez különböző betegcsoportok esetében igen eltérő lehet, hiszen maga a perctérfogat nagysága is erősen eltérhet. Külön nehézséget okoz a különböző intrapulmonalis és kardiális söntök jelenléte.

Fontos szempont a klinikai gyakorlatban, hogy alkalmasak-e ezek a technológiák a trendek követésére. Ezzel kapcsolatban azonban szintén megnehezíti az összehasonlítást, hogy a folyamatos mérések milyen időközönként történnek, illetve arról sincs egységes álláspont, hogy mely statisztikai módszerek alapján történjen az összehasonlítás.

Mivel igazán pontos módszer nem alkalmazható „gold standard”-ként ezekben a kutatásokban, egy új módszer hibahatárának megállapításakor elengedhetetlen a referenciamódszer hibahatárának ismerete.

Cecconi és munkatársai a következő szempontokat javasolják az újonnan tervezett validáló vizsgálatokra:

1. Legyen a referenciamódszer minél pontosabb!
2. A referenciamódszer pontosságát vizsgálják az adott kutatásban is!
3. A vizsgálat kezdete előtt határozzák meg az elfogadható pontosságot!
4. A hibaszázalék és az egyezés határai legyenek feltüntetve!
5. Az új módszer precizitása legyen kiszámolva (52)!

Egységes elvek mentén tervezett vizsgálatokkal és jól meghatározott betegpopuláción kiküszöbölhető lenne a magas heterogenitás és így magasabb szintű evidenciákra alapozható lenne a perctérfogat klinikai meghatározása.

R. S. G. az NKFI 124549 támogatásában részesült. A szerzők kijelentik, hogy érdeklentét nem áll fenn a cikkel kapcsolatban.

## Irodalom

1. Huang SJ. Measuring cardiac output at the bedside. *Current Opinion In Critical Care* 2019;25(3):266-72. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000599>
2. Suehiro K, Joosten A, Murphy L, et al. Accuracy and precision of minimally-invasive cardiac output monitoring in children: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Monitoring And Computing* 2016;30(5):603-20. <https://doi.org/10.1007/s10877-015-9757-9>
3. Kleinman CS, Seri I. Assesment of cardiac output in neonates: techniques using the fick principle, pulse wave form analysis, and electrical impedance. In: *Hemodynamics and Cardiology: Neonatology Questions and Controversies* Philadelphia, PA: Elsevier; 2012; p. 125-49. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-2763-0.00006-8>
4. Trieu C, Williams T, Cannesson M, et al. Babies and children at last. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 2019;130(5):671-3. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002673>
5. Chakravarthy M, Patil TA, Jayaprakash K, et al. Comparison of simultaneous estimation of cardiac output by four techniques in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery – a prospective observational study. *Ann Card Anaesth* 2007;10:121-6. <https://doi.org/10.4103/0971-9784.37937>
6. Litton E, Morgan M. The PiCCO monitor: A review. *Anaesth Intensive Care* 2012;40:393-409. <https://doi.org/10.1177/0310057X1204000304>
7. Costa MG, Della RG, Chiarandini P, et al. Continuous and intermittent cardiac output measurement in hyperdynamic conditions: pulmonary artery catheter vs. lithium dilution technique. *Intensive Care Med* 2008;34:257-63. <https://doi.org/10.1007/s00134-007-0878-6>
8. Rozental O, Thalappillil R, White R, et al. To swan or not to swan: indications, alternatives, and future directions. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2021;35(2):600-15. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2020.07.067>
9. Keren H, Burkhoff D, Squara P. Evaluation of a noninvasive continuous cardiac output monitoring system based on thoracic bioreactance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;293:583-9. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00195.2007>
10. Boyle M, Steel L, Flynn GM, et al. Assessment of the clinical utility of an ultrasonic monitor of cardiac output (the USCOM) and agreement with thermodilution measurement. *Crit Care Resusc* 2009;11:198-203.
11. Phan TD, Kluger R, Wan C, et al. A comparison of three minimally invasive cardiac output devices with thermodilution in elective cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care* 2011;39:1014-21. <https://doi.org/10.1177/0310057X1103900606>
12. Ujhelyi E. Noninvazív monitorozás a gyermekintenzív osztályon. In: *A gyermekintenzív ellátás elmélete és gyakorlata*, Budapest: Medicina; 2014; p. 118-26.
13. Feinberg MS, Hopkins WE, Davila-Roman VG, et al. Multiplane transesophageal echocardiographic doppler imaging accurately determines cardiac output measurements in critically ill patients. *Chest* 1995;107:769-73. <https://doi.org/10.1378/chest.107.3.769>
14. Rajput R, Das S, Chauhan S, et al. Comparison of cardiac output measurement by noninvasive method with electrical cardiometry and invasive method with thermodilution technique in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *World Journal of Cardiovascular Surgery* 2014;4:123-30. <https://doi.org/10.4236/wjcs.2014.47019>
15. De Maria AN, Raisinghani A. Comparative overview of cardiac output measurement methods: has impedance cardiography come of age? *Congest Heart Fail* 2000;6:7-18. <https://doi.org/10.1111/j.1527-5299.2000.80139.x>
16. Sanders M, Servaas S, Slagt C. Accuracy and precision of non-invasive cardiac output monitoring by electrical cardiometry: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 2019;1-28. <https://doi.org/10.1007/s10877-019-00330-y>
17. Boville B, Young CL. Quick Guide to Pediatric Cardiopulmonary Care. 2015; Retrieved from: <https://edwardsprod.blob.core.windows.net/media/Gb/devices/monitoring/hemodynamic%20monitoring/ar12814.pdf>
18. Thiele R, Bartels K, Gan T. Cardiac output monitoring: a contemporary assessment and review. *Crit Care Med* 2015;43:177-85. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000608>
19. Squara P, Ceconi M, Rhodes A, et al. Tracking changes in cardiac output: methodological considerations for the validation of monitoring devices. *Intensive Care Med* 2009;35:1801-8. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1570-9>
20. Hadian M, Kim H, Severyn D, et al. Cross-comparison of cardiac output trending accuracy of LiDCO, PiCCO, FloTrac and pulmonary artery catheters. *Crit Care* 2010;14(6):R212. <https://doi.org/10.1186/cc9335>
21. Beurton A, Teboul J, Monnet X. Transpulmonary thermodilution techniques in the haemodynamically unstable patient. *Current Opinion In Critical Care* 2019;25(3):273-9. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000608>
22. Mora B, Ince I, Birkenberg B, et al. Validation of cardiac output measurement with the LiDCO pulse contour system in patients with impaired left ventricular function after cardiac surgery. *Anaesthesia* 2011;66:675-81. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2011.06754.x>
23. Gueret G, Kiss G, Rossignol B, et al. Cardiac output measurements in off-pump coronary surgery: comparison between NICO and the Swan-Ganz catheter. *European Journal of Anaesthesiology* 2006;23(10):848-54. <https://doi.org/10.1017/S0265021506000573>
24. Marik PE. Noninvasive cardiac output monitors: A state-of-the-art review. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013;27:121-34. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2012.03.022>
25. Hata J, Stotts C, Shelsky C, et al. Reduced mortality with noninvasive hemodynamic monitoring of shock. *J Crit Care* 2011;26(224):e221-8. <https://doi.org/10.1016/j.jccr.2010.07.001>
26. Wetterslev M, Møller-Sørensen H, Johansen R, et al. Systematic review of cardiac output measurements by echocardiography vs. thermodilution: the techniques are not interchangeable. *Intensive Care Medicine* 2016;42(8):1223-33. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4258-y>
27. Mateu Campos M, Ferrándiz Sellés A, Guartmaner de Vera G, et al. Techniques available for hemodynamic monitoring. Advantages and limitations. *Med Intensiva* 2012;36:434-44. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2012.05.003>
28. Poelaert J, Malbrain M. Cardiac ultrasound: a true haemodynamic monitor? *Anesthesiology Intensive Therapy* 2018;50(4):303-10. <https://doi.org/10.5603/AIT.a2017.0068>
29. Zhang Y, Wang Y, Shi J, et al. Cardiac output measurements via echocardiography versus thermodilution: A systematic review and meta-analysis. *PLoS one* 2019;14(10):e0222105. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222105>
30. Sørensen H, Graeser K, Hansen K, et al. Measurements of cardiac output obtained with transesophageal echocardiography and pulmonary artery thermodilution are not interchangeable. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2014;58(1):80-8. <https://doi.org/10.1111/aas.12227>
31. Romagnoli S, Franchi F, Ricci Z, et al. The Pressure Recording Analytical Method (PRAM): technical concepts and literature review. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2017;31:1460-70. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2016.09.004>
32. Schlöglhofer T, Gilly H, Schima H. Semi-invasive measurement of cardiac output based on pulse contour: a review and analysis. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal Canadien D'anesthésie* 2014;61(5):452-79. <https://doi.org/10.1007/s12630-014-0135-8>
33. Michard F, Giglio M, Brienza N. Perioperative goal-directed therapy with uncalibrated pulse contour methods: impact on fluid management and postoperative outcome. *BJA: British Journal of Anaesthesia* 2017;119(1):22-30. <https://doi.org/10.1093/bja/aex138>
34. Levy R, Chiavacci R, Nicolson S, et al. An evaluation of a noninvasive cardiac output measurement using partial carbon dioxide rebreathing in children. *Anesthesia and Analgesia* 2004;99:6. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000136952.85278.99>
35. Yem J, Tang Y, Turner M, et al. Sources of error in noninvasive pulmonary blood flow measurements by partial rebreathing: a computer model study. *Anesthesiology* 2003;98:881-7. <https://doi.org/10.1097/00000542-200304000-00014>
36. Bernstein D, Lemmens H. Stroke volume equation for impedance cardiography. *Medical & Biological Engineering & Computing* 2005;43(4):443-50. <https://doi.org/10.1007/BF02344724>
37. Rich J, Archer S, Rich S. Noninvasive cardiac output measurements in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013;42:125-33. <https://doi.org/10.1183/09031936.00102212>
38. Osypka M. An introduction to electrical cardiometry. *Cardiotronic*; 2009.
39. Drazner M, Thompson B, Rosenberg P, et al. Comparison of impedance cardiography with invasive hemodynamic measurements in patients with heart failure secondary to ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2002;89:993-5. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(02\)02257-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(02)02257-9)
40. Greenberg B, Hermann D, Pranulis M, et al. Reproducibility of impedance cardiography hemodynamic measures in clinically stable heart failure patients. *Congest Heart Fail* 2000;6:19-26. <https://doi.org/10.1111/j.1527-5299.2000.80140.x>
41. BioZ ICG Monitor User Manual. *CardioDynamics*, San Diego, CA; 2001.
42. Yung G, Fedullo P, Kinninger K, et al. Comparison of impedance cardiography to direct Fick and thermodilution cardiac output determination in pulmonary arterial hypertension. *Congest Heart Fail* 2004;10 (Suppl.2):7-10. <https://doi.org/10.1111/j.1527-5299.2004.03406.x>

43. Lazar S, Jerusalem Z, Rube J, et al. Electrical cardiometry compares favorably with thermodilution for post-operative hemodynamic monitoring. *Critical Care Medicine* 2012;40(12):1-328. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000424495.86660.98>
44. Norozi K, Beck C, Osthaus W, et al. Electrical velocimetry for measuring cardiac output in children with congenital heart disease. *British Journal Of Anaesthesia* 2007;100(1):88-94. <https://doi.org/10.1093/bja/aem320>
45. Altamirano-Diaz L, Welisch E, Dempsey A, et al. Non-invasive measurement of cardiac output in children with repaired coarctation of the aorta using electrical cardiometry compared to transthoracic Doppler echocardiography. *Physiological Measurement* 2018;39:055003. <https://doi.org/10.1088/1361-6579/aac02b>
46. Spar D, Vincent J, Torres A, et al. Comparison of noninvasive measurement of cardiac output, electrical velocimetry with thermodilution measurement of cardiac output in children. *Intensive Care Med* 2011;8(6):133-7.
47. Boet A, Jourdain G, Demontoux S, et al. Stroke volume and cardiac output evaluation by electrical cardiometry: accuracy and reference nomograms in hemodynamically stable preterm neonates. *Journal of Perinatology* 2016;36(9):748. <https://doi.org/10.1038/jp.2016.65>
48. Noori S, Drabu B, Soleymani S, et al. Continuous non-invasive cardiac output measurements in the neonate by electrical velocimetry: a comparison with echocardiography. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition* 2012;97(5):F340-F343. <https://doi.org/10.1136/fetalneonatal-2011-301090>
49. Grollmuss O, Gonzalez P. Non-invasive cardiac output measurement in low and very low birth weight infants: a method comparison. *Frontiers in Pediatrics* 2014;2:16. <https://doi.org/10.3389/fped.2014.00016>
50. Petter H, Erik A, Björn E, et al. Measurement of cardiac output with non-invasive Aesculon impedance versus thermodilution. *Clin Physiol Funct Imaging* 2011;31(1):39-47. <https://doi.org/10.1111/j.1475-097X.2010.00977.x>
51. Magliocca A, Rezoagli E, Anderson T, et al. Cardiac output measurements based on the pulse wave transit time and thoracic impedance exhibit limited agreement with thermodilution method during orthotopic liver transplantation. *Anesth Analg* 2017;126(1):85-92. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002171>
52. Ceconi M, Rhodes A, Poloniecki J, et al. Bench-to bedside review: the importance of the precision of the reference technique in method comparison studies—with specific reference to the measurement of cardiac output. *Critical Care* 2009;13(1):201. <https://doi.org/10.1186/cc7129>

## TUDTA ÖN?

## Független kockázati tényezők a Covid-19-pandémia halállal végződő eseteiben

KÉKES Ede

Már a Covid-19-pandémia kezdetén ismert volt, hogy a súlyos és kritikus állapotba kerülő esetek halálozási aránya (crude fatality rate – CFR) nagy és ebben az életkornak döntő szerepe van, másrészt a férfiaknál magasabb a végzetes esetek előfordulása. A másik ismert tény, hogy a társbetegségek (coronaria-betegség, hypertonia, diabetes, COPD) gyakrabban fordulnak elő a súlyos vagy halállal végződő esetekben. Azonban ezeknek a betegségeknek az oki szerepét sokáig nem tisztázták, majd kiderült, hogy az előfordulás megfelelt az adott korban észlelt populációs életkori arányoknak (1, 2).

A kockázati tényezőket akkor tudjuk legbiztosabban értékelni, ha többváltozós logisztikus regressziós elemzéssel vizsgáljuk az adott tényező kockázati értékét a súlyos kimenetelű, illetve halállal végződő esetek vonatkozásában. A kialakult véleményt egy európai és egy, az Egyesült Államokban végzett tanulmány alapján mutatjuk be.

Grasseli és munkatársai lombardiai közleménye 3988, intenzív osztályon kezelt beteg (átlagéletkor 63 év) adatainak elemzésén alapult (3). A halálozáshoz vezető kockázati arányt vizsgálták a kor, a nem, az előzetesen fennálló betegségek vonatkozásában. Az életkorról való összefüggés egyértelmű volt (1. táblázat).

A többváltozós regressziós elemzés szerint csak az életkor növekedése, a férfi nem és az előzetesen fennálló COPD jelent független kockázati tényezőt a Covid-pandémia halálozási aránya vonatkozásában (2. táblázat).

Guptas és munkatársai 2215, ugyancsak intenzív osztályra került, 18 éven felüli felnőtt, igazolt koronavírus-fertőzött beteg intenzív osztályos adatait elemezték. Többváltozós logisztikus regresszióval értékelték azon tényezőket, amelyek halál-

### 1. táblázat. A betegek életkor szerinti halálozási aránya és kockázati aránya

Életkor	Létszám	Halál (n)	Halálozási arány/1000 beteg/nap	HR (95%-os CI)	P-érték
<56 év	997	245	4,5	1 (referencia)	
56–63 év	997	416	9,2	1,91	<0,001
64–69 év	997	562	15,6	2,98	<0,001
>69 év	997	703	25,2	4,25	<0,001

### 2. táblázat. A független kockázati tényezők kockázati aránya az intenzív osztályra került betegek halálozása vonatkozásában

Jellemző	Kategória	Többváltozós HR (95%-os CI)	P-érték
Életkor (év)	+10 év	1,75 (1,6–1,92)	<0,001
Férfi	férfi-nő	1,57 (1,31–1,88)	<0,001
COPD	igen/nem	1,68 (1,28–2,10)	<0,001

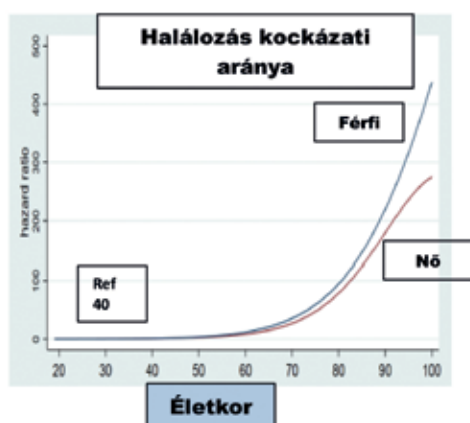
hoz vezettek (4). Az elsődleges végpont a 28 napos halálozás volt. A halállal társult független tényezők esélyhányadosait (odds ratio) a 3. táblázatban mutatjuk be.

### 3. táblázat. A halállal társult független tényezők esélyhányadosai az Egyesült Államokban Covid-19-járvány miatt intenzív osztályra került betegek esetében

Jellemző	Kategória	Esélyhányados (OR, 95%-os CI)
Életkor (év)	80/<40 év	11,5 (6,19–20,06)
Férfi nem	férfi/nő	1,5 (1,19–1,9)
Extrém BMI	>40 vs. <25 kg/m <sup>2</sup>	1,51 (1,01–2,25)
CAB	igen/nem	1,47 (1,07–2,02)
Hypoxia	igen/nem	2,94 (2,11–4,08)
COPD	igen/nem	1,39 (0,95–2,04)

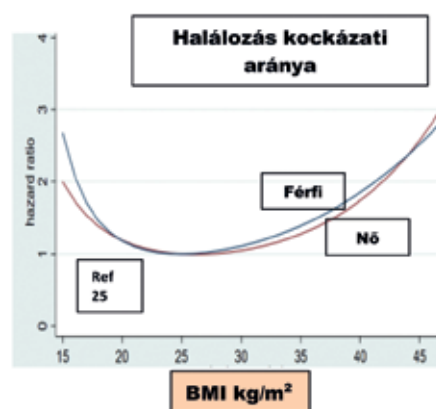
A legrészletesebb és legmegbízhatóbb elemzés bemutatására egy angol munkacsoport kockázati modelljét használtuk fel, amelyben a halálozás abszolút kockázati arányát dolgozták ki kiváló diszkriminációval és jó kalibrálással (5, 6). Az elemzés alapját a QResearch angol adatbázis szolgáltatta, amelyben 1205 háziorvosi praxis, kórházi adatbázis és halálozási regiszter adatait gyűjtötték össze. Az elemzés derivációs fázisában 6,06 millió felnőtt (19–100 év közötti), a validációs fázisban 2,17 millió egyén adatait használták fel. Az elemzés a pandémia első hullámának idejére vonatkozott. Az elsődleges végpont az igazolt koronavírus-eredetű súlyos akut légzőszervi szindróma következtében bekövetkezett halál ideje volt. Az elemzést egy speciális, többváltozós kockázatelemző módszerrel végezték, amelyben minden lehetséges tényezőt figyelembe vettek (6). Meghatározták az egyes jellemzők vonatkozásában a halálra vonatkozó kockázati arányt (hazard ratio). A két alapvető tényező egyértelműen az életkor előrehaladása és a magas BMI-érték volt (1. ábra).

#### 1. ábra. a) A halálozási arány (HR) az életkor (referenciapont 40 év) függvényében



Az 1. ábrán jól látható, hogy az életkor növekedésén túl a jelentős mértékű obesitas, valamint az alultápláltság (alacsony BMI) is fontos tényező.

#### 1. ábra. b) A halálozási arány a BMI (referenciapont 25 kg/m<sup>2</sup>) függvényében



A végső algoritmus az életkort, etnikumot, szegénységi indexet, a BMI-t és a társbetegségeket, állapotokat foglalta magában. Az algoritmus a validáció során jó kalibrációt igazolt. Ezt jelezte 73,1%-os variációs koefficiens (R<sup>2</sup>) és a D statisztika 3,37-os értéke. A szenzitivitás 75,7% volt a 97. napig megjelenő halálozás vonatkozásában. Az igazolt független tényezők kor és BMI szerint illesztett kockázati arányát a 4. táblázatban mutatjuk be.

Az elemzés világosan mutatja, hogy milyen alapbetegségek, állapotok és tényezők esetén kell különösen kiemelt figyelmet fordítani az idejében elindított kezelésre. Ennek szellemében éppen napjainkban engedélyezték a magyar gyártmányú favipiravir ambuláns alkalmazását a fertőzés korai szakaszában (7).

Az angol munkacsoport a fentiekben tárgyalt elemzés alapján egy kalkulátort készített a klinikai munka segítésére, amely az interneten elérhető (<https://qccovid.org/Calculation>). A kalkulátor meghatározza és összehasonlítja a Covid-19-ben szenvedő és valamelyik fennálló tényezővel bíró beteg abszolút halálozási kockázatát (90 napra vonatkoztatva) az ugyanolyan korú és nemű, de veszélyeztető tényező nélküli egyén abszolút kockázatával, és kiszámítja a relatív kockázatot is. Az 5. táblázatban két példával mutatjuk be a kalkulátor alkalmazását

Mindkét példa 67 éves férfire vonatkozik, az első esetben súlyos krónikus vesebetegség áll fenn, ennek megfelelően csaknem dupla halálozási kockázata van, szemben a hasonló korú, kockázatmentes egyénnel. A második esetben a mérsékelt testsúlytöbblet lényegében nem növeli a kockázatot.

A mutáns vírusok megjelenése megváltoztatta a betegség klinikumát, a fertőzés gyorsabban terjed, súlyosabb klinikai képpel, nagyobb halálozási aránnyal és a fiatal felnőtt populációban is gyakoribbá vált a súlyos esetek előfordulása, sőt megnövekedett a reinfekciók száma és felmerült az alkalmazott vakcinák hatáscsökkenése is (8–10).

Ennek fényében újra vizsgálták a fiatalabb felnőtt korosztályokban a SARS-Cov-2 fertőzést befolyásoló tényezőket. Cunningham és munkatársai 780 969, Covid-19-megbetegedés miatt kórházi kezelésben részesült 18–34 év közötti (átlagéletkor 28,3±4,4 év) fiatal felnőtt adatait elemezték az Egyesült Államokban (11). Összehasonlították az elhalálozott vagy lélegeztetőgépre került betegeket azokkal, akiknél ez nem szerepelt, és többváltozós logisztikus regresszióval megvizsgálták a kor, etnikum szerint illesztett esélyhányadosot (odds ratio) több klinikai tényező vo-

**4. táblázat.** A halálozás szempontjából igazolt tényezők kor és BMI szerint illesztett kockázati aránya a két nemben

Vizsgált tényezők	Illesztett HR (95%-os CI), Nők	Illesztett HR (95%-os CI), Férfiak
Idős, szociális otthonokban élő	3,61 (3,18–4,10)	4,28 (3,80–4,83)
Down-szindróma	32,55 (18,13–58,42)	9,80 (4,62–20,78)
Krónikus vesebetegség 4. stádium	1,37 (1,05–1,80)	1,83 (1,46–2,29)
Krónikus vesebetegség 5. stádium	3,00 (2,19–4,12)	2,40 (1,83–3,15)
Krónikus vesebetegség 5. stádium+dialízis	2,68 (0,86–8,36)	3,67 (2,02–6,66)
Krónikus vesebetegség 5. stádium +transzplantáció	7,84 (3,38–18,17)	3,20 (1,62–6,33)
Kemoterápia grade A	2,30 (1,35–3,94)	1,74 (1,10–2,75)
Kemoterápia grade B	3,52 (2,29–5,42)	3,50 (2,54–4,82)
Kemoterápia grade C	17,31 (6,52–45,98)	3,37 (1,17–9,64)
Csontvelő-transzplantáció az elmúlt 6 hónapban	2,78 (0,22–34,55)	6,10 (1,11–33,54)
Légzőszervi carcinoma	1,70 (1,16–2,49)	1,27 (0,89–1,81)
Radioterápia az elmúlt 6 hónapban	2,11 (1,30–3,41)	2,09 (1,48–2,96)
Súlyos immunhiányos állapot	5,94 (1,89–18,67)	4,41 (1,41–13,81)
Diabetes, 1-es típus	4,02 (2,07–7,82)	5,84 (3,97–8,60)
Diabetes, 2-es típus	6,29 (4,08–9,70)	4,74 (3,34–6,71)
COPD	1,50 (1,29–1,74)	1,25 (1,11–1,42)
Pulmonalis hypertonia, fibrosis	1,55 (1,0–2,4)	1,47 (0,99–2,32)
Epilepszia	1,58 (1,23–2,03)	1,60 (1,30–1,97)
Multiplex sclerosis	2,75 (1,83–4,12)	1,99 (1,24–3,18)
Agyi bénulás	3,45 (1,10–10,78)	2,77 (1,23–6,23)
Rheumatoid arthritis vagy SLE	1,32 (1,06–1,65)	1,02 (0,75–1,38)
Májcirrhosis	1,85 (1,15–2,99)	1,29 (0,83–2,02)
Osteoporoticus csonttörés	1,12 (1,00–1,26)	1,41 (1,24–1,61)

**5. táblázat.** A halálos kimenetel abszolút és relatív kockázatának bemutatása a kalkulátor segítségével két adott esetben

Halállal végződő Covid-fertőzés	Abszolút kockázat veszélyes tényezővel	Abszolút kockázat veszélyes tényező nélkül	Relatív kockázat
67 év, BMI 24,2, KVB 4. stádium	0,0724% = 1 az 1381 beteg közül	0,0394% = 1 a 2538 beteg közül	1,8376
67 év, BMI 29,4 kg/m <sup>2</sup>	0,0032% = 1 a 31 250 beteg közül	0,0029% = 1 a 34 483 beteg közül	1,1034

natkozásában. Vizsgálatuk szerint az obesitas (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), a kóros obesitas (BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>) = OR (95%-os CI) 2,30 (1,77–2,98), a hypertonia = OR 2,36 (95%-os CI 1,79–3,12) és a férfi nem OR = 1,53 (1,20–1,95), valamint egyváltozós regressziós elemzés szerint a diabetes OR = 1,82 (1,41–2,36) kiemelt kockázati tényező a súlyos kimenetel vonatkozásában.

A felsorolt megfigyelések és elemzések jelentősége igen fontos, hogy a pandémia újabb, harmadik hullámában gyors és helyes döntéseket hozunk.

## Irodalom

- Kékes E. Az életkor és a komorbiditás jelentősége Covid-19-fertőzés esetén. Eddigi tapasztalatok. Hypertonia és Nephrologia 2020;24:81-3.
- Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019. (Covid-19) 16-24 February 2020 <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-192>.
- Grasselli G, Greco M, et al. Risk factors associated with mortality among patients with Covid-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. JAMA Intern Med 2020;180:1345-55. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3539>
- Guptas S, Hayek SS, et al. Factors associated with health in critically ill patients with coronavirus disease 2019 in the United States. JAMA Intern Med 2020;180:1436-46. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3596>.
- Clift AK, Coupland CAC, Keogh RH, et al. Living risk prediction algorithm (QCovid) for risk of hospital admission and mortality from coronavirus 19 in adults: national derivation and validation cohort study. BMJ 2020;371:m3731. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3731>
- Hippisley-Cox J, Clift AK, Coupland CAC, et al. Protocol for the development and evaluation of a tool for predicting risk of short-term adverse outcomes due to Covid-19 in the general UK population. BMJ 2020. 06.28.20141986. <https://doi.org/10.1101/2020.06.28.20141986>
- Sood S, Bhatia GK, Seth P, Kumar P, Kaur J, Gupta V, Punia S, Tuli HS. Efficacy and safety of new and emerging drugs for Covid-19: Favipiravir and dexamethasone. Curr Pharmacol Rep 2021;1-6. <https://doi.org/10.1007/s40495-021-00253-w>
- ECDC (European Centre for disease prevention and control) 2020 dec 20. Rapid increase of a SARS-CoV-2 variant with multiple spike protein mutations observed in the United Kingdom. [www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/SARS-CoV-2-variant-multiple-spike-protein-mutations-United-Kingdom.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/SARS-CoV-2-variant-multiple-spike-protein-mutations-United-Kingdom.pdf)
- Toyoshima Y, Nemoto K, Matsumoto S, et al. SARS-CoV-2 genomic variations associated with mortality rate of Covid-19. J Hum Genet 2020;65:1075-82. <https://doi.org/10.1038/s10038-020-0808-9>
- Covid-NET. Covid-19-associated hospitalization surveillance network, Centers for Disease Control and Prevention. Accessed July 21, 2020. [https://gis.cdc.gov/grasp/covidnet/Covid19\\_3.html](https://gis.cdc.gov/grasp/covidnet/Covid19_3.html)
- Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Clinical Outcomes in Young US Adults Hospitalized With Covid-19. JAMA Intern Med 2021;181:379-81. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.5313>

TUDTA ÖN?

## Orvosi levelek a Covid-19-ről. II. rész

FARSANG Csaba

Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Budapest

### Levelezési cím:

Prof. dr. Farsang Csaba,  
Szt. Imre Egyetemi Oktatókórház;  
1115 Budapest, Tétényi u. 12–16.  
Semmelweis Egyetem, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet;  
1088 Budapest, Nagyvárad tér 4.

*2020 márciusában hazánkat is elérte a koronavírus-járvány, amelynek sokirányú hatása volt és van az egész társadalomra, az orvosi közösségekre és legnagyobb mértékben a betegekre. A második levélben az orvosi segítség keresése, a betegek tünetei, a stressz és a fizikai aktivitás szerepével és jelentőségével foglalkozom.*

### Orvosi segítség kérése

A fokozódó pszichés feszültség okai között a koronavírussal történő fertőzéstől való félelem és az orvosi segítségkérés nehezítettsége emelhető ki. Az otthon maradás miatt csökkent a rendszeres fizikai aktivitás, romlott a szórakozás (mozi, színház, hangversenyek stb.) és a barátokkal való találkozás lehetősége. Köztudottá vált, hogy a krónikus betegségben (hypertonia, coronariabetegség, cerebrovascularis betegség, diabetes, asthma, COPD, vesebetegség) szenvedőkben a koronavírus-fertőzés szövődésmenyei gyakrabban jelentkeznek és súlyosabbak, ezért a fertőzéstől való félelem fokozódott (1).

A betegek helyzetét tovább rontotta az a tény is, hogy a rendszeres orvosi ellenőrzés szintén nehezítetté vált. A tömegtájékoztatóban a krónikus betegekhez szóló figyelmeztetésként gyakran elhangzott, hogy „Maradj otthon!” (2), így ez az ellentmondás tovább fokozta a pszichés feszültségüket, szorongásukat.

Az Európai Kardiológus Társaság közleménye szerint a hat kontinens 141 országában a STEMI-ben szenvedő betegek 62,3%-ában a betegek a megszokottnál később igényeltek orvosi segítséget (3).

A WHO közleménye szerint romlott a segítségkérés a hypertonia, a diabetes, a tumoros betegségek és a cardiovascularis sürgősségi ellátásra. Ha egy beteg mégis úgy döntött, hogy orvosi segítséget kér, akkor az ambuláns ellátást nyújtó orvosi rendelőkbe jutása jelentősen megnehezült. A 155 országban gyűjtött adatok szerint 53%-ban a hypertonia, 49%-ban a diabetes mellitus, 42%-ban a tumoros betegségek és 31%-ban a cardiovascularis betegségek sürgősségi ellátása jelentősen romlott (4). Az egészségügyi ellátószemélyzet megfelelő szintű készültsége nagy kihívást jelent a Covid-19-járvány esetén az intenzív osztályokon, a műtéti szakmákban és az intervenció laboratóriumokban egyaránt (5).

### A betegek tüneteinek súlyosbodása

A Covid-19-betegség tünetei és szövődésmenyei eltérők a betegek különböző csoportjaiban. A cardiopulmonalis betegségeken szenvedőkben (hypertonia, coronariabetegség, szívelégtelenség, arrhythmiaiak, asthma, COPD), illetve a nagy kockázatú

betegekben (diabetes mellitus, súlyos obesitas, krónikus vesebetegség stb.) a koronavírus-fertőzés következményei veszélyesebbek (3–7). Ezeket a betegeket ezért fokozottabban kell óvni a potenciális fertőző kontaktusoktól, ezért a telemedicina által nyújtott előnyök még jelentősebbeké váltak.

Egy Dániában végzett vizsgálatban tanulmányozták a széles körű lezárás (lockdown) egészségügyi hatásait. A szívelégtelenség miatt kórházba felvett betegek száma szignifikánsan csökkent (6). Egy másik vizsgálatban a sürgősségi ellátást (AMI, stroke) kérő betegek száma is jelentősen csökkent (7, 8).

A koronavírus specifikus, cardiovascularis rendszert érintő hatását is több közleményben vizsgálták, illetve bizonyították (6–10). Németországban 100, Covid-19-ben szenvedő beteg MR-vizsgálatával a betegek 78%-ában mutattak ki kardiális eltéréseket, közülük 60%-ban myocarditisre utaló jeleket (11). Ezek hátterében a hypoxia mellett a koronavírus közvetlen, a szívizomzatot károsító hatása és a szervezet stresszreakciója is valószínűsíthető (12). A patofiziológiai háttér részletesebb megismerésekor kiderült, hogy a Covid-19 nem csupán egy cardiopulmonalis betegség, hanem számos egyéb szervet (idegrendszer, vese, gyomor-bél traktus, bőr, véralvadás) érintő (multiorgan) gyulladással alapú rendszerbetegség (13).

### Stressz

Korunkban a stresszre utaló panaszok egyre gyakoribbá válnak. Az eltérő stresszhelyzetekre az emberek különbözőképpen reagálnak. A stressz környezeti, pszichológiai és orvosi tényezőkre gyakorolt hatásai nagyon jelentősek lehetnek, és érintik a cardiovascularis rendszert is (14).

2017-ben egy hosszú távú vizsgálat adataiból egyértelműen bebizonyosodott a stressz és a cardiovascularis események gyakorisága közötti kapcsolat: az események gyakoriságának növekedése az amygdala aktivitásával volt kapcsolatos, függetlenül az egyéb kockázati tényezőktől (15). A stressz olyan nemkívánatos viselkedésmintákat indukálhat, amelyek hatása a cardiovascularis rendszerre káros lehet. Fokozódik a centrális

szimpatikus tónus, aktiválódik a renin-angiotenzin-aldoszteoron rendszer, következményesen emelkedik a vérnyomás is és az arrhythmia gyakorisága a következményes, szív-ér rendszeri eseményekkel egyetemben (14–16).

## Bizonytalanságok

A stresszel járó események hatása az egyes emberekre eltérő lehet (17). Ilyen a pszichés stresszt okozó, különböző mértékű bizonytalanságérzés, amely szoros összefüggésben van a Covid-19-járvánnyal. Egy újabban publikált tanulmány szerint a stressz-cardiomyopathia („broken heart syndrome”) feltehetően összefüggésben van a pandémiával. Az a tapasztalat is alátámasztja ezt, amely szerint a pandémia során sürgős orvosi segítséget kérő, cardiovascularis betegségben szenvedő betegek száma összefüggésben volt a szorongás által okozott stressz-szinttel (18, 19). Ezzel kapcsolatban több publikáció látott napvilágot, amelyekben felvilágosították és tanították a krónikus betegségekben szenvedő betegeket teendőikről (14, 15). Így az Európai Kardiológus Társaság (ESC) is közzétette javaslatait a Covid-19 esetén szükséges teendőkről (13).

## Fizikai aktivitás

A pandémia során elrendelt karantén miatt az egészségügyben dolgozók aggodalma az emberek fizikai aktivitásának csökkenése miatt fokozódott. Az ESC, az Európai Hypertonia Társaság (ESH) és a WHO már a pandémia előtt is hangsúlyozta a napi, legalább 2×30 perces fizikai aktivitás jelentőségét a cardiovascularis prevencióban (20). Régóta ismert, hogy a tunya életmód egyike a cardiovascularis, cerebrovascularis betegségek és a diabetes jelentős kockázati tényezőinek (21).

A szakmai szervezetek és a betegszervezetek egyaránt hangsúlyozzák az inaktivitás káros hatásait. Ez ellentétben látszik lenni azzal a felhívással, hogy „Maradj otthon!”. A betegek első reakciója a félelem attól, hogy elkaphatják a fertőzést, ez kapcsolódik az inaktivitás és az izoláció hangsúlyozott kockázatot fokozó hatásához, tovább növelve a betegek bizonytalanságérzését. Az American Heart Association is hangsúlyozta, hogy a karantén ellenére a fizikai aktivitás fokozásának kedvező hatása most, a pandémia során még jelentősebb, mint egyébként, ezzel kapcsolatban egy videoprogramot – Mozogj többet! hónapja (Move More Month) – is közzétettek (22, 23).

Hasonlóan, a British Heart Foundation is kiemeli az otthoni fizikai aktivitás fokozásának jelentőségét (24). A *Nature* cikke a karantén cardiovascularis kockázatra gyakorolt hatásával foglalkozott. Ebben a szerzők megemlítik, hogy sajnálatos, hogy az egészségügyi tanácsokat csak kevesen fogadják meg (25). A FitBit cég az aktivitás monitorozásakor megállapította, hogy az emberek lépésszáma és szívfrekvenciája a járvány alatt csökkent, az egyének alvástartama nőtt (26, 27).

A járványban megfertőzöttek száma, ezzel egyetemben az egészségügyre nehezedő nyomás nagymértékben fokozódott. A pandémia ellen két jelentős eszközünk van: a fertőződés kockázatának csökkentése és az oltások számának jelentős növelése. Az előbbi rendeleti úton, az utóbbi az emberek meggyőzése útján érhető el, remélhetően minél nagyobb hatékonysággal.

*A közlemény megjelenését a Richter Gedeon Nyrt. támogatta.*

## Irodalom

1. <https://bit.ly/3cYXwig>
2. <https://bit.ly/3sYhI9m>
3. <https://bit.ly/3fRIMUG>
4. <https://bit.ly/2OuLF1P>
5. Pericás JM, et al. Covid-19: from epidemiology to treatment. *European Heart Journal* 2020;41:2092-108.
6. <https://www.nature.com/articles/s41569-020-0413-9>
7. <https://www.dicardiology.com/article/cardiovascular-impact-covid-19>
8. <https://bit.ly/3wBmyvx>
9. <https://bit.ly/39RLS6M>
10. <https://bit.ly/3t0l63G>
11. <https://bit.ly/3dLb7bY>
12. <https://bit.ly/3uu89PW>
13. Lütshcer T. The saga continues: is Covid-19 a cardiopulmonary disease? *European Heart Journal* 2020;41:2041-4.
14. <https://www.bmj.com/content/365/bmj.l1255>
15. <https://bit.ly/3fS7Wlm>
16. <https://bit.ly/3uvpwQn>
17. <https://bit.ly/2PINsAa>
18. <https://www.sciencedaily.com/releases/2020/07/200709141603.htm>
19. <https://bit.ly/3fRIMUG>
20. <https://bit.ly/3sYuUv6>
21. <https://www.who.int/health-topics/physical-activity>
22. <https://bit.ly/39RWbI9>
23. <https://bit.ly/3t3K9D4>
24. <https://bit.ly/3dC42u8>
25. <https://www.nature.com/articles/s41430-020-0646-z>
26. <https://blog.fitbit.com/covid-19-global-activity/>
27. <https://blog.fitbit.com/covid-19-heart-health/>

## A KLINIKAI MUNKA AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

# Primer aldosteronismus, a vágy titokzatos tárgya – egy vizsgálat apropója kapcsán

BAJNOK László

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

**ÖSSZEFOGLALÁS** – Az aldosterontermelő mellékvese térfoglaló folyamat, az aldosteronoma, a szűkebb értelmű Conn-szindróma viszonylag jól definiálható entitás, míg az idiopathiás hyperaldosteronismus és a low-renin primer hypertonia elkülöníthetősége – mai tudásunk szerint, úgy tűnik – inherens módon bizonytalan. Ily módon a primer aldosteronismus diagnosztikája valójában inkább valószínűségi jellegű és ez a prevalenciaadatok bizonytalanságához is alapvetően hozzájárul. Ezeket erősíti meg egy, a közelmúltban megjelent tanulmány, amelyben a primer aldosteronismust a standard technika helyett per os sóterhelés mellett mért 24 órás vizeletaldosteron-ürítés formájában véleményezték. A vizsgálat hozzájárult ahhoz, hogy a legáltalánosabban elfogadott, 2016-ban megújított aldosteronismus-irányelv elnöke az irányelv nagy részét kidobandónak és átala-  
kítandónak ítélje.

**Kulcsszavak:** primer aldosteronismus, renin, aldosteron, spironolakton

Primary aldosteronism, the mysterious object of desire – in the context of a study  
Bajnok L.

**Summary** – The aldosterone-producing adenoma, aldosteronoma, the actual Conn syndrome, is a relatively well-defined entity, while the separability of idiopathic hyperaldosteronismus and low-renin primary hypertension appears to be inherently uncertain according to our current knowledge. In this way, the diagnosis of primary aldosteronismus (PA) is in fact more or less probabilistic and this also contributes fundamentally to the uncertainty of prevalence data. These are confirmed by a recent study in which PA was evaluated in the form of 24-hour urinary aldosterone excretion measured with oral salt loading instead of the standard technique. The paper has contributed to the change of paradigm by which the chair of the most widely accepted PA guideline, renewed in 2016, called to be jettisoned much of it.

**Keywords:** primary aldosteronismus, renin, aldosterone, spironolactone

## RÖVIDÍTÉSJEGYZÉK

ARR = aldosteron-renin hányados

IHA = idiopathiás hyperaldosteronismus

MRA = mineralokortikoidreceptor-antagonista

PA = primer aldosteronismus

PAPY = olasz prospektív primer aldosteronismus vizsgálat

## Bevezetés

Az aldosteron autonóm – neuroendokrin szabályozástól független – túltermelésére visszavezethető tünetegyüttes, a primer aldosteronismus (PA) esetén az érrendszeri szövődmények gyakoribbak és korábban jelentkeznek, mint primer hypertoniában (1). A hypokalaemia jellemző a primer aldosteronismusra, de kimutathatóságát olyan tényezők is befolyásolják, mint a vérvételi technika (2).

A standard szűrővizsgálat a megfelelő körülmények mellett levett vénás aldosteron- és reninmeghatározásokon alapul;

javallata a vérnyomás-emelkedés mértékétől, a gyógyszeres kezeléssel szembeni rezisztenciától, a hypokalaemiától és a társbetegségektől függ. Bár nincs teljes egyetértés a szűrőrendők körét illetően – van mérvadó konzervatívabb és liberálisabb álláspont is –, az igazi problémát az jelenti, hogy a fejlett országokban is csak az aldosteronismusgyanús esetek töredéke kerül kivizsgálásra (3, 4). Pozitív szűrési eredmény után általában ismételt vagy további – a renin- és következményes aldosteronszuppressziós – vizsgálat indokolt (5). Itt az aldosteron bizonyos határértéke felett javasolják az esetleges mellékvese térfoglaló folyamat azonosítására irányuló lépéseket.

**Levelezési cím:**

Prof dr. Bajnok László,

7624 Pécs, Ifjúság út 13.

E-mail: [bajnok.laszlo@pte.hu](mailto:bajnok.laszlo@pte.hu)

**DOI:** <https://doi.org/10.33668/hn.25.008>

Hypertonia és Nephrologia  
2021;25(2):82-4.



## A kérdéses tanulmány és hatásai

Egy, a közelmúltban *Jennifer M. Brown* első szerzőségével megjelent, a primer aldosteronismust keresztmetszetileg vizsgáló amerikai tanulmányt (6) *John Funder* „mérkőzésfordítónak” nevezett szerkesztőségi közleményében (3). Ez különösen azért érdekes, mert a mérkőzés elsősorban maga az a számos orvostudományi társaság által elfogadott aldosteronismus-irányelv, amelynek *John Funder* volt az elnöke a 2016-os megújítás során is (5, 7). Ezt az új vizsgálatot két ok miatt minősítik maguk a szerzők is fordulópontnak. Az első, hogy véleményük szerint a primer aldosteronismus a korábbi elképzelésnél lényegesen gyakoribb – a hipertóniások 16-22%-át érintheti –, másrészt az aldosteronismus szűrésére az említett irányelv szerint javasolt aldosteron-renin arány (ARR) alacsony érzékenységű, ezért nem megfelelő szűrőmódszer primer aldosteronismus gyanúja esetén. Ezt a véleményt az a *Robert M. Carey* is osztja, aki egyaránt társszerzője a mostani cikknek és a kérdéses aldosteronismus-irányelvnek, valamint társelnöke az ACC/AHA hipertonia-irányelvnek (8). Holott az ARR-hez való ragaszkodás az aldosteronismus-irányelv egyik legemblemikusabb állásfoglalása (amihez egy másik aldosteronismus-irányelv-bizottsági tag, *Michael Stowasser* – a küszöbérték 30-ról 20 ng/dl/ng/ml/h-ra csökkentése mellett – továbbra is ragaszkodik) (8). Az ARR-rel szemben például a Kaplan's Clinical Hypertension a 15 ng/dl feletti (150 pg/ml vagy 405 pmol/l) aldosteronkoncentráció és az alacsony plazmareninszint (aktivitás) együttesét tekinti pozitív szűrési eredménynek (9).

Az ellentmondások üstjének kavarássába egy harmadik aldosteronismus-irányelv-bizottsági tag, *William F. Young Jr.* is bekapcsolódott, azt állítva, hogy *valamennyi* hipertóniás páciens primer aldosteronismus irányú szűrésére szükség lenne (8), akkor, amikor Németországban vagy Angliában kevesebb, mint a aldosteronismusos betegek egy *ezreléke* részesül ebben (3).

Nem új keletű megállapítás az, hogy az ARR, mint aldosteronismus-szűrő módszer érzékenysége alacsony, ha a nem megfelelően szupprimálódó aldosteronnal kerül összehasonlításra (10). Korábban magunk is hasonló eredményre jutottunk beteganyagunk adatainak feldolgozása során (11), azt is felismerve, hogy az érzékenység alapvetően javítható, ha a szuppressziós aldosteronértéket csak azon betegek esetében vesszük figyelembe, akiknél a reninszint – a Kaplan's Clinical Hypertension kritériumának megfelelően – alacsony (9).

A kérdéses új vizsgálatban az aldosteron autonóm, renintől független túltermelését per os sóterhelés mellett mért aldosteronürítés formájában véleményezték, 12 mcg/24 h koncentrációs határértékkel (6). Ezen diagnosztikus teszt előnyének *John Funder* azt tekinti, hogy a szokásos, vérből történő eseti hormonmeghatározások nem tükrözik hűen az aldosteronelv választás „ultradián” jellegét és nemcsak használhatatlannak, hanem egyenesen félrevezetőnek bélyegzi az ARR-t és általában a szérumaldosteron-vizsgálatokat (3).

Jelen közlemény szerzőjében felvetődik a kérdés, hogy mennyire megbízható azon aldosteronürítési vizsgálat, amit *Jennifer M. Brown* és munkatársai a bevontak 45%-ában azért nem végeztek el, mert a per os sóterhelés ellenére a vizeletnátrium-ürítés küszöbszint alatt maradt (6). Ráadásul a vizeletaldosteron-mérés 24 órás vizeletgyűjtést igényel. Furcsa az is, hogy míg azt a vizsgálatot idézik a szerzők, amelyik aldosteronoma esetén a

szérumaldosteron és renin nagyfokú (esetenként nagyságrendnyi és nem a standard körülmények, így a standard gyógyszerelés hiányával magyarázható) intraindividuális variabilitását mutatta (gyakran időnként normális aldosteron- és reninszintet eredményezve) (12), míg egy ezzel ellentétes eredményű, igen komoly – PAPY – vizsgálatot nem (13). Utóbbiban aldosteronomásokon olyan konzekvens ARR-emelkedést lehetett kimutatni, hogy *Rossi* és munkatársai két, egybehangzóan magas érték esetén szuppressziós teszt elvégzését is átúgorhatónak tartják.

*Anand Vaidya*, a kérdéses cikk levelező szerzője is elismeri, hogy az alkalmazott per os sóterhelés mellett mért 12 mcg/24 h aldosteronürítés „relatív” önkényes és egy folyamatos spektrumot oszt ketté (8). (Felvetődik a kérdés, hogy ezek szerint a 20 vagy 30 ng/dl/ng/ml/h ARR-határ mennyivel önkényesebb, mint 10 vagy 12 mcg/24 h aldosteronürítés?) Akinél magasabb volt a vérnyomás, annál magasabbnak adódott a mért aldosteronürítés is (6). Megjegyzendő, hogy a vizsgálat kiértékelt rezisztens hipertóniás alcsoportja esetében – sokszor a zavaró gyógyszerek mellett mérve – az átlagérték 14,6 mcg/24 h volt (CI: 12,9–16,2 mcg/24 h), ami azt jelenti, hogy ezen betegek nagy része – a 12 mcg/24 h határérték mellett – primer aldosteronismus által terheltek tekinthető. (Ez nonszensz, bár ha csak azon szupprimált reninértékeket vonták be az elemzésbe, akik ráadásul a sóterhelésre megfelelő sóúritéssel reagáltak, a prevalencia jelentősen csökkent.)

*Jennifer M. Brown* és munkatársainak véleménye szerint is a primer aldosteronismus kategorikus (van-nincs) felosztása helyett széles súlyossági spektrumú állapotról van szó, és az aldosteron elsődleges oki tényezője lehet a hipertóniának általában; *John Funder* pedig a primer aldosteronismus prevalenciáját extrém nagyra, 45-50%-nak becsüli (3).

A spironolakton azonban még ennél is általánosan hatásosabb: a PATHWAY-2 során a rezisztens hipertóniásoknak adott készítmény – átlagosan kétszerte – hatékonyabb volt, mint a doxozozin vagy a bizoprolool (14) – minél alacsonyabb volt a renin, a spironolakton annál effektívebbnek bizonyult; annak ellenére, hogy a „PA”-esetek (mint szekunder hipertóniások) előzetesen kizárásra kerültek.

Tulajdonképpen ez az új vizsgálat egy újabb fejezete az idiopathiás hyperaldosteronismus (IHA) körül hosszú évtizedek óta zajló vitának arról, hogy mennyiben önkényes az IHA és low-renin primer hipertonia elkülönítése (15–17). A probléma alapvetően abból adódik, hogy nincs olyan referenciamódszer, amely alapján IHA esetén az érzékenység és fajlagosság számolható lenne, mert csak az aldosteron és renin képezi a diagnózist, a mineralokortikoidreceptor-antagonistára (MRA) adott válasz aspecifikus. Tehát akármilyen „diagnosztikus kritérium” önkényes a primer aldosteronismus vonatkozásában. A kérdést tovább bonyolítja, hogy normális vérnyomás mellett is előfordulhat primer aldosteronismusra jellemző hormonális konstelláció (magas aldosteronszint és/vagy -ürítés, alacsony renin), ami a hipertonia későbbi kialakulásának kockázati tényezője (6).

## Terápiás konzekvenciák

A primer aldosteronismus felismerésének és/vagy MRA alkalmazásának fontossága mellett szól – a diagnózis cseppfolyóssága ellenére – egy olyan, szintén *Anand Vaidya* levelező szerzőségével megjelent tanulmány, amelyben MRA alkalmazásával megszün-

tethetőnek bizonyult az a jelentős kockázat, ami primer aldosteronismos esetekben – az illesztett primer hipertóniásokhoz képest – kimutatható, de csak abban az esetben, ha a reninszuppressziót sikerült feloldani (az ambulanter aktivitás 1 ng/ml/h felé emelkedett) (18). Tehát primer aldosteronismus (gyanúja) esetén a kezelésnek – a vérnyomás és kálium mellett – egy harmadik célértéke is körvonalazódik, nevezetesen, a reninszuppresszió megszüntetése – elsősorban MRA alkalmazásával, szükség esetén más diuretikummal (kombináltan). Arról azonban nem tudunk, hogy az alacsony renin emelése nem primer aldosteronismos, hanem low-renin primer hipertóniások esetén javítja-e a cardiovascularis, illetve renalis prognózist.

Aldosteronoma esetén laparoszkópos műtétet javasolnak, azon vélemény alapján, ami szerint ez a prognózist jobban javítja, mint az MRA; ezt azonban, sajnos, nem alapozzák meg véletlen besorolásos vizsgálatok, még a köztes végpontok – például balkamra-hypertrophia – szintjén sem (19). Az viszont valószínű, hogy ha a reninszuppressziót MRA-val sikeresen meg lehet szüntetni, a pitvarfibrilláció műtétilag kezelt primer aldosteronismosokhoz képest egyébként magasabb incidenciája is rendezhető (20).

## Saját gyakorlatom

Ha a primer aldosteronismus mint munkadiagnózis irányában ambulanter vett reninaktivitás 1 ng/ml/h alatti és a vénás aldosteronkoncentráció 15 ng/dl (150 pg/ml vagy 405 pmol/l) feletti, a vizsgálat ismétlése indokolt. Ha a konstelláció ekkor is fennáll, általában mellékvese-CT a következő lépés, ha nem (csak egy pozitív szűrőteszt van), egynapos ellátás keretében 2000 ml négyórás sóinfúzió után mért vénás aldosteronmeghatározás. Ha ekkor a koncentráció 5 ng/dl feletti (az esetek egyharmad körüli arányában), általában szintén mellékvese-CT a következő lépés. Rezisztens hipertonia vagy hypokalaemiás esetben időközben általában a spironolaktont is elkezdjük, 25 mg adagban, a terápiás válasz lemérésére. A CT és klinikum alapján történik a laparoszkópos adrenalectomia mérlegelése. (A korábban végzett mellékvesevéna-katéterezés sikertelenségi arányát végig magasnak találtuk, a szteroidszuppressziós mellékvesenorkoleszterin SPECT/CT-t pedig ritkán tudtuk hasznosítani.) A primer aldosteronismus (valószínű) diagnózisa mellett konzervatíván kezelt betegnél töreksem az ambulanter reninaktivitás 1 ng/ml/h felé emelésére, első lépésben spironolaktonnal, szükség és lehetőség szerint feltitrálva, ha ez nem elegendő/nem tolerálható, egyéb diuretikummal, például – a PATHWAY-3 alapján (21) – amilorid és HCT kombinációjával.

## Következtetések

Az újabb és újabb próbálkozások ellenére a primer aldosteronismus (ha létezik) kisiklik az egzakt kategóriák medencéjéből. Úgy tűnik, a szakértők egy része igyekezne elmozdulni az újabb megfigyelések kijelölte irányokba, míg mások konzervatíván ragaszkodnak a régi (részben maguk teremtette) paradigmához (Prokrusztész-ágyhoz).

Gyakorlati jelentősége van a reninmérésnek: alacsony érték esetén az MRA (14) hatékonyabb és ha primer aldosteronismus is megállapítható (valószínűsíthető), a szuppressziós értékből való kiszabadítása a prognózis javulását eredményezheti.

## Irodalom

1. Mulatero P, Monticone S, Bertello C, et al. Long-term cardio- and cerebrovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4826-33. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2805>
2. Abdelhamid S, Blomer R, Hommel G, et al. Urinary tetrahydroaldosterone as a screening method for primary aldosteronism: A comparative study. *Am J Hypertens* 2003;16:522-30. [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(03\)00858-6](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(03)00858-6)
3. Funder JW. Primary aldosteronism: at the tipping point. *Ann Intern Med* 2020;173:65-6. <https://doi.org/10.7326/M20-1758>
4. Bajnok L. Hogyan lehetne javítani a primer aldosteronismus felismerésének és kezelésének helyzetén? *Hypertonia és Nephrologia* 2018;22:17-22.
5. Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:1889-916. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-4061>
6. Brown JM, Siddiqui M, Calhoun DA, et al. The Unrecognized Prevalence of Primary Aldosteronism: A Cross-sectional Study. *Ann Intern Med* 2020;173:10-20. <https://doi.org/10.7326/M20-0065>
7. Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3266-81. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0104>
8. „Game Changer”: Aldosterone-Driven Hypertension More Common Than Thought- Medscape- May 28, 2020.
9. Kaplan's Clinical Hypertension. Eleventh Edition. Wolters Kluwer, 2015;11:320-40.
10. Jansen PM, van den Born BJ, Frenkel WJ, et al. Test characteristics of the aldosterone-to-renin ratio as a screening test for primary aldosteronism. *Journal of Hypertension* 2014;32:115-26. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283656b54>
11. Hussein T, Mezősi E, Bódis B, et al. Renin és aldosteronvizsgálat hipertóniás betegekben. *Orv Hetil* 2016;157:830-5. <https://doi.org/10.1556/650.2016.30348>
12. Tanabe A, Naruse M, Takagi S, et al. Variability in the renin/aldosterone profile under random and standardized sampling conditions in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2489-94. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021476>
13. Rossi GP, Seccia TM, Palumbo G, et al. Within-patient reproducibility of the aldosterone: Renin ratio in primary aldosteronism. *Hypertension* 2010;55:83-9. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139832>
14. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015;386:2059-68. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00257-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00257-3)
15. Ferris JB, Brown JJ, Fraser R, et al. Hypertension with aldosterone excess and low plasma renin: preoperative distinction between patients with and without adrenocortical tumour. *Lancet* 1970;2:995-1000. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(70\)92811-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(70)92811-4)
16. Padfield P. Prevalence and role of a raised aldosterone to renin ratio in the diagnosis of primary aldosteronism: a debate on the scientific logic of the use of the ratio in practice. *Clinical Endocrinology* 2003;59:422-6. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2003.01817.x>
17. Rossi GP, Rossi E, Pavan E, et al. Screening for primary aldosteronism with a logistic multivariate discriminant analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;49:713-23. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1998.00608.x>
18. Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, et al. Cardiometabolic outcomes and mortality in medically treated primary aldosteronism: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:51-9. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30367-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30367-4)
19. Marzano L, Colussi G, Sechi LA, Catena C. Adrenalectomy is comparable with medical treatment for reduction of left ventricular mass in primary aldosteronism: meta-analysis of long-term studies. *Am J Hypertens* 2015;28:312-8. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpu154>
20. Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, Wang M, Vaidya A. Incidence of atrial fibrillation and mineralocorticoid receptor activity in patients with medically and surgically treated primary aldosteronism. *JAMA Cardiol* 2018;3:768-74. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.2003>
21. Brown MJ, Williams B, Morant S, et al. Effect of amiloride, or amiloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (PATHWAY-3): a parallel-group, double-blind randomised phase 4 trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2015;4:136-47. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00377-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00377-0)

## KOMMENTÁR

# Fordulópont a primer aldosteronizmus megközelítésében?

ALFÖLDI Sándor

Szent Imre Oktatókórház, Anyagcsere Központ, Budapest

## Bevezetés

Bajnok László figyelemfelhívó összefoglaló közleményében a szekunder hypertonia leggyakoribb endokrin kórkáival, a primer aldosteronizmussal kapcsolatos, közelmúltban megjelent két fontos tanulmány (1, 2) kapcsán bemutatja, hogy paradigmaváltás kezdődött a kórkép megítélésében, és az eddigi szakmai irányelvek (3, 4) megkérdőjeleződtek.

A legújabb vizsgálat (1) szerzőinek adatai szerint a primer, tehát a reninválasztástól független hyperaldosteronizmus olyan patofiziológiai entitás, amely a praehypertoniától a rezisztens hypertoniáig minden vérnyomás-kategóriában viszonylag gyakran előfordul (a magas vérnyomás fokozatától függően 10-22%), csak a jelenlegi szűrőmódszereinkkel ezt nem ismerjük fel, noha ennek jelentős prognosztikai és terápiás következményei lennének.

Az új megközelítés szerint a primer aldosteronizmus többé nem egy szekunder hypertoniát okozó kórforma, hanem egy olyan szindróma, amely fokozott cardiovascularis és renalis kockázattal jár, és amelynek csak a legsúlyosabb formája, a klasszikus fenotípus (Conn-szindróma) az, amely részletes endokrinológiai kivizsgálást (mellékvese-CT, bizonyos esetekben mellékvesevéna-katéterezéssel hormonmeghatározás) indokol az esetleges operálható esetek felfedezése érdekében. A többség esetében a patofiziológiailag célzott mineralokortikoidantagonista (MRA) spironolakton-, (intolerancia esetén eplerenon, ritkán akár kiegészítő, akár önálló amilorid és hidroklorotiazid) kezelés ajánlott, ami nemcsak a vérnyomást, hanem a fokozott (az essentialis hypertoniához képest legalább háromszoros) cardiovascularis (pitvarfibrilláció, ischaemiás szívbetegség, pangásos szívelégtelenség, stroke) és renalis (krónikus vesebetegség) kockázatot is csökkenti.

A vizsgálat szerzőinek ma már széles körben elfogadott álláspontja szerint a jelenlegi endokrin irányelvekben elfo-

gadott szűrőmódszer, a plazma aldosteron-renin aktivitás hányadosa (ARR) az ajánlott küszöbértékkel (>30 ng/dl/ng/ml/h) nem elég szenzitív, ezért a szerzők a jelentős variabilitású bazális plazmaaldosteron helyett per os sóterheléses 24 órás vizeletaldosteron-ürítés meghatározását javasolják. Ennek emelkedett értéke az eddigi módszereknél érzékenyebben jelezné a fokozott aldosteronfüggő kockázatot.

Bajnok dr. egy másik fontos újabb tanulmányra (2) is felhívja figyelmünket, amely szerint az MRA-kezelés primer aldosteronizmus esetén akkor hatásos a fokozott kockázat és a halálozás csökkentésében, ha az alacsony plazmarenin-aktivitást (reninszuppressziót) sikerül feloldani, ami ebben a tanulmányban 1 ng/ml/h feletti érték esetén igazolódott.

Ha figyelembe vesszük, hogy Magyarországon hárommillió hypertoniás és csaknem ugyanannyi praehypertoniás él és az új adatok szerint legalább 15%-uknak fokozott az aldosteronfüggő cardiovascularis és renalis kockázata, akkor a célzott kezelésnek (MRA vagy műtét) az eddiginél lényegesen tágabb tere van.

## Irodalom

1. Brown JM, Siddiqui M, Calhoun DA, et al. The unrecognized prevalence of primary aldosteronism: A cross-sectional study. *Ann Intern Med* 2020;173:10-20.
2. Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, et al. Cardiometabolic outcomes and mortality in medically treated primary aldosteronism: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:51-9.
3. Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:1889-916.
4. Mulatero P, Sechi LA, Williams TA, et al. Subtype diagnosis, treatment, complications and outcomes of primary aldosteronism and future direction of research: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2020;38:929-36.

## Covid-19 és perifériás verőérbetegség

FARKAS Katalin

Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Angiológia Profil, Budapest  
Simmelweis Egyetem, Angiológiai Tanszéki Csoport, Budapest

**ÖSSZEFOGLALÁS** – A perifériás verőérbetegségben (PAD) szenvedő betegeket több szempontból is negatívan érinti a koronavírus-járvány. A szokásosnál kevesebb orvos-beteg találkozás miatt nehezebb a betegség vagy a betegség progressziójának felismerése. A járvány miatti bezártság erősíti a mozgásszegény életmódot, ami a fizikai terhelés hiánya révén elfedheti a PAD tüneteit. A másik veszély, hogy a cardiovascularis betegségben szenvedő betegek különösen veszélyeztetettek a súlyos Covid-19-betegség szempontjából, körükben jelentősen megnő a mortalitás kockázata. Érszűkületes beteg Covid-19-fertőzésének otthoni kezelése esetén szoros obszerváció szükséges, hogy megfelelő időben lehessen dönteni a kórházi kezelés szükségességéről. A fokozatosan minden PAD-beteg számára elérhető védőoltás jelentheti a megoldást a betegség megelőzésére.

**Kulcsszavak:** Covid-19, perifériás verőérbetegség, akut verőér-elzáródás

### Covid-19 and peripheral arterial disease

Farkas K.

**Summary** – Patients with peripheral vascular disease (PAD) are negatively affected by the coronavirus epidemic in several ways. Fewer-than-usual doctor-patient encounters make it more difficult to detect disease or disease progression. Outbreaks due to the epidemic reinforce a sedentary lifestyle that can mask the symptoms of PAD through lack of exercise. Another risk is that patients with cardiovascular disease are at risk for severe Covid-19 disease, and have a significantly increased risk of mortality. In the case of home treatment of Covid-19 infection in a patient with PAD, close observation is required to make a timely decision on the need for hospitalization. Vaccination, which is gradually available to all PAD patients, could be the solution to prevent the disease.

**Keywords:** Covid-19, peripheral arterial disease, acute arterial occlusion

## Bevezetés

Immár egy éve nézünk szembe a 2019-es koronavírus-betegséggel (Covid-19), amelynek fő jellemzői a légúti tünetek és a súlyos akut légzési szindróma. A betegségnek számos extrapulmonalis manifesztációja ismert, mint a szív-, a gyomor- és bélrendszeri, bőr-, vese- és neurológiai manifesztációk (1–5). Míg a legtöbb Covid-19-ben szenvedő emberben csak enyhe betegség jelentkezik, láz, köhögés, izomfájdalom és légzőszomj formájában, a fertőzöttek körülbelül 15%-ában alakul ki súlyos betegség, amely kórházi kezelést és oxigéntámogatást igényel. A betegek 5%-ában olyan kritikus betegség alakul ki, amely intenzív osztályos kezelést igényel (6–8), ezeknek a betegeknek a halálozási rátája 35-50% (9, 10).

A hiperkoagulabilitás gyakran megfigyelt hematológiai eltérés kórházi kezelésre szoruló Covid-19-betegeknél, és a betegség súlyosbodásának előrejelzője. A vénás thromboembolia (VTE) kialakulása gyakoribb, mint más akut orvosi ellátás miatt kórházba került betegeknél, még akkor is, ha az ajánlott far-

makológiai tromboprofilaxist alkalmazzák (11). Disszeminált intravasculáris koaguláció (DIC) fordulhat elő kritikus betegségben szenvedő betegeknél és a halál releváns előrejelzője (11). A Covid-19-ben szenvedő betegeknél megnő az artériás thrombosis (ischaemiás stroke, myocardialis infarctus, végtagischaemia) kockázata is. Cardiovascularis betegségben (CVD) szenvedő vagy cardiovascularis kockázati tényezővel rendelkező betegek különösen veszélyeztetettek a súlyos Covid-19-betegség szempontjából (11).

## A perifériás verőérbetegség felismerése koronavírus-járvány idején

A perifériás verőérbetegeket több szempontból is fenyegeti a járvány következtében kialakult helyzet. A szokásosnál kevesebb orvos-beteg találkozás miatt nehezebb a betegség vagy a betegség progressziójának felismerése. Ismert, hogy a mozgásszegény életmód elfedheti a perifériás verőérbetegség klasszikus tüneteit, mivel terhelés hiányában akár jelentős

szűkület sem okoz panaszokat (maszkírozott PAD). Az idősebb egyének a járvány miatt a szokásosnál is ritkábban hagyják el lakásukat, sokszor az addig önállóan végzett napi bevásárlást is családtagok segítségével vagy házhoz szállítással oldják meg. A telemedicinális kapcsolat jelentősége megnövekedett és bizonyos fokig lehetőséget is nyújt az esetleges tünetek felderítésére. A betegünk ismert betegségének ellenőrzése mellett célzott kérdésekkel tájékozódhatunk az alsó végtagok állapotáról. Kérdezzük meg a beteget, hogy észlelte-e valamelyik láb gyengeségét vagy zsibbadását, esetleges elsápadását, lilás elszíneződését! Jelentkezett-e járáskor vádli- vagy combfájdalom, vagy nem gyógyuló seb valamelyik lábában? Előfordult-e, hogy különösen hidegnek érezte az egyik lábát a másikhoz képest? Sokat segíthet a beteg vagy hozzátartozója által készített, az orvos számára elküldött fénykép a helyzet súlyosságának megítélésére (1. ábra).

### 1. ábra. Krónikus kritikus ischaemia képe az V. ujj körömpercének gangraenájával



Ha a beszélgetés alapján felmerül a PAD gyanúja, első lépésként ajánlott a boka-kar index mérésének megszervezése. Ez ma már sok helyen elvégezhető a háziorvosi rendelőben is, a koronavírus-járvány miatt előírt feltételek betartása mellett. Amennyiben krónikus kritikus végtagischaemia gyanúja merül fel, a beteget sürgős szakorvosi vizsgálatra kell irányítani. A PAD felismerésének jelentősége nem csökkent a koronavírus-járvány idején, hiszen ezeket a betegeket az alsó végtagi események mellett a fokozott szívinfarktus- és stroke-rizikó is fenyegeti. Az idejében elkezdett prevenció kezelés jelentősen csökkenti a betegek cardiovascularis kockázatát. Igazolt PAD esetén hívjuk fel a beteg figyelmét a megfelelő életmódra, a rendszeres sétára és amennyiben dohányzik, a dohányzás elhagyására. Gyógyszereken a nemzetközi és magyar ajánlások alapján vérlemezkegátló és sztatinkezelés feltétlenül indokolt, amennyiben ellenjavallat nem áll fenn (12, 13). Szükséges az egyidejűleg fennálló magas vérnyomás vagy cukorbetegség megfelelő kontrollja is. Amennyiben a beteg járóképessége csökkent, cilostazol adása javasolt, ami a járástávolság növelése mellett javítja a beteg életminőségét, önellátási képességét is (14).

A járvány alatt több megfigyelés is arra utal, hogy egyes országokban a szakellátás átmeneti vagy tartós megszűnése a későn felismert kritikus végtagischaemiás esetek számának növekedéséhez vezetett. A késlekedéshez sok esetben hozzájárult a beteg koronavírus-fertőzéstől való félelme is. A már kialakult irreverzibilis szövetkárosodás növelte az alsó végtagi major amputációk előfordulását, összevetve az előző évi adatokkal (15). Hívjuk fel ismert PAD-betegeink figyelmét arra, hogy nyugalmi fájdalom, seb kialakulása esetén ne késlekedjenek, forduljanak feltétlenül orvoshoz!

## Covid-19 és perifériás verőérbetegség

Jelenleg már ismert tény, hogy érbetegekben, illetve cardiovascularis kockázati tényezőkkel rendelkező betegekben, különösen időskorban, magas a súlyos Covid-19-fertőzés kockázata. Egy metaanalízis, amely 8900, Észak-Amerikában, Európában és Ázsiában kórházba került Covid-19-beteg adatait dolgozta fel, azt mutatta, hogy köztük a hyperlipidaemia 30,5%-ban, hypertonia 26,3%-ban, diabetes mellitus 14,3%-ban fordult elő, 16,8% dohányzott korábban, 5,5% volt aktív dohányos. A betegek 11,5%-a volt ismert koszorúérbeteg, 2,1%-uknak szívelégtelensége volt (15). 44 672 Covid-19-ben szenvedő beteg adatelemzése során azt találták, hogy a kórelőzményben szereplő cardiovascularis betegség közel ötszörösére növelte a betegek halálozási arányát, a szív- és érrendszeri betegséggel nem rendelkezőkhöz viszonyítva (10,5 vs. 2,3%). A PAD előfordulása 70 évnél idősebb egyénekben 20-25%, de a felismert esetek száma ennél jóval kisebb. Részben ezzel is magyarázható, hogy a súlyos Covid-19-fertőzés kockázatáról PAD-betegekben jóval kevesebb adat áll rendelkezésre. Figyelembe véve azt az ismert tényt, hogy a PAD-betegek mintegy 60%-a koszorúérbeteg is, körükben Covid-19-fertőzés esetén biztosan fokozott a mortalitás kockázata (16, 17).

## Covid-19 és akut végtagi ischaemia

A Covid-19-fertőzés kapcsán kialakuló hiperkoagulabilis állapot az artériás thrombosisok megnövekedett előfordulásához vezet. Különböző közleményekben beszámoltak a koszorúerekben (18), az agyban (18, 19), a mesenterialis (20, 21) és az aortoiliacalis artériákban (18, 20) kialakuló thrombosisokról Covid-19-ben szenvedő betegeknél. Egy amerikai Covid-19-központban, ahol a járvány csúcán a kórházi rendszerben már 1194 diagnosztizált Covid-19-fekvőbeteg volt, az alsó végtagi ischaemiás és kiterjedt artériás thrombosisban szenvedő betegek számának növekedését észlelték (22). A betegek általában újonnan kialakult lábfájdalom, hideg végtag és fekélyképződés tüneteivel jelentkeztek a sürgősségi osztályon, és alsó végtagi CT-angiográfián estek át. A betegek nagy része pozitívnak bizonyult a SARS-CoV-2 vírus fertőzés szempontjából. A pozitív betegek adatait és CT-felvételeit a járványt megelőzően a sürgősségi osztályon artériás thrombosis miatt vizsgált betegek, illetve a járvány idején felvett, Covid-negatív betegek adataival hasonlították össze. A Covid-19-betegek thrombosisa súlyosabb volt és rosszabb volt a betegség kimenetele is. A Covid-19-ben szenvedő betegeknél gyakoribb volt a végtag-amputáció (25%) és halál (38%), összehasonlítva a kontrollcsoporttal (3% mindkettő),

függetlenül a kórházba történő beutalás és a diagnózis (CT-angiográfia) között eltelt időtől és a kórelőzményben szereplő perifériás verőérbetegségtől.

Egy retrospektív vizsgálatban azt találták, hogy a Covid-19-betegségben és társbetegségekben szenvedő betegeknél, akiknél magas a gyulladási markerek és a D-dimer szintje, fokozott a kockázata a nagyerek perifériás artériás elzáródásának (23).

## Összefoglalás

A mindennapi gyakorlat számára kiemelten fontos az ismert cardiovascularis betegségben, köztük PAD-ban szenvedő betegek szorosabb követése, amelyhez a telemedicinális módszerek jól alkalmazhatók. Fel kell hívni a betegek figyelmét a beállított gyógyszeres terápia betartására, a fizikai aktivitás megőrzésére! Progresszió esetén igénybe kell venni a szakorvosi ellátás rendelkezésre álló lehetőségeit. Érszűkületes beteg Covid-19-fertőzésének otthoni kezelése esetén szoros obszerváció szükséges, hogy megfelelő időben lehessen dönteni a kórházi kezelés szükségességéről. A fokozatosan minden PAD-beteg számára elérhető védőoltás jelentheti a megoldást a betegség megelőzésére.

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

## Irodalom

- Aghagholi G, Gallo Marin B, Soliman LB, Sellke FW. Cardiac involvement in Covid-19 patients: risk factors, predictors, and complications: a review. *J Card Surg* 2020;35(6):1302-5. <https://doi.org/10.1111/jocs.14538>
- Bhayana R, Som A, Li MD, et al. Abdominal imaging findings in Covid-19: preliminary observations. *Radiology* 2020;297(1):E207-E215. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201908>
- Tang K, Wang Y, Zhang H, Zheng Q, Fang R, Sun Q. Cutaneous manifestations of the coronavirus disease 2019 (Covid-19): a brief review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. <https://doi.org/10.1111/dth.13528>
- Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020;383(6):590-2. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2011400>
- Needham EJ, Chou SH, Coles AJ, Menon DK. Neurological implications of Covid-19 infections. *Neurocrit Care* 2020;32(3):667-71. <https://doi.org/10.1007/s12028-020-00978-4>
- World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when Covid-19 disease is suspected – interim guidance, March 13, 2020. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>. <https://doi.org/10.15557/PIMR.2020.0003>
- 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(10223):507-13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395(10223):497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al., and the Northwell Covid-19 Research Consortium. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with Covid-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020;323(20):2052-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
- Auld SC, Caridi-Scheible M, Blum JM, et al. ICU and ventilator mortality among critically ill adults with coronavirus disease 2019. *Crit Care Med* 2020. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004457>
- Gerotziakas GT, Catalano M, Colgan MP, et al., Scientific Reviewer Committee. Guidance for the management of patients with vascular disease or cardiovascular risk factors and Covid-19: Position Paper from VAS-European Independent Foundation in Angiology/Vascular Medicine. *Thromb Haemost* 2020;120(12):1597-628. Epub 2020 13. PMID: 32920811; PMCID: PMC7869052. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1715798>
- Aboyans V, Ricco J-B, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Heart Journal* 2018;39:763-821. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095>
- Farkas K, Mátyás L, Palásthy Zs, et al. Az Emberi Erőforrások Minisztériuma szakmai irányelve a perifériás verőér megbetegedések ellátásáról. 2017. EÜK. 3. szám közlemény 1.
- Farkas K, Kolossváry E, Járai Z. Simple assessment of quality of life and lower limb functional capacity during cilostazol treatment – results of the SHort-tERm clostazol eFFicacy and quality of life (SHERIFF) study. *Vasa* 2020;49(3):235-42. Epub 2020 Jan 27. PMID: 31983287. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000845>
- Sena G, Gallelli G. An increased severity of peripheral arterial disease in the Covid-19 era. *J Vasc Surg* 2020;72(2):758. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.04.489>
- Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, et al. The variety of cardiovascular presentations of Covid-19. *Circulation* 2020;141(23):1930-6. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047164>
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (Covid-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
- Lodigiani C, Lapichino G, Carenzo L, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in Covid-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res* 2020;191:9-14. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.024>
- Hess DC, Eldahshan W, Rutkowski E. Covid-19-related stroke. *Transl Stroke Res* 2020;11(3):322-5. <https://doi.org/10.1007/s12975-020-00818-9>
- Vulliamy P, Jacob S, Davenport RA. Acute aorto-iliac and mesenteric arterial thromboses as presenting features of Covid-19. *Br J Haematol* 2020;189(6):1053-4. <https://doi.org/10.1111/bjh.16760>
- Beccara L, Pacioni C, Ponton S, Francavilla S, Cuzzoli A. Arterial mesenteric thrombosis as a complication of SARS-CoV-2 infection. *Eur J Case Rep Intern Med* 2020;7(5):001690.
- Goldman IA, Ye K, Scheinfeld MH. Lower-extremity arterial thrombosis associated with Covid-19 is characterized by greater thrombus burden and increased rate of amputation and death. *Radiology* 2020;297(2):E263-E269. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020202348>
- Ogawa M, Doo FX, Somwaru AS, et al. Peripheral arterial occlusion due to Covid-19: CT angiography findings of nine patients. *Clin Imaging* 2020;73:43-7. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2020.11.023>

## ESETBEMUTATÁS

# Évtizedekkel a vesetranszplantáció után kialakult fekvő helyzetű hipertónia és extrém mértékű reverz dipper jelenség

BATTA Dóra<sup>1</sup>, KŐRÖSI Beáta Zita<sup>1</sup>, NEMCSIK János<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Családorvosi Tanszék, Budapest

<sup>2</sup>Zuglói Egészségügyi Szolgálat (ZESZ), Budapest

**ÖSSZEFOGLALÁS** – A fekvő helyzetben jelentkező hipertónia, amely autonóm neuropathia következménye, ritkán felismert kórkép. A háttérben állhat tiszta autonóm rendellenesség, multisisztémás atrophia, Parkinson-kór, diabetes, illetve különböző autoimmun kórképek.

Esettanulmányunkban egy olyan beteget mutatunk be, akinél évtizedekkel a vesetranszplantáció után jelentkezett fekvő helyzetben hipertónia. A beteget 25 hónapon át követtük, ennek kapcsán bemutatjuk az antihipertenzív kezelés módosításaival elért eredményeinket.

A diagnózis felállításakor a fekvő helyzetű hipertónia vízszintes pozícióba kerülés után azonnal jelentkezett (rendelői ülő helyzetű vérnyomás: 143/101 Hgmm, rendelői fekvő helyzetben mért vérnyomás: 171/113 Hgmm), és ambuláns vérnyomás-monitorozás (ABPM) során extrém mértékű reverz dipper jelenség volt megfigyelhető (nappali vérnyomásátlag: 130/86 Hgmm, éjszakai vérnyomásátlag: 175/114 Hgmm). Az antihipertenzív kezelés többszöri módosítását követően markánsan javult mind a rendelői vérnyomás (ülő helyzetben: 127/92 Hgmm, fekvő helyzetben: 138/100 Hgmm), mind az ABPM éjszakai vérnyomás átlaga (134/90 Hgmm).

Esettanulmányunk rámutat, hogy autonóm neuropathia okozta fekvő helyzetű hipertónia és extrém mértékű reverz dipper jelenség krónikus veseelégtelen betegnél évtizedekkel a vesetranszplantáció után is kialakulhat. Az antihipertenzív kezelés módosításával lassan rendezhető ez a kórállapot.

**Kulcsszavak:** fekvő helyzetű hipertónia, autonóm neuropathia, krónikus veseelégtelenség, ambuláns vérnyomás-monitorozás, vesetranszplantáció

Case report of supine hypertension and extreme reverse dipping phenomenon decades after kidney transplantation

Batta D, Kőrösi BZ, Nemcsik J.

**Summary** – Supine hypertension, a consequence of autonomic neuropathy, is a rarely recognized pathological condition. Reported diseases in the background are pure autonomic failure, multiple system atrophy, Parkinson's disease, diabetes and different autoimmune disorders.

In our case report we present a case of supine hypertension which developed in a patient decades after kidney transplantation. The patient was followed for 25 months and we demonstrate the effect of the modification of antihypertensive medications.

At the time of the diagnosis supine hypertension appeared immediately after laying down (office sitting blood pressure (BP): 143/101 mmHg; office supine BP: 171/113 mmHg) and on ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) extreme reverse dipping was registered (daytime BP: 130/86 mmHg, nighttime BP: 175/114 mmHg). After the modification of the antihypertensive medications in multiple times, both office supine BP (office sitting BP: 127/92 mmHg; office supine BP: 138/100 mmHg) and on ABPM nighttime BP improved markedly (daytime BP: 135/92 mmHg, nighttime BP: 134/90 mmHg).

In conclusions, our case report points out that autonomic neuropathy-caused supine hypertension and extreme reverse dipping can develop in chronic kidney disease, after kidney transplantation. The modification of the antihypertensive medications can slowly restore this pathological condition.

**Keywords:** supine hypertension, autonomic neuropathy, chronic kidney disease, ambulatory blood pressure monitoring, kidney transplantation

**Levelező szerző:**

Dr. Nemcsik János,  
Semmelweis Egyetem,  
Családorvosi Tanszék;  
1085 Budapest, Stáhlly u. 7–9.  
E-mail: [janos.nemcsik@gmail.com](mailto:janos.nemcsik@gmail.com)

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.25.010>

Hypertonia és Nephrologia  
2021;25(2):90-3.

## Bevezetés

Az autonóm neuropathia okozta neurogén eredetű fekvő helyzetű hypertoniát legalább 5 perc fekvő helyzetet követően mért 140/90 Hgmm-es értéket meghaladó vérnyomással definiálják (1). A háttérben leírtak tiszta autonóm rendellenességet (baroreflex-diszfunkció), multiszisztémás atrophíát, Parkinson-kórt, diabetest és különböző autoimmun kórképeket. A neurogén fekvő helyzetű hypertonia akár 50%-os gyakorisággal is előfordulhat neurogén orthostaticus hypotoniában szenvedő betegeknél (2), jóllehet, csak ritkán ismerik fel. Egy nemrégiben megjelent összefoglaló cikkben és egy konszenzusközlésben szerepelnek gyógyszeres és nem gyógyszeres terápiás ajánlások is erre a kórképre, de jelentős evidenciák hiányában ezek szakértői véleményeken alapulnak és általánosságban inkább az mondható el, hogy a kezelés jelenleg még megoldatlan (2, 3). A kezelést tovább nehezíti a fekvő helyzetű hypertonia és az orthostaticus hypotonia gyakori együttes előfordulása. A kezelésnél figyelni kell arra is, hogy az orthostasis tünetei ne romoljanak.

Az alábbiakban bemutatunk egy olyan beteget, akinél évtizedekkel a vesetranszplantáció után jelentkezett fekvő helyzetben hypertonia. Ez az eset nemrégiben egy nemzetközi szaklapban is bemutatásra került (4).

## Esetbemutató

Egy 54 éves férfi beteg jelentkezett háziorvosi rendelőnkben 2017. október 20-án azzal a panasszal, hogy otthonában mérsékelten emelkedett vérnyomásértékeket mér. Kórelőzményéből kiemelendő volt az 1985-ben történt, glomerulonephritis okozta veseelégtelenség miatti vesetranszplantáció, folyamatos nefrológiai gondozás, 3b stádiumú krónikus veseelégtelenség. Emellett 1981 óta volt ismert hypertonia, 2010 óta krónikus lumboscialgia. Az anamnézisben szerepelt még kezelt hyperurikaemia, hypercholesterinaemia és gastrooesophagealis refluxbetegség. Anginás panaszok miatt 2016-ban végzett koronarográfia során az arteria descendens anterioron többszörös, nem szignifikáns, intervenciót nem igénylő szűkületet mutattak ki. Gyógyszer-mellékhatásként kórelőzményében ACE-gátló okozta angiooedema és kalciumcsatorna-blokkoló okozta bokaoedema szerepelt, mindkettő 2015-ből.

Aktuális gyógyszerei a következők voltak: mikofenolát 2x500 mg; takrolimusz reggel: 2 mg; prednizonon reggel: 5 mg; furoszemid reggel: 40 mg; doxozozin 2x2 mg; prazosin 2x2 mg; bizoprolol 2x2,5 mg; urapidil reggel: 30 mg; allopurinol 3x100 mg; rozuvasztatin este: 5 mg; famotidin este: 40 mg. Gyógyszerelése eddig a vizitig a nefrológiai gondozás során lett beállítva.

A beteg bevétele után került egy, a háziorvosi rendelőnkben indított, elsősorban hypertoniás betegeket célzó cardiovascularis szűrőprogramba. Ennek keretében mindkét oldali ülő helyzetű felkaros vérnyomásmérés mellett a vérnyomást fekvő helyzetben is megmérjük (Omron M3 készülék, Omron Corp., Japán), emellett Mobil-O-Graph validált oszcillometriás készülékkel a 24 órás ambuláns brachialis vérnyomás mellett az artériás érfalmerevséget és a centrális hemodinamikai paramétereket is regisztráljuk (etikai engedélyszám: ETT TUKEB 570/2014). A Mobil-O-Graph amellett, hogy validált 24 órás

ambuláns vérnyomásmérő (ABPM) (5), becsüli a pulzushullám-terjedési sebességet (6) és különböző centrális hemodinamikai paramétereket is mér (7).

Ülő helyzetben mért mérsékelten emelkedett rendelői vérnyomás mellett (143/101 Hgmm, pulzus: 68/perc) fekvő helyzetben markáns emelkedést tapasztaltunk (171/113 Hgmm, pulzus: 58/perc). Schellong-tesztet végeztünk, amellyel orthostaticus hypotensio igazolódott (31/14 Hgmm-es csökkenés 3 perc állás után).

Míg az elvégzett ABPM során a nappali átlagos vérnyomás a normáltartományban volt, extrém mértékű reverz dipper jelenség volt megfigyelhető az éjszakai vérnyomás-emelkedés következtében, ami addig ismeretlen volt (1. táblázat és 1. ábra). Az éjszakai átlagos vérnyomás 45/28 Hgmm-mel volt magasabb a nappali átlagos vérnyomásnál. Az antihypertenzív kezelésem módosítottunk: az urapidilt és a doxozozint leállítottuk és valzartán-hidroklorotiazid kombinációt indítottunk (reggel 40/6,25, este 80/12,5 mg dózisban). Emellett vizsgálatokat indítottunk az alapbetegség kiderítése céljából. Ultrahangvizsgálat során kizárható volt az a lehetőség, hogy fekvő pozícióban a graft arteria renalis komprimálódna. Echokardiográfia során balkamra-hypertrophia került leírásra. 2018. január 9-én a Semmelweis Egyetem I. Belgyógyászati Klinikájának Neuropathia Laboratóriumában enyhe fokú cardiovascularis autonóm neuropathiát diagnosztizáltak (Schellong-teszt során 28 Hgmm-es szisztolés vérnyomáscsökkenést mértek álló pozícióban). A légzési arrhythmiaszt értéke 2/perc volt, a Valsalva-hányados 1,27-os, a 30/15 hányados 1,22-os értéket mutatott.

Fél év elteltével (2018. május 15.) kontroll-ABPM során mind a fekvő helyzetű hypertonia, mind az extrém reverz dipper jelenség mértéke csökkent, de nem tűnt el. A kontrollvizit napján reumatológiai javaslatra, krónikus hátfájás miatt benfotiamin+piridoxin (200-200 mg/nap) kezelés indult és ezt a beteg folyamatosan szedte a további követés során. 2018 nyarán a valzartán-hidroklorotiazid kombinációt a gondozó nefrológus telmizartán-hidroklorotiazidra cserélte (40/12,5 mg, reggel 1) a valzartánt érintő hatóanyagbotrány miatt. Az egyéves ABPM-kontroll során (2018. november 6.) az éjszakai vérnyomás továbbra is emelkedett volt, a telmizartán-hidroklorotiazid kombináció adagolását 2x20/6,25 mg-ra módosítottuk. A következő ABPM-kontrollon (2019. május 30.) az éjszakai hypertonia mérséklődött és ez további javulást mutatott az utolsó, 2019. november 12-ei ABPM-kontrollon, amikor a reverz dipper jelenség eltűnt és az éjszakai vérnyomás nondipperré vált (1. táblázat, 1. ábra).

Vallelonga és Maule 2019 júniusi közleményét követően (3) több nem farmakológiai és farmakológiai módszerrel is próbálkoztunk a fekvő helyzetű hypertonia mérséklésére, de egyiket sem tolerálta a beteg. Ezek a kísérletek az alábbiak voltak:

- A fejrész 20 cm-rel (30 fokkal) való megemelése alvásnál: hátfájás miatt nem volt tartósan kivitelezhető.
- Kis étkezés alvás előtt postprandialis hypotensio kiváltására: a beteg nem tolerálta a kezelt gastrooesophagealis refluxszal összefüggő panaszok miatt.
- Nitráttapaszk alkalmazása este 8 és reggel 6 óra között: fejfájás miatt nem volt tolerálható.
- A rövid felezési idejű lozartán esti alkalmazása: nefrológus nem javasolta a telmizartánhoz képesti kevesebb bizonyított nefroprotektív hatás miatt.



1. táblázat. 24 órás ambuláns brachialis és centrális vérnyomásértékek, centrális hemodinamikai paraméterek és rendelői vérnyomásadatok

Mobil-O-Graph mérések		2017. 10. 24.			2018. 05. 15.			2018. 11. 06.			2019. 05. 30.			2019. 11. 12.		
		Teljes	Nappal	Éjjel	Teljes	Nappal	Éjjel	Teljes	Nappal	Éjjel	Teljes	Nappal	Éjjel	Teljes	Nappal	Éjjel
SBP	Hgmm	140	130	175	134	129	151	126	119	156	130	123	145	135	135	134
DBP	Hgmm	93	86	114	90	86	102	86	82	102	91	88	98	91	92	90
Szívfrekvencia	/min	69	73	58	69	72	59	72	76	58	71	74	64	70	72	65
Artériás középnyomás	Hgmm	114	106	142	110	106	124	104	99	127	109	104	120	111	111	110
Pulzusnyomás	Hgmm	48	44	61	44	43	49	40	37	54	39	35	47	43	43	44
Centrális SBP	Hgmm	128	121	159	124	120	141	118	111	147	122	116	135	127	127	127
Centrális DBP	Hgmm	93	88	113	90	87	101	87	83	103	92	89	98	92	93	91
cSys MAP-C <sub>2</sub>	Hgmm	144	133	188	138	132	165	129	118	171	133	124	153	138	137	142
cDia MAP-C <sub>2</sub>	Hgmm	94	88	114	90	87	102	87	83	104	92	89	99	92	93	91
Augmentációs index	%	23	20	35	21	19	29	24	21	34	20	18	25	22	22	21
Perctérfogat	l/min	4,8	4,9	4,7	4,9	5	4,8	4,6	4,6	4,7	4,8	4,7	5,1	5	5	5
Teljes vascularis rezisztencia	Hgmm/ml	1,4	1,3	1,8	1,3	1,3	1,4	1,3	1,8	1,3	1,4	1,3	1,4	1,3	1,3	1,3
Hullám-visszaverődési mutató (reflection magnitude)	%	63,8	62,3	70	63,5	62,7	63,8	62,3	70	63,5	65,5	62,2	72,6	66,8	65,2	72,6
Pulzushullám-terjedési sebesség	m/s	8	7,8	9,1	7,9	7,8	8	7,8	9,1	7,9	7,9	7,7	8,3	8,2	8,2	8,2
Verőtérfogat	ml	70,3	68	79,7	71,7	69,3	81,2	64,7	60,5	82	69	64,5	78,8	71,6	70	77,8
Szisztolés dipping	%	-34,6 (reverz)			-17,1 (reverz)			-31,1 (reverz)			-17,9 (reverz)			0,7 (nondipper)		
Diasztolés dipping	%	-32,6 (reverz)			-18,6 (reverz)			-24,4 (reverz)			-11,4 (reverz)			2,2 (nondipper)		
Rendelői ülő BP	Hgmm	143/101			126/95			133/95			137/99			127/92		
Rendelői ülő HR	/min	68			76			70			68			72		
Rendelői fekvő BP	Hgmm	171/113			144/100			137/100			143/102			138/100		
Rendelői fekvő HR	/min	58			62			64,5			63,5			66,5		

Dipperkategóriák: <0% reverz; 0–10% = nondipper; 10–20% = dipper; >20% = extrém dipper; SBP = szisztolés vérnyomás; DBP = diasztolés vérnyomás; cSys MAP-C<sub>2</sub> = centrális szisztolés vérnyomás brachialis átlagvérnyomás-szisztolés vérnyomás kalibrációval; cDia MAP-C<sub>2</sub> = centrális diasztolés vérnyomás brachialis átlagvérnyomás-szisztolés vérnyomás kalibrációval; HR = szívfrekvencia

Így az ezekkel való néhány napos próbálkozás után visszatértünk a vizit előtt alkalmazott kezelési sémához.

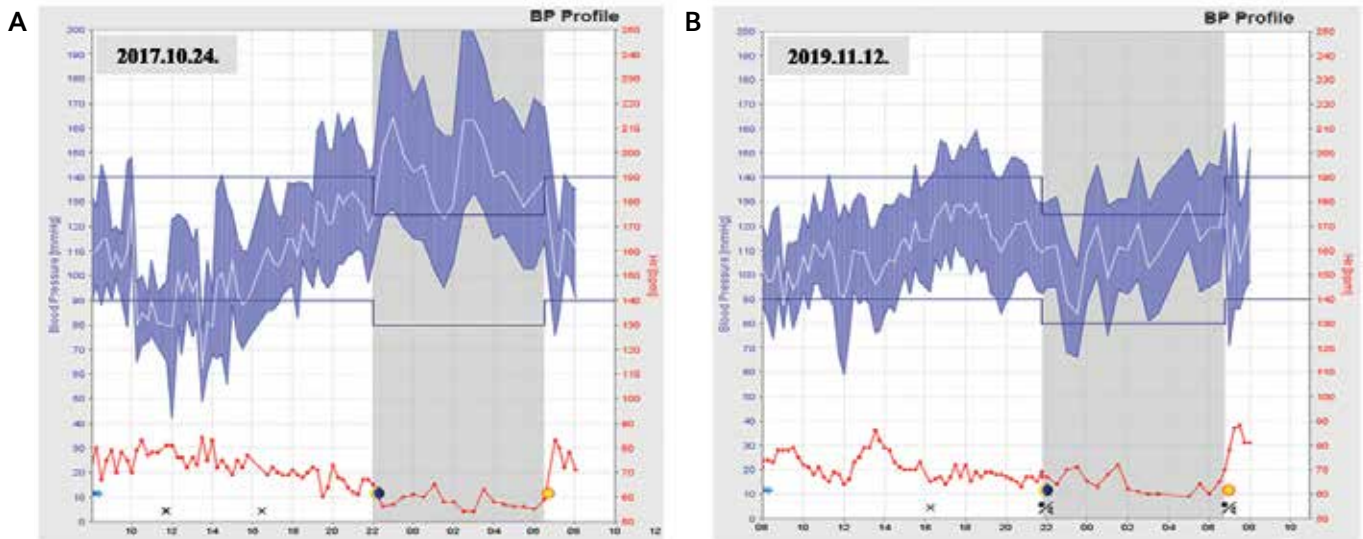
Összegezve: A fekvő helyzetű hypertonia és az extrém mértékű reverz dipper jelenség mérsékelhető volt az antihipertenzív kezelés módosításával. Benfotiamin- és piridoxinkezelést is tartósan kapott a beteg a követési időszak jelentős részében.

## Megbeszélés

Ennek az esettanulmánynak nemzetközi szaklapban megjelent verziója volt az első leírás olyan fekvő helyzetű hypertoniás, extrém mértékű reverz dipper mintázatú betegről, akinél a háttérben krónikus veseelégtelenség, évtizedekkel korábbi vesetranszplantáció

szerepelt. Véleményünk szerint ennek a jelenségnek a kialakulásában szerepet játszhatott mind a krónikus veseelégtelenség (8), mind a vesetranszplantáció miatt szükséges immunszuppresszív kezelés (9). Az autonóm neuropathia mind fekvő helyzetű hypertoniát és ABPM-en látható reverz dipper jelenséget, mind orthostaticus hypotoniát okozhat, amelyek együttesen célszervkárosodáshoz vezethetnek (2). A fekvő helyzetű hypertonia kezelése nehézségekbe ütközhet, ám amint arra esettanulmányunk is rámutat, az antihipertenzív kezelés módosításával jelentős javulás érhető el. A benfotiamin és piridoxin tartós együttes adása (200–200 mg/napos dózisban) a neuropathia mérséklésével szintén hozzájárulhatott a kórkép javulásához, de a pontos hatásmechanizmussal kapcsolatban jelenleg nincs ismeretünk.

1. ábra. A 24 órás órás vérnyomás-monitorozás eredménye az első vizitet (A) és a kétéves kontrollt követően (B)



Nem gyógyszeres lehetőségek is vannak a fekvő helyzetű hipertónia mérséklésére, amint az két korábban megjelent publikációban bemutatásra került (2, 3). Azon túl, hogy betegünk a só- és folyadékbevitelre régóta figyelt a krónikus veseelégtelensége kapcsán, esetében, sajnos, egyéb nem gyógyszeres kezelési módszer nem volt alkalmazható a krónikus alapteregségekkel összefüggő mellékhatások miatt. Alapteregsége és gyógyszer mellékhatások (a lozartán és a nitráttapaszon vonatkozásában) megakadályozták az egyéb, ajánlott gyógyszeres kezeléseket tartós használatát is.

Az életminőség, kognitív funkció felmérése és követése, sajnos, nem történt meg betegünkénél, így közérzetének a fekvő helyzetű hipertónia jelentős mérséklésével járó általános javulását nem tudtuk objektívizálni.

Összefoglalásul elmondhatjuk, hogy esettanulmányunk bemutatta, hogy autonóm neuropathia okozta fekvő helyzetű hipertónia és extrém mértékű reverz dipper jelenség alakulhat ki krónikus veseelégtelen betegnél, évtizedekkel a veseátültetés után. Az antihypertenzív kezelés módosításával mérsékelhető ez a kórállapot.

#### Köszönetnyilvánítás

Nemcsik János a Mobil-O-Graph készüléket a Magyar Hypertónia Társaság 2013-ban elnyert tudományos pályázata segítségével szerezte be.

#### Irodalom

1. Fanciulli A, Jordan J, Biaggioni I, Calandra-Buonaura G, Cheshire WP, Cortelli P, et al. Consensus statement on the definition of neurogenic supine hypertension in cardiovascular autonomic failure by the American Autonomic Society (AAS) and the European Federation of Autonomic Societies (EFAS): Endorsed by the European Academy of Neurology (EAN) and the

- European Society of Hypertension (ESH). Clinical autonomic research. Official Journal of the Clinical Autonomic Research Society 2018;28(4):355-62. PubMed PMID: 29766366. Pubmed Central PMCID: PMC6097730. Epub 2018/05/17. eng. <https://doi.org/10.1007/s10286-018-0529-8>
2. Jordan J, Fanciulli A, Tank J, Calandra-Buonaura G, Cheshire WP, Cortelli P, et al. Management of supine hypertension in patients with neurogenic orthostatic hypotension: scientific statement of the American Autonomic Society, European Federation of Autonomic Societies, and the European Society of Hypertension. Journal of Hypertension 2019;37(8):1541-6. PubMed PMID: 30882602. Epub 2019/03/19. eng. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002078>
3. Vallelonga F, Maule S. Diagnostic and therapeutic management of supine hypertension in autonomic failure: a review of the literature. Journal of Hypertension 2019;37(6):1102-11. PubMed PMID: 30672835. Epub 2019/01/24. eng. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002008>
4. Batta D, Kőrösi B, Nemcsik J. Supine hypertension and extreme reverse dipping phenomenon decades after kidney transplantation: A case report. Artery Research 2020;26(3):183-6. <https://doi.org/10.2991/artres.k.200603.002>
5. Wei W, Tölle M, Zidek W, van der Giet M. Validation of the mobil-O-Graph: 24 h-blood pressure measurement device. Blood pressure monitoring. 2010;15(4):225-8. PubMed PMID: 20216407. Epub 2010/03/11. eng. <https://doi.org/10.1097/MBP.0b013e328338892f>
6. Luzardo L, Lujambio I, Sottolano M, da Rosa A, Thijs L, Noboa O, et al. 24-h ambulatory recording of aortic pulse wave velocity and central systolic augmentation: a feasibility study. Hypertension research: Official Journal of the Japanese Society of Hypertension 2012;35(10):980-7. PubMed PMID: 22622282. Epub 2012/05/25. eng. <https://doi.org/10.1038/hr.2012.78>
7. Wassertheurer S, Kropf J, Weber T, van der Giet M, Baulmann J, et al. A new oscillometric method for pulse wave analysis: comparison with a common tonometric method. Journal of Human Hypertension 2010;24(8):498-504. PubMed PMID: 20237499. Pubmed Central PMCID: PMC2907506. Epub 2010/03/20. eng. <https://doi.org/10.1038/jhh.2010.27>
8. Sanghavi S, Vassalotti JA. Practical use of home blood pressure monitoring in chronic kidney disease. Cardiorenal Medicine 2014;4(2):113-22. PubMed PMID: 25254033. Pubmed Central PMCID: PMC4164080. Epub 2014/09/26. eng. <https://doi.org/10.1159/000363114>
9. Arné-Bès MC. Neurotoxic effects of medications: an update. Revue medicale de Liege. 2004;59(Suppl1):118-23. PubMed PMID: 15244167. Epub 2004/07/13. Neuropathies médicamenteuses: mise à jour récente des données (1996 à 2003).

## KÉPES DIAGNOSZTIKA

# Pyelonephritis acuta

Nefrológiai rovat szerkesztői:

**DOLGOS Szilveszter PhD**

Szent Margit Kórház, Nefrológiai Osztály, Budapest

**TÁRNOKI Ádám Domonkos PhD**

Szemmelweis Egyetem, Orvosi Képzőképző Klinikai, Budapest

**TÁRNOKI Dávid László PhD**

Szemmelweis Egyetem, Orvosi Képzőképző Klinikai, Budapest

## Meghatározás

Elsősorban bakteriális fertőzés (*E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella*, *Enterococcus*) okozta, a tubulusok, az interstitium, a vesekelyhek és a vesemedence heveny gyulladással állapota. Leggyakrabban ascendáló húgyúti fertőzés következményeként alakul ki, ritkábban hematogén szórás hatására.

A kialakulását elősegítő rizikófaktorok a diabetes, immun-suppresszív állapot, a vizeletretenciót fenntartó obstruktív uropathiák (vesekő, tumor, illetve az urotraktus veleszületett vagy szerzett működésbeli zavarai és/vagy anatómiai rendellenességei), továbbá húgyutakon végzett eszközös beavatkozások és a terhesség.

## Tünetek, panaszok

Jellemzők a hirtelen kialakuló láz, hidegrázás, egy- vagy – ritkábban – kétoldali vesetáji fájdalom, amely a vesetáj ütögetésével provokálható, és lefelé, a húgyhólyag irányába sugározhat, gyengeség, hányinger, hányás. A cystitis jellegzetes tünetei (dysuria, pollakiuria, haematuria) is jelentkezhetnek, de minden esetben magas gyulladási laborértékek mellett pyuria, bakteriuria észlelhető. Súlyos esetben septicus sokk klinikai képe is kialakulhat.

## Diagnosztika

A klasszikus klinikai kép mellett a vérvétel, a vizeletüledék és a vizelet mikrobiológiai vizsgálata (vizelettenyésztés), valamint a képzőképző diagnosztika, elsősorban hasi ultrahang- és szükség esetén hasi és kismedencei CT-vizsgálat segíthet a pontos diagnózis felállításában.

A képzőképző vizsgálatok segíthetnek az akut uroinfekcióhoz társuló organikus vagy funkcionális urotraktus-eltérések kimutatásában.

A kontrasztanyag nélküli, natív CT-vizsgálat segíthet a húgyúti kőképződés, az elzáródás, a vérzés, a gázképződéssel járó fertőzések és – korlátozottan – a tályogok kimutatásában. Azonban a vese perfúziós változásainak a kimutatásához kontrasztanyag adására van szükség. Azoknál a betegeknél, akiknél a kontrasztanyag adása nem lehetséges vagy a sugárzás elkerülése a cél, a vese ultrahangvizsgálata javasolt.

## Kezelés

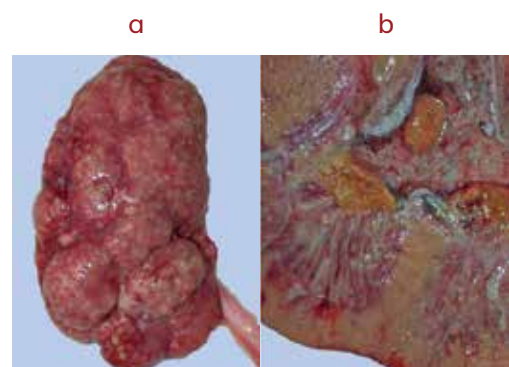
Az empirikus, széles spektrumú antibiotikus terápiát haladéktalanul el kell kezdeni, figyelembe véve a betegnél alkalmazott korábbi antimikrobiális terápiákat, a közelmúltbeli vizelettenyésztési eredményeket és a helyi antibiotikumrezisztencia-viszonyokat. Nem komplikált heveny vesemedence-gyulladás esetén elsősorban célzott antibiotikus kezelésre van szükség, lázcsillapító és analgetikus terápia mellett. Komplikált pyelonephritis esetén a fenti terápia mellett a hajlamosító tényező egyidejű kezelése, esetlegesen vizeletelvezetés, műtéti feltárás szükséges.

## Szövődmény

Heveny vesemedence-gyulladás szövődménye lehet: bacteraemia, uroszeptisz, sokk, akut veseelégtelenség, vesepapillanecrosis, pyonephros, renalis vagy perirenalis tályog.

Visszatérő akut pyelonephritiszes epizódok vagy csendes, de szöveti destrukciót okozó vesemedence-gyulladások krónikus pyelonephritishoz, krónikus veseelégtelenséghez vezethetnek (1. ábra).

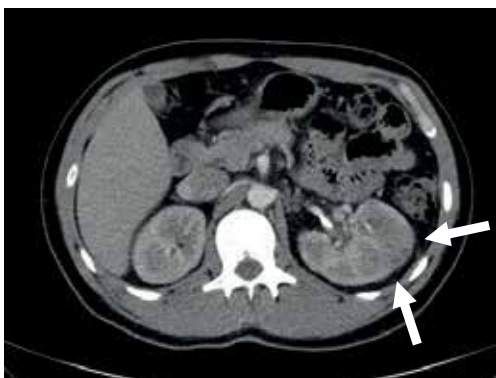
**1. ábra. a)** Pyelonephritis apostematosa vese morfológiai képe (balra) **b)** Makroszkóposan a vese felszínéből kisebb-nagyobb mértékben kiemelkedő, színes gombostűfejnyi gennyes üregek láthatók. A felvágott vese felszínén egyenetlen, gyakran ék alakú gyulladási területek, tályogok láthatók (jobbra)



## Rövid eseteírás

Az 1985-ben született, ismert veseköves, egyébként egészséges férfi betegnél korábbi kőeltávolítás után 2016-ban lázas állapot, majd vizeletobstrukció miatt vizeletdeviáció történt nephrostomával, majd DJ-katéterrel, amely mellett továbbra is fennálló fűrészelő lázmenetet láttak. Az elvégzett képalkotó vizsgálatokkal igazolódott, hogy a láz hátterében a bal vese microabscessusai álltak (2. és 3. ábra). Kezdetben parenteralis, majd azt követően további négyhetes orális, széles spektrumú antibiotikus terápia mellett a beteg állapota gyorsan javult, nagyobb beolvadás nem volt észlelhető, így percutan tályogdrenálásra nem volt szükség.

**2. ábra.** Axiális kontrasztanyag (artériás fázis) CT. A bal vese kiszélesedett középső harmadában hypodens területekkel rendelkező, elmaradó kontrasztanyag-halmozású területek láthatók, amelyek microabscessusoknak megfelelnek

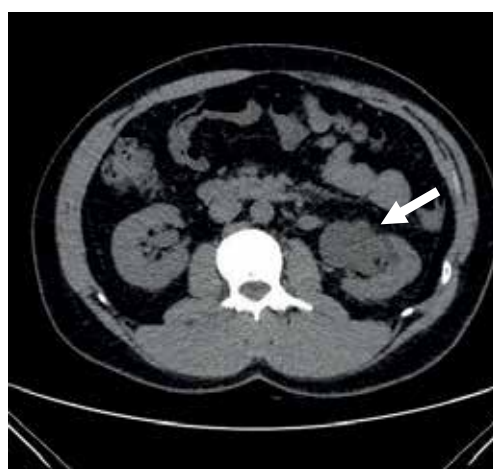


**3. ábra.** Axiális kontrasztanyag (vénás fázis) CT. A bal vese kiszélesedett középső harmadában hypodens területekkel rendelkező elmaradó kontrasztanyag-halmozású területek az artériás fázisú képhez képest jobban elhatárolhatók, amelyek microabscessusoknak megfelelnek



Négy évvel később, 2020-ban, ismételten jelentkező bal oldali vesecolica és microhaematuria miatt kontroll natív hasi CT-vizsgálat történt, amely a korábbi pyelonephritissel érintett bal vese megkisebbedését és a bal vesicoureteralis szájadékban lévő recidív nephrolithiasis következtében fennálló ureter- és veseüregrendszeri tágulatot igazolta (4. és 5. ábra).

**4. ábra.** Axiális síkú natív low dose CT. A korábbi pyelonephritissel érintett bal vese megkisebbedett lett, bal oldali ureter- és veseüregrendszeri tágulat is látható



**5. ábra.** Axiális síkú natív low dose CT. Az 5. ábrán látható bal oldali pangás oka a bal vesicoureteralis szájadékban lévő hyperdens kő, amelynek következtében elentős ureter- és veseüregrendszeri tágulat jött létre



## AKKREDITÁLT TOVÁBBKÉPZÉS

## Tisztelt Olvasó!

A teszt megoldásával 20 akkreditációs pontot lehet szerezni. A válaszok beküldése elektronikus formában (e-mail: hypnet21@gmail.com) történhet, a regisztrációhoz szükséges adatok megadásával (név, munkahely, orvosi pecsétszám).

A megküldött e-mailben, a regisztrációs adatokat követően, a 21HNAT jelzést, a kérdésszámot és a helyes megoldás betűjelét kell feltüntetni.

Elfogadási időszak: 2021. április 1.–május 15.

**Bukosza Éva Nóra:** Szemléletváltás küszöbén: új ismereteink a vesefibrosisról krónikus vesebetegségben

1. Aktuális ismereteink szerint mi a legkevésbé jellemző a glomerularis extracelluláris mátrixra?

- a) Támasztó, vázrendszereszerp.
- b) Dinamikus átépülés.
- c) Passzív fehérjelerakódás.
- d) Jelátviteli fehérjerendszerek.

2. Milyen típusú sejtekre nézve toxikus a szűrletben megjelenő enormis mennyiségű albumin?

- a) A mesangialis sejtekre.
- b) Az endothelsejtekre.
- c) Az epithelsejtekre.
- d) Mindháromra.

3. A vesefibrosis progresszióját meghatározó tényezők, kivéve:

- a) Mátrixmetalloproteinázok és gátló fehérjék aránya.
- b) A beteg életkora.
- c) Glomerulotubularis hemodinamikai hatások.
- d) A vesefibrosis kóreredete.

**Bajnok László:** Primer aldosteronismus, a vágy titokzatos tárgya – egy vizsgálat apropója kapcsán

4. Melyik laborparaméter *nem* jellemző a primer aldosteronismusra?

- a) Magas aldosteronszint.
- b) Sóterhelésre nem megfelelően szupprimálódó aldosteronszint.
- c) Alacsony reninaktivitás.
- d) Hyperkalaemia.

5. Melyik vérnyomáscsökkentő-csoport kitüntetett hatékonyságú primer aldosteronismus esetén?

- a) RAS-gátlók.
- b) Kalciumcsatorna-blokkolók.
- c) Mineralokortikoid-antagonisták.
- d) Béta-blokkolók.

6. Mi *nem* cél a primer aldosteronismus kezelése esetén?

- a) Vérnyomás kontrollálása.
- b) Szérumkáliumszint rendezése.
- c) Reninaktivitás szuppressziójának megszüntetése.
- d) Szérumnátriumszint emelése.

**Farkas Katalin:** Covid-19 és a perifériás verőérbetegség

7. Miért nehezebb a perifériás verőérbetegség felismerése a koronavírus-járvány idején?

- a) Kevesebb az orvos-beteg találkozás.
- b) A betegek kevesebbet mozognak.
- c) A betegek tünetek esetén is később fordulnak orvoshoz.
- d) Mindhárom válasz helyes

8. Milyen kezelés javasolt a perifériás verőérbetegségben szenvedők járóképességének javítására?

- a) Flavonoid.
- b) Cilostazol.
- c) D-vitamin.
- d) Aszpirin.

9. Milyen következményei lehetnek a Covid-19-fertőzés kapcsán kialakuló hiperkoagulabilis állapotnak?

- a) Ischaemiás stroke.
- b) Vénás thromboembolia.
- c) Akut alsó végtagi artériás thrombosis.
- d) Mindhárom válasz helyes.