

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA

A Magyar
Hypertonia
Társaság



és a

Magyar
Nephrologiai
Társaság
lapja



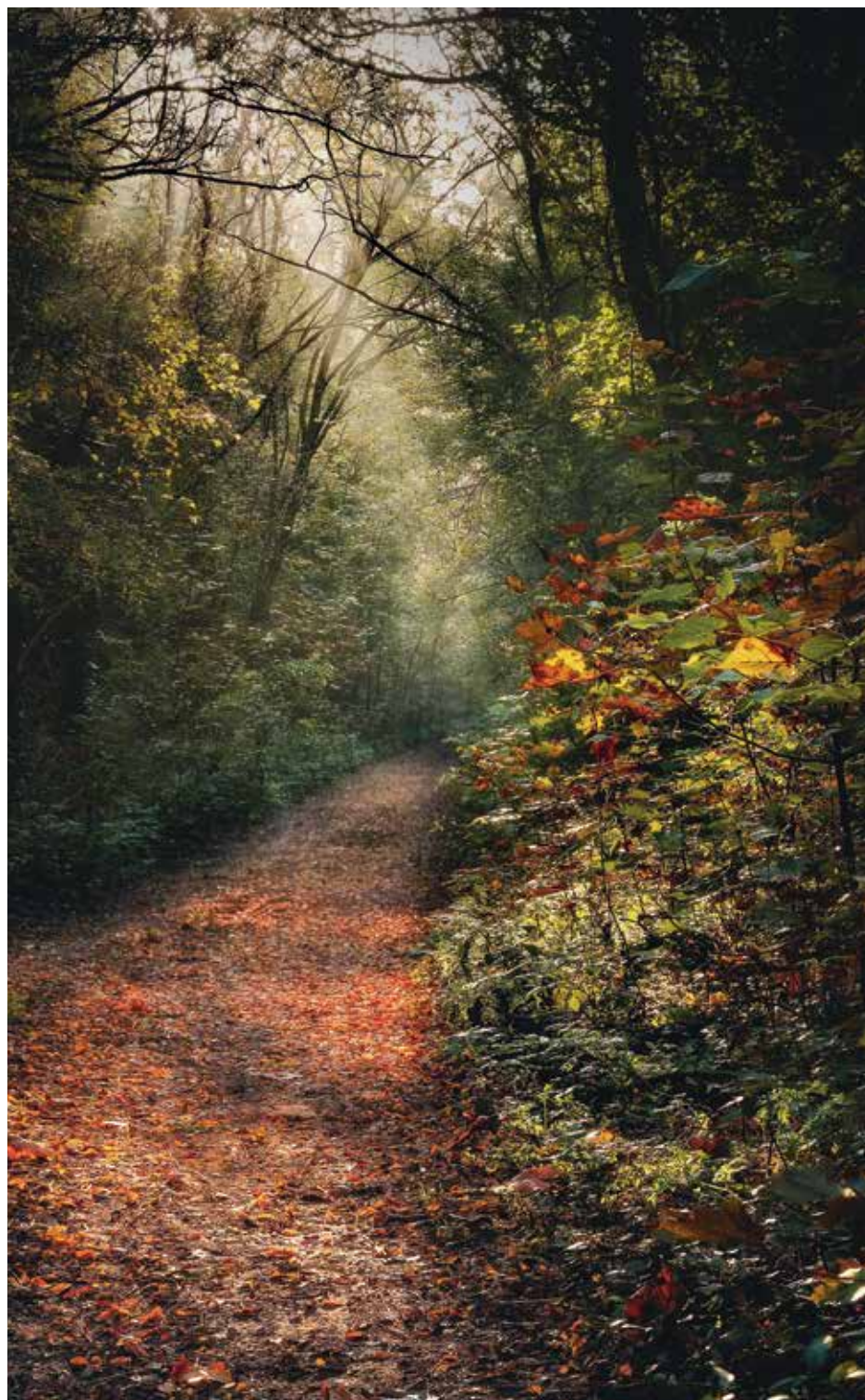
Számunk tartalmából:

Rendelői, felügyelet nélküli
és rendelői, klasszikus
véryomásmérés
összehasonlítása

Magas véryomás,
kognitív funkció
és demencia

Túl a diagnózison
– a vesebiopszia értéke
a klinikai gyakorlatban
két glomerularis betegség
példáján keresztül

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)
REUSZ GYÖRGY (MANET)

A SZERKESZTŐBIZOTTSÁG ELNÖKEI:

JÁRAI ZOLTÁN (MHT)
ROSIVALL LÁSZLÓ (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, Szabó András,
Szegedi János, Székács Béla, Tamás Ferenc,
Tislér András, Tory Kálmán, Tulassay Tivadar,
Várbíró Szabolcs, Wittmann István

A NEMZETKÖZI SZERKESZTŐBIZOTTSÁG TAGJAI:

Bojan Jelakovic, Stevo Julius, Markus Ketteler,
Stephane Laurent, Gerard London, Giuseppe Mancina,
Molnár Miklós Zsolt, Luis Martins, Franz Messerli, Mucsi István,
Krystztof 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: Központi Titkárság
(titkarsag@lam.hu)

A kiadó a folyóiratban megjelent hirdetések
tartalmáért nem vállal felelősséget.

Terjeszti a Magyar Posta Zrt.
Postacím: 1900 Budapest

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



A kiadvány a Magyar
Tudományos Akadémia
támogatásával készült.



Kiadványunk megtalálható
az EBSCO adatbázisában.

Tartalomjegyzék/Contents

EREDETI KÖZLEMÉNY/ORIGINAL ARTICLE

- Rendelői, felügyelet nélküli automata vérnyomásmérés és rendelői, klasszikus automata vérnyomásmérés összehasonlítása hypertonia-szakrendelésen 205
- Unattended automated office blood pressure measurement versus classic office automated blood pressure measurement in a hypertension outpatient clinic
- Légrády Péter, Fejes Imola, Czombos András, Ábrahám György

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK/REVIEW ARTICLES

- Magas vérnyomás, kognitív funkció és demencia. A magas vérnyomást csökkentő kezelés jelentősége 215
- Hypertension, cognitive function and dementia – Significance of antihypertensive therapy
- Gajdán Nikolett, Ábrahám György
- Túl a diagnózison – a vesebiopszia értéke a klinikai gyakorlatban két glomerularis betegség példáján keresztül 221
- Beyond the diagnosis – the value of renal biopsy in clinical practice through the example of two glomerular diseases
- Dobi Deján

A KLINIKAI MUNKA AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

- A vasodilatator sajátosságokkal rendelkező és nem rendelkező béta-blokkolók hatása a centrális vérnyomásra 227
- Effect of beta-blockers with or without vasodilating properties on central blood pressure
- Benczúr Béla

HÁZIORVOSI KÉPZÉS, TOVÁBBKÉPZÉS

- Atorvasztatinkezelés vesebetegségekben 233
- Barna István

ESETBEMUTATÁS

- IgG₄-betegség és AA-amyloidosis 237
- Várady Tímea, Braunitzer Henrik, Arányi József, Dobi Deján, Dolgos Szilveszter

ÚJ IRÁNYELV

- A primer aldosteronismus differenciáldiagnosztikája és kezelése az Európai Hypertonia Társaság Endokrin Hypertonia Munkacsoportjának konszenzusajánlása alapján szemelvények 241
- 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 – excerpts
- Kováts Viktória, Alföldi Sándor

VITAFÓRUM

- Az irányelvekről: szabályok vagy útmutatások? 245
- Kékes Ede, Vályi Péter
- Válasz Kékes Ede és Vályi Péter „Az irányelvekről: szabályok vagy útmutatások?” című cikkünkre való megjegyzéseire, gondolataira 245
- Koller Ákos, Takács Johanna

- Akkreditált továbbképzés 248

Kedves Olvasó!

Ez évi ötödik számunkban *Légrády Péter és munkatársai* eredeti közleményükben az amerikai hipertonia-irányelv által ajánlott felügyelet nélküli automata rendelői vérnyomásméréssel nyert eredményeket vetik össze a hagyományos rendelői és az otthoni övnyomásméréssel. Eredményeik alapján a szerzők támogatják a felügyelet nélküli automata rendelői vérnyomásmérés alkalmazását a mindennapi gyakorlatban.

Gajdán Nikolett és Ábrahám György összefoglaló közleményükben a hipertonia és a kognitív funkciók romlásának összefüggéseit elemzik. Munkájuk aktualitását jelzi, hogy a WHO adatai alapján a demencia prevalenciája megháromszorozódott az utóbbi években. Ismert, hogy a hipertonia a tenzió mértékével arányosan növeli a mentális hanyatlás kockázatát, gyakoriságát és súlyosságát. Bemutatják, hogy az időskori demencia megelőzésében kulcsfontosságú, hogy már fiatalabb korban is hatékonyan kezeljék a vérnyomást, továbbá, hogy az időskori intenzívebb vérnyomáscsökkentés lassítja a demenciáért felelős fehérállományi laesiók kialakulását. Elemzik az egyes antihipertenzív gyógyszercsoportok eltérő hatékonyságát is a demencia megelőzésében.

Dobi Deján a vesebiopszia prognosztikai és terápiát meghatározó jelentőségét mutatja be két glomerularis vesebetegség, a lupus nephritis és az IgA-nephropathia legújabb patológiai osztályozásának bemutatásával.

A Klinikai munka aktuális kérdései rovatunkban *Benczúr Béla* a vasodilatator hatású béta-blokkolók centrális vérnyomásra gyakorolt kedvező hatásainak bemutatásával támasztja alá azt a nézetet, hogy nem minden béta-blokkoló antihipertenzív hatása egyforma, továbbá elemzi azokat az adatokat is, amelyek szerint a centrális vérnyomásmérés jobb előrejelzője a cardiovascularis eseményeknek, mint a perifériás.

Vitafórum rovatunkban *Kékes Ede és Vályi Péter* Az irányelvekről: szabályok vagy útmutatások címmel kommentálják Koller Ákos és munkatársainak lapunk előző számában megjelent A tudományos bizonyítékok hipertonia-irányelvbe történő translációját tanulmányozó dolgozatát, amelyben a szerzők matematikai elemzéssel vizsgálták meg, hogy az ESH/ESC irányelv egyes tézisei milyen bizonyossággal, azaz hatékonysággal támogatják a hipertonia ellátásával kapcsolatos döntések meghozatalát. A kommentár szerzői egyebek mellett helytelenítik, hogy az irányelvek alacsony bizonyossági szintre helyezik és ezáltal lebecsülik a szakértői véleményeket. Hangsúlyozzák, hogy az irányelveket csak a klinikai döntéshozatalt megalapozó, segítő dokumentumoknak kell tekinteni, de semmiképpen nem kritika nélkül elfogadandó, a klinikusi bölcsességet, tapasztalatot felülíró szabályok gyűjteményének, amivel a cikk szerzői is teljesen egyetértettek válaszukban.

Új irányelvek rovatunkban *Kováts Viktória és Alföldi Sándor* az ESH Endokrin Hypertonia munkacsoportjának a primer aldosteronismus ellátásának differenciáldiagnosztikai és terápiás konszenzusedokumentumát mutatják be.

Háziorvos továbbképző rovatunkban Barna István az atorvasztatin jelentőségét elemzi a vesebetegségekhez társuló dyslipidaemiák kezelésében.

Végül Esetismertetés rovatunkban *Várady Tímea és Dolgos Szilveszter* egy ritka, de komoly klinikai jelentőségű kórkép, az IgG₄-betegséghez társuló AA-amyloidosis rejtjelmeibe engednek bepillantást.

Alföldi Sándor
főszerkesztő

EREDETI KÖZLEMÉNY

Rendelői, felügyelet nélküli automata vérnyomásmérés és rendelői, klasszikus automata vérnyomásmérés összehasonlítása hypertonia-szakrendelésen

LÉGRÁDY Péter, FEJES Imola, CZOMBOS András, ÁBRAHÁM György

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Klinika, Nephrologia-Hypertonia Centrum

ÖSSZEFOGLALÁS – A precíz vérnyomásmérés kulcsfontosságú előfeltétele a hatékony vérnyomáskezelésnek magasvérnyomás-betegségben. A klasszikus rendelői vérnyomásmérések jól ismert korlátainak a kiküszöbölésére jelenthet egy megoldást az úgynevezett felügyelet nélküli automata rendelői vérnyomásmérés módszere. A Szegedi Tudományegyetem Nephrologia-Hypertonia Centrum egyik hypertonia-szakrendelésén 52, soron következő reguláris kontrollra érkező betegnél orvos által egy MIT5 automata készülékkel, majd pedig egy külön szobában felügyelet nélkül, a beteg által önállóan indítva egy Hem-907 készülékkel három-három vérnyomásmérés történt egy-egy perc időközzel. Az összehasonlításba bevontuk a betegek otthoni vérnyomásait is, amit az általuk vezetett otthoni naplók alapján rögzítettünk. Eredményeink alapján a MIT5 készülékkel mért vérnyomásértékek voltak a legmagasabbak a három modalitás közül, mind a szisztolés, mind a diasztolés értékek tekintetében. Az otthoni átlag szisztolés vérnyomáshoz képest a Hem-907 készülékkel nem, de a MIT5 készülékkel szignifikánsan magasabbak a rendelői értékek ($p=0,004$). A MIT5 készülékkel mért diasztolés értékek a Hem-907-hez képest is ($p<0,001$) és az otthoni mérésekhez képest is ($p=0,001$) szignifikánsan magasabbak voltak. A betegek 49%-ának a MIT5 és a Hem-907 készülékkel is céltartományban volt a vérnyomása, 29%-nak pedig mindkét módszerrel céltartomány felett. Ha a vizsgálat során minden betegnél csak egy mérés történt volna, sokkal nagyobb arányban lennének hypertoniatartományú értékek az adatok között. Eredményeink támogatják a felügyelet nélküli automata rendelői vérnyomásmérés alkalmazását a mindennapi gyakorlatban. Az, hogy ehhez a Hem-907 vagy más készüléket kell-e használni, az más kérdés.

Kulcsszavak: vérnyomásmérés, rendelői, felügyelet nélkül, hypertonia

Unattended automated office blood pressure measurement versus classic office automated blood pressure measurement in a hypertension outpatient clinic

Légrády P, Fejes I, Czombos A, Ábrahám Gy

Summary – Accurate measurement of blood pressure is a fundamental prerequisite requirement for an appropriate management of arterial hypertension. In order to eliminate the well-known limitations of classic office blood pressure measurements, the so-called unattended automatic office blood pressure measurement method can be a solution. In 52 patients arriving for regular follow-up into one of the Hypertension Outpatient Clinic of the Nephrology-Hypertension Center of the University of Szeged 3-3 blood pressure measurements were made at 1-1 minute intervals first by a doctor with an MIT5 automatic device and then in a separate room unattended, starting alone by the patient with a Hem-907 device. We also included the patients' home blood pressure in the comparison, which was recorded on the basis of the home diaries they kept. Based on our results, the MIT5 device had the highest blood pressure values of the three modalities, both in terms of systolic and diastolic values. The mean systolic blood pressure values measured with MIT5 device were significantly higher but not with Hem-907 device compared to home blood pressure values ($p=0.004$). Diastolic values measured with MIT5 were significantly higher compared to Hem-907 ($p<0.001$) and compared to home measurements ($p=0.001$). Forty-nine percent of the patients had blood pressure in the goal range both with MIT5 and Hem-907 device, and 29% with both methods above the goal range. If only one measurement had been taken in each patient during the study, a much higher rate of hypertension would

Levelező szerző:

Dr. habil Légrády Péter PhD,
Szegedi Tudományegyetem,
Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ,
Általános Orvostudományi Kar,
Belgyógyászati Klinika,
Nephrologia-Hypertonia Centrum
6725 Szeged, Kálvária sgt. 57.
E-mail: legpet@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.25.022>

Hypertonia és Nephrologia
2021;25(5):205-13.

be included in the data. Our results support the use of unattended automated office blood pressure measurements in the everyday practice. Whether Hem-907 or other devices should be used is another matter.

Keywords: blood pressure measurement, office, unattended, hypertension

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

24ó-ABPM = 24 órás ambuláns vérnyomás-monitorozás

AHA = Amerikai Szív Társaság

BMI = testtömegindex

DM = diabetes mellitus

HT = hypertonia

HR = szívfrekvencia

KVE = krónikus veseelégtelenség

RR_D = diasztolés vérnyomás

RR_S = szisztolés vérnyomás

SD = standard deviáció

SPRINT = Systolic Blood Pressure Intervention Trial

(Szisztolés Vérnyomás Beavatkozási Vizsgálat)

uAOBPM = felügyelet nélküli automata rendelői vérnyommérés

RR = vérnyomás

WHR = derék-csípő hányados

Bevezetés

A precíz vérnyommérés kulcsfontosságú előfeltétele a hatékony és kockázatsökkentő vérnyomáskezelésnek magasvérnyomás-betegségben. A klasszikus rendelői vérnyommérések jól ismert korlátainak a kiküszöbölésére jelenthet egy megoldást az úgynevezett uAOBPM-módszer. Ez egy olyan technika, amelynek során egymás után több vérnyommérés történik egy előre programozott vérnyommérő készülékkel úgy, hogy a mérés során nincs jelen egészségügyi személyzet. Ez a technika kifejezetten az ilyen célra tervezett automata vérnyommérők megjelenésével kezdett a gyakorlat részévé válni. Olyannyira, hogy a sokat hivatkozott és az aktuálisan is érvényes AHA-ajánlás szakmai háttérét adó SPRINT vizsgálatban már kifejezetten így mérték a vérnyomást (1). Ugyanakkor a legtöbb nagy klinikai vizsgálatban – amelyek szintén számos érvényes szakmai ajánlás háttérét képezik – még a konvencionális rendelői automata vérnyommérést alkalmazták (2). Az is széles körben elfogadott, hogy a klasszikus rendelői vérnyomméréssel sokszor magasabb vérnyomást mérnek, mint amilyen a beteg vérnyomása az otthoni körülmények között, ami maga a fehérköpeny-jelenség HT-vel vagy a nélkül. Ha ilyen betegek egy csendes rendelőben egyedül mérik meg a vérnyomásukat a rendelőben használt automata készülékkel, akkor máris alacsonyabb a vérnyomásuk (3). Ezért sincs egyelőre egységes állásfoglalás arról, hogy szükséges-e minden rendelőben olyan automata előre programozott, egymás után többször mérő vérnyommérő készüléket használni, amit a beteg önállóan és egyszerűen el tud indítani. Alternatívát jelenthet a szakmai ajánlásokat követni és a már széles körben elterjedt készülékekkel egymás után többször megmérni a beteg vérnyomását, nem pedig csak egyszer.

Célkitűzés

Arra kerestünk választ, hogy egy HT-szakrendelésen az orvos által automata vérnyommérővel egymás után többször mért vérnyomásértékek és azok átlagai különböznek-e a beteg által, külön helyiségben, egészségügyi személyzet jelenléte nélkül önállóan indított, szintén automata készülékkel többször egymás után mért vérnyomásértékektől és azok átlagaitól? Mennyiben különböznek a rendelői és az otthoni vérnyomásértékek? Van-e további előnye az uAOBPM-technikának a mindennapi gyakorlatban?

Betegek és módszerek

A vizsgálatban részt vevő betegek a soron következő reguláris kontrollvizsgálatukra érkeztek véletlenszerű sorrendben a Szegedi Tudományegyetem Nephrologia-Hypertonia Centrum egyik szakrendelésére, délelőtt 9–12 óra között. Nem történt külön betegbehívás postai vagy telefonos úton. A betegek kezelőlapján szerepeltek a diagnózisok, a testsúly- és a testmaggasságadatok, az otthoni vérnyomásértékek, a szedett vérnyomáscsökkentők listázva és az is, hogy korábban dokumentált volt-e fehérköpeny-jelenség náluk.

A vizsgálat során két automata vérnyommérő készüléket alkalmaztunk. Az egyik egy Omron MIT 5 Connect (a továbbiakban MIT5), a másik pedig egy Omron Hem-907 (a továbbiakban Hem-907) automata vérnyommérő készülék volt. A Hem-907 esetén lényeges volt, hogy a betegek egyedül is könnyen tudják használni, ha valamilyen oknál fogva egy adott mérés nem sikerül, akkor a gép automatikusan újra mérjen (így nem kell megszakítani a „felügyeletnélkülséget”). Az adatgyűjtést csípő- és derékkörfogat-méréssel egészítettük ki.

A mérés előtt a betegek elolvasták és aláírták a betegtájékoztatót és beleegyező nyilatkozatot.

A mérések menete

Minden betegnél az első mérési sorozat a MIT5 készülékkel a rendelőben, a konzultáció részeként, orvos jelenlétében, orvos által indítva történt, egy-egy perces időközökkel háromszor egymás után. A második mérés a Hem-907 készülékkel egy, a rendelőtől független szobában történt, a beteg által végrehajtva, egészségügyi személyzet nélkül. A második mérés előtt a betegnek az orvostanhallgató vagy az orvos – aki éppen jelen volt – elmagyarázta és megmutatta a Hem-907 készülék működését, majd a beteget magára hagyta a szobában a csukott ajtó mögött.

A beteg azután indította a mérést, miután az orvos vagy orvostanhallgató mögött becsukódott az ajtó. Az eszköz az indítógomb megnyomása után azonnal mért, majd egy-egy perc különbséggel még kétszer (összesen háromszor). Öt perc elteltével az orvos vagy orvostanhallgató bement, levette a mandzsettát és a pácienssel közösen megnézték a kapott értékeket. Miután a beteg kiment a szobából, a következő beteg előtt a készülék memóriájából papíron rögzítették a három mérés és a gép által automatikusan megadott átlagvérnyomás- és pulzuseredményeket.

Mindkét eszközzel ugyanazon beteg esetében a mérések ugyanazon a karon történtek. Legtöbbször a páciens bal karjára tettük fel a mandzsettát, aki a karját az asztalon, a szív magasságában kényelmesen megtámasztotta (4, 5).

Az otthoni vérnyomásokat a beteg által bemutatott „vérnyomásnaplók” alapján rögzítettük, a rutinellátás részeként. Sok vérnyomásadat esetén tartományonként történt a rögzítés, például „120-130 Hgmm RR_s és 70-80 Hgmm RR_D tartományban”, ilyenkor a magasabb tartományi értéket vettük alapul. Ha pontos értékek szerepeltek a kezelői lapon tól-ig megadva, akkor is a magasabb értékkel számoltunk.

Statisztikai analízis

Az adatok statisztikai analízise SigmaStat (Win 10, Jandel Scientific, Németország) szoftver segítségével történt. A p-értéket akkor tekintettük szignifikánsnak, ha értéke kisebb volt, mint 0,05. Az adatokat átlag±SD feltüntetésével adtuk meg. A csoportok közötti eltérések megállapításához Kruskal-Wallis-tesztet és Dunn-féle post hoc tesztet használtunk.

Eredmények

Összesen 52 páciens adatait vettük fel a vizsgálat során, ezek közül 20 férfi (38%) és 32 nő (62%). A résztvevők adatai az 1. táblázatban láthatók.

1. táblázat. A vizsgálatban részt vevők adatai

Változók	n=52
Férfi/nő	20/32 (38%/62%)
Életkor (év)	65±12
BMI (kg/m ²)	31±5
WHR	0,99±0,11
Vérnyomáscsökkentők száma (darab)	4±2
Ismert fehérköpeny-effektus	9 (17%)
DM	21 (40%)
KVE	26 (50%)
DM+KVE	12 (23%)
Hem-907 RR _s (Hgmm)	133,5±17,7
MIT5 RR _s (Hgmm)	137,0±17,7
Otthoni RR _s (Hgmm)	128,7±9,1
Hem-907 RR _D (Hgmm)	72,5±12,1
MIT5 RR _D (Hgmm)	82,2±11,6
Otthoni RR _D (Hgmm)	73,8±8,9
Hem-907 HR (ütés/perc)	69,6±13,0
MIT5 HR (ütés/perc)	72,2±14,4

A vizsgált populáció átlagéletkora 65±12 év volt. A résztvevők közül 50 páciens szedett valamilyen vérnyomáscsökkentőt. A munkának nem volt része, hogy hatóanyagcsoportok szerint elemezzük a vérnyomáscsökkentőket, csak a kombinációk számát adtuk meg. Az átlagos WHR 0,99±0,11 volt, az átlagos BMI pedig 31±5 kg/m². Az 52 páciensből 45 volt túlsúlyos vagy elhízott (87%). A résztvevők 17%-ánál volt dokumentált eredendően a fehérköpeny-jelenség.

Megnéztük mindkét rendelői mérési módszernél, mind az RR_s, mind az RR_D-értékek tekintetében, hogy melyik milyen arányban volt a legmagasabb, ezeket a 2., 3., 4. és 5. táblázatok tartalmazzák. A Hem-907 készülékkel egy férfi esetében nem sikerültek a mérések, ezért szerepel n=19 az n=20 helyett.

2. táblázat. A Hem-907 készülékkel mért szisztolés vérnyomások megoszlása

Hem-907 RR _s	Férfi (n=19*)	Nő (n=32)	Összes (n=52)
Első mérés legnagyobb	15	24	39
Második mérés legnagyobb	1	7	8
Harmadik mérés legnagyobb	3	1	4
Első mérés = második mérés	1	2	3
Második mérés = harmadik mérés	0	1	1
Első mérés = harmadik mérés	0	0	0
Első mérés = második mérés = harmadik mérés	0	0	0
Első mérés >140 Hgmm	7	17	24
Átlag ≥140 Hgmm	4	13	17

*Egy betegnek nem sikerült megmérni a Hem-907-tel a vérnyomását, ezért 20 helyett 19 fő.

A Hem-907 készülékkel az RR_s esetében az esetek 76%-ában ($n=39$) volt az első mérés a legnagyobb. Az esetek 47%-ában ($n=24$) volt az első mérés >140 / Hgmm, illetve az esetek 33%-ában ($n=17$) volt az átlag $RR_s \geq 140$ / Hgmm (2. táblázat). Akiknek a Hem-907 készülékkel az RR_s -átlag ≥ 140 / Hgmm volt, azok közül négy betegnek otthon is ≥ 140 / Hgmm volt az átlagos szisztolés értéke. Egy olyan beteg volt, akinél a Hem-907 készülékkel az átlag- RR_s 139 Hgmm volt, de az otthoni átlagos szisztolés értéke viszont 150 Hgmm tartományban mozgott.

A Hem-907 készülékkel az RR_D az esetek 69%-ában ($n=35$) volt az első mérés a legmagasabb. Az első mérés csak az esetek 18%-ában ($n=9$) haladta meg a 90 Hgmm-t, az átlag pedig csak két esetben volt ≥ 90 Hgmm (3. táblázat).

A MIT5 készülékkel az RR_s tekintetében az első mérés az esetek 62%-ában ($n=32$) volt a legnagyobb. Az első mérés 25 betegnél (48%) volt >140 Hgmm, és az átlagos RR_s is 25 beteg esetében (48%) volt ≥ 140 Hgmm. Az adatok alapján ugyanannak a 25 embernek lett magasabb az első mérése és magasabb az átlagos RR_s -értéke is (nyolc férfi és 17 nő) (4. táblázat).

A MIT5 készülékkel az RR_D -értékek közül az esetek 58%-ában ($n=30$) lett magasabb az első mérés. Az első mérés 16 esetben (30%) volt >90 Hgmm, és 16 betegnek (30%) volt ≥ 90 Hgmm az átlagos RR_D . De ebben az esetben nem ugyanarról a 16 betegről van szó, ugyanis van, akinek az első mérés volt ≥ 90 Hgmm és az átlag <90 Hgmm, illetve az első mérés volt <90 Hgmm és átlag ≥ 90 Hgmm (5. táblázat).

3. táblázat. A Hem-907 készülékkel mért diasztolés vérnyomások megoszlása

Hem-907 RR_D	Férfi ($n=19^*$)	Nő ($n=32$)	Összes ($n=52$)
Első mérés legnagyobb	10	25	35
Második mérés legnagyobb	5	6	11
Harmadik mérés legnagyobb	4	1	5
Első mérés = második mérés	1	1	2
Második mérés = harmadik mérés	3	2	5
Első mérés = harmadik mérés	0	4	4
Első mérés = második mérés = harmadik mérés	1	0	1
Első mérés >90 Hgmm	2	7	9
Átlag ≥ 90 Hgmm	0	2	2

*Egy betegnek nem sikerült megmérni a Hem-907-tel a vérnyomását, ezért 20 helyett 19 fő.

4. táblázat. A MIT5 készülékkel mért szisztolés vérnyomások megoszlása

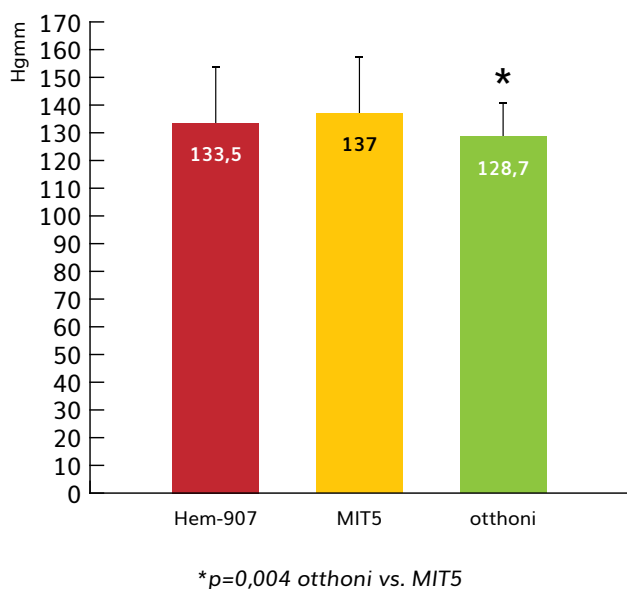
MIT5 RR_s	Férfi ($n=20$)	Nő ($n=32$)	Összes ($n=52$)
Első mérés legnagyobb	11	21	32
Második mérés legnagyobb	5	6	11
Harmadik mérés legnagyobb	4	5	9
Első mérés = második mérés	1	1	2
Második mérés = harmadik mérés	1	1	2
Első mérés = harmadik mérés	1	1	2
Első mérés = második mérés = harmadik mérés	1	0	1
Első mérés >140 Hgmm	8	17	25
Átlag ≥ 140 Hgmm	8	17	25

5. táblázat. A MIT5 készülékkel mért diasztolés vérnyomások megoszlása

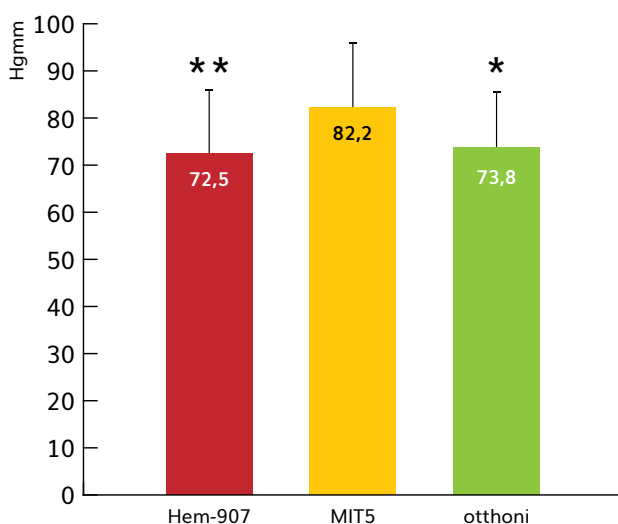
MIT5 RR_D	Férfi ($n=20$)	Nő ($n=32$)	Összes ($n=52$)
Első mérés legnagyobb	13	17	30
Második mérés legnagyobb	3	10	13
Harmadik mérés legnagyobb	4	5	9
Első mérés = második mérés	1	4	4
Második mérés = harmadik mérés	0	1	2
Első mérés = harmadik mérés	1	0	1
Első mérés = második mérés = harmadik mérés	0	0	0
Első mérés >90 Hgmm	5	11	16
Átlag ≥ 90 Hgmm	5	11	16

Az egyes mérési módszereket egymással összehasonlítva az átlag-RR-értékeket tekintve az otthoni RR_s-értékek (1. ábra) voltak a legalacsonyabbak és a MIT5 készülékkel mérték a legmagasabbak. Az otthoni átlag-RR_s vérnyomáshoz képest a Hem-907 készülékkel nem, de a MIT5 készülékkel szignifikánsan magasabbak a rendelői értékek ($p=0,004$). Az átlag-RR_s-értékek tekintetében a Hem-907 és az otthoni mérések között pozitív korreláció mutatkozott ($r=0,38$, $p=0,009$), valamint a Hem-907 és a MIT5 készülékekkel mért RR_s-értékek között is pozitív korreláció látszott ($r=0,79$, $p<0,001$). A MIT5 és az otthoni RR_s-értékek között nem találtunk összefüggést. Az életkorral nem korreláltak az RR_s-értékek egyik esetben sem.

1. ábra. Az átlag szisztolés vérnyomás a különböző mérési módszerekkel



2. ábra. Az átlag diasztolés vérnyomás a különböző mérési módszerekkel



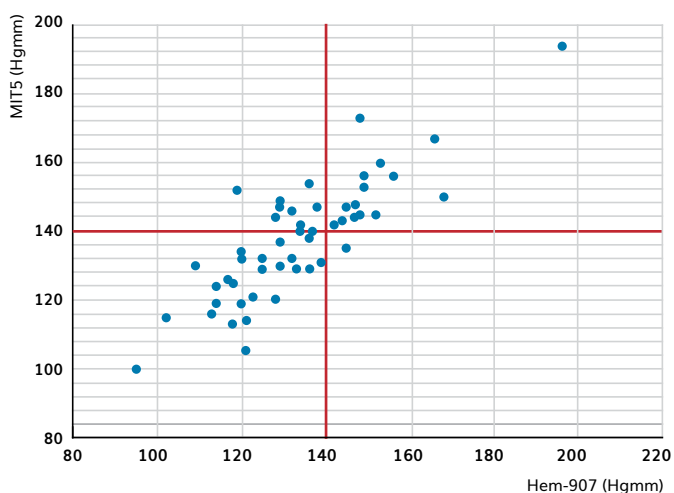
* $p=0,001$ otthoni vs. MIT5; ** $p<0,001$ Hem-907 vs. MIT5

Az átlag-RR_d-értékek tekintetében (2. ábra) a Hem-907 készülékkel mért értékek a legalacsonyabbak és a MIT5 készülékkel mért értékek itt is a legmagasabbak, közöttük szignifikáns a különbség ($p<0,001$), de a MIT5 és az otthoni RR_d-értékek között is szignifikáns volt a különbség ($p=0,001$). Az otthoni és a Hem-907 készülékkel mért RR_d között nem találtunk szignifikáns különbséget.

Minden készülékkel mérve az átlag-RR_d negatívan korrelált az életkorral (Hem-907 vs. életkor, $r=-0,42$, $p=0,002$; MIT5 vs. életkor, $r=-0,47$, $p<0,001$, otthoni vs. életkor, $r=-0,43$, $p=0,002$). A magasabb otthoni RR_d-érték esetén a rendelői RR_d is magasabb volt (Hem-907 vs. otthoni $r=0,59$, $p<0,001$; MIT5 vs. otthoni $r=0,49$, $p<0,001$).

A Hem-907 és a MIT5 készülékkel mért szisztolés vérnyomásokat közös diagramon is elemeztük (3. ábra). Az ábrán piros vonal jelzi a 140 Hgmm-es értéket. Ez segítséget jelenthet annak az elkülönítésére, hogy vajon fehéreköpeny-jelenségről, esetleg maszkolt HT-ről van-e szó, illetve valóban céltartományban vagy e felett levő vérnyomásokról. Ha a vízszintes és a függőleges tengelyen a 140 Hgmm alatt van az érték, akkor a beteg vérnyomása valóban céltartományban levőnek tartható. Amennyiben

3. ábra. A Hem-907 és a MIT5 készülékkel mért átlag-RR_s-értékek



a beteg az ábra bal felső részébe került, akkor fehéreköpeny-jelenségről lehet szó, azaz a klasszikus rendelői vérnyomásmérés során a HT-tartományban van a vérnyomása, az uAOBPM során azonban nem. Ez a jelenlegi mérések alapján 10 főt jelent (az eredendően ismert kilenccel szemben). A jobb alsó sarokban lévő adatok alapján az illetőről elmondható, hogy a klasszikus vérnyomásmérés szerint a vérnyomása a céltartományban van, az uAOBPM során viszont magasabb, ami maszkolt HT lehetőségét veheti fel. A jobb felső kvadránsba került betegek vérnyomása a MIT5 és a Hem-907 készülékkel is magasabb, azaz valószínűleg a céltartomány feletti a vérnyomása.

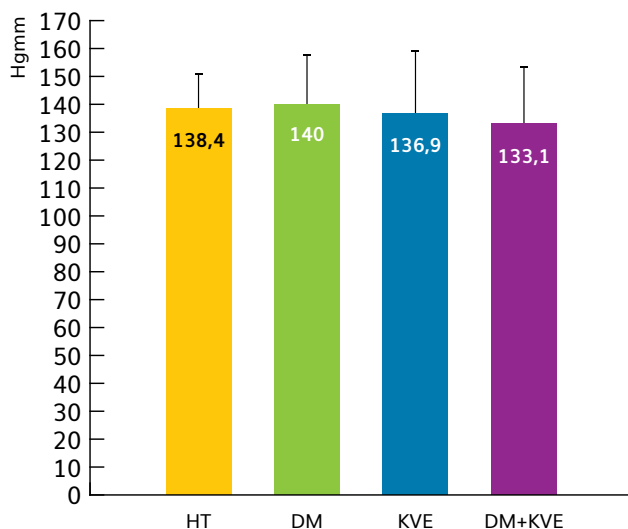
Vérnyomásértékek az egyes betegcsoportokban

Összehasonlítottuk az egyes betegcsoportokban a különböző módszerekkel mért vérnyomásértékeket. Az 52 páciensből 17 (33%) csak HT-beteg volt, a HT mellett 21 betegnek (40%) DM, 26-nak (50%) KVE és 12-nek (23%) DM+KVE betegsége is volt.

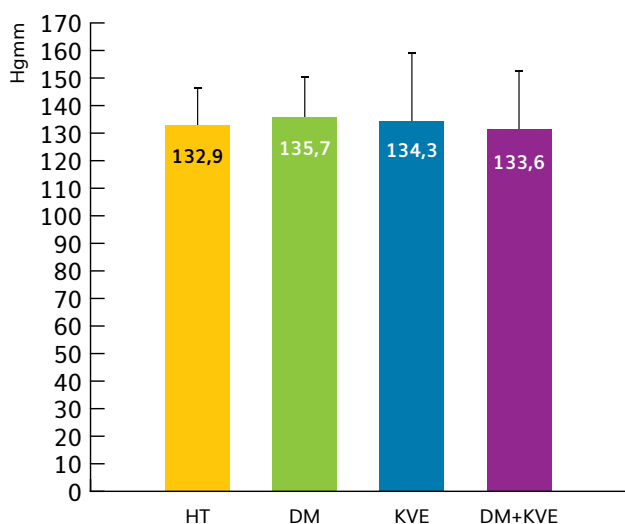
Szisztolés vérnyomás az egyes betegcsoportokban

A MIT5 készülékkel mért (4. ábra) RR_S -átlagértékek alapján a különböző betegcsoportok között nem volt szignifikáns különbség. A legmagasabb érték a DM-csoportban, a legalacsonyabb pedig a DM+KVE csoportban volt (HT $138,4 \pm 10,6$; KVE $136,9 \pm 23,9$; DM $140,0 \pm 18,0$; DM+KVE $133,1 \pm 18,6$ [Hgmm]).

4. ábra. A MIT5 készülékkel mért szisztolés vérnyomások betegcsoportonként



5. ábra. A Hem-907 készülékkel mért szisztolés vérnyomások betegcsoportonként



A Hem-907 készülékkel (5. ábra) mért RR_S -átlagértékek tekintetében az egyes betegcsoportok között szintén nem volt szignifikáns különbség. Itt is a DM-betegek átlaga volt a legmagasabb és a DM+KVE betegeké pedig a legalacsonyabb (HT $132,9 \pm 11,3$; KVE $134,3 \pm 26,8$; DM $135,7 \pm 11,3$; DM+KVE $131,6 \pm 17,7$ [Hgmm]).

Az otthoni mérések (6. ábra) alapján az egyes betegcsoportok átlag- RR_S -értékei között szintén nem volt szignifikáns különbség (HT $128,9 \pm 6,4$; KVE $126,2 \pm 10,7$; DM $131,2 \pm 9,4$; DM+KVE

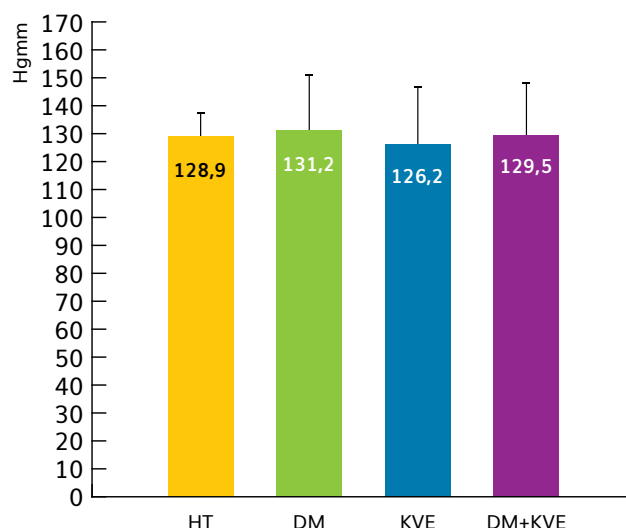
$129,5 \pm 11,2$ [Hgmm]). Itt is a legmagasabb érték a DM-csoportban volt, viszont a legalacsonyabb a „sima” KVE-csoportban.

A 6. táblázatban azt foglaltuk össze, hogy a különféle módszerekkel mérve melyik csoportban a legmagasabb és legalacsonyabb az RR_S -átlag (sorrendben az 1 a legmagasabbat jelzi, a 4 a legalacsonyabbat). Minden mérési technikával a DM-csoportban a legmagasabb az átlag- RR_S .

Diasztolés vérnyomás az egyes betegcsoportokban

A MIT5 készülékkel (7. ábra) mért RR_D -átlagérték a HT-csoportban a legmagasabb és a KVE-csoportban a legalacsonyabb. Ez a különbség statisztikailag szignifikánsnak bizonyult (HT $88,7 \pm 9,2$ vs. KVE $76,6 \pm 10,9$, $p=0,02$; DM $83,2 \pm 10,8$; DM+KVE $78,8 \pm 12,3$ [Hgmm]).

6. ábra. Az otthoni szisztolés vérnyomások betegcsoportonként



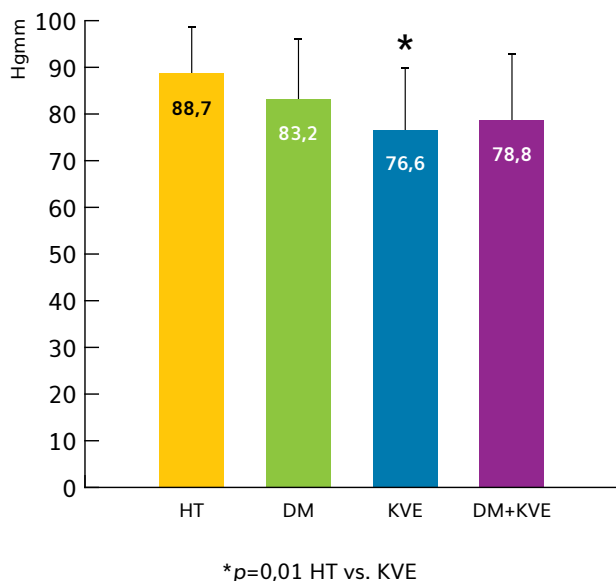
6. táblázat. A különböző módszerekkel az egyes betegcsoportokban mért RR_S -értékek nagyságbeli sorrendje. Az 1 a legnagyobb, a 4 a legkisebb

RR_S	HT	KVE	DM	DM+KVE
MIT5	2	3	1	4
Hem-907	3	2	1	4
Otthoni	2	4	1	3

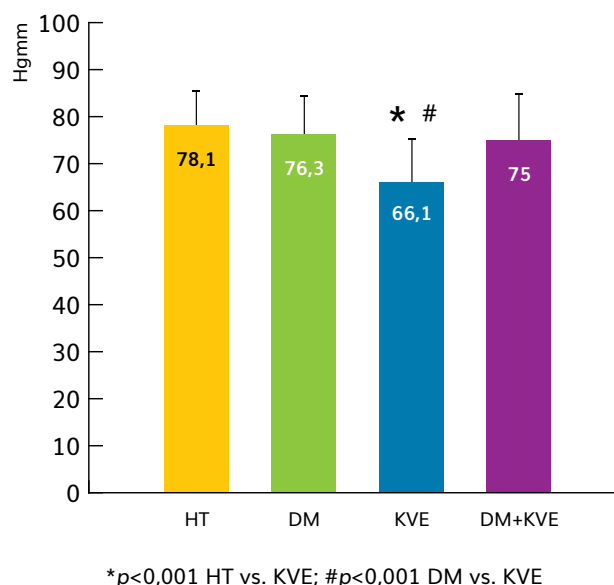
A Hem-907 készülékkel (8. ábra) mért RR_D -átlag a HT-csoportban a legmagasabb és a KVE-csoportban a legalacsonyabb. Közöttük szintén statisztikailag szignifikáns a különbség (HT $79,4 \pm 10,4$ vs. KVE $65,6 \pm 12,2$, $p=0,01$; DM $72,6 \pm 9,7$; DM+KVE $70,4 \pm 11,9$ [Hgmm]).

Az otthoni RR_D -átlagérték (9. ábra) a HT-csoportban a legmagasabb és a KVE-csoportban a legalacsonyabb, a különbség itt is szignifikáns ($78,1 \pm 7,2$ vs. $66,1 \pm 8,1$ [Hgmm], $p<0,001$). A KVE-csoportban a DM-csoportéhoz képest is szignifikánsan alacsonyabb az átlag- RR_D ($76,3 \pm 6,6$ vs. $66,1 \pm 8,1$ [Hgmm], $p<0,001$).

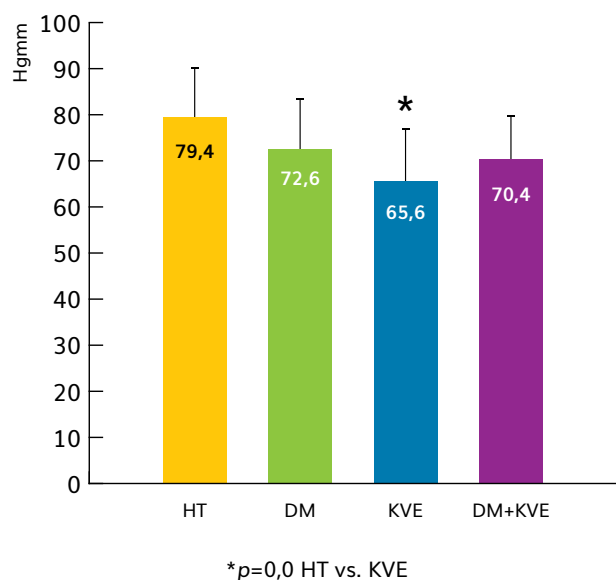
7. ábra. A MIT5 készülékkel mért diasztolés vérnyomások betegcsoportonként



9. ábra. Az otthoni diasztolés vérnyomások betegcsoportonként



8. ábra. A Hem-907 készülékkel mért szisztolés vérnyomások betegcsoportonként



A 7. táblázatban azt foglaltuk össze, hogy a különféle módszerekkel mérve melyik csoportban a legmagasabb és legalacsonyabb az RR_D -átlag (sorrendben az 1 a legmagasabbat jelzi, a 4 a legalacsonyabbat). Minden mérési technikával a HT-csoportban volt a legmagasabb és a KVE-csoportban a legalacsonyabb az RR_D .

Szívfrekvencia a különböző módszerekkel az egyes betegcsoportokban

A HR esetében csak a rendelőben felvett adatokat tudtuk elemezni, az otthoni HR-értékekről nem minden esetben állt rendelkezésre információ.

Az átlagos szívfrekvenciák között nem volt szignifikáns különbség a két mérési módszer alapján (Hem-907 $69,6 \pm 13,0$ ütés/perc; MIT5 $72,2 \pm 14,2$ ütés/perc).

7. táblázat. A különböző módszerekkel az egyes betegcsoportokban mért RR_D -értékek nagyságbeli sorrendje. Az 1 a legnagyobb, a 4 a legkisebb

RR_D	HT	KVE	DM	DM+KVE
MIT5	1	4	2	3
Hem-907	1	4	2	3
Otthoni	1	4	2	3

Az MIT5 és a Hem-907 készülékkel mért átlag-HR egyformán a KVE-csoportban volt a legalacsonyabb és a DM+KVE csoportban a legmagasabb (10. és 11. ábra).

A vérnyomáscsökkentők száma

A dokumentált vérnyomáscsökkentők tekintetében nem volt összefüggés sem az RR_S , sem az RR_D és a gyógyszerek száma között, de az életkor és a gyógyszerek száma között sem. Hasonlóan nem találtunk összefüggést a BMI, a WHR és a gyógyszerek száma között sem. A DM-HT betegek szedték a legtöbb vérnyomáscsökkentőt, szignifikánsan többet, mint a csak HT-s betegek ($4,7 \pm 1,2$ vs. $2,9 \pm 1,8$, $p=0,044$; [db]). A KVE és DM+KVE HT-s betegek gyakorlatilag ugyanannyi vérnyomáscsökkentőt szedtek ($3,86 \pm 1,2$ vs. $3,92 \pm 1,5$ [db]).

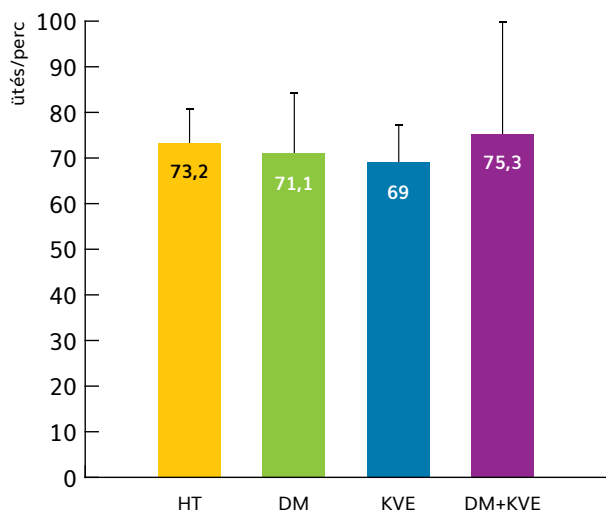
Megbeszélés

Az aktuális hazai és nemzetközi HT- ajánlások (4, 5) már egyenesen elfogadják a HT diagnózisához a 24ó-ABPM és/vagy az otthoni vérnyomásmérést. Ez elsősorban azon alapul, hogy a klasszikus rendelői automata vérnyomásmérés az újabb lehetőségekkel összevetve sokkal kevesebb információt nyújt például a KV-rizikóról (6). A SPRINT vizsgálat közzéje óta (7) az uAOBPM-technika egyre elterjedtebbé vált, és egyre több ösz-

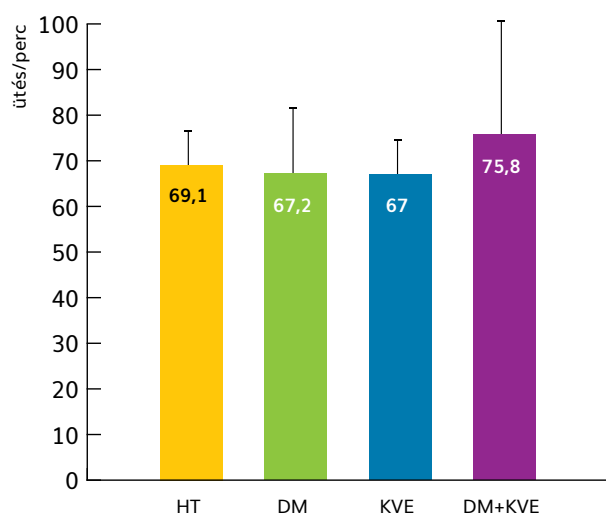
szehasonlító vizsgálat erősítette meg, hogy a 24ó-ABPM módszerrel kapott napközbeni átlagvérnyomások szignifikánsan nem tértek el a különböző klinikai körülmények között kapott átlagos uAOBPM-értékektől, és csak kismértékű vizitről vizitre ingadozásokat mutattak (8, 9).

A napközbeni átlagvérnyomások és az átlag-uAOBPM-értékek hasonlóan jobban korrelálnak a balkamra-tömegeg, a microalbuminuriával és az arteria carotis intima-media vastagsággal, mint a konvencionális mérési technikával kapott átlagvérnyomások (10–12).

10. ábra. A MIT5 készülékkel mért HR-értékek az egyes betegcsoportokban



11. ábra. A Hem-907 készülékkel mért HR-értékek az egyes betegcsoportokban



Korábbi vizsgálatok igazolták, hogy egyidejűleg végzett intraarterialis vérnyomás-monitorozással és -felügyelettel, illetve a nélkül történt hagyományos vérnyommérés során a felügyelettel történő méréskor mind a szisztolés, mind a diasztolés érték emelkedett, átlagosan 27 és 14 Hgmm-rel (13–15). Amikor felügyelet nélkül történt a párhuzamos mérés, akkor ez az intraarterialis emelkedés nem látszott (16).

Mancusi és munkatársai 2019-ben szintén egy olyan vizsgálati felépítést mutattak be, ahol három felügyelettel és három felügyelet nélkül történt rendelői mérés átlagait tervezték összehasonlítani (17).

Egyelőre nincs egységes álláspont azzal kapcsolatban, hogy az automata rendelői vérnyomméréseket egészségügyi személyzet jelenlétében vagy hiányában kell-e végezni. *Andreas* és kollégái eredményei szerint – 146 rendelői HT-beteg bevonásával – mindegy, hogy az automata vérnyommérést a rendelőben egészségügyi személyzettel vagy nélkülük végezték, az eredmények hasonlóak voltak. Ugyanakkor az automata vérnyommérési technikákkal alacsonyabb értékeket kaptak, mint a klasszikus rendelői módszerekkel. Személyzettel 129±15/78±13 Hgmm, személyzet nélkül 129±14/79±13 Hgmm. A 24ó-ABPM-mel a napközbeni átlag 128±13/79±11 Hgmm volt. Ugyanakkor a nem automata oszcillometriás módszerrel 135±17/84±12 Hgmm volt az átlagvérnyomás (6).

Szintén *Andreadis* és munkatársai készítették egy metaanalízist, amely szerint az uAOBPM-technikával kapott vérnyomások alulbecsülik a vérnyomást az ellenőrzött rendelői automata mérésekhez képest (18).

Még 2018-ban *Kollias* és munkatársai egy metaanalízisben úgy foglaltak állást, hogy az uAOBPM-technika feltételezett előnyeivel szemben a megfelelően, az ajánlásokat követően, egészségügyi személyzet jelenlétében végzett rendelői automata mérés megfelelő alternatívát jelenthet (19).

Felmerül a kérdés, hogy például egy klinikai HT-szakrendelésen hogyan illeszthető a napi rutinba egy uAOBPM-technika, mennyi időbe kerül egy ilyen mérés lebonyolítása betegenként? *Doane* és munkatársai 2020 elején publikálták, hogy alapellátásban 2,5–4,9 év tapasztalatai alapján egy uAOBPM átlagosan <5 perc időbe telt (20). A mi esetünkben a felügyelet nélküli mérésre szánt idő nem értelmezhető a napi gyakorlat számára, mert itt a betegeknek a klinikai vizsgálatokkal kapcsolatos tájékoztatására is időt kellett szánni és nem csak vérnyommérés történt. De ha ebből megpróbáljuk kiemelni a csak vérnyommérésre szánt időt azzal együtt, hogy megmutattuk, hogyan kell használni a gépet, és a kolléga ki- és bement, körülbelül öt-hat perc volt az egész.

Berkhof és munkatársai azt vizsgálták, hogyan változik a rendelői vérnyomás akkor, ha ugyanazzal a készülékkel a beteg saját maga indította többször egymás után a méréseket, vagy egy gombnyomásra automata módban mért egymás után többször ugyanannyi alkalommal a készülék. A betegek által indított mérések átlaga 7,3±8,5/3,3±4,0 Hgmm-rel magasabb volt, amit a megemelkedett szívfrekvenciával magyaráztak (21). A mi vizsgálatunkban az uAOBPM-értékek magasabbak voltak, mint az otthoni mérések, illetve a szívfrekvenciában nem találtunk különbséget. Nagyon valószínű, hogy az otthoni körülményeket nem lehet teljesen visszaadni egészségügyi személyzettől mentesen sem kísérletes laboratóriumi, sem rendelői viszonyok mellett. Ezt támasztja alá *Karkhi* és munkatársai munkája, ahol szintén azt figyelték meg, hogy az otthoni készülékkel végzett mérési eredmények alacsonyabbak, mint a rendelői (22). A mi eredményünk is hasonló mintázatot mutat.

Eredményeink alapján az otthoni vérnyomásértékek voltak a legalacsonyabbak a három modalitás közül, mind a szisztolés, mind a diasztolés értékek tekintetében. A MIT5 és az otthoni mérések közötti különbség szignifikáns volt mind az RR_s, mind az RR_o esetében, amit az magyarázhat, hogy a MIT5 készülék esetében

a vérnyomást befolyásoló több olyan tényező is jelen van (például rendelő, személyzet), ami nincs jelen az otthoni vérnyomásmérésnél. Valószínűleg ugyanez a magyarázata annak is, hogy az otthoni és a MIT5 készülékkel mért szisztolés értékek között nem volt korreláció, hiszen a rendelői stressz nem függ az otthoni körülményektől.

A Hem-907 esetében az eredmények nem különböztek szignifikánsan az otthoni vérnyomásértékekhez képest. Igaz, a Hem-907 készülékkel mért RR_S -értékek magasabbak az otthonihoz képest, de nem szignifikánsan. Ugyanakkor a pozitív korrelációt az otthoni és a Hem-907-értékek között az magyarázhatja inkább, hogy a Hem-907 által végzett uAOBPM mégis jobban modellezi az otthoni körülményeket.

A MIT5 készülékkel mért RR_D -értékek szignifikánsan magasabbak. Ennek az lehet az oka, hogy már egy kismértékű – rendelői – stressz is járhat olyan mértékű kezdeti fokozott katecholaminszekrécióval, ami a perifériás artériák és arteriolák falának tónusát növelve emeli a perifériás rezisztenciát.

Az összes módszeren belül a KVE-HT betegek otthoni RR_S -értékei voltak a legalacsonyabbak, és bár az eredmény nem szignifikáns, arra lehet következtetni, hogy az ajánlásoknak megfelelően a KVE-betegek vérnyomását mégis sikerül a többihez képest alacsonyabban tartani. Esetleg például azért, mert ezek a betegek jobban követik az orvosi utasításokat, jobb a terápiahűségük, hiszen tudják, hogy ha „nagyon elromlik” a veseműködésük, akkor vesepótló kezelésre kerülhetnek. Azonban ebben az orvosok ajánláskövető magatartása is tükröződhet, hiszen a legtöbb gyógyszert a KVE- és a DM+KVE betegek szedték.

A betegek 49%-ának a MIT5 és a Hem-907 készülékkel is céltartományban volt a vérnyomása, 29%-ának pedig mindkét módszerrel céltartomány felett.

Ha a vizsgálat során minden betegnél csak egy mérés történt volna, sokkal nagyobb arányban lennének HT-tartományú értékek az adatok között. Ez alapján pedig az orvos lehet, nem a megfelelő következtetéseket vonná le a beteg állapotára és vérnyomáscsökkentő terápiás igényére vonatkozóan. Az esetek nagy részében mind a MIT5, mind az uAOBPM esetében az első mérés volt a legnagyobb, igaz ez az RR_S - és az RR_D -értékekre is. Ha az első mérés >140 Hgmm volt, akkor a Hem-907 esetében ritkábban volt az átlag ≥ 140 Hgmm (47 vs. 33%), míg a MIT5 esetében az ilyen betegnek nagyobb eséllyel volt ≥ 140 Hgmm az átlagos RR_S -értéke is (48 vs. 48%).

Összefoglalás

Véleményünk szerint a Hem-907 készülékkel történő mérés jobban utánozza az otthoni körülményeket, mint a MIT5 készülékkel történő, akár többszöri, orvos által indított rendelői mérés. A Hem-907 készülékkel a betegek 33%-ában, a MIT5 készülékkel 48%-ában volt az $RR_S \geq 140$ Hgmm. Ugyanez az RR_D vonatkozásában 4 vs. 31%. Ez és a kevés ráfordított idő támogatja a rendelői felügyelet nélküli vérnyomásmérés alkalmazását. Az, hogy ehhez a Hem-907 vagy más készüléket kell-e használni, az más kérdés. Most már széles körben hozzáférhető olyan automata vérnyomásmérő készülékek megfizethető áron, amelyekkel például három egymás utáni mérés indítható egy gombnyomással. Valószínűleg ezek a készülékek jelenthetik azt a hiányzó láncszemet és továbblépést, ami az eddigi rendelői vérnyomásmérésekből hiányzott.

A Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ Regionális Humán Orvosbiológiai Tudományos és Kutatásértékelési Bizottságának engedélyével, 246/2019-SZTE.

Irodalom

1. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373(22):2103-16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511939>
2. Myers MG, Valdivieso M, Kiss A. Use of automated office blood pressure measurement to reduce the white coat response. *J Hypertens* 2009;27(2):280-6. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32831b9e6b>
3. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34(28):2159-219. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehd151>
4. A hypertóniabetegség ellátásának irányelvei. A Magyar Hypertónia Társaság szakmai irányelve. *Hypertonia és Nephrologia* 2018;22(S5):1-36.
5. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2018;36(12):2284-309. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001961>
6. Andreadis EA, Geladari CV, Angelopoulos ET, et al. Attended and unattended automated office blood pressure measurements have better agreement with ambulatory monitoring than conventional office readings. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e008994. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.008994>
7. The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511939>
8. Myers MG, McClinnis NH, Fodor GJ, Leenen FH. Comparison between an automated and manual sphygmomanometer in a population survey. *Am J Hypertens* 2008;21:280-83. <https://doi.org/10.1038/ajh.2007.54>
9. Myers MG, et al. Consistent relationship between automated office blood pressure recorded in different settings. *Blood Press Monit* 2009;14:108-11. <https://doi.org/10.1097/MBP.0b013e32832c5167>
10. Andreadis EA, et al. Automated office blood pressure and 24-hour ambulatory measurements are equally associated with left ventricular mass index. *Am J Hypertens* 2011;24:661-66. <https://doi.org/10.1038/ajh.2011.38>
11. Cambell NRC, McKay DW, Conradson H, et al. Automated oscillometric blood pressure versus auscultatory blood pressure as a predictor of carotid intima-medial thickness in male fire-fighters. *J Hum Hypertens* 2007;21:588-90. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1002190>
12. Andreadis EA, Agaliotis GD, et al. Automated office blood pressure is associated with urine albumin excretion in hypertensive subjects. *Am J Hypertens* 2012;25:969-73. <https://doi.org/10.1038/ajh.2012.76>
13. Mancia G, Bertinieri G, Grassi G, et al. Effects of blood-pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. *Lancet* 1983;2(8352):695-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(83\)92244-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(83)92244-4)
14. Mancia G, Parati G, Pomidossi G, et al. Alerting reaction and rise in blood pressure during measurement by physician and nurse. *Hypertension* 1987;9(2):209-15. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.9.2.209>
15. Mancia G, Di Rienzo M, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring use in hypertension research and clinical practice. *Hypertension* 1993;21(4):510-24. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.21.4.510>
16. Parati G, Pomidossi G, et al. Lack of alerting reactions to intermittent cuff inflations during non-invasive blood pressure monitoring. *Hypertension* 1985;7(4):597-601. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.7.4.597>
17. Mancusi C, et al. Evaluation of unattended automated office, conventional office and ambulatory blood pressure measurements and their correlation with target organ damage in an outpatient population of hypertensives: study design and methodological aspects. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2019;26(6):493-9. <https://doi.org/10.1007/s40292-019-00344-2>
18. Andreadis EA, Thomopoulos C, Geladari CV, Papademetriou V. Attended versus unattended automated office blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2019;26:293-303. <https://doi.org/10.1007/s40292-019-00329-1>
19. Kollias A, Stambolliu E, Kyriakoulis KG, et al. Unattended versus attended automated office blood pressure: systematic review and meta-analysis of studies using the same methodology for both methods. *J Clin Hypertens* 2019;21:148-55. <https://doi.org/10.1111/jch.13462>
20. Doane J, Flynn M, et al. Unattended automated office blood pressure measurement: time efficiency and barriers to implementation/utilization. *J Clin Hypertens* 2020;22:598-604. <https://doi.org/10.1111/jch.13840>
21. Berkhof RT, Gazzola K, van den Born BJH. Effect of self-initiated and fully-automated self-measurement on blood pressure. *J Hum Hypertens* 2020;34:176-83. <https://doi.org/10.1038/s41371-019-0256-1>
22. Al-Karkhi I, Al-Rubaiy R, Rosenqvist U, et al. Comparisons of automated blood pressures in a primary health care setting with self-measurements at the office and at home using the Omron i-C10 device. *Blood Press Monit* 2014;20:98-103. <https://doi.org/10.1097/MBP.0000000000000088>

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

Magas vérnyomás, kognitív funkció és demencia. A magas vérnyomást csökkentő kezelés jelentősége

GAJDÁN Nikolett, ÁBRAHÁM György

Szegei Tudományegyetem, SZAKK, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS – A hypertensio jelentősége a szív- és érrendszeri történések egyik fő kockázati tényezőjeként megkérdőjelezhetetlen. Az életkor és társbetegségek szerint differenciált célvérnyomásértékek elérésével a cardiovascularis történések rizikója szignifikánsan csökkenthető. Korántsem közömbös azonban, hogy az így megszerzett többletleteveket a beteg milyen életminőségben tölti el. Ez számos társdiszciplína területét érintő komplex kérdéskör, de ezek egyik legfontosabbika a szellemi egészség, a kognitív funkciók megőrzése, a demencia elkerülése. A magas vérnyomás az artériák simaizomzatának károsításával, az érlemezésedés gyorsításával rontja a célszervek, így az agy vérellátását is, amely a tenzió mértékével arányosan növeli a mentális hanyatlás kockázatát, gyakoriságát, súlyosságát. Ennek mind az egyén, mind a család, mind a társadalom egésze szempontjából komoly jelentősége van. Sajátos ellentmondás, hogy a vérnyomás céltartományba kezelése nem jelenti automatikusan a kognitív funkciók megőrzését, a demencia kockázatának elkerülését. Nagy vizsgálatok metaanalízisei kimutatták, hogy az egyes antihypertensivum hatástani csoportok között e tekintetben is különbségek igazolódtak. Úgy tűnik, hogy a renin-angiotenzin rendszer gátlóinak és a dihidropiridin-kalcium antagonistáknak e vonatkozásban prioritása van. A szerzők áttekintést adnak a hypertensio és a mentális képességek kapcsolatáról, az irodalom áttekintésével a vérnyomáscsökkentő kezelés hatásairól, különös tekintettel a kognitív funkciókra és a demenciára kifejtett hatásokra.

Kulcsszavak: magasvérnyomás-betegség, vérnyomáscsökkentés, kognitív funkció, demencia, RAS-gátlás, kalciumantagonista

Hypertension, cognitive function and dementia – Significance of antihypertensive therapy

Gajdán N, Ábrahám Gy

Summary – The significance of hypertension as one of the major cardiovascular risk factor is unquestionable. By achieving target blood pressure values differentiated by age and comorbidities, the risk of cardiovascular events can be significantly reduced. However, it is essential to the quality of life the patient spends the extra years of life thus gained. This is a really complex issue affecting many co-disciplines, but one of the most important of these is the mental health, maintaining cognitive functions, and avoiding dementia. High blood pressure impairs the blood supply to the target organs, including the brain, by damaging the smooth muscle of the arteries and accelerating atherosclerosis, which increases the risk, the frequency and the severity of mental decline in proportion to the degree of tension. This means serious implications not only for the individual, but for the family and the society, as well. A particular contradiction is that treating blood pressure to the target range does not automatically means preserving cognitive functions and avoiding the risk of dementia. Meta-analyses of large studies have shown differences between the individual antihypertensive groups have been confirmed in this respect as well. Inhibitors of the renin-angiotensin system and calcium antagonists – mainly dihydropyridines – appear to be a priority in this regard. The authors provide an overview of the relationship between hypertension and mental abilities, with a review of the literature on the effects of antihypertensive therapy, with particular reference to the effects on cognitive function and dementia.

Keywords: hypertension, antihypertensive treatment, cognitive function, dementia, RAS-inhibition, calcium channel blocker

Levelező szerző:

Dr. Gajdán Nikolett,
SZTE SZAKK Belgyógyászati Klinika
Nephrologia-Hypertonia Centrum;
6725 Szeged, Kálvária sgt. 57.
E-mail: gajdan.nikolett@med.u-szeged.hu

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.25.023>

Hypertonia és Nephrologia
2021;25(5):215-20.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACEI = angiotenzin-konvertálóenzim-gátló

ARB = angiotenzin-II-receptor-blokkoló

CCB = kalciumcsatorna-blokkoló

HT = magas vérnyomás

MRI = mágneses rezonanciás képalkotás

RAS = renin-angiotenzin rendszer

RRR = kockázatcsökkenési hányados

TIA = tranzitorikus ischaemiás attack

WHO = World Health Organization

WML = fehérállományi laesio

A WHO adatai szerint világszerte 1,13 milliárd főre becsülhető a HT-ban szenvedő betegek száma, kétharmaduk az alacsony és a közepes jövedelemszintű országokban él (1). Hazánkban a szív- és érrendszeri halálozás az Európai Unió országaiban mért értékek átlagának mintegy kétszerese. Ennek egyik befolyásolható – gyógyszeres terápiával jól kezelhető – fő rizikófaktor a HT. Hazai statisztikai adatok szerint a diagnosztizált HT-s betegek száma az 1999-es 2,5 millióról 2015-re 3,5 millió főre növekedett. A HT-t joggal tekinthetjük az egyik legfontosabb befolyásolható cardiovascularis rizikófaktor, amelynek kor- és társbetegségfüggő céltartományba kezelése szignifikánsan csökkenti a szív- és érrendszeri vascularis történések gyakoriságát és súlyosságát. A terápia kedvező hatása alapvetően két fő tényezőtől tevődik össze: az egyik magának a vérnyomáscsökkenésnek a ténye, amely az artériás rendszert érő mechanikai nyomásterhelés mérséklésével redukálja az érfalet érő nyíróstresszt, a másik az egyes hatóanyagok speciális kedvező hatásai, amelyek túlmutatnak a tenzió számszerű csökkentésén. Azokat a hatástani csoportokat kell előnyben részesíteni, amelyek amellett, hogy anyagcsere-semlegesek, képesek a célszervi érintettségben kulcsszerepet játszó simaizom-hypertrophia és -hyperplasia mérséklésére is vagy regulálni képesek az apoptosist. Az adekvát komplex kezeléssel pluszéleteket kaphatnak betegeink. Fontos további követelmény, hogy ezek az évek a lehető legjobb életminőségben teljenek. Ennek meghatározó eleme a szellemi frissesség megőrzése is, a kognitív funkciók szinten tartása, a demencia lehetséges lassítása vagy éppen visszafordítása. Ez nemcsak a beteg érdeke, legalább olyan fontos a családja, ismerősei, munkahelye és szélesebb értelemben véve a társadalom egésze számára is.

A HT és a kognitív funkció kapcsolata

Ismert, hogy a HT fokozza a stroke bekövetkeztének kockázatát is, amely szignifikánsan növeli a szellemi hanyatlás kockázatát. Három hónappal a stroke-ot követően végzett kognitív felmérések alapján az esetek 20-30%-ában alakult ki demencia (2). *Iacono* és munkatársai a Nun vizsgálatban a stroke és a neurodegeneratív laesiók kapcsolatát írták le. 1991 és 1993 között 678, 1917 előtt született apácát vontak be. Az elhunytak alcsoportjában 38 esetben végeztek boncolást, amelynek során megállapították, hogy már legalább egy lacunaris infarktus is

megsokszorozza a demencia kockázatát (3). Az utóbbi időben mind több vizsgálat és összefoglaló elemzés irányult a HT és a kognitív funkció, illetve a demencia összefüggésének elemzésére, valamint arra is, hogy az antihypertensív terápia eredményes lehet-e a prevencióban, illetve a már kialakult károsodás esetén remélhető-e tőle javulás. A növekvő átlagéletkor együtt jár a demencia prevalenciájának emelkedésével is, miként az életkorral arányosan növekszik a HT gyakorisága is. A WHO adatai alapján a demencia prevalenciája megháromszorozódott az utóbbi években. Előfordulása 65 éves korban 5-10%, míg 90 év felett már 30%-ra emelkedik (4). 2001-ben világszerte 24,3 millió demens páciens tartottak nyilván, becsült számuk 2040-re várhatóan 81,1 millióra emelkedik. Ez a betegség a legfőbb oka az önellátás elvesztésének és következményesen az idősek ápolási és intézeti elhelyezési igénye megnövekedésének is (5). Annak ellenére, hogy már az 1960-as években leírták a HT és a pszichomotorikus funkciók romlásának összefüggését, a HT és a kognitív diszfunkció, illetve a demencia kapcsolata máig nem tekinthető megnyugtatóan tisztázottnak. A lehetséges összefüggésekre több elméletet is kidolgoztak, kutatások eredményeivel alátámasztva nemcsak a tenzió céltartományra csökkentésének fontosságát, hanem az alkalmazott hatóanyag osztályának e téren kifejtett hatását is. A demencia megelőzésére leírtak több életmódi tényezőt is – amelyek egyúttal a HT nem gyógyszeres kezelésének eszközei is –, amelyek növelik az agy kognitív kapacitását, csökkentik az agyi vascularis károsodást és mérséklik az agyállományi krónikus gyulladós folyamatokat is (6). A HT mellett a cukorbetegség és az elhízás – főként a középkorúakban – a demencia kialakulásában szintén közreműködnek, mert a vascularis károsodást potenciálva neuralis diszfunkciót okoznak (7). *Ninomiya* és munkatársai prospektív tanulmányban igazolták a HT és a vascularis demencia kapcsolatát, de az Alzheimer-kórral nem találtak összefüggést (8). *Hughes* és munkatársai 2020-ban publikálták metaanalízisüket, amelybe tizennégy klinikai vizsgálat adatait áttekintve, összesen 96 158 beteget vontak be. Elsődleges végpontjuk a demencia és a kognitív gyengülés, míg a másodlagos a kognitív hanyatlás és az ezt mérő tesztekkel detektálható változások voltak. A betegek átlagéletkora 69 (±5,4) év volt, 42,2% pedig nő volt. 49,24 hónap utánkövetés mellett az átlagos szisztolés vérnyomás 154 (±14,9), míg a diasztolés érték 83,3 (±9,9) Hgmm volt. Megállapították, hogy antihypertensív gyógyszerek alkalmazása mel-

lett a kontrollhoz képest alacsonyabb volt a demencia és a kognitív gyengülés előfordulása. Nyolc vizsgálat közölt változást a kognitív végpontokban, de a két csoportban a mini mentál tesztek nem írtak le szignifikáns különbséget (9). Köhler és munkatársai újonnan diagnosztizált HT-s betegeket egy évig követve megfigyelték, hogy már ennyi idő alatt is detektálható volt a kognitív hanyatlás; ez is jelzi az antihypertensív terápia korai megkezdésének fontosságát (10). Megállapították, hogy a stroke-ot elszenvedett betegpopulációban gyakrabban fordul elő demencia (5). Felmerült, hogy a poststroke-demencia mértéke összefügghet a már korábban meglévő neurodegeneratív laesiókkal (11). A PROGRESS (Perindopril pROtection aGainst REcurrent Stroke Study) vizsgálatba összesen 6105 olyan cerebrovasculáris betegséggel élő pácienszt vontak be, akiknek anamnézisében az utóbbi öt évben stroke vagy TIA szerepelt. Az utánkövetés során mini mentál tesztet alkalmaztak a demencia meghatározására. Átlag 3,9 éves követés során 6,3%-ban dokumentáltak demenciát az aktívan kezelt ágon, míg 7,1%-ban a placeboágon; ez 12%-os rizikócsökkenést jelentett. A perindopril, illetve a perindopril+indapamid kezelés együttesen Δ 9/4 Hgmm-rel csökkentette a vérnyomást, amely 28%-kal csökkentette a rekuráló stroke-ot. A kombinált terápia önmagában Δ 12/5 Hgmm-rel csökkentette a tenziót, ezzel 43%-kal mérsékelte a stroke-rizikót (12). Felmerült a kérdés, hogy amennyiben nincs a kórelőzményben stroke, mi a HT és a kognitív funkciók közötti összefüggés? A WML-hipotézis kísérletet tesz ennek magyarázatára. A WML T2-súlyozott MRI-n magas jelintenzitású areák, amelyek közül T1-súlyozott felvételeken észlelhetők az úgynevezett néma stroke-kal érintett területek. A krónikus HT emeli a WML kialakulásának kockázatát, illetve kimutatták összefüggést a HT mértéke és a laesio kiterjedtsége között is. Ugyan kialakulásának mechanizmusa eddig még nem tisztázott, de a WML a krónikus agyi ischaemia jele HT-ban. Ennek szerepe lehet az agyi arteriosclerosis progressziójában és a következményes perfúzióromlásban is. Mindezek pedig a kognitív hanyatlás, valamint a demencia romlását okozzák (13, 14). A háttérben vasculáris diszfunkció valószínűsíthető, amelynek során a jól koordinált és egymásra ható neurovasculáris egységet alkotó neuronok, astrocyták és mikroerek koordinált működése az életkor előrehaladtával károsodást szenved. A krónikus HT miatt kialakuló cerebrovasculáris degeneráció (vasculáris remodelling, vasculáris hypertrophia, atherosclerosis és a vér-agy gát növekvő permeabilitása) is ebben az egységben okoz károsodást (15). A PROGRESS-MRI alvizsgálatba 192 pácienszt vontak be, átlagéletkoruk 60 év volt. Az induló MRI-n 42%-ban nem, 26%-ban enyhe, 13%-ban középsúlyos, míg 19%-ban definitív WML-t észleltek. 89 beteg aktívan kezelték, míg 103-an placebót kaptak. A kontroll-MRI készítésének idején az aktív ágon a szisztolés vérnyomás 11,2 Hgmm-rel, a diasztolés 4,3 Hgmm-rel csökkent. A kezelt csoportban 43%-kal kevesebb új WML kialakulását észlelték a placeboághoz képest. További érdekesség volt, hogy az új WML térfogata csupán egyötöde volt a placebo csoporténak (16). Figyelemre méltó, hogy a SPRINT MIND vizsgálat eredménye szerint idősekben az intenzívebb vérnyomáscsökkentés lassítja a WML kialakulását (17). A vizsgálati eredmények arra hívják fel a figyelmet, hogy az időskori demencia megelőzésében kulcsfontosságú, hogy időben, azaz már fiatalabb korban is hatékonyan kezeljék a vérnyomást. A nemek között nem volt

különbség e vonatkozásban és a folyamatot függetlennek találták más cardiovascularis rizikófaktoroktól (18). Mindezt megerősítette az Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) kohorszvizsgálat is, amelyben a középkorúakban (48–67 évesek) észlelt HT 20 évvel később okozta a kognitív funkciók csökkenését vagy akár a demenciát is (19). Kérdés, hogy milyen mértékű vérnyomás-emelkedés esetén detektálható a szellemi képességek csökkenése? A választ a Honolulu-Asia Aging Study adta meg, amelyben 3735 beteg utánkövetése alapján középkorúakban már 10 Hgmm-es vérnyomás-emelkedés mellett is kimutatható volt a szellemi képesség csökkenése (20). Ugyanakkor kimutatták, hogy a kezelt betegekben – még, ha 140 Hgmm felett is volt a szisztolés érték – nem emelkedett a demencia rizikója (21). A Framingham Heart Study egyik alvizsgálatában 1702 beteg bevonásával, 12–14 éves utánkövetéssel a kognitív funkció, a memória és a kiindulási vérnyomás kapcsolatát elemezték. Megállapították, hogy a kezdeti szisztolés és diasztolés vérnyomás fordított összefüggést mutatott a kognitív funkciók mértékével (22). A vizsgálatok között azonban voltak olyanok is, amelyek nem igazolták egyértelműen a vérnyomáscsökkentés kedvező hatását a szellemi funkció megőrzésére. Az EVA vizsgálatban 1373 idősebb (59–71 év közötti) pácienszt követtek négy évig. A céltartományba kezelt HT-betegeket és a normotenziós egészséges kontrollokat összevetve, a szellemi funkciók alakulásában nem észleltek különbséget (23). A HYVET-COG vizsgálat (Hypertension in Very Elderly Trial COGNitive function assessment) eredményei alapján, idősebb korban a vérnyomás csökkentése nem csökkentette a demencia kialakulását. Ennek oka az lehetett, hogy idősebbekben már elégtelen az agyi keringés autoregulációja, így a szisztémás vérnyomás csökkenése effektív kompenzációmechanizmus híján közvetlenül agyi hipoperfúziót okoz. Ehhez társulhat a baroreceptor-szenzitivitás csökkenése is, amely az orthostaticus hypotensio révén tovább fokozza a kognitív funkciók romlásának esélyét (24). A terület kutatásának hazai vonatkozásában alpmunkának tekinthetjük Kékes Ede és Kiss István professzorok összefoglalóját, amelyben a szerzők az irodalmi adatok és saját tapasztalataik alapján elemezték a HT és kognitív funkció kapcsolatát (25). Fontosnak tartották a szellemi képességek mérhető és összevethető felmérését, és számos módszer közül kiemelték a napi gyakorlatban is egyszerűen alkalmazható mini mentál teszt (MMSE) jelentőségét, amely mintegy 15 percet vesz igénybe. A maximális elérhető pontszám 30 pont, 24–30 pont között normális kognitív funkcióról beszélünk, 19–23 pont között enyhe, 10–18 pont között mérsékelt diszfunkció tételezhető fel és 9 pont vagy az alatti érték már súlyos kognitív diszfunkcióra utal (26). További módszerként rendelkezésre állhat a hétfokozatú globális deteriorizációs skála (GDS), amelynek kitöltéséhez hozzátartozó segítségére is szükség lehet. Egyszerűbb lehetőség az órateszt alkalmazása, amelynél a rajzkészség is jellemző változásokat mutathat a memóriafunkció felmérése mellett. Rendelkezésre áll a cognitive efficacy profile (CPE) teszt is, amely 100 pontos skálán értékeli a mindennapos beszélgetést, gyakorlati tevékenységet, felismerést, ítézőképességet. Külön számokra kifejlesztett teszt segítheti a házi orvosok munkáját, a General Practitioner Assessment of Cognition (GPCOG) Screening Test. Nagyon könnyen és rövid idő alatt elvégezhető és egyszerű az értékelése is. A szerzők felhívták a figyelmet a

vérnyomás-variabilitás jelentőségére is, amelynek növekedése esetén a HT-betegekben fokozódik a cardiovascularis események kockázata (27). Ilyen esetekben más vizsgálok MRI-vel kisebb hippocampusvolument és corticalis mikroinfarktuszokat is találtak (28).

Az antihypertensív kezelés hatása a kognitív funkciókra

A vizsgálati eredményeket komplexen értékelve elmondható, hogy a HT eredményes kezelése általában kedvező hatással a kognitív funkciókra is. Az antihypertensív terápia szükséges, de nem elégséges feltétele a kognitív képességek megőrzésének/javításának, illetve a demencia kockázat/prevalencia csökkenésének. Láthatjuk azonban, hogy ez a hatás nem automatikus, számos elemében individuális, több objektív tényező együttes hatása határozza meg a klinikai megjelenést. Nem nélkülözhetők a párhuzamosan alkalmazott, a demencia progressziójának lassítására szolgáló készítmények sem, így például az acetilkolin-észteráz-inhibitorok vagy az N-metil-D-aszpartát-receptor-antagonisták. Annak ellenére, hogy számos experimentális munka és klinikai kutatás témája, az utóbbi időben nem jelentek meg újabb kezelési lehetőségek Alzheimer-kórban sem. Még 2019-ben is négy készítményt – az acetilkolin-észteráz-gátló donepezilt, rivasztigmint és galanamint, illetve az N-metil-D-aszpartát-receptor-antagonista memantint – alkalmazták (29). *Marpillat* és munkatársai metaanalízisükben 19, olyan randomizált vizsgálat 18 515 betegének és 11 átfogó felmérés 831 674 betegének adatait elemezték, akiknek nem szerepelt stroke a kórtörténetében. Ők is azt találták, hogy a vérnyomáscsökkenés ténye önmagában szignifikánsan kedvező hatású volt az általános kognitív funkciókra, de érdekes módon ez nem vonatkozott az úgynevezett nyelvi feladatok megoldására. A bármely okú demencia kockázata 9%-kal csökkent, ha a vizsgálati populációt egészében elemezték, ugyanakkor, ha csak a randomizált vizsgálatokat tekintették, akkor az eredmény nem volt szignifikáns. Azonos vérnyomáscsökkenés mellett a kognitív funkciókra a legkedvezőbb hatással az ARB-k voltak, és ez meghaladta a béta-blokkolókat, a diuretikumokat és a ACEI-k hatékonyságát, amely egyúttal a sorrendet is jelentette. Alcsoport-analízisük szerint a 60 éves korosztályban az amlodipin a demencia kockázatát 40%-kal csökkentette a CCB-t nem kapókhoz képest (30). Nem véletlen tehát, hogy több vizsgálat is irányult kifejezetten e hatóanyagcsoport mentális hatásainak megítélésére. *Feldman* és munkatársai a CCB-k hatását vizsgálták retrospektív elemzésükben 11 éves követéssel 15 664 olyan betegben (életkor 40–75 év), akiknek a bevonáskor nem volt demenciájuk. Közülük 3884-en amlodipin-, 2062-en nifedipin-, 609-en lerkanidipinkezelést kaptak, míg 9109-en nem részesültek CCB-terápiában. Azonos mértékű vérnyomáscsökkenés mellett összesen 765 (4,9%) esetben alakult ki demencia. Az alcsoport-elemzések alapján egyedül az amlodipin csökkentette a demencia kialakulásának rizikóját a 60 év feletti populációban (RRR 0,4, $p < 0,001$). Sem a nifedipin- (RRR 0,11, ns), sem a lerkanidipin- (RRR 0,1, ns) csoportban nem észleltek összefüggést (31). A demencia kalciumhipotézise alapján Alzheimer-kórban az amyloidmetabolizmus a kalcium-jelátviteli rendszer remodellációjával befolyásolja a szinaptikus plaszticitást és a neuronális apoptosist, a béta-

amyloid facilitálja az extracelluláris kalcium beáramlását a sejtekbe (32, 33). A feszültségfüggő N és P/Q típusú kalciumcsatornák a glutamát felszabadulását szabályozzák, amely a poszt-szinaptikus L-típusú kalciumcsatornán keresztül serkentik a kalciumbeáramlást. A glutamát nagymértékű felszabadulása viszont poszt-szinaptikus kalciumtúltelítettséget eredményez, így okozva sejthalált (34). A kettős vak, placebo-kontrollált felépítésű Syst-Eur vizsgálatba stroke-on át nem esett betegeket vontak be. 4000 beteget követtek és legalább 20 Hgmm tenziócsökkenés elérése volt a cél nitredipin (10-40 mg/nap), enalapril (5-20 mg/nap) és hidroklorotiazid (12,5-25 mg/nap) alkalmazásával. A célvérnyomás a <150 Hgmm szisztolés érték volt, legalább 20 Hgmm vérnyomáscsökkenés által. A kognitív funkciót mini mentál teszttel határozták meg, és a demencia mértékét is tesztelték a DSM-III-R kritériumai szerint. Kétéves követés után a placeboágon 1180, az aktív ágon 1238 beteg adatait összevetve a demencia incidenciája 50%-kal csökkent 1000 betegévre vonatkoztatva. Az aktív ágon a vérnyomás 8,3/3,8 Hgmm-rel csökkent. A mini mentál teszt eredményei változatlanok maradtak a kiindulási értékhez képest és a kezelési csoportok között sem volt különbség, ugyanakkor a placebo csoportban a mini mental teszt eredményei szignifikánsan romlottak; további statisztikai elemzéssel mindezt a diasztolés vérnyomás változásával hozták összefüggésbe. Megállapították, hogy az izolált szisztolés HT alacsonyabb demenciaincinciával társult, míg 1000 beteg legalább öt éves kezelésével 19 esetben lehet a demencia kialakulását megelőzni, tulajdonképpen az alkalmazott antihypertenzívumtól függetlenül (35, 36). *Williams* és munkatársai tizenegy nagy vizsgálat metaanalízisében több mint 800 000 olyan beteg adatait elemezték, akiket 2,9–3,6 évig követtek. Megállapították, hogy az antihypertensív kezelés a demencia incidenciáját 9%-kal csökkentette. A hatástani csoportok szerint vizsgálva azt találták, hogy a kognitív funkciók megőrzésében az ARB-k kedvezőbb hatást mutattak, mint a béta-blokkolókat, ACEI-k vagy a diuretikumokat (37). A renin-angiotenzin rendszer a szisztémás artériás vérnyomás, az atherosclerosis, a glomerulosclerosis és a cardiovascularis rendszer remodellációjának befolyásolása mellett a kognitív folyamatokban is szerepet játszik (38–40). Az agyi angiotenzin-II és további metabolizációs komponensei (angiotenzin-III és angiotenzin-IV) neurotranszmitterek aktivitásán keresztül befolyásolják a tanulási és memóriafolyamatokat (41–44). Kísérletes adatok szerint az angiotenzin-IV-nek a központi idegrendszerben széles hatásspektruma van, így kedvezően befolyásolja a tanulást és az emlékezőképességet is (45). Ezenfelül az acetilkolin és más neurotranszmitterek a vasomotilitás és endothelfüggő relaxáció szabályozásával az agyi keringés szabályozásában is részt vesznek (46). A SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) studyban a kandezartán hatását vizsgálták placeboval szemben 4964, 70–89 év közötti páciens bevonásával. Nem észleltek a két csoport között különbséget a végső mini mental teszt eredményének vonatkozásában (47). *Fogari* és munkatársai prospektív randomizált vizsgálatban 61–80 év közötti enyhe-moderált HT-val kezelt betegeket vontak be. 16 hétig naponta egyszer alkalmazott 160 mg valzartán és 20 mg enalapril hatását vetették össze. A valzartán csoportban 60,2%-ban, míg az enalapril csoportban 52,1%-ban került céltartományba a vérnyomás. A kognitív teszteken a valzartán szig-

nifikánsan növelte a szavak megjegyzésének és előhívásának képességét; míg az enalaprilnál semmilyen változást nem tapasztaltak. Megállapították, hogy a kognitív képességek javulása nem függött össze a tenzióértékek változásával (48). Állatkísérletes modellben vizsgálva Yang és munkatársai igazolták, hogy a valzartán fejleszti a tanulási képességet és a memóriát, emellett emeli az acetilkolin-észteráz-aktivitást és csökkenti az oxidatív stresszt. Az Alzheimer-kór kolinerghipotézise szerint a basalis előagy kolinerg neuronjai (a nucleus basalis és az area diagonalis biztosítja az agykéreg és a hipocampus kolinerg beidegzését) kulcsfontosságúak a memória és a figyelem megőrzésében. E sejtek a betegség progressziója alatt kémiai fenotípusváltozáson mennek keresztül (49).

Összefoglalás

Az életminőség meghatározó tényezője bármely életkorban is a szellemi frissesség, a kognitív funkciók megőrzése, a demencia elkerülése. Ez mind az individuum, mind a beteget körülvevő család és a társadalom szempontjából is komoly jelentőségű, összetett vonzatú és nem utolsósorban az érzelmi tényezőknél túl egészségügyi, gazdasági kérdés is. Az idiopathiás, többnyire genetikailag kódolt állapotok mellett ismert, hogy számos, az anyagcserét és a keringést érintő kórfolyamat képes additív módon károsítani a magasabb szintű szellemi tevékenységet. Egyike ezeknek a magasvérnyomás-betegség, amely nemcsak az érrendszer károsítása és direkt idegrendszeri szövődményei – stroke, TIA stb. – által károsítja a kognitív funkciókat és potenciálja a demencia kialakulását, hanem minden bizonnyal direkt idegrendszeri hatásokat feltételezhetünk, elsődlegesen a RAS révén. Az experimentális és a klinikai tapasztalatok nem feltétlenül egybehangzóak, de abban konszenzus állapítható meg, hogy a nem kontrollált HT gyorsítja a szellemi hanyatlást. Az is ténykérdés, hogy ennek mértékével arányosan mind kifejezettebb a károsodás mértéke, főként a magasabb életkori tartományokban, és e vonatkozásban nincs nemi eltérés. Az sem vitatható, hogy a károsodás már fiatalabb életkorban is elkezdődik és főként azok veszélyeztetettek, akiknél időben nem alkalmazzák a hatékony antihypertensív kezelést. A HT ez irányú károsító mechanizmusára több elméletet is kidolgoztak, jelezve, hogy az igazi magyarázat még várat magára; persze szinte bizonyos, hogy multifaktoriális folyamatok zajlanak. Indirekt bizonyítékot jelent a HT szerepére, ha a vérnyomás kontrollja, a céltartomány elérése lassítja vagy visszafordítja a mentális károsodást, a demencia kialakulását. E tekintetben azok a vizsgálati eredmények vannak többségben, amelyek azt igazolják, hogy főként a 60 év feletti életkorban a vérnyomás rendezése kedvező hatású. Itt is igaz, hogy akkor eredményesebb a távlati hatás, ha az antihypertensív kezelést időben elkezdik és érik el a célvérnyomást – az időfaktor tehát meghatározó fontosságú. Ugyanakkor kedvező, hogy a metaanalízisek szerint már a tenziócsökkentés ténye is jótékony hatású, még a céltartomány elérése előtt is. További kérdés, hogy az egyes antihypertensív gyógyszer-csoportok között van-e hatékonyságbéli különbség a szellemi funkciók megőrzésében? Nem könnyű a válasz. Kevés célzott vizsgálat áll rendelkezésre és inkább metaanalízisek eredményeire hagyatkozhatunk. Ezekből megállapítható, hogy az ARB-k és a dihidropiridin CCB-szerek

a kognitív funkció megőrzésében és a demencia kockázatának csökkentésében felülmúlják az ACEI-kat, a béta-blokkolókat és a diuretikumokat. További elemzések szerint az ARB-k közül a valzartán, míg a CCB-szerek közül az amlodipin rendelkezik a legmeggyőzőbb kedvező hatással életkorra és nemre való tekintet nélkül. A kérdéskör komplexitása mellett is tényként fogadhatjuk el, hogy a HT szignifikáns additív tényezője a szellemi hanyatlásnak, idejekorán megkezdett hatékony kezeléstől – amelyben lehetőség szerint helyet kell kapnia ARB-nek és CCB-nek – kedvező hatást remélhetünk a célszervi érintettség mérséklésén túl a kognitív képességek megőrzésében és a demencia kialakulásának megakadályozásában vagy lassításában is, hozzájárulva ezzel a mentális egészség megőrzéséhez.

Irodalom

1. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
2. Pohjasvaara T, Erkinjuntti T, Vataja R, Kaste M. Dementia three months after stroke: baseline frequency and effect of different definitions of dementia in the Helsinki stroke aging memory study (SAM) cohort. *Stroke* 1997;28:785-92. <https://doi.org/10.1161/01.STR.28.4.785>
3. Iacono D, et al. The Nun Study. Clinically silent AD, neuronal hypertrophy, and linguistic skills in early life. *Neurology* 2009;73(9):665-73. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181b01077>
4. https://www.who.int/health-topics/dementia#tab=tab_1 – The Global Dementia Observatory Reference Guide World Health Organization 2018. Version 1.1
5. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005;366:2112-7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67889-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67889-0)
6. <https://bit.ly/3DFCbVD>
7. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet* 2017;390:2673-734. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31363-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31363-6)
8. Ninomiya T, et al. Midlife and Late-Life Blood Pressure and Dementia in Japanese Elderly. The Hisayama Study. *Hypertension* 2011;58:22-8. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163055>
9. Hughes D, Judge C, Murphy R. Association of Blood Pressure Lowering with Incident Dementia or Cognitive Impairment. *JAMA* 2020;323(19):1934-44. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4249>
10. Köhler S, Baars MAE, Spauwen P, Schievink S et al. Temporal Evolution of Cognitive Changes in Incident Hypertension Prospective Cohort Study Across the Adult Age Span. *Hypertension* 2014;63:245-51. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02096>
11. Tzourio C. Hypertension, cognitive decline, and dementia: an epidemiological perspective. *Dialogues Clin Neurosci* 2007;9(1):61-70. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2007.9.1/ctzourio>
12. The PROGRESS Collaborative Group. Effects of Blood Pressure Lowering with Perindopril and Indapamide Therapy on Dementia and Cognitive Decline in Patients with Cerebrovascular Disease. *Arch Intern Med* 2003;163(9):1069-75. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.9.1069>
13. Liao DP, Cooper L, et al. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control: the ARIC study. *Stroke* 1996;27:2262-70. <https://doi.org/10.1161/01.STR.27.12.2262>
14. Longstreth W, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people: the cardiovascular health study. *Stroke* 1996;27:1274-82. <https://doi.org/10.1161/01.STR.27.8.1274>
15. Faraco G, Iadecola C. Hypertension: a harbinger of stroke and dementia. *Hypertension* 2013; 62:810-17. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01063>
16. Dufouil C, Chalmers J, Coskun O, Besancon V, et al., for the PROGRESS MRI Substudy Investigators. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: The PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy. *Circulation* 2005;112:1644-50. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.501163>
17. Kjeldsen SE, Narkiewicz K, et al. Intensive blood pressure lowering prevents mild cognitive impairment and possible dementia and slows development of white matter lesions in brain: the SPRINT memory and cognition IN decreased hypertension (SPRINT MIND) study. *Blood Press* 2018;27:247-8. <https://doi.org/10.1080/08037051.2018.1507621>

18. Mog M. Could Management of Blood Pressure Prevent Dementia in the elderly? *Clinical Hypertension* 2019;25-7. <https://doi.org/10.1186/s40885-019-0135-7>
19. Gottesman RF, Schneider AL, Albert M, Alonso A et al. Midlife hypertension and 20-year cognitive change: the atherosclerosis risk in communities neurocognitive study. *JAMA Neurol* 2014;71:1218-27. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.1646>
20. Launer LJ, et al. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia aging study. *JAMA* 1995;274:1846-51. <https://doi.org/10.1001/jama.1995.03530230032026>
21. Abell JG, Kivimaki M, Dugravot A, Tabak AG, et al. Association between systolic blood pressure and dementia in the Whitehall II cohort study: role of age, duration, and threshold used to define hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3119-25. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy288>
22. Elias MF, Wolf PA, et al. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham study. *Am J Epidemiol* 1993;138:353-64. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a116868>
23. Tzourio C, Dufouil C, Ducimetiere P, Alperovitch A. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. *Neurology* 1999;53:1948-52. <https://doi.org/10.1212/WNL.53.9.1948>
24. Peters R, Beckett N, et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the hypertension in the very elderly trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:683-9. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70143-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70143-1)
25. Kékes E, Kiss I. Hypertonia és kognitív funkció. *Hypertonia és Nephrologia* 2016;20(4):149-53.
26. Dean PM, Feldman DM, et al. Clinical evaluation of the mini-mental state exam with culturally deaf senior citizens. *Arch Clin Neuropsychol* 2009;24(8):753-60. <https://doi.org/10.1093/arclin/acp077>
27. Kékes E, Kiss I. Vérnyomás variabilitás mérése és klinikai értéke. *Orv Hetil.* 2014;155(42):1661-72. <https://doi.org/10.1556/OH.2014.30019>
28. Behnam Sabayan B, et al. Association of visit-to-visit variability in blood pressure with cognitive function in old age: prospective cohort study. *BMJ* 2013;347:f4600. <https://doi.org/10.1136/bmj.f4600>
29. Mangialasche F, Solomon A, et al. Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. *Lancet Neurol* 2010;9(7):702-16. Erratum in: *Lancet Neurol* 2011;10(6):501. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70119-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70119-8)
30. Marpillat NL, Macquin-Maviera I, Tropeano A, Bachoud-Levi AC, et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens* 2013;31:1073-82. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283603f53>
31. Feldman L, Vinker S, et al. Amlodipine treatment of hypertension associates with a decreased dementia risk. *Clin Exp Hypertens* 2016;38(6):545-9. <https://doi.org/10.3109/10641963.2016.1174249>
32. Berridge MJ. Calcium hypothesis of Alzheimer's disease. *Pflugers Arch Eur J Physiol* 2010;459:441-9. <https://doi.org/10.1007/s00424-009-0736-1>
33. Small DH, Gasperini R, et al. The role of Abeta-induced calcium dysregulation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis* 2009;16:225-33. <https://doi.org/10.3233/JAD-2009-0951>
34. Harkany T, Ábrahám I, Kónya C, Nyakas C, et al. Mechanisms of beta-amyloid neurotoxicity: perspectives of pharmacotherapy. *Rev Neurosci* 2000;11:329-82. <https://doi.org/10.1515/REVNEURO.2000.11.4.329>
35. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, et al. Prevention of dementia randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998;352:1347-51. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)03086-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)03086-4)
36. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997;350:757-64. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)05381-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)05381-6)
37. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-4. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
38. Weir MR. Incidence of pedal edema formation with dihydropyridine calcium channel blockers: issues and practical significance. *J Clin Hypertens* 2003;5:330-35.
39. Fogari R. Ankle oedema and sympathetic activation. *Drugs* 2005;65(Suppl 2):21-7. <https://doi.org/10.2165/00003495-200565002-00004>
40. Sica DA. Pharmacotherapy review: calcium channel blockers. *J Clin Hypertens* 2006;8:53-6. <https://doi.org/10.1111/j.1524-6175.2005.04140.x>
41. Gustafsson D. Microvascular mechanisms involved in calcium antagonist edema formation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;10(Suppl1):S121-S131. <https://doi.org/10.1097/00005344-198710001-00023>
42. Salmasi AM, Belcaro G, Nicolaidis AN. Impaired venoarteriolar reflex as a possible cause for nifedipine-induced ankle oedema. *Int J Cardiol* 1991;30:303-7. [https://doi.org/10.1016/0167-5273\(91\)90007-C](https://doi.org/10.1016/0167-5273(91)90007-C)
43. Messerli FH. Vasodilatory edema: a common side effect of antihypertensive therapy. *Am J Hypertens* 2001;14:978-9. [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(01\)02178-1](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(01)02178-1)
44. Gustafsson D, Grande PO, Borgstrom P, Lindberg L. Effects of calcium antagonists on myogenic and neurogenic control of resistance and capacitance vessels in cat muscle. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988;12:413-22. <https://doi.org/10.1097/00005344-198810000-00006>
45. Chai SY, Fernando R, Peck G, Ye SY, Mendelsohn FA, Jenkins TA, Albiston AL. The angiotensin IV/AT4 receptor. *CMLS* 2004;61(21): 2728-37. <https://doi.org/10.1007/s00018-004-4246-1>
46. Guazzi MD, De Cesare N, Galli C, Salvioni A, et al. Calcium channel blockade with nifedipine and angiotensin converting enzyme inhibition with captopril in the therapy of patients with severe primary hypertension. *Circulation* 1984;80:279-84. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.70.2.279>
47. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, et al. The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003;21:875-86. <https://doi.org/10.1097/00004872-200305000-00011>
48. Fogari R, Zoppi A, Derosa G, Mugellini A, et al. Effect of valsartan addition to amlodipine on ankle oedema and subcutaneous tissue pressure in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2007;21(3):220-24. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1002140>
49. Yang WN, et al. The effects of valsartan on cognitive deficits induced by aluminum trichloride and d-galactose in mice. *Neur Res* 2014;36(7):651-8. <https://doi.org/10.1179/1743132813Y.0000000295>

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

Túl a diagnózison – a vesebiopszia értéke a klinikai gyakorlatban két glomerularis betegség példáján keresztül

DOBI Deján

Semmelweis Egyetem, II. Számú Patológiai Intézet, Nefropatológiai Munkacsoport

ÖSSZEFOGLALÁS – Az összefoglalóban utalunk azokra a közleményekre, amelyek megalapozták a vesebiopszia mint diagnosztikus eljárás helyét a nefrológiában, röviden áttekintjük a lupus nephritis és az IgA glomerulonephritis patomechanizmusát, valamint részletesen bemutatjuk a két betegség korábbi és jelenleg elfogadott klasszifikációs rendszereit és ez utóbbiak klinikai értékét.

Kulcsszavak: vesebiopszia, IgA glomerulonephritis, lupus nephritis, vesepatológia, szövettani pontrendszerek

Beyond the diagnosis – the value of renal biopsy in clinical practice through the example of two glomerular diseases

Dobi D

Summary – In this review, the publications that established the value of renal biopsy in nephrology are referenced, the pathomechanism of lupus nephritis (LN) and IgA glomerulonephritis (IgAGN) is briefly summarized, and a detailed account is given on the previous and currently accepted classification systems of LN and IgAGN and on the prognostic relevance of these systems.

Keywords: renal biopsy, IgA glomerulonephritis, lupus nephritis, renal pathology, histology score systems

Bevezetés

A vesebiopszián alapuló nefrológiai diagnózis klinikai értékét több, prospektív vizsgálat is kimutatta az 1980-as és 1990-es években. A kérdést az elsők között vizsgáló Richards és munkatársai saját, hároméves gyakorlatukat (276 biopsziás mintát) áttekintve azt találták, hogy a szövettani lelet megváltoztatta a betegmenedzsmenetet a nephroticus proteinuriában szenvedő betegek 86%-ában, az akut veseelégtelenséggel diagnosztizáltak 71%-ában, a krónikus veseelégtelenséget mutatók 45%-ában, a haematuriával és proteinuriával jelentkező betegek 32%-ában, a nem nephroticus proteinuria miatt biopszián át- esők 12%-ában és a tiszta haematurias esetek 3%-ában (1). További szerzők hasonló adatokat közöltek (2–4). Ezekre az eredményekre építve a legtöbb centrumban jól meghatározott, bár nem teljesen egységes a biopsziás indikáció köre: nephroticus proteinuria, rapidan progrediáló vesefunkció-romlás és nephritis, prae- vagy postrenalis okkal egyértelműen nem magyarázható akut veseelégtelenség, illetve haematuria mellett jelentkező progresszív vesefunkció-romlás és/vagy proteinuria.

Az elmúlt két évtizedben a nefropatológia egyik fejlődési iránya azoknak az elemi szövettani elváltozásoknak a szemikvantitatív leírása volt, amelyek az adott diagnózison belül prognosztikus vagy prediktív kategóriákat határozhatnak meg. Ezek

klinikai validációja az elmúlt években zajlott, illetve jelenleg is zajlik. Az alábbiakban ennek a fejlődési iránynak a natív nefropatológiában elért eredményeit tekintjük át két igen változatos klinikai megjelenést mutató glomerularis betegségben. Célunk, hogy bemutassuk azt, hogy a szövettani diagnózison túl, milyen gyakorlati jelentőséggel bíró további morfológiai paraméterek forrása lehet a biopsziás szövetthenger.

Lupus nephritis (LN)

A szisztémás lupus erythematosus (SLE) több szervrendszert érintő autoimmun betegség. Genetikailag fogékony egyéneknél környezeti tényezők hatására a centrális és perifériás immunreguláció zavara lép fel, amelynek következtében autotantitestek termelődnek a DNS, sejtmagi komponensek, valamint sejtmembrán-foszfolipidek ellen. A keringő autoantitestek és antigének immunkomplexeket (IC) hoznak létre, amelyek részben a vesében rakódnak le. Az autoimmunitás olyan antigének ellen is kifejlődik, amelyek a vesébe implantálódtak, vagy natívan ott fordulnak elő, így *in situ* IC-képződés is zajlik. A keletkező IC-k antitest/Fc-receptor-dependens celluláris citotoxicitás, valamint komplementmediált mechanizmus révén szövetkárosodást idéznek elő.

Levelező szerző:

Dr. Dobi Deján,
Semmelweis Egyetem,
II. Számú Patológiai Intézet,
Nefropatológiai Munkacsoport;
1091 Budapest, Üllői út. 93.

E-mail:

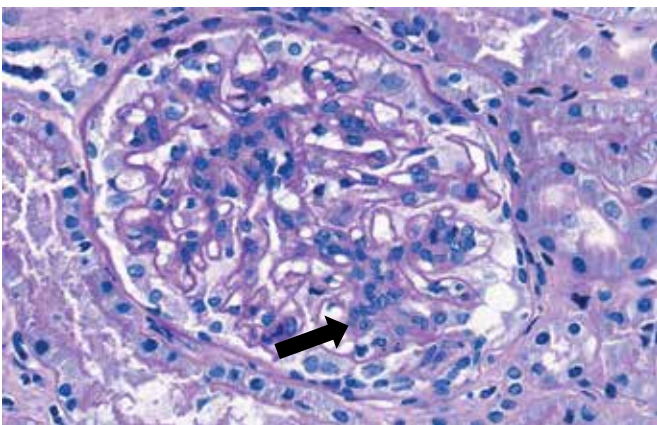
dobi.dejan@med.semmelweis-univ.hu

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.25.024>

Hypertonia és Nephrologia
2021;25(5):221-6.

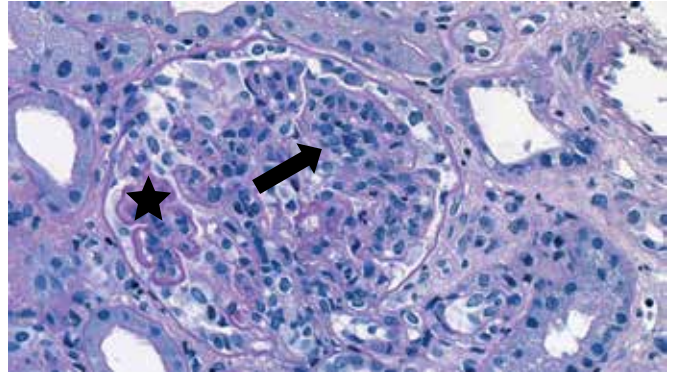
A vesében jelentkező glomerularis eltéréseket három csoportba soroljuk: mesangialis, endothelialis, valamint epithelialis károsodás. A mesangialis mintázatban (1. ábra) mesangialis mátrixakkumuláció és hipercellularitás jelentkezik, a mesangiumban deponálódó immunkomplexek hatására. Az endothelialis mintázat kialakulásának feltétele az immunkomplexek subendothelialis lerakódása, ennek következtében a fent leírt effektor mechanizmusok hatására a glomerularis kapillárisokban gyulladós sejtek halmozódnak fel, az endothelsejtek megduzzadnak. A folyamatban a mesangialis sejtek is részt vesznek (mesangialis sejtinterpositio). Mindezek hatására a kapilláris kacs lumenében a sejt elemek száma megnő, endokapilláris hipercellularitás alakul ki (2. ábra). Mivel a mesangium és a subendothelialis tér folytonos, ezért az endothelialis mintázat általában a mesangialis mintázattal együtt fordul elő, annak talaján jön létre. A folyamathoz társulhat a kapilláris kacs necrosis, amely fibrinkiválással és sejtmagtörmelék megjelenésével (karyorrhexis) jár (3. ábra). A glomerularis bazális membrán folytonosságának megszakadása miatt a plazma a vizeleti térbe jut, amelynek hatására reaktív parietalis epithelialis sejtekből, valamint gyulladós sejtekből álló extrakapilláris sejtűsség jön létre (félholdképződés) (4. ábra). Az endothelialis mintázatban az aktív gyulladós jelenségeket követően krónikus károsodás fejlődik ki: a glomerularis kapilláris kacs megkettőződése, szegmentális hegesedés, valamint – ha sejtű félhold is kialakult – annak szklerotikus átépülése történik. A folyamatot a glomerulus globális hegesedése zárja le (5. ábra). Az epithelialis mintázatban az immunkomplexek subepithelialisan rakódnak le, ezért a citotoxikus hatás a podocytaokban jelentkezik, a folyamat – amennyiben izoláltan és nem subendothelialis IC-lerakódásához kapcsolódva jelentkezik – nem jár exudatív komponenssel. Megjegyezzük, hogy podocytakárosodás (diffúz lábnyúlványfúzió) kialakulhat subepithelialis IC-depozíció nélkül is, ekkor úgynevezett lupus podocytopathiáról beszélünk.

1. ábra. Mesangialis hipercellularitás (legkifejezettebb a nyíllal jelölt mesangialis areában). PAS-reakció, 40-szeres nagyítás

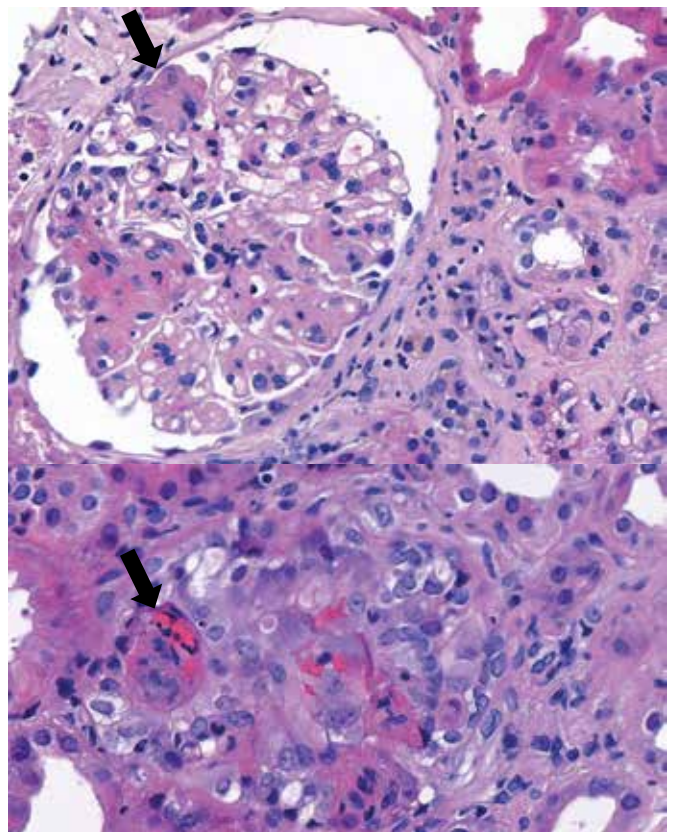


Az LN morfológiai jellemzésére már az 1970-es években osztályozási rendszert dolgozott ki az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization – WHO). Napjainkban a Nemzetközi

2. ábra. Endokapilláris hipercellularitás (legkifejezettebb a nyíllal jelölt területen) és subendothelialis, úgynevezett „wire-loop” IC-depozitumok (csillag). PAS-reakció, 20-szoros nagyítás

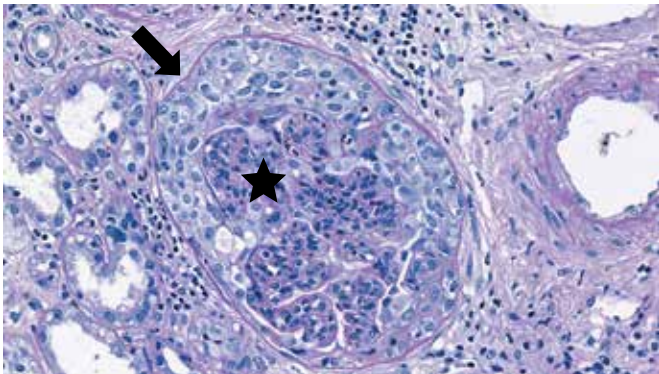


3. ábra. Karyorrhexis (A panel, nyíl) és karyorrhexis, valamint fibrinoid necrosis kombinációja (B panel, nyíl). HE festés, 40-szeres és 63-szoros nagyítás

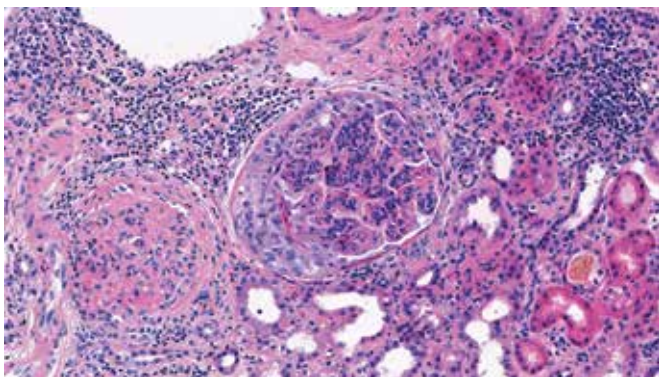


Nefrológiai Társaság/Vesepatológiai Társaság (International Society of Nephrology/Renal Pathology Society – ISN/RPS) osztályozását használjuk (5). Az I-es és II-es osztályba a tisztán mesangialis eltéréseket mutató eseteket soroljuk (I-es osztály: mesangialis IC-lerakódás, mesangialis hipercellularitás nélkül, II-es osztály: mesangialis IC-lerakódás és mesangialis hipercellularitás); a III-as osztályban az endothelialis mintázathoz kapcsolható aktív (A) és/vagy krónikus (C) eltérések a vizsgált glomerulusok kevesebb

4. ábra. Extra- és endokapillárissejt-dússág (nyíl és csillag), PAS-reakció, 20-szoros nagyítás



5. ábra. Globális hegesevést mutató glomerulus (bal oldal) és endo-, valamint extrakapillárissejt-dússágot mutató glomerulus (jobb oldal). HE festés, 20-szoros nagyítás



mint 50%-ában vannak jelen – fokális LN áll fenn. A IV-es osztályban az endothelialis mintázat eltérései a glomerulusok több mint 50%-át érintik, továbbá az A és C laesiók elkülönítése mellett ebben az osztályban a vesepatológus értékeli, hogy az elváltozások az egyes glomerulusok egészére (globális mintázat) vagy a glomerularis keresztmetszet kevesebb mint 50%-ára terjednek ki (szegmentális mintázat). Az V-ös osztály az epithelialis mintázatot jelenti (membranosus lupus nephritis), amely elő-

1. táblázat. Hiramatsu és munkatársainak tanulmányában ismertetett lupusnephritis-kohorsz ISN/RPS alosztályok szerinti megoszlása

Lupus nephritis osztály	Betegek (%)
I.	0
II.	13
III.	17
IV-S	15
IV-G	45
V.	10
VI.	0

fordulhat izoláltan vagy a III-as és IV-es osztállyal együtt. Az előrehaladt globális glomerulosclerosis (>90%) mutató eseteket soroljuk a VI-os osztályba. Az ajánlás szerint a vascularis és a tubulointerstitialis károsodást a diagnózisban külön kell jelezni.

Az ISN/RPS diagnosztikus osztályok prognosztikus értékét több tanulmány is vizsgálta. *Hiramatsu* és munkatársai 92 beteget vizsgáltak egy retrospektív tanulmányban több mint ötéves medián utánkötéssel (6). A betegek ISN/RPS osztályozás szerinti megoszlását az 1. táblázatban mutatjuk be. Az utánkötései időszakban a II-es és V-ös osztályokban a vese-funkció egyetlen betegnél sem csökkent 60 ml/min/1,73 m² alá, a III-as osztályban pedig egy betegnél alakult ki krónikus vesebetegség (chronic kidney disease – CKD) 4-es stádiuma. Ezzel szemben a IV-es osztály rosszabb prognózist mutatott az utánkötései időszak végén, a betegek 15%-ánál végstádiumú vesebetegség alakult ki (CKD 5-ös stádiuma). A IV-es osztály rossz prognózisa elsősorban a globális alosztály krónikus eltéréseire volt visszavezethető: a IV-G A osztályú betegek az immunosuppresszív terápiára általában jól reagáltak, szemben a IV-G A/C betegekkkel, akiknél a proteinuria perzisztált és 50%-ukban CKD 5-ös stádium alakult ki. *Hwang* és munkatársai 31 III-as és 12 IV-es osztályú beteget vizsgáltak a terápiás válaszkészség szempontjából (7). A III-as osztályú betegek 52%-a egy éven belül komplett remissziót ért el, ez az arány a IV-es osztályba tartozó betegeknél csupán 25%-nak bizonyult (p=0,032). *Nived* és munkatársai 45 beteget vizsgáltak, végpontként az Amerikai Reumatológiai Társaság nefrológiai remissziós kritériumait választották (8). Amennyiben az ISN/RPS osztályokat kiegészítették a biopsziás mintában megfigyelhető tubulointerstitialis elváltozásokkal (interstitialis gyulladás és tubulusatrophia/interstitialis fibrosis jelenléte vagy hiánya), úgy a remissziós ráta és a patológiai változók között igazolható volt statisztikai kapcsolat.

Az ISN/RPS klasszifikáció fontos eleme a IV-es osztály szegmentális és globális alosztályokra osztása volt (9). Ennek alapját *Najafi* és munkatársainak prospektív tanulmánya adta, amelynek során 24 IV-S és 35 IV-G osztályú beteget vizsgáltak (10). A két morfológiai csoport klinikai és szerológiai paramétere nem különböztek egymástól. Szöveti szempontból a IV-S osztályban az endokapilláris sejt-dússág több glomerulust érintett, a fibrinoid necrosis gyakrabban fordult elő. Ezzel szemben a IV-G csoportban többször fordult elő úgynevezett drótkacsaesio és intrakapilláris „hialinthrombus”, amely magasabb IC-terhelést feltételez. A két csoport hasonló immunosuppresszív terápiát kapott (prednizolon, ciklofoszfamid és néhány esetben plazmaferézis). Az ötéves összesített remissziós ráta a IV-S csoportban 48% volt szemben a IV-G csoport 73%-os értékével (p <0,05). A 10 éves vesetúlélés a IV-S csoportban 52% volt a IV-G csoportban 75% (p <0,05). Mindezek alapján a szerzők felvetették annak lehetőségét, hogy a IV-S és IV-G mintázat egymástól nem csupán kvantitatív szempontból térnek el, hanem (részben) más patomechanizmussal magyarázható manifesztációi az LN-nek. A IV-S osztály kialakulásának hátterében felmerült ANCA, endothellelles vagy antikardiopilin-antitestek társszerepe is, azonban ezek módszeres vizsgálatára nem került sor. Tekintettel a fenti utánkötései eredményekre, a szerzők IV-S csoport agresszív kezelésének megfontolását ajánlották. Az elmúlt 20 évben több tanulmány is validálni próbálta a fenti koncepciót, sikertelenül. *Haring* és munkatársainak

2. táblázat. A lupus nephritisben használt módosított NIH aktivitási és kronicitási indexek

Módosított NIH aktivitási index (maximum 24 pont)	0	1	2	3
Endokapilláris hipercellularitás	nincs jelen	a glomerulusok <25%-ában	a glomerulusok 25-50%-ában	a glomerulusok >50%-ában
Glomerularis neutrophil granulocyták/karyorrhexis	nincs jelen	a glomerulusok <25%-ában	a glomerulusok 25-50%-ában	a glomerulusok >50%-ában
Hialinthrombus/„wire-loop-laesio”	nincs jelen	a glomerulusok <25%-ában	a glomerulusok 25-50%-ában	a glomerulusok >50%-ában
Fibrinoid necrosis (kétszeres szorzó)	nincs jelen	a glomerulusok <25%-ában	a glomerulusok 25-50%-ában	a glomerulusok >50%-ában
Celluláris/fibrocelluláris félhold (kétszeres szorzó)	nincs jelen	a glomerulusok <25%-ában	a glomerulusok 25-50%-ában	a glomerulusok >50%-ában
Interstitialis gyulladás	nincs jelen	a kéregállományi interstitium <25%-ában	a kéregállományi interstitium 25-50%-ában	a kéregállományi interstitium >50%-ában
Módosított NIH kronicitási index (maximum 12 pont)	0	1	2	3
Glomerularis szklerózis	nincs jelen	a glomerulusok <25%-ában	a glomerulusok 25-50%-ában	a glomerulusok >50%-ában
Fibroticus félhold	nincs jelen	a glomerulusok <25%-ában	a glomerulusok 25-50%-ában	a glomerulusok >50%-ában
Interstitialis fibrosis	nincs jelen	a kéregállományi interstitium <25%-ában	a kéregállományi interstitium 25-50%-ában	a kéregállományi interstitium >50%-ában
Tubularis atrophia	nincs jelen	a kéregállományi interstitium <25%-ában	a kéregállományi interstitium 25-50%-ában	a kéregállományi interstitium >50%-ában

metaanalízise nyolc tanulmányt vizsgált, statisztikai elemzésük szerint a IV-S csoport végstádiumú vesebetegség kialakulása számolt esélyhányadosa nem volt magasabb a IV-G csoportnál (11). Mindezek alapján az ISN/RPS klasszifikáció 2018-as revíziója nem ajánlja a IV-S és IV-G csoportok megkülönböztetését a diagnózis szintjén, azonban továbbra is javasolja a laesiók szegmentális és globális jellegének rögzítését a patológiai lelet leírásában (12).

A 2018-as revízió (12) emellett a diagnózisba emelte a National Institutes of Health (NIH) aktivitási és kronicitási indexek (AI és CI) módosított változatát (2. táblázat), felváltva az A, A/C és C index jelöléseket. A pontrendszer első változata 1984-ben született, segítségével szemikvantitatív módon rögzíthető a glomerulusokban, illetve a tubulointerstitiumban létrejött krónikus és aktív károsodások mértéke. Klinikai validációt nem használtak kifejlesztése közben, azonban az elmúlt évek klinikopatológiai vizsgálatai bizonyították a pontrendszer vagy egyes szöveti elváltozások súlyosságát leíró paraméterek prognosztikus értékét. Ezek közül kiemeljük *Rijnink* és munkatársainak tanulmányát, amelyben a vese relapsusfüggetlen prognosztikus tényezőjeként azonosították a fibrinoid necrosis jelenlétét és kiterjedtségét, valamint a végstádiumú vesebetegség esetében a fibrinoid necrosis mellett a fibroticus félholdak arányát, illetve a 25%-ot meghaladó interstitialis fibrosist/tubulusatrophiát (13). A modell klinikai paramétereit is tartalmazott. *Umeda* és munkatársai a CI vesetűlésre gyakorolt szignifikáns hatását igazolták 129, III/IV±V-ös osztályba tartozó betegen (14). Hasonlóképpen, *Tao* és munkatársai a CI mellett a fibroticus félholdak és az interstitialis fibrosis/tubulusatrophia kompozit vesefunkció végpontra gyakorolt szignifikáns hatását figyelték meg (15).

IgA-nephropathia (IgAN)

Az IgAN az egyik leggyakoribb primer glomerularis betegség. Elsőként *Berger* és *Hingalis* írta le 1968-ban (16). Hasonlóan az LN-hez, IC-lerakódással járó kórkép. Az immunkomplex antigén komponense olyan IgA₁-családba tartozó antitest, amelynek galaktozilációja különböző szerzett vagy örökletes okok miatt zavart szenved. Ennek következtében az antitest úgynevezett „hinge” régiójának galaktoziláltsága csökken, a fehérjestruktúra ezen szakasza kitétté válik az immunrendszernek – epitópként funkcionál –, amely ellen IgA vagy IgG alosztályba tartozó autoantitestek termelődnek. A keringő, IC-ben kötött IgA₁-et a máj nem képes kiszűrni, így az IgA₁-tartalmú IC-k a vese glomerularis kapilláris hálózatában, elsősorban a mesangiumban deponálódnak fibronektinhez, IV-es típusú kollagénhez, mesangialis sejtfelszíni receptorokhoz (integrin, transzferrin) kötődve. A lerakódott IC-k a mesangiumsejtekben PDGF és TGF- β receptorhoz kapcsolódó jelátviteli pályákat indukálnak, emellett komplementaktivációt váltanak ki (a mannózkötő lektinútvonalon keresztül).

A glomerularis eltérések mintázata, hasonlóan az LN-hez, széles spektrumot fed le a fénymikroszkóposan eltérés nélküli glomerulusokkal rendelkező biopsziás mintáktól a változó mértékű mesangiopathiás laesiókon át (mátrixakumuláció és mesangialis sejtdússág) egészen a kifejezett endothelialis károsodást és extrakapillárissejtdússágot mutató esetekig. Ez utóbbi mintázat annak ellenére fordul elő nemritkán IgAN-ban, hogy subendothelialis IC-lerakódás csak elvétve igazolható IF-reakcióval, vagy elektronmikroszkópos vizsgálattal. Epithelialis glomerularis károsodás izolált IgAN-ban nem fordul elő.

Az IgAN esetében is több osztályozási rendszert használtak korábban. Lee és munkatársai a Henoch–Schönlein-purpurára/IgA-vasculitise kidolgozott klasszifikációt adaptálták IgAN-ra (17). Ezt fejlesztette tovább Haas (18), felhasználva a lupus nephritis WHO-klasszifikációjánál alkalmazott alapelveket: öt IgAN-osztályt állított fel, a mesangialis sejtproliferáció mértéke, a glomerulosclerosis kiterjedtsége, valamint az endo- és extrakapillárissejt-dússág súlyossága alapján (18). Az I-es osztályban minimális mesangialissejt-dússág van jelen, a II-es osztályban ehhez szegmentális sclerosis társul, a III-as osztályban a glomerulusok kevesebb mint 50%-ában mesangialis hipercellularitás±endokapillárissejt-dússág±extrakapillárissejt-dússág áll fenn, a IV-es osztályban ez a glomerulusok több mint 50%-ában látható, amíg az V-ös osztályban a globálisan heges glomerulusok aránya és/vagy az interstitialis fibrosis/tubulusatrophia >40%. 109 beteg vizsgálata alapján az alosztályok és a vesetúlélés között szignifikáns kapcsolat mutatkozott: az I-es és II-es osztályba tartozók mutatták a legjobb túlélést, amelyet a III-as, illetve a IV/V-ös osztály követett (18).

2009-ben több centrum nefrológusaiból és nefropatológusaiból álló nemzetközi konzorcium – az Oxford-csoport, vezető patológus Ian Roberts – egy retrospektív vizsgálatban 265 beteg (206 felnőtt, 59 gyermek) biopsziás mintái alapján azonosította a klinikai relevanciával bíró elemi szöveti eltéréseket (19).

A beválasztott betegek vesefunkciója 30 ml/min/1,73 m² fölött volt, míg a biopszia idején mutatott proteinúriájuk mértéke meghaladta a 0,5 g/napot. Ez a két kritérium lehetővé tette, hogy azokat az eseteket vizsgálják, akiknél a betegség nem annyira előrehaladt, hogy a krónikus károsodás dominálja a klinikai-szöveti képet, ugyanakkor fokozott rizikóval rendelkeznek a betegség progressziójára. A betegeket az antihipertenzív terápia, illetve az esetleges immunszuppresszió jellegére tekintet nélkül beválasztották a tanulmányba. Az utánkövetési idő legalább 12 hónap volt, átlagosan 69 hónapnak adódott. Klinikai végpontként vizsgálták az eGFR-csökkenés ütemét, valamint a végstádiumú vesebetegség (VSVB) kialakulását/legalább 50%-os vesefunkció-csökkenést a biopszia idején mérthez képest.

Egyváltozós modellben a glomerulusok több mint 50%-ában azonosítható mesangialis hipercellularitás (M). A szegmentális glomerulosclerosis (S), valamint az interstitialis fibrosis/tubulusatrophia (T) szignifikáns összefüggést mutatott mind a két klinikai végponttal. A tanulmány erőssége,

hogy a morfológiai paramétereket nemcsak önmagukban, hanem többváltozós modell részeként klinikai paraméterekkel (proteinuria mértéke, vérnyomás, vesefunkció) együtt is vizsgálták. Sőt a proteinuria mértékét és a vérnyomást nemcsak a biopszia időpontjában, hanem longitudinálisan is rögzítették, és a morfológiai változókkal együtt modellezték hatásukat a fenti végpontokra. Ezen modellek alapján az eGFR-csökkenés ütemével szignifikáns asszociációt mutat a szegmentális sclerosis, valamint az interstitialis fibrosis/tubulusatrophia, emellett a végstádiumú vesebetegség bekövetkezésének esélyét szignifikánsan növeli a mesangialis hipercellularitás, valamint az interstitialis fibrosis/tubulusatrophia, függetlenül a biopszia idején, valamint longitudinálisan megfigyelt klinikai változóktól.

Az endo- és extrakapilláris sejt-dússág sem az eGFR-csökkenés ütemével, sem a kombinált VSVB végponttal nem mutatott statisztikai összefüggést a teljes populációban. A szerzők ennek hátterében fölvetik a lehetőségét annak, hogy mivel mind a két eltérés statisztikailag magasabb arányban társult a biopsziát követő immunszuppresszív terápiával, ez a modell szempontjából zavaró tényezőnek bizonyulhatott. Emellett a súlyos – ezért a félholdképződés klinikai relevanciáját leginkább bizonyítani képes – eseteket a vesefunkcióra vonatkozó beválasztási kritériumok miatt a szerzők kizárták a tanulmányból. Kiemeljük, hogy alcsoport-analízis során az eGFR-csökkenés üteme a biopszia után immunszuppresszív terápia nélkül kezelt betegek közül szignifikánsan gyorsabb volt azok között, akiknél a biopszia endokapillárissejt-dússágot mutatott (-5,4±11,1 ml/min/1,73 m²/év vs. -2,6±5,1 ml/min/1,73 m²/év, p=0,02).

A celluláris félholdak kérdését több tanulmány is vizsgálta az Oxford study megjelenését követően. Katafuchi és munkatársai 286, az Oxford beválasztási kritériumokat nem teljesítő beteg alapján pozitív, szignifikáns összefüggést igazoltak a celluláris félholdak jelenléte és a végstádiumú vesebetegség kialakulásának esélye között (20). Eredményeiket további, olyan közlemények is megerősítették, amelyekben a beválasztási kritériumok megengedték az alacsony vesefunkciót (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) mutató betegek bevonását is (21, 22). Ezt követően az Oxford munkacsoport összesen 3096 beteget felölelő retrospektív metaanalízist végzett. Eredményeik azt mutatták, hogy a biopsziát követő immunszuppresszióban nem részesülő betegek közül azoknál, akiknek biopsziás mintájában jelen van celluláris félhold a glomerulusok kevesebb

3. táblázat. Az IgAN-ban használt MEST-C pontrendszer

	0	1	2
Mesangialis hipercellularitás (M) (egy mesangialis areában > mint 3 sejt)	a glomerulusok <50%-ában	a glomerulusok ≥50%-ában	
Endokapilláris hipercellularitás (E) (kapilláris kacs elzáródás intraluminalis sejtdússág miatt)	nincs jelen	legalább egy glomerulusban jelen van	
Szegmentális sclerosis (S) (a kapilláris kacs bizonyos részét, de nem egészét involváló hegesedés – az adhézió kivételével – podocytakárosodással vagy a nélkül)	nincs jelen	legalább egy glomerulusban jelen van	
Interstitialis fibrosis/tubulusatrophia	a kéregállomány <25%-át érinti	a kéregállomány <25%-át érinti	a kéregállomány >50%-át érinti
Celluláris félhold (C)	nincs jelen	a glomerulusok <25%-ában van jelen	a glomerulusok >25%-ában van jelen

mint 25%-ában, magasabb az esélye VSVB kialakulásának azokhoz képest, akik félholdképződéssel nem társuló IgAN-ban szenvednek. Emellett azok a betegek, akiknek szövettani mintájában több mint 25% a celluláris félholdak aránya, a posztbiopsziás immunszuppresszióra tekintet nélkül számíthatnak rosszabb kimenetelre (23). Ezek az eredmények mellett szóltak, hogy a celluláris félholdak prognosztikus értékének hiánya az eredeti Oxford kohorszban szelekciós torzításra vezethető vissza.

Mindezek alapján alakult ki a napjainkban használatos Oxford IgAN szövettani klasszifikáció, amelyet a vizsgált elváltozások kezdőbetűiből képzett betűszóval MEST-C score-nak neveznek (3. táblázat). A klasszifikációs rendszert az elmúlt 10 évben a fenti tanulmányok mellett számos multicentrikus vizsgálat validálta (24–26), amely nagyszámú, különböző etnicitású és korú beteget fedett le, így megállapításai érvényesnek tekinthetők a teljes IgAN-spektrumra, amíg az Oxfordmunkacsoport által kialakított interaktív, több központot lefedő, nefrológusok és nefropatológusok szoros kooperációjára építő munkafolyamat modellértékűvé vált.

Összefoglalás

Cikkünkben az LN és az IgAN példáján keresztül szemléltettük, hogy a biopsziás diagnózis mint a betegség prognózisát és a kezelést alapvetően meghatározó paraméter mellett a szövettani lelet milyen további klinikai relevanciával rendelkező információkat hordoz. Az elemi szöveti elváltozások kiterjedtségének/súlyosságának szemikvantitatív értékelése hozzájárul a patológiai diagnosztika standardizálásához, és segíti a terápiás válasz, valamint klinikai kimenetel egységes szempontok szerinti értékelését, amely különösen nagy jelentőséggel bír a megfigyeléses, valamint prospektív klinikai vizsgálatokban. A pontrendszerek jövőbeni fejlődési irányával kapcsolatban fontosnak tartjuk a digitális patológiai megoldások és gépitánulás-alapú algoritmusok eljövételét, amely az inter- és intraobserver variabilitás további javulását, valamint a folyamat humán operátor által felügyelt automatizálását hozhatja el. Emellett a génexpressziós vizsgálatok betekintést adhatnak a szöveti elváltozások hátterében álló biológiai folyamatokba, ami alapján új terápiás célpontok azonosíthatók.

Irodalom

- Richards NT, Darby S, et al. Knowledge of renal histology alters patient management in over 40% of cases. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:1255.
- Cohen AH, Nast CC, Adler SG, Kopple JD. Clinical utility of kidney biopsies in the diagnosis and management of renal disease. *Am J Nephrol* 1989;9:309. <https://doi.org/10.1159/000167986>
- Turner MW, Hutchinson TA, Barré PE, Prichard S, Jothy S. A prospective study on the impact of the renal biopsy in clinical management. *Clin Nephrol* 1986;26(5):217-21.
- Kitterer D, Gürzing K, et al. Diagnostic impact of percutaneous renal biopsy. *Clin Nephrol* 2015;84:311. <https://doi.org/10.5414/CN108591>
- Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 200;65:521-30.
- Hiramatsu N, Kuroiwa T, et al. Revised classification of lupus nephritis is valuable in predicting renal outcome with an indication of the proportion of glomeruli affected by chronic lesions. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:702-7. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken019>
- Hwang J, Kim HJ, Oh JM et al. Outcome of reclassification of World Health Organization (WHO) class III under International Society of Nephrology-Renal Pathology Society (ISN-RPS) classification: retrospective observational study. *Rheumatol Int* 2012;32:1877-84. <https://doi.org/10.1007/s00296-011-1887-x>
- Nived O, Hallengren CS, et al. An observational study of outcome in SLE patients with biopsy-verified glomerulonephritis between 1986 and 2004 in a defined area of southern Sweden: the clinical utility of the ACR renal response criteria and predictors for renal outcome. *Scand J Rheumatol* 2013;42:383-9. <https://doi.org/10.3109/03009742.2013.799224>
- Markowitz GS, D'Agati VD. The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis: an assessment at 3 years. *Kidney Int* 2007;71:491-5. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002118>
- Najafi CC, Korbet SM, et al. Significance of histologic patterns of glomerular injury upon long-term prognosis in severe lupus glomerulonephritis. *Kidney Int* 2001;59:2156-63. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.00730.x>
- Haring CM, Rietveld A, van den Brand JA, et al. Segmental and global subclasses of class IV lupus nephritis have similar renal outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:149-54. <https://doi.org/10.1681/ASN.2011060558>
- Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int* 2018;93:789-96. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.11.023>
- Rijnink EC, Teng YKO, Wilhelmus S, et al. Clinical and histopathologic characteristics associated with renal outcomes in lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:734-43. <https://doi.org/10.2215/CJN.10601016>
- Umeda R, Ogata S, Hara S, et al. Comparison of the 2018 and 2003 International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification in terms of renal prognosis in patients of lupus nephritis: a retrospective cohort study. *Arthritis Res Ther* 2020;22:260. <https://doi.org/10.1186/s13075-020-02358-x>
- Tao J, Wang H, Yu XJ, et al. A Validation of the 2018 Revision of International Society of Nephrology/Renal Pathology Society Classification for Lupus Nephritis: A Cohort Study from China. *Am J Nephrol* 2020;51:483-92. <https://doi.org/10.1159/000507213>
- Berger J, Hingalis N. Les depots intercapillaires IgA-IgG. *J Urol Nephrol* 1968;74:694-5.
- Lee SM, Rao VM, Franklin WA, et al. IgA nephropathy: morphologic predictors of progressive renal disease. *Hum Pathol* 1982;13:314-22. [https://doi.org/10.1016/S0046-8177\(82\)80221-9](https://doi.org/10.1016/S0046-8177(82)80221-9)
- Haas M. Histologic subclassification of IgA nephropathy: a clinicopathologic study of 244 cases. *Am J Kidney Dis* 1997;29:829-42. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(97\)90456-X](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(97)90456-X)
- A Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society: Cattaran D, Coppo R, Cook T et al. The Oxford Classification of IgA nephropathy: Rationale, clinicopathological correlations and classification. *Kidney Int* 2009;76:534-45.
- Katafuchi R, et al. Validation study of oxford classification of IgA nephropathy: The significance of extracapillary proliferation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2806-13. <https://doi.org/10.2215/CJN.02890311>
- Edström Halling S, Söderberg MP, Berg UB. Predictors of outcome in paediatric IgA nephropathy with regard to clinical and histopathological variables (Oxford classification). *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:715-22. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr339>
- Shima Y, Nakanishi K, Hama T, et al. Validity of the Oxford classification of IgA nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2012;27:783-92. <https://doi.org/10.1007/s00467-011-2061-0>
- Haas M, Verhave JC, Liu ZH, et al. A Multicenter Study of the Predictive Value of Crescents in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:691-701. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016040433>
- Zeng CH, Le W, Ni Z, et al. A multicenter application and evaluation of the Oxford Classification of IgA Nephropathy in adult Chinese patients. *Am J Kidney Dis* 2012;60:812-20. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.06.011>
- Coppo R, Troyanov S, Bellur SS, et al., VALIGA study of the ERA-EDTA Immunonephrology Working Group. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. *Kidney Int* 2014;86:828-36. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.63>
- Moriyama T, Tanaka K, Iwasaki C, et al. Prognosis in IgA nephropathy: 30-year analysis of 1,012 patients at a single center in Japan. *PLoS One* 2014;9:e91756. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091756>

A KLINIKAI MUNKA AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

A vasodilatator sajátosságokkal rendelkező és nem rendelkező béta-blokkolók hatása a centrális vérnyomásra

BENCZÚR Béla

Tolna Megyei Balassa János Kórház, I. Sz. Belgyógyászati Osztály (Kardiológia/Nefrológia), Szekszárd

ÖSSZEFOGLALÁS – A béta-blokkolók egyre inkább kiszorulnak a legfrissebb hypertoniaajánlások első vonalbeli kezelési lehetőségeiből, leginkább akkor alkalmazzuk őket, ha egyéb indikációjuk is van. Azonban a béta-blokkolók nem egységes gyógyszercsoport, számos különbség létezik közöttük a metabolikus vagy a vasoconstrictor/vasodilatator tulajdonságaik alapján. A centrális vérnyomás klinikai jelentősége mostanában került az érdeklődés középpontjába, amikor kiderült, hogy az egyes vérnyomáscsökkentők eltérően befolyásolják. A "stiffnessgradiens" teóriája segít elmélyíteni ismereteinket a centrális vérnyomás fiziológiájában. Számos klinikai vizsgálatban vizsgálták az egyes béta-blokkolók centrális vérnyomásra kifejtett hatását. A vasodilatator béta-blokkolók egyedülálló tulajdonságai alapján egy külön gyógyszercsoportnak is tarthatjuk őket.

Kulcsszavak: klasszikus béta-blokkolók, hypertoniaajánlások, centrális vérnyomás, stiffnessgradiens, vasodilatator béta-blokkolók

Effect of beta-blockers with or without vasodilating properties on central blood pressure

Benczúr B.

Summary – Beta-blockers are more and more excluded as first-line option in recent hypertension guidelines – they are mainly used in the case of compelling indication. However beta-blockers are not a homogeneous drug-class as several differences exist between them regarding their effect on metabolism or vasoconstriction/vasodilation. The clinical implication of central blood pressure has recently arisen into the focus of interest in the light of the fact that different antihypertensives exert different effect on central blood pressure. The theory of "stiffness-gradient" may help us to deepen our knowledge regarding the physiology of central blood pressure. Several studies investigated the effects of different beta-blockers on central blood pressure. Based on the unique effect of beta-blockers with vasodilating properties it can be emerged to form this group of drugs as a new antihypertensive class.

Keywords: classic beta-blockers, hypertension guidelines, central blood pressure, stiffness-gradient, vasodilating beta-blockers

A magas vérnyomás, a hypertonia az egyik leggyakoribb szív- és érrendszeri rizikótényező, amelynek számos szervi szövődménye alakulhat ki. A hypertoniára joggal mondhatjuk, hogy az első számú „néma gyilkos”, még a koronavírus okozta pandémia sem tudta átvenni ezt a szerepet a maga közel 4 milliós áldozatával, hiszen világszerte évente 10 millió haláleset írható közvetlenül a hypertonia számlájára, és sajnos az elvesztett páciensek felénél nem kerül időben felismerésre a magas vérnyomásuk. Jelenleg a WHO statisztikája szerint 1,1 milliárd hypertoniás ember él a Földön, és számuk az egészségtelen életmód, az obesitas világjárványa, valamint a társadalom idősödése miatt csak növekedni fog.

A béta-blokkolók helye a hypertonia kezelésében

A béta-blokkolókat több mint 40 éve használjuk vérnyomáscsökkentésre, és bár az európai guideline-ok újra és újra megállapítják, hogy kellő dózisban a vérnyomáscsökkentő hatékonyságuk megfelel a többi, újabb vérnyomáscsökkentő-osztály hatékonyságának, a legfrissebb ajánlások már nem első vonalbeli szerként emlegetik a béta-blokkolókat. Gondoljunk csak bármelyik friss ajánlásra az elmúlt három évből, mindegyik terápiás útmutató az A+C (ACEI vagy ARB+kalciumantagonista),

Levelező szerző:

Dr. Benczúr Béla,
Tolna Megyei Balassa János Kórház,
I. Sz. Belgyógyászati Osztály
(Kardiológia/Nefrológia);
7100 Szekszárd, Béri Balogh Ádám u.
E-mail: benczurb@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.25.025>

Hypertonia és Nephrologia
2021;25(5):227-31.

illetve A+D (ACEI vagy ARB+diuretikum) kombinációkat javasolja első lépésben, majd második lépcsőben hármaskombinációt ebből a három csoportból (1, 2).

A béta-blokkolók adását elsősorban akkor javasolják bármely terápiás lépésben hozzáadni a kezeléshez, ha a hypertonia mellett egyéb kísérő szívbetegség (ISZB, AMI, szívelégtelenség, ritmuszavar) vagy pajzsmirigybetegség is fennáll, illetve fiatal nőknek vagy tervezett terhesség esetén (3). Ennek az az oka, hogy a klasszikus béta-blokkolók, közülük is a 15-20 éve még leggyakrabban használt atenolol volt a „pofozógép” az ezredforduló nagy hypertoniatanulmányaiiban, köztük a LIFE-ban (4) vagy az ASCOT-ban (5). Ez vezetett el oda, hogy a Lindholm-metaanalízis kapcsán (6) arra a megállapításra jutottak, hogy a béta-receptor-blokkolók a stroke kialakulásának rizikóját 16%-kal, míg az ösztromortalitást 3%-kal növelik az egyéb szerekekkel szemben. Az atenolol és társai, az úgynevezett klasszikus béta-blokkolók elsősorban vasoconstrictor tulajdonságokkal rendelkeznek, vagyis fokozzák a perifériás értónust. Emellett ronthatják a szénhidrát- és lipidanycserét és még számos kedvezőtlen hatásuk lehet (álmatlanság, erectilis diszfunkció, bronchospasmus). Vajon mi lett volna, ha az atenolol helyett a korszerűbb harmadik generációs béta-blokkolókat (karvedilol, nebivolol) vizsgálták volna ezekben a nagy hypertoniatanulmányokban? Erre már nem fogunk választ kapni, hiszen ezekkel a szerekekkel nem fogunk kemény végpontú hypertoniatanulmányokat folytatni. Mégis érdemes a klasszikus béta-blokkolóktól eltérő sajátosságait végiggondolnunk.

A centrális vérnyomás klinikai jelentősége. Érdemes-e mérni a centrális vérnyomást?

Szisztolében a centrális vérnyomás azt a nyomást reprezentálja, amely ellenében kell a szívnek dolgoznia, vagyis a szisztolés kontrakció során a vért az aortába kilöknie. Így a centrális vérnyomás a szív munkáját, a bal kamrai stroke-volumen és az afterloadot is jellemzi, ezáltal hozzájárul a hypertoniásokban jellemző balkamra-hypertrophia (BKH) kialakulásához, de a szisztolés és diasztolés szívelégtelenség, a bal pitvari strain és megnagyobbodás, ezáltal a pitvarfibrilláció létrejöttéhez is, vagyis tágabb értelemben a hypertensiv szívbetegség kialakulásához (7). Az aortában uralkodó nyomás ugyanakkor csillapítatlanul átterjed a cerebrális keringésre is, így a stroke egyik legfőbb okát is megmagyarázza, de az említett módon megteremti a kapcsolatot az ischaemiás stroke másik fő patomechanizmusa, a pitvarfibrillációval összefüggő thromboemboliás események között is. Diasztolében a centrális vérnyomás biztosítja a coronariák áramlása révén a myocardium vérellátását. Vagyis a centrális vérnyomás igen jó markere a bal kamra nyomásterhelésének, így a klinikum szempontjából pontosabb információkkal szolgál, mint a perifériás vérnyomás.

A centrális vérnyomás kialakításában alapvető szerepe van a perifériás értónusnak, vagyis a legkisebb, még simaizommal rendelkező prekapilláris arteriolák állapotának, amelyek a teljes perifériás vascularis rezisztenciát alapvetően meghatározzák. Ellazult vagy összehúzódtott állapotuk határozza meg, hogy milyen mértékű lesz a hullám-visszaverődés, milyen mértékben növeli meg a centrális vérnyomást a visszaverődő

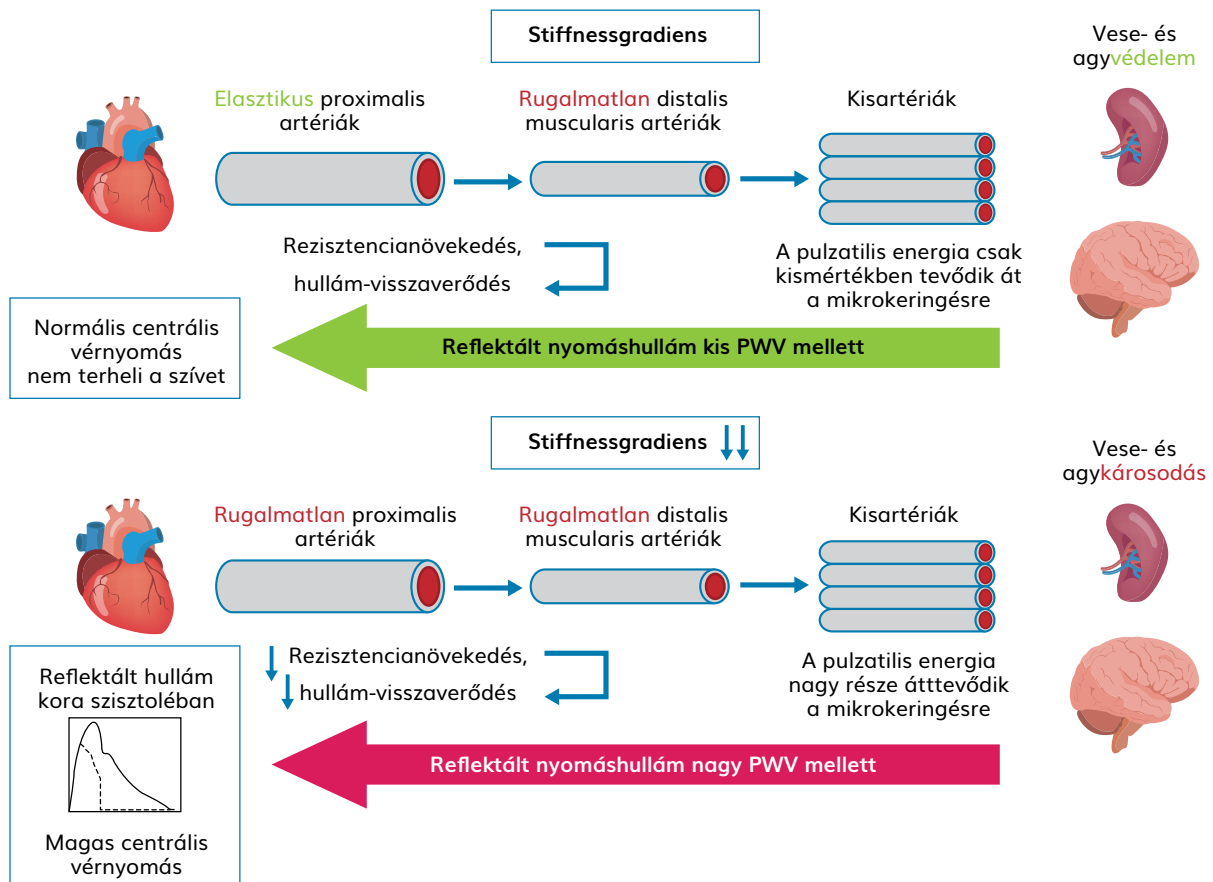
nyomáshullám. A perifériás értónust rendkívül sok tényező befolyásolja, és szemben az érfali rugalmatlansággal, az artériás stiffnesszel, amely sokkal állandóbb paraméter, a perifériás értónus viszonylag gyorsan tud változni, sőt diurnális ritmust is mutat. A dohányzás, a stressz, a szimpatikus idegrendszer, illetve a RAAS fokozott aktivitása, bizonyos hormonhatások arteriolarconstrictiót kiváltva jelentősen fokozhatják az értónust, de ugyanígy vasodilatator hatások (ösztrogénhatás, jóllakottság, értágító hatású hormonok) az arteriolákat ellazítva csökkenthetik a perifériás értónust – ezáltal a centrális vérnyomást is (8).

Annak ellenére, hogy számos bizonyítékkal rendelkezünk afelől, hogy a centrális vérnyomás jobb előrejelzője a cardiovascularis eseményeknek, mint a perifériás vérnyomás (9, 10), a guideline-ok még mindig nem javasolják a centrális vérnyomás rutinszerű mérését a mindennapi gyakorlatban elsősorban metodikai okokból. Pedig a centrális vérnyomás normál- (referencia-) értékei évek óta elérhetőek, legalábbis az applanációs tonometria elvén működő készülékekkel végzett mérésekre vonatkozóan (11). Talán éppen erre alapozva az artériás stiffnesst mint vascularis biomarkert IIa erősségű ajánlással javasolja mérni az ESC perifériás keringéssel foglalkozó munkacsoportjának és az Artery-nek a 2015-ös állásfoglalása, csak úgy, mint a boka-kar indexet és a carotisultrahangot. A centrális hemodinamikai paraméterek mérésére vonatkozó ajánlás IIb/B szintű (12).

Egy újabb szemlélet: a stiffnessgradiens

Ahhoz, hogy jobban megértsük hypertoniában a hullám-visszaverődéshez és a megnövelt centrális pulzusnyomáshoz vezető mechanizmusokat, figyelembe kell vennünk az artériás rendszer egyes pontjainak eltérő elasztikus tulajdonságait, amely az úgynevezett stiffnessgradiens kialakulásához vezet. Fiatal normotensiv egyéneknél az artériás stiffnesz fokozatosan növekszik a proximális nagy artériáktól a distalis közepes méretű artériák felé. Ennek ellenére, hogy az érrendszer összes nagyobb artériája három rétegből áll (intima, media, adventitia), jelentős különbség van a nagy elasztikus artériák és a közepes méretű, distalisabb muscularis artériák között a vascularis simaizomsejtek és az elasztikus rostok relatív arányát tekintve. A pulzushullám-terjedési sebesség (pulse wave velocity – PWV) fokozatosan növekszik az aorta ascendens 4-5 m/s-os értékétől az abdominalis aorta 5-6 m/s-os értékén keresztül az iliaca és femoralis artériákon mérhető 8-9 m/s-os értékig. Egészséges egyéneknél a nagy proximális, elasztikus artériák és a distalis, muscularis artériák között egy rezisztencianövekedés („impedance mismatch”) jön létre, amely hullám-visszaverődést eredményez és limitálja, védi a pulzatilis nyomás káros hatásaitól a célszervek kisereit. A visszavert pulzatilis energia lassan terjed visszafelé az elasztikus artériák falán, így nem adódik össze a primer nyomáshullámmal és a centrális vérnyomás normális marad (1. ábra). Ezzel szemben a rugalmatlanabb proximális artériák nem képesek elsimítani a bal kamrai ejekciók okozta pulzatilitást. Mivel a distalis, muscularis artériák az életkor előrehaladtával nem válnak rugalmatlanabbá, így a proximális (elasztikus) és a distalis (muscularis) artériák közötti stiffnessgradiens lecsökken vagy akár meg is fordulhat! Ez pedig azt eredm-

1. ábra. A stiffnessgradiens és az „impedance mismatch” (13)



nyezheti, hogy a nyomáshullámok pulzatilításának nagyobb hányada transzmittálódik, kerül át a célszervek kisartériáira, a mikrocirkulációra. Ugyanakkor a reflektált pulzatis energia gyorsabban ér vissza az aortagyökbe és ráakódik a primer nyomáshullámra, megemelve ezáltal az aortagyökben a centrális szisztolés és pulzusnyomást. A hullám-visszaverődés teóriája alapján könnyen megérthetjük, miért magasabb a centrális szisztolés és pulzusnyomás idősebbekben, és értehetővé válik a pulzushullám (vagy-nyomás) amplifikációjának jelensége is. Ez azt jelenti, hogy a centrális szisztolés vérnyomás a perifériás artériák felé haladva fokozatosan növekszik, nyugalomban 10, de akár 30%-kal is magasabb lehet a brachialis artéria felett mérhető vérnyomás, mint a centrális (aorta) nyomás. Amennyiben a fiziológiás artériás stiffnessgradiens fennáll (tehát az aorta PWV-je kisebb, mint a perifériás PWV), a visszaverődés virtuális helye distalisabban, a perifériához közelebb helyezkedik el. Így a visszaverődő hullám ráakódik az előrehaladó hullámra, létrehozva a pulzushullám amplifikációját. Mivel a PWV alacsony, a visszaverődés későn ér vissza az aortagyökbe a késő szisztolében, így nem emelkedik meg a centrális vérnyomás. Ezzel szemben, ha a stiffnessgradiens megszűnik vagy megfordul (az aorta-PWV nagyobb, mint a perifériás), a virtuális visszaverődés helye közelebb kerül a centrális artériákhoz és a pulzatis nyomás nem csökken kellően a centrális artériákban, ezáltal a centrális-perifériás pulzusnyomás-amplifikáció csökken (13).

Hogyan hatnak az egyes vérnyomáscsökkentők a centrális vérnyomásra?

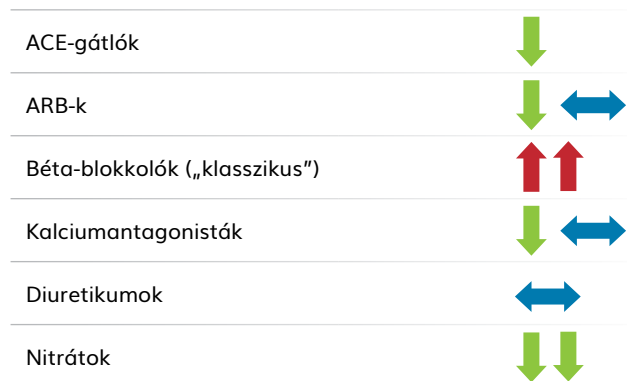
Elsőre furcsának tűnhet a kérdés, hogyan hatnának a vérnyomáscsökkentők a centrális vérnyomásra? A vérnyomáscsökkentő gyógyszer-csoportok egy része vasodilatatio útján fejt ki vérnyomáscsökkentő hatását, ezáltal a centrális vérnyomásra is kedvező hatást gyakorol. Ez jellemzi a kalciumantagonisták, a RAAS-gátlók, de főleg a nitrátok hatását. A diuretikumok közömbösek a centrális vérnyomásra, míg a (klasszikus), vasoconstrictor béta-blokkolók nemhogy nem csökkentik, de egyenesen emelhetik is a centrális vérnyomást (14). Ennek oka éppen a fokozott perifériás értónus (perifériás érellenállás), a nagyobb mértékű reflektált nyomáshullámnak az aortagyökben kifejtett „augmentáló” hatására vezethető vissza – ezt jellemzi az augmentációs index, amely az endothelfunkcióról, az arteriolák tónusáról nyújt információkat (2. ábra). Márpedig, ha a centrális vérnyomás ennyire jó prediktora a cardiovascularis eseményeknek, a centrális vérnyomást emelő szerek nem igazán kedvezőek a hipertonia kezelésében.

A vasodilatator béta-blokkolók: egy új vérnyomáscsökkentő osztály?

A béta-blokkolókra távolról sem igaz, hogy egységes gyógyszer-csoportot képeznének, hiszen jelentős különbségek vannak

közöttük kardioszelektivitásuk, intrinszik szimpatomimetikus aktivitásuk, lipofilitásuk vagy éppen vasodilatator sajátosságuk szempontjából. A legújabb, harmadik generációs szerek legfőbb előnyeit a vasodilatator, vagyis a perifériás érellenállást csökkentő sajátosságai jelentik. A „klasszikus” béta-blokkolók kedvezőt-

2. ábra. A különböző vérnyomáscsökkentők hatása a centrális vérnyomásra (14)



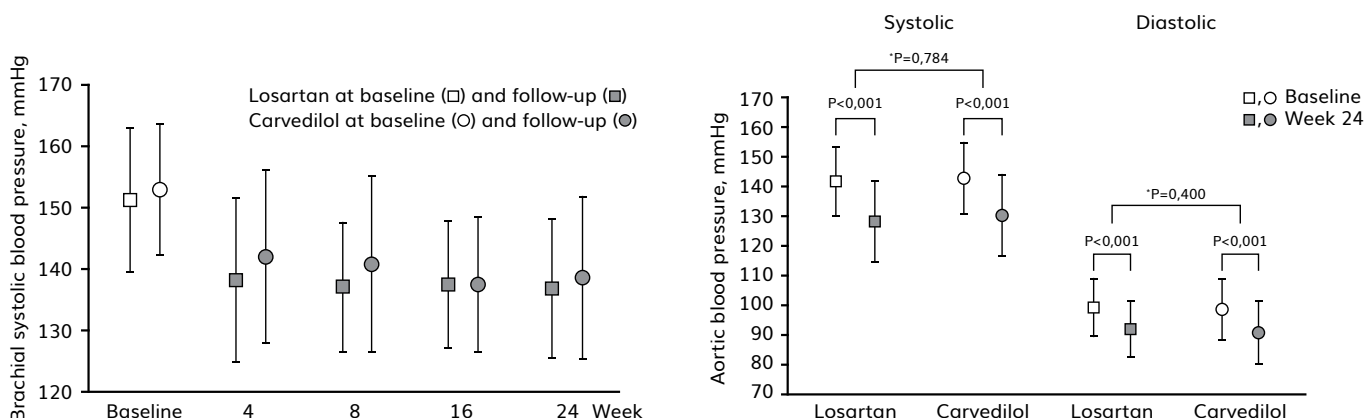
len tulajdonságainak nagy része ezekre a szerekre nem jellemző: kedvezőbb a metabolikus profiljuk, kevésbé okoznak inzulinrezisztenciát, nem rontják a glükóztoleranciát és a perifériás értónus csökkentése révén „csoporttársaiktól” eltérően képesek csökkenteni a centrális vérnyomást és az artériás stiffneszt.

A vasodilatator béta-blokkolók egyike, a karvedilol egy nem szelektív béta-blokkoló, emellett α_1 -blokkoló sajátossága is van, éppen ez biztosítja vasodilatator jellegét. Kísérletes és klinikai adatok bizonyították, hogy a karvedilol javítja az endothelfunkciót, csökkenti a vérlemezkék aggregációját és gyulladásgátló hatása is van antioxidáns sajátossága mellett. 2-es típusú diabeteses hypertoniás betegekben javítja a glykaemiás kontrollt az inzulinszenzitivitás javítása révén (15). A RAAS-gátlók ugyanolyan mértékű perifériás vérnyomáscsökkentés ellenére kedvezőbb cardiovascularis prognózist nyújtanak a hypertoniás betegeknek, mint az atenolol, elsősorban a centrális hemodinamikára kifejtett előnyösebb hatásuk révén.

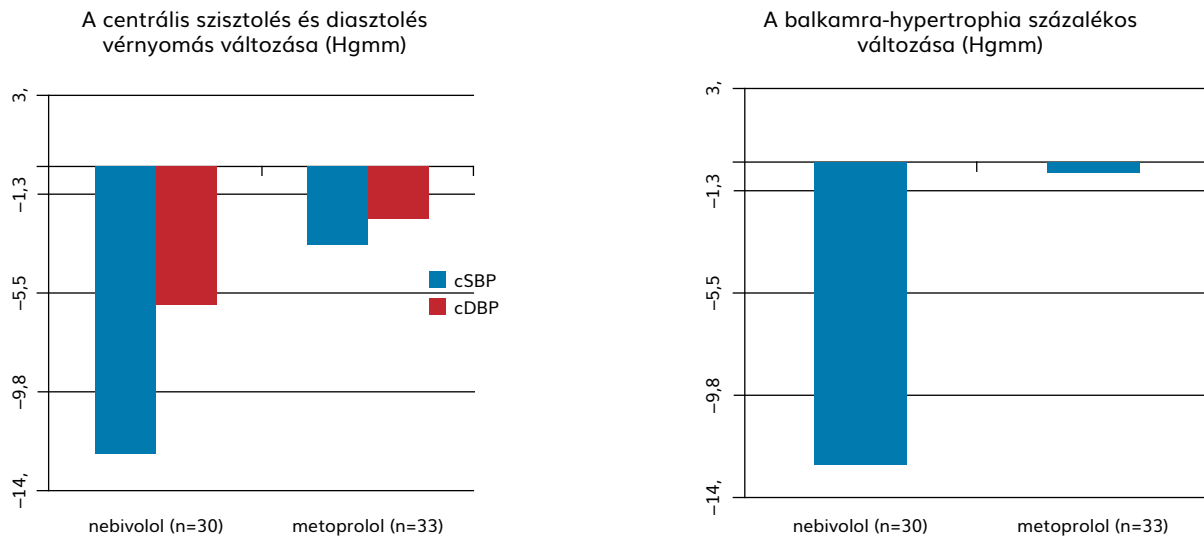
182 hypertoniás beteg prospektív randomizált vizsgálatában a lozartán és a karvedilol hatását hasonlították össze a centrális hemodinamikai paraméterekre. 24 hét kezelés után nem volt különbség a két csoport között a carotis-femorális pulzushullám-terjedési sebesség (PWV), az augmentációs index, valamint a centrális szisztolés nyomás tekintetében (16) (3. ábra).

A csoport másik tagja, a nebivolol a leginkább kardioszelektív béta-blokkoló, vagyis a legnagyobb szelektivitással gátolja a humán myocardium β_1 -receptorait az ismert béta-blokkolók közül. A vasodilatator hatást az L-arginin/nitrogén-monoxid mechanizmus révén váltja ki (17). Számos kedvező metabolikus tulajdonsága van, javítja az inzulinszenzitivitást és nem rontja a lipidanyagcserét. Ráadásul javítja az endothel- és az ezzel összefüggő erektilis diszfunkciót, valamint kedvező hatással van az artériás stiffnessre, döntően az endothelialis nitrogén-monoxid-felszabadulás révén. Mahmud és Feely egy randomizált klinikai vizsgálat során 40 kezetlen hypertoniás betegnek 5 mg nebivolol vagy 50 mg atenolol adtak, és applanációs tonometriával, a Sphygmocor rendszer segítségével mérve az augmentációs index, vagyis a centrális pulzusnyomás-amplifikáció nebivolol hatására csökkent, míg atenolol mellett nőtt. Ezzel összefüggésben a nebivolol nagyobb mértékben csökkentette a balkamra-hypertrophiát, mint az atenolol (4. ábra) (18). Ezek az eredmények megerősítették azt a hipotézist, miszerint a béta-blokkolók eltérő mértékben befolyásolják a centrális vérnyomást. Hasonló következtetéseket vontak le abban a tanulmányban is, ahol négy vérnyomáscsökkentő hemodinamikai paraméterekre gyakorolt hatását vizsgálták 72 hypertoniás betegben. Az ACE-gátló quinapril, a renininhibitor aliszikiren és két béta-blokkoló, az atenolol, valamint a nebivolol ugyanolyan mértékben csökkentette a perifériás (brachialis) vérnyomást, de egyedül az atenolol nem csökkentette az aorta pulzusnyomását. A pulzusnyomás-amplifikációt a perifériás pulzushullám-visszaverődés mértéke és leginkább az arteriolák izomtónusa, a perifériás vascularis rezisztencia határozza meg. Azok a fiziológiai vagy gyógyszeres behatások, amelyek ezt a vascularis tónust csökkentik, jótékony hatással vannak a centrális vérnyomásra szisztolében és diasztolében egyaránt. Egy magyar közleményben azonban, a felsorolt vizsgálatokkal ellentétben, a kis dózisú karvedilol, nebivolol és metoprolol centrális vérnyomásra, illetve augmentációs indexre gyakorolt hatásában nem

3. ábra. A perifériás a centrális vérnyomás változása 24 hetes lozartán-, illetve karvedilolkezelés hatására (16)



4. ábra. A nebivolol és a metoprolol hatása a centrális vérnyomásra és a balkamra-hypertrophiára (18, 19)



találtak szignifikáns különbséget a három kezelési csoportban (19). Ezzel együtt a fentiek alapján jogosan merül fel a kérdés: A béta-blokkolók egységes gyógyszer család vagy érdemes volna különbséget tenni közöttük az egyes sajátosságaik, például a perifériás értónusra gyakorolt hatásuk alapján (20)?

Következtetések

Habár széles körű klinikai vizsgálatokból származó adatokkal nem rendelkezünk a vasodilatator béta-blokkolók essentialis hypertóniában történő alkalmazásáról, de nem szabad elfelejtenünk, hogy a hypertóniás betegeknek csekély hányada „izoláltan”, önmagában hypertóniás. Legtöbbjük számtalan további rizikófaktorral és kísérő betegséggel rendelkezik, amelyek kezelésében a vasodilatator béta-blokkolóknak komoly szerep juthat. Ráadásul ezek a gyógyszerek bizonyítottan csökkentik a vérnyomást és egészen kiváló mellékhatásprofilal rendelkeznek, a betegek jól tolerálják őket, ezáltal kifejezetten előnyös vérnyomáscsökkentőnek számítanak.

Irodalom

- Williams B, Mancia G, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal* 2018;36(33):3021-104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- Járai Z, Farsang Cs. A Magyar Hypertonia Társaság szakmai irányelve. A hypertóniabetegség ellátásának szakmai irányelvei. *Hypert és Nephrol* 2018;22(Suppl.5):S1-S36.
- Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75:1334-57. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>
- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular mortality and morbidity in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08089-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08089-3)
- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al for the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67185-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67185-1)
- Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta-blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366:1545-53. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67573-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67573-3)
- Nwabuo CC, Ramachandran SV. Pathophysiology of Hypertensive Heart Disease: Beyond Left Ventricular Hypertrophy. *Current Hypertension Reports* 2020;22:11. <https://doi.org/10.1007/s11906-020-1017-9>
- Schillaci G, Grassi G. Central blood pressure: getting to the heart of the matter. *Journal of Hypertension* 2010;28:237-9. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283359509>
- Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2010;31:1865-71. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq024>
- Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:636-46. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.063>
- Herbert A, et al. Reference Values for Arterial Measurements Collaboration. Establishing reference values for central blood pressure and amplification in a general healthy population and according to cardiovascular risk-factors. *Eur Heart J* 2014;32:3122-33. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu293>
- Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation. Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis* 2015;241:507-32. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.007>
- Laurent S, et al. Arterial Stiffness and Hypertension in the Elderly. *Front Cardiovasc Med* 2020;7:544302. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.544302>
- McEniery C, et al. Central blood pressure: current evidence and clinical importance. *European Heart Journal* 2014;35:1719-25. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu565>
- Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2227-36. <https://doi.org/10.1001/jama.292.18.2227>
- Kim EJ, Song WH, Lee JU, et al. Efficacy of losartan and carvedilol on central hemodynamics in hypertensives: a prospective, randomized, open, blinded end point, multicenter study. *Hypertension Research* 2014;37:50-56. <https://doi.org/10.1038/hr.2013.112>
- Howlett JG. Nebivolol: Vasodilator Properties and Evidence for Relevance in Treatment of Cardiovascular Disease. *Canadian Journal of Cardiology* 2014;30:S29-S37. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.03.003>
- Mahmud A, Feely J. Beta-blockers reduce aortic stiffness in hypertension but nebivolol, not atenolol, reduces wave reflection. *Am J Hypertens* 2008;21:663-7. <https://doi.org/10.1038/ajh.2008.156>
- Studinger P, Tabak A, Chen CH, et al. The Effect of Low-Dose Carvedilol, Nebivolol, and Metoprolol on Central Arterial Pressure and Its Determinants: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013;15:910-17. <https://doi.org/10.1111/jch.12210>
- Kallistratos M, Koulimenos L, Manolis A. Vasodilator beta-blockers: a different class of antihypertensive agents? *Future Cardiology* 2014;10(6). <https://doi.org/10.2217/fca.14.51>

Atorvasztatinkezelés vesebetegségben

BARNA István

Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS – A csaknem minden krónikus vesebetegben kimutatható dyslipidaemia során a glomerularis proteinuria csökkentésére, a veseműködés romlásának mérséklésére számos nemzetközi vizsgálat szolgáltat bizonyítékot. Az ajánlások életkortól függetlenül, egységesen fogalmazzak; nagy, illetve nagyon nagy kockázatú betegekben a célérték elérését, de legalább 50%-os LDL-koleszterin-szint csökkentését javasolják, amellyel a coronariabetegségek okozta halálozást, a szívinfarktus, stroke, veseelégtelenség kockázatát bizonyítottan csökkenthetjük.

Kulcsszavak: dyslipidaemia, atorvasztatin, akut és krónikus vesebetegségek

Levelezési cím:

Dr. Barna István,
Semmelweis Egyetem,
Belgyógyászati és Onkológiai Klinika;
1083 Budapest, Korányi S. u. 2/A.
E-mail:
barna.istvan@med.semmelweis-univ.hu

Zsíryanycsere zavarai nagy cardiovascularis kockázatú krónikus vesebetegségben

Krónikus vesebetegségben (KVB) a lipidanyagcsere-zavarok esetén a vesében, a glomerulusban a podocyta és a mesangialis sejtek károsodását tekintjük elsődlegesnek. A mesangialis sejtekben a citokinek és növekedési faktorok aktiválódnak lipoproteinstimulusra, emellett a nitrogén-oxid antiproliferatív, vasodilatator hatása kevésbé érvényesül. A proximalis tubulusokban lévő kubulin fehérje képes megkötni a glomerularis filtrátumban lévő apolipoprotein-A1-et. Ugyancsak a proximalis tubulusban lévő megalin az LDL-receptor-család tagjaként számos fehérje (béta-2 mikroglobulin, inzulin, PTH, amiláz) megkötéséért felelős. A dyslipidaemia a leggyakrabban a triglicerid- (TG-) szint emelkedésében és a HDL-koleszterin (HDL-C)-szint csökkenésében mutatkozik, amelyek gyakorisága a GFR csökkenésével párhuzamosan nő. Ha az alapbetegség jelentős proteinúriával is jár, akkor ezekhez az LDL-koleszterin (LDL-C), az összkoleszterin (TC) és a lipoprotein (a)-szint emelkedése is társul, a proteinuria mértékétől függően. Hemodializált betegekben az LDL-C koncentrációja többnyire normális, azonban megnő a nagy atherogenitású, kicsiny, denz LDL-partikulumok mennyisége. Peritonealis dialízissel kezelt betegekben a fokozott fehérjevesztés és a dializátum cukortartalma miatt gyakoribb az LDL-C-, illetve a TG-szint emelkedése. Vesetranszplantáltakban az alkalmazott szteroid és immunszuppresszív szerek lipidszinteket emelő, illetve diabetogén hatása miatt súlyosabb a hyperlipidaemia. A KVB-ben észlelhető lipidzavarok hozzájárulnak a betegek fokozott cardiovascularis kockázatához, illetve a vesebetegség progressiójához. Az idült vesebetegeket a KVB stádiumától és a lipidszintektől függetlenül a nagy kockázatú csoportba kell sorolni a cardiovascularis megbetegedések szempontjából e betegségek igen nagy gyakorisága miatt (1).

Cardiovascularis kockázat csökkentése krónikus vesebetegekben sztatinkezeléssel

A lipidszintcsökkentő kezelés akkor indokolt, ha a cardiovascularis esemény tíz éven belüli kockázata 20% feletti. KVB-ben más nagy kockázatú állapothoz hasonlóan, cardiovascularis betegség hiánya esetén 1,8 mmol/l alatti LDL-koleszterin- (LDL-C-), 1,7 mmol/l alatti triglicerid- (TG-), 1,0 mmol/l (férfi), illetve 1,3 mmol/l (nő) feletti HDL-koleszterin- (HDL-C-) szintek mint célértékek elérése szükséges. Már kialakult cardiovascularis betegség esetén 1,4 mmol/l alatti LDL-C-szint elérése kívánatos, de legalább 50%-os LDL-C-szint-csökkentés. Proteinuria esetén elsődleges cél az alapbetegség remissziójának elérése. Ha ez nem lehetséges, a proteinuria lehető legkisebb mértékre csökkentése kívánatos. Az általános populációban a sztatinkezelés során az LDL-C minden egyes 1 mmol/l-rel történő csökkentése 20%-kal csökkenti a súlyos cardiovascularis események öt éven belüli előfordulásának esélyét. Ezért minden újonnan diagnosztizált KVB-ben szenvedő felnőttél javasolt az összkoleszterin, az alacsony sűrűségű lipoprotein koleszterin (LDL-C), a nagy sűrűségű lipoprotein koleszterin (HDL-C) és a trigliceridérték meghatározása. Ez nemcsak a sztatinkezelés megkezdéséhez nyújt segítséget az 50 év alatti KVB-ben, hanem a dyslipidaemia másodlagos okairól is információt ad. Minden KVB-ben szenvedő, 50 évesnél idősebb egyénben, kivéve a krónikus dialízisben részesülőket, sztatint adásával javasolt a kezelést elkezdeni. Ugyanebben a korcsoportban a KVB előrehaladottabb stádiumaiban (3-5. szakasz, eGFR <60 ml/perc/1,73 m²) sztatint és ezetimib kombinációval történő kezelés ajánlott. A sztatint elsősorban a májban metabolizálódnak, így mérsékelt veseelégtelenségben dóziscsökkentés nem szükséges (2).

A hatékony LDL-C-szint-csökkentés mellett a sztatintok számos egyéb, nem lipid, vagy más néven pleiotrop hatást fejtenek ki, amelyek KVB-ben is hozzájárulnak a cardiovascularis

kockázat csökkentéséhez. A pleiotrop hatások közé soroljuk az endothelfunkció javítását, gyulladáscsökkentő hatást, thrombusképződés gátlását, plakkstabilizálást elősegítő hatást és az oxidatív stressz csökkentését. E hatások függetlenek a lipidcsökkentő hatástól, és jellemzően nem függenek az alkalmazott dózis nagyságától (3). A sztatin növeli az endothelialis nitrogén-oxid mennyiségét, következményesen értágító hatású, javítja az endothelfunkciót, a GFR-érték növekedését okozza (4). A sztatinkezelés során csökken számos gyulladáscsökkentő citokin, a fibronectin, a kollagén, az endothelin és az angiotenzin-II képződése is (5). Mindezek alapján a sztatinok alkalmazása minden krónikus vesebeteg esetében ajánlott nem csupán a szekunder lipidrendellenességek, hanem a lokális gyulladáscsökkentő válasz, az endotheldiszfunkció és a glomerularis proteinuria kezelésére is (6). Sőt a sztatinok minden endothelfunkciókárosodással járó kórkép esetén bázisszernek tekinthetők (7). A pleiotrop hatás bizonyos esetekben dóziszfüggő, erre utal az, hogy a DALI vizsgálatban 10 mg atorvasztatin hatására 15%-os, 80 mg hatására pedig 47%-os C-reaktív fehérje (CRP-) szint csökkenéséről számoltak be (8).

A nagy kockázatú egyének bevonásával végzett PROVE-IT, REVERSAL és TNT vizsgálatok eredményei alapján a sztatinkezelés a mindennapok gyakorlatává vált. A nemzetközi vizsgálatok eredményei igazolták azt is, hogy a kisebb koleszterinértékek esetén a cardiovascularis kockázat is csökken. A megfelelő célérték elérése azonban sztatinkezeléssel gyakran nehezen valósítható meg. A sztatin dózisének duplázása az LDL-C, illetve az összkoleszterin-értéket átlagosan csak 6%-kal csökkenti. Ha ezt a szabályt nem is tekintjük minden esetben érvényesnek, hiszen a kezelés eredményessége egyénenként igen különböző lehet, mégis a mindennapokban a „6%-os” szabályt elfogadjuk, mint a sztatinkezelés egyik korlátját.

A nagy nemzetközi felmérésekből tudjuk, hogy azoknak a betegeknek, akiknek egyértelműen kellene szedni sztaint, csak 30%-a részesül a kezelésben, és közülük is csak igen kevesen szedik a megfelelő dózisban. Ez részben a kis induló dózis, részben a feltitrlás hiányának következménye.

Policisztás vesebetegségben a sztatinok kedvező vesehatásáról, illetve a vese nagyságának csökkenéséről számoltak be kínai szerzők, egy 2020-ban publikált metaanalízisben. 648 beteg adatát értékelték, amelyben a fehérjeürítés és az LDL-C szignifikáns csökkenése igazolódott (9).

Vesepótló kezelésben részesülők lipidcsökkentő terápiája

A dializáltak (n=2776) bevonásával végzett nagy vizsgálatban (AURORA) nem igazolták a cardiovascularis kockázat csökkentését sztatinkezelés során (10). Valószínűleg ezért a veseelégtelenséggel kapcsolatos egyéb kockázati tényezők (só-, folyadéktöbblet, anaemia, a kalcium-foszfor anyagcsere zavara) ilyenkor már domináló szerepe, illetve a túl késői kezelés (már kialakult súlyos érlemezés) okolható.

Atorvasztatin alkalmazása akut veseelégtelenségben

A szívsebészeti beavatkozások során alkalmazott atorvasztatinkezelés akut veseelégtelenséget okozó hatását biztonsággal

kizárták, mivel nagy dózisu atorvasztatin (19,8%) vs. placebo (20,3%) alkalmazása mellett a két csoport (n=615) közt nem észleltek különbséget az akut veseelégtelenség kialakulási gyakoriságában (11). Egy metaanalízis adatai alapján csaknem 60 000 betegnél a preoperatív atorvasztatinkezelés 13%-kal csökkentette az akut veseelégtelenség kialakulásának kockázatát (12). Más szerzők 200 szívűtötten is megerősítették a preoperatív időszakban adott atorvasztatin nagy dózisának biztonságos alkalmazását (13). Kontrasztanyag okozta nephropathia megelőzésére sztatin- vs. placebokezelés hatását vizsgálták, az elemzés során a sztatin adásának egyértelmű kedvező hatásáról számoltak be, és különösen igaz volt ez 40-60 mg/nap atorvasztatin alkalmazása során (14). Bár az ajánlásokba nem került be, az eddigi adatok alapján a preoperatív adott atorvasztatinkezelés jelentősen csökkenti az akut veseelégtelenség kialakulásának kockázatát az akut koszorúér-szindrómák miatt történt koszorúér-angiográfia, illetve percutan koszorúér-beavatkozások (PTCA) esetén (15).

Atorvasztatin és a cardiovascularis kockázat csökkenése

1997 óta van forgalomban az atorvasztatin, és az azóta eltelt évtizedekben számos nagy betegszámú, multicentrikus klinikai vizsgálat igazolta a cardiovascularis betegségek kialakulási kockázatára gyakorolt kedvező hatását. A MIRACL vizsgálatot infarktus utáni betegekben végezték és a primer végpontok mindegyikében kedvező hatást igazoltak. Az AVERT vizsgálatban PTCA-ra szoruló betegekben az atorvasztatinkezelés 36%-ban eredményesebb volt, mint a coronariaintervenció (16). A GREECE vizsgálatban ugyancsak koszorúérbetegben igazolták az atorvasztatin összhálózást és cardiovascularis halálózást csökkentő hatását. A SEARCH, a TNT és az IDEAL mellett az ASCOT lipidcsökkentő ága volt az igazi bizonyító erejű atorvasztattinnal végzett, cardiovascularis kockázatot csökkentő vizsgálat.

Familiális hypercholesterinaemia esetén (ASAP study) alkalmazott 80 mg atorvasztatin 42%-os összkoleszterin-, 51%-os LDL-koleszterin- és 29%-os TG-szint-csökkenést eredményezett. A vizsgálat igazi jelentősége azonban a második év végén meghatározott carotis intima-media falvastagság (IMT) csökkenése volt (átlagosan 0,031 mm). A 40 mg atorvasztatin nyolchetes alkalmazása okozta 25%-os IMT-csökkenés 2-es típusú diabeteses betegekben is kimutatható volt (17). A CARDS (Collaborativ Atorvastatin Diabetes Study) vizsgálatban 10 mg atorvasztatinkezelés (n=2838) hatását elemezték 2-es típusú cukorbetegben. A primer cardiovascularis prevenciók kettős vak, placebokontrollált, multicentrikus vizsgálat során 1428 beteg atorvasztatint és 1410 beteg placebót kapott. A negyedik év végén az atorvasztattinnal kezelt betegek összkoleszterinszintje 26%-kal, LDL-C-értéke 40%-kal volt kevesebb, mint a placebo csoportban (p<0,0001). Az atorvasztattinnal kezeltknél a major cardiovascularis végpontban 37%-os csökkenést (127 vs. 83 esemény), összsmortalitásban 27%-os különbséget (82 vs. 61) találtak. A másodlagos végpontokban (stroke 48%, akut coronariaesemény 36%, coronariarevascularisatio 31%) ugyancsak szignifikánsan kedvezőbb eredményeket észleltek az atorvasztattinnal kezelt csoportban.

Krónikus ischaemiás szívbetegségben szenvedő betegek (n=10 001) kettős vak kezelés során (TNT-study) naponta 10

mg vagy 80 mg atorvasztatinkezelésben részesültek. A betegeket átlagosan 4,9 évig követték. Az elsődleges végpont az első jelentős cardiovascularis esemény bekövetkezése volt, amelyet a nem halálos, nem beavatkozáshoz kapcsolódó myocardialis infarctus, a szív megállás utáni újraélesztés vagy a halálos, vagy nem halálos stroke jelentett. Az átlagos LDL-C-szint 2,0 mmol/l volt 80 mg/nap, míg 2,6 mmol/l volt 10 mg/nap atorvasztatinkezelést követően. Az elsődleges esemény 434, 80 mg/nap atorvasztatinkezelésben részesült betegnél fordult elő (8,7%), míg 548 esetben a 10 mg/nap atorvasztatinnal kezelt betegnél (10,9%). A súlyos cardiovascularis események arányának abszolút csökkenése 2,2%, míg a relatív kockázat csökkenése 22% volt ($p < 0,001$). Ugyanakkor nem volt különbség a két kezelési csoport között az összhálozás tekintetében. Mindezek alapján napi 80 mg atorvasztatinnal végzett intenzív lipidcsökkentő terápia stabil koszorúérbeteggekben jelentős klinikai előnyökkel járt. A nagy dózisú atorvasztatinkezelés biztonságosnak bizonyult, bár az emelkedett aminoszén-szintek gyakoribb előfordulásával társult (18).

Cardiovascularis kockázat csökkentése atorvasztatinnal krónikus vesebeteggekben

A koszorúérbetegség és a KVB együttes előfordulása esetén különösen nagy a cardiovascularis események kockázata. A prospektív, randomizált, 54 hónapig tartó vizsgálatban (ALLIANCE study) naponta 80 mg atorvasztatin hatását elemezték koszorúérbetegségben és krónikus vesebetegségben szenvedő betegekben. A betegek 31,6%-ánál tapasztaltak cardiovascularis eseményt a vizsgálat során. Az atorvasztatinkezelés 28%-kal csökkentette az ischaemiás betegség relatív kockázatát KVB-ben szenvedő betegekben ($P = 0,02$). Fontos hangsúlyozni, hogy az eGFR nem csökkent az atorvasztatinnal kezelt betegeknél a vizsgálat során (19).

Állatkísérletes modellben az atorvasztatinnal és rozuvasztatinnal végzett, nyolc hétig tartó tanulmányban a rozuvasztatinnal (20 mg/kg) kezelt vesekárosodott, nagy koleszterintartalmú étkezéssel tartott patkányok ($n=8$) esetén szignifikánsan nagyobb mértékű LDL-C-, trigliceridcsökkenést észleltek, mint a 20 mg/kg atorvasztatinnal ($n=8$) kezelt betegeknél. A vizsgálat végén a nem kezelt állatokban ($n=8$) a vesék szövettani vizsgálatakor a proximális tubulusokban gyulladással járó sejteket, sejttöredezettséget, nagyszámú lipidcseppeket, tubularis dilatációt és a glomerulusokban megnövekedett mesangialis sejtproliferációt találtak. Az atorvasztatinnal kezelt állatok esetén sokkal kisebb fokú volt a vesekárosodás, mint a rozuvasztatinnal kezelt betegeknél. A szerzők a koleszterincsökkentő hatás különbségét a nem ekvivalens atorvasztatin-dózis-választással magyarázták. A nagyobb fokú renoprotekció szoros összefüggésben volt az atorvasztatinnal kezelt betegeknél mért nagyobb malondialdehid- (MDA-) és oxidált-LDL- (Ox-LDL-) szint csökkenésével. Ezen eredmények alapján az atorvasztatin nagyobb fokú vesevédelmet biztosított, amely az oxidatív stressz jelentősebb mértékű csökkenésének köszönhető (20).

Hazai szerzők krónikus vesebeteggekben végzett összefoglaló tanulmányban is megemlítik a célértékre kezelendő LDL-koleszterin-szint jelentőségét (20). A stroke kialakulásának

kockázatára gyakorolt kedvező hatás KVB-ben ugyanakkor kevésbé egyértelmű. 2007-ben egy előrehaladott krónikus vesebeteggeken végzett vizsgálat során az atorvasztatinkezelés hatására az LDL-C-szint 42%-kal csökkent, de nem változott a halálos, illetve nem halálos stroke előfordulási gyakorisága (21).

Az atorvasztatinkezelés hatása a vesefunkcióra és a proteinuriára

A sztatinek hosszú távon egyértelműen csökkentik a proteinuria mértékét (22). Atorvasztatinnal kezelt krónikus vesebeteggekben ($n=56$) az egyéves kezelés szignifikáns fehérjeürítés-csökkenést eredményezett (23). Az igazán hatékony sztatinek (atorvasztatin/rozuvasztatin) proteinuriára kifejtett hatását veseelégtelen betegekben 2010-ben a PLANET I, majd II (Prospective Evaluation of Proteinuria and Renal Function in Diabetic Patients With Progressive Renal Disease) vizsgálat tűzte ki célul. A vizsgálati periódus végén a diabeteses vesebeteggek között (PLANET I) az atorvasztatinnal kezelt betegek proteinuriája szignifikánsan (15%-kal) volt kevesebb, mint a rozuvasztatinnal kezelt betegek között, emellett a vesefunkció romlása is lassult (24). Hat atorvasztatinvizsgálat elemzése ($n=30\ 621$) során a betegeket három csoportba sorolták: placebo ($n=10\ 057$), atorvasztatin 10 mg naponta ($n=12\ 763$) és 80 mg naponta ($n=7801$). Az atorvasztatinkezelés szignifikánsan csökkentette a vesefunkció romlásának mértékét, méghozzá dózisfüggő módon. Egy másik tanulmányban a szív- és érrendszeri betegségben szenvedő betegeknél az atorvasztatin dózisfüggő módon javította a veseműködést, amely szoros összefüggést mutatott a cardiovascularis események kockázatának csökkenésével (25).

Egy nemrégiben végzett kutatás bebizonyította, hogy az atorvasztatin képes javítani az eGFR-t cukorbetegségben és/vagy cerebro-, cardiovascularis betegségben szenvedő betegekben (26). Nem hozott nagy meglepetést az a 2019-ben publikált kettős vak vizsgálat, amelyben bizonyították, hogy nagyobb dózisú atorvasztatin alkalmazása esetén mind a szív- és érrendszeri szövődmények, mind a vesebetegség progressziója kedvezőbb, mint kis dózisú kezelés esetén (25), hiszen erről már 2004-ben a REVERSAL vizsgálatban bizonyítékokat olvashattunk (27).

Randomizált, kontrollált vizsgálatok (RCT-k) hálózatos metaanalízise során elemezték, hogy melyik sztatinnal csökkenthető a vesefunkció csökkenését és a proteinuriát. A MEDLINE, az Embase, a Web of Science és a Cochrane adatbázisát áttekintve 43 randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat (RCT) ($n > 110\ 000$) értékelése történt. A különálló végpontok hálózatos metaanalízise széles konfidenciaintervallumokat mutatott. A szerzők véleménye szerint az egyéves sztatinnal történő kezelés lassította a vesefunkció csökkenésének ütemét és a proteinuria mértékét. Az egyes összehasonlítások pontatlansága miatt az eredmények nem voltak meggyőzők azt illetően, hogy melyik sztatinnal teljesít legjobban a vesekimenetel szempontjából. Az eredmények együttesen azt sugallják, hogy az emelkedett szisztolés vérnyomás módosítja a sztatinnal eGFR-csökkenésre gyakorolt hatását. Ennek alapján a magas vérnyomás valószínűleg a veseműködés romlásának erősebb kockázati tényezője, mint a dyslipidaemia (28).

Atorvasztatin végállapotú veseelégtelenségben és transzplantáltakban

Az atorvasztatin, illetve a fluvasztatin esetében 30 ml/min alatti GFR esetén nem kell az adagot csökkenteni, végstádiumú veseelégtelenségben azonban kisebb kezdő dózis javasolt, dializáltakban 20 mg atorvasztatin is biztonsággal alkalmazható. Krónikusan dializáltakban nem igazolt a sztatinok cardiovascularis mortalitást csökkentő hatása, a számos interakció miatt ezt nem lehetett bizonyossággal kizárni, sem megerősíteni (29).

Atorvasztatin és húgysav

Az atorvasztatin a proximalis tubulusban gátolja a húgysav reabszorpcióját, vagyis fokozza a húgysav vizelettel történő frakcionált exkrécióját, így mérsékli annak szintjét. Emellett az atorvasztatinkezelés az endothelfunkció javításával növeli a vese véráramlását, így a vesefunkcióra, ezáltal a húgysavszintre is kedvező hatást gyakorol.

Korábbi vizsgálatok szignifikáns összefüggést igazoltak az atorvasztatin dózisa és a húgysavszintcsökkenés mértéke között is (30–32).

Az ATTEMPT vizsgálat renalis (eGFR 30–59) ágában (n=172) atorvasztatin adása során az eGFR 11,1%-kal nőtt, és a húgysavszint átlagosan 7,5%-kal csökkent (33). A SAGE (Study Assessing Goals in the Elderly) vizsgálatban 65 és 80 év közötti koszorúérbetegek vizsgálata történt 80 mg/nap atorvasztatin adását követően. A betegek (n=858) egyéves kezelését követően az atorvasztatinnal kezelt esetén az eGFR szignifikánsan nagyobb mértékben emelkedett, mint a pravasztatinnal kezelt csoportban, és a húgysavszintcsökkenés is nagyobb mértékű volt. A vizsgálat alcsoport-analízise során a krónikus vesebetegben szenvedők esetén (n=206) a változás nagyobb mértékű volt, mint a vesebetegség nélküli csoportban (n=227) (34).

Megbeszélés, összefoglalás

Az ajánlások alapján a lipidszintcsökkentő kezelés akkor indokolt, ha a cardiovascularis esemény tíz éven belüli kockázata 20% feletti. A lipidszintek ellenőrzését legalább évente, de a beteg állapotától és a proteinuria, illetve a dyslipidaemia mértékétől függően akár három-hat havonta kell ismételni (25). A sztatinok alkalmazása kiemelt jelentőségű a krónikus vesebetegségben, amelyről az elmúlt években a nemzetközi és a hazai ajánlások egyértelműen állást foglaltak (35–37).

A sztatinok közül a lipofil tulajdonságú atorvasztatin hatásosabb lehet a többi sztatinnál a vesebetegség kialakulásának és progressziójának gátlásában. A kontrasztanyag-nephropathia megelőzésére alkalmazott atorvasztatin adásának kedvező hatásáról is egyre több adat áll rendelkezésre. Nagy betegszámú vizsgálatok igazolták, hogy a preoperatív atorvasztatinkezelés jelentősen csökkentette az akut veseelégtelenség előfordulását akut koszorúér-szindrómák miatt történt koszorúér-angiográfia, illetve percutan koszorúér-beavatkozások esetén. A szív- és érrendszeri betegségben szenvedő betegeknél az atorvasztatin dózisfüggően javítja a veseműködést és ez szoros összefüggésben volt a cardiovascularis eseményekkel. Krónikus vesebetegségben az atorvasztatin csökkenti a proteinuria mértékét, csökkenti a húgysavszintet a proximalis tubulusban, gátolva a

húgysav reabszorpcióját, vagyis fokozza a húgysav vizelettel történő frakcionált exkrécióját. Mindezek ismeretében elmondható, hogy az atorvasztatin a vesefunkció romlását lassítja.

A KVB-ben szenvedő betegeket a szív- és érrendszeri betegségek legnagyobb kockázati csoportjának kell tekinteni. Ezeket a betegeket gyakran aluldiagnosztizálják, és a társuló dyslipidaemiát alulkezelik koleszterinszint-csökkentő szerekkel, bár kiemelendő az is, hogy ebben a betegcsoportban a csökkent vesekiválasztás és a többszörös társbetegségek miatt nagyobb a gyógyszer mellékhatások kialakulásának kockázata. A sztatinkezelésnek, ezen belül az atorvasztatin alkalmazásának egyértelmű előnye van a KVB 1–4. stádiumában és a vesetranszplantációban, míg úgy tűnik, hogy nincs eddig bizonyított előnye a krónikus dialízisben részesülők esetén.

A közlemény megjelenését a Richter Gedeon Nyrt. támogatta. Az összefoglalóban szereplő információk a szerző nézeteit tükrözik. Bármely említett termék alkalmazásakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

Irodalom

1. Mátys J, Paragh Gy. Javaslat a hyperlipidaemia kezelésére idült vesebetegségben. A Magyar Nephrológiai Társaság vezetősége által elfogadott állásfoglalás. *Hypertonia és Nephrologia* 2010;14 (3):121-5.
2. Improving Global Results (KDIGO) Lipid Working Group. KDIGO is a clinical practice guide for lipid treatment in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013;3:259-305.
3. Karádi I. A koleszterinszint célértékre csökkentésének lehetőségei statinokkal. *LAM* 2006;16(2):114-20.
4. Laufs U, Gertz K, Huang P, et al. Atorvastatin regulates nitric oxide synthase type III in platelets, reduces platelet activation and provides protection against cerebral ischemia in normocholesterolemic mice. *Stroke* 2000;31(10):2442-9. <https://doi.org/10.1161/01.STR.31.10.2442>
5. Vidt DG. Statinok és proteinuria. *Current Atherosclerosis Report* 2005;7:351-7.
6. Harangi M, Sztanek F, Paragh Gy. A statinok és a proteinuria. *Hypertonia és Nephrologia* 2007;11(5):237-43.
7. Ábrahám Gy. Azonosságok és különbségek a statinok renális hatásaiban. *LAM EXTRA* 2011;3(4):13-7.
8. Van der Ree MA, Huisman MV, Princen HMG, et al., the DALI study group. Strong decrease of high sensitivity C-reactive protein with high dose atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2005;179:361-7.
9. Cheng Xue, Li-Ming Zhang, Chenchen Zhou, et al. Effect of statins on renal function and total kidney volume in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Kidney Dis* 2020;6:407-13. <https://doi.org/10.1159/000509087>
10. Fellstrom BC, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395-407.
11. Billings FT 4th, Hendricks PA, Schildcrout JS, Shi Y, Petracek MR, et al. High-dose perioperative atorvastatin and acute kidney injury following cardiac surgery: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:877-88.
12. Wang J, Gu C, Gao M, Yu W, Yu Y. Preoperative statin therapy and renal outcomes after cardiac surgery: a meta-analysis and meta-regression of 59,771 patients. *Can J Cardiol* 2015;31:1051-60.
13. Park JH, Shim JK, Song JW, et al. Effect of atorvastatin on the incidence of acute kidney injury following valvular heart surgery: a randomized, placebo-controlled trial. *Intensive Care Med* 2016;42:1398-407.
14. Fu M, Dai W, Ye Y, Lu Q, He W. High dose of atorvastatin for the treatment of contrast-induced nephropathy after carotid artery stenting. *Am J Ther* 2017;24:e718-22.
15. Marenzi G, Cosentino N, Werba JP, Tedesco CC, Veglia F, Bartorelli AL. A meta-analysis of randomized controlled trials on statins for the prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients with and without acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 2015;183:47-53.
16. Waters D. Is a mechanical or a metabolic approach superior in the treatment of coronary disease? Results of the atorvastatin versus revascularization (AVERT) trial. *Eur Heart J* 2000;21:1029-31.

17. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomized, double-blind trial. *Lancet* 2001;357:577-81.
18. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al., for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050461>
19. Kore MJ, Davidson MH, Wilson GJ. Atorvastatin Therapy in Managed-Care Patients With Coronary Heart Disease and CKD. *American Journal of Kidney Diseases* Volume 2009;53(5):741-50.
20. Nagy J, Kovács T, Késői I., Tóth P, Sági B, és mtsai. Krónikus vesebetegségben a stroke gyakori, súlyos, de megelőzhető cardiovascularis szövődmény. *Hypertonia és Nephrologia* 2010;14(2):93-101.
21. Wanner C, Drechsler C, Krane V. Lipid metabolism in chronic kidney disease; the role of statins in cardiovascular risk. *J Ren Nutr* 2007;17:75-8.
22. Su X, et al. Effect of Statins on Kidney Disease Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2016;67:881-92.
23. Bianchi S, Bigazzi R, Caiazza A, et al. A controlled prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;41:565-70.
24. Dick de Zeeuw, Deborah Anzalone, Valerie A Cain Donald G Vidt. Renal effects of atorvastatin and rosuvastatin in patients with diabetes who have progressive renal disease (PLANET I): A randomised clinical trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2015;3(3):181-90. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70246-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70246-3)
25. Vogt L, et al. Atorvastatin Has a Dose-Dependent Beneficial Effect on Kidney Function and Associated Cardiovascular Outcomes: Post Hoc Analysis of 6 Double-Blind Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc* 2019;8:1-17. e010827. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010827>
26. Athyros VG, Mikhailidis DP, Liberopoulos EN, Cocoa AI, et al. Effect of statin treatment on renal function and serum uric acid levels and their association with vascular events in patients with cardiovascular events and metabolic syndrome: a subgroup analysis of the Greek atorvastatin and coronary assessment (GREACE) study. *Nephrol Dial Transpl* 2007;22(1):118-27. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl538>
27. Esmeijer K, Dekkers OM, et al. Effect of different types of statins on kidney function decline and proteinuria: a network meta-analysis. *Sci Rep* 2019;9(1):16632. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53064-x>. PMID: 31719617; PMCID: PMC6851118.)
28. Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. *Circulation* 2021;143:1157-72. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050686> March 16
29. Wanner C, Krane V, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238-48.
30. Milionis HJ, Kakafika AI, Tsouli SG, et al. Effects of statin treatment on uric acid homeostasis in patients with primary hyperlipidaemia. *Am Heart J* 2004;148:635-40.
31. Csiky B. Statinterápia és hyperuricaemia hyperlipidaemiában – az atorvastatin klinikai jelentősége. *Hypertonia és Nephrologia* 2012;16(1):17-21.
32. Christoph Wanner, Marcello Tonelli, and the Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney International* 2014;85:1303-9. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.31>; published online 19 February 2014
33. Athyros VG, Karagiannis A, Ganotakis ES, et al. Association between the changes in renal function and serum uric acid levels during multifactorial intervention and clinical outcome in patients with metabolic syndrome. A post hoc analysis of the ATTEMPT study. *Curr Res Med Opin* 2011;27(8):1659-68.
34. Deedwania PC, Stone PH, Fayyad RS, Laskey RE, Wilson DJ. Improvement in Renal Function and Reduction in Serum Uric Acid with Intensive Statin Therapy in Older Patients: A Post Hoc Analysis of the SAGE Trial Drugs Aging 2015;32:1055-65. <https://doi.org/10.1007/s40266-015-0328-z>
35. Verdoodt A, Honore PM, Jacobs R, et al. Do statins induce or protect from acute kidney injury and chronic kidney disease: An update review in 2018. *Journal of Translational Internal Medicine* 2018;6(1):21-6.
36. Mátyus J. Lipidcsökkentő kezelés időt vesebetegségben az új tanulmányok és ajánlások tükrében. *Hypertonia és Nephrologia* 2021;25(4):167-17.
37. Paragh Gy, Karádi I. A lipidajánlást befolyásoló legújabb tanulmányok. *Metabolizmus* 2021;19:27-33.

ESETISMERTETÉS

IgG₄-betegség és AA-amyloidosis

VÁRADY Tímea¹, BRAUNITZER Henrik¹, ARÁNYI József¹, DOBI Deján², DOLGOS Szilveszter¹

¹Szent Margit Kórház, II. Belgyógyászati Osztály, Budapest

²Semmelweis Egyetem, II. Patológiai Intézet, Nefropatológiai Munkacsoport, Budapest

Bevezetés

Az IgG₄-asszociált betegség egy nemrégiben leírt klinikai entitás, amely autoimmun szisztémás fibroinflammációs folyamat révén a szervek fibrosisát, kóros szövetszaporulatát, meggyobbodását eredményezi.

Jelen esetismertetésünk során egy olyan vesebeteget szeretnénk bemutatni, akinél a vesefunkció-romlás hátterében felmerült IgG₄-hez kapcsolódó betegség mint kóroki tényező.

Esetbemutató

A 40 éves nőbeteg 2018-ban jelentkezett először nefrológiai ambulanciánkon, ahol mérsékelten beszűkült vesefunkciós értékek és magas gyulladási laborértékek miatt vizsgáltuk. Fizikális vizsgálata során obesitást, egy-egy tapintható nyirokcsomót és pajzsmirigy-megnagyobbodást észleltünk kompenzált keringés, normotonia mellett. A beteg krónikus hasmenésen

kívül érdemben panaszmentes volt. Laborleleteiben szérumkreatinin 112 µmol/l, CN 5,7 mmol/l, eGFR 53 ml/perc/1,73 m², CRP 67 mg/l, We 85 mm/h, fvs. 17 G/l, hgb 10,7 g/dl, thr. 458 G/l, TSH 5,6 mU/l, fT₄ normál, fT₃-szint emelkedett volt. Komplementszintek, reumafaktor normáltartományban voltak, krónikus vírushepatitis-, HIV-szerológia negatív volt, ANA-panel izolált mérsékelt AMA-M2 pozitivitáson kívül egyéb eltérést nem mutatott. Magasabb szérum-IgG-szint mellett elfo vizsgálata monoklonalitást nem igazolt, hematológiai eredet kizárható volt. Transzglutamináz-, IgA-, IgG-szint, ételallergia-vizsgálatok, illetve vizeletüledék, vizeletfehérje szintén negatívak voltak.

Ezt követően a beteg a javasolt időszakos nefrológiai ellenőrzéseken nem jelentkezett, és csak két évvel később, tovább romló vesefunkció miatt jelent meg ismételt nefrológiai ambulanciánkon. Ekkor szérumkreatinin: 205 µmol/l, CN: 11,4 mmol/l, eGFR: 25 ml/min/1,73 m², fvs.: 16,9 G/l, hgb: 10,2 g/dl, thr: 357G/l, We: 77 mm/h volt. A vizeletüledék- és fehérjevizsgálat továbbra is negatív volt.

Időközben a betegnél jelentősebb fogyás, fáradékonyság jelentkezett, ezért gyulladásos bélbetegség (IBD) irányában kolonoszkópia történt, amelyen vékonybél nyálkahártyán kívül kóros nem mutatkozott, a terminális ileum ép volt, szövettan IBD-t nem igazolt, aspecifikus colitist véleményezett. A vékonybél-MR gyulladást, térfoglalást nem igazolt. Endokrinológiai kivizsgálás részeként euthyreoid göbös struma, jelentős hyperprolactinaemia (3114 mU/l) igazolódott. Hypophysis-MR eltérést nem talált, bár microadenoma nem volt kizárható, bromokriptinterápia indult. A pajzsmirigyből vékonytű-biopszia történt, amely során kifejezett lymphocytás infiltráció és kötőszövetes átépülés alapján Riedel-thyroiditist, IgG₄-asszociált betegséget véleményeztek. Romló vesefunkció miatt elvégzett ismételt vizsgálataink során 1:80 titerben atípusos ANCA-pozitivitás, izolált mérsékelt AMA-M2 pozitivitás, valamint poliklonális gammopathia igazolódott. 2021. márciusban vesebiopsziát terveztünk, azonban a felvételkor észlelhető légúti tünetek háttérében SARS-CoV-2 infekció igazolódott. Covid-pneumonia ellátása során tovább progrediáló veseelégtelenség miatt más intézetben vesepótló kezelés indult. Mellkas-CT-n Covid-pneumonia mellett mediastinalis lymphadenomegalia volt látható, hasi CT-n passzázsavar, illetve a hasi szerveken egyéb kóros eltérés nem ábrázolódott. SARS-CoV-2 fertőzés szanálódását követően osztályunkon a hemodialízis-kezelések felfüggeszthetők voltak, megtartott diuresis mellett eGFR: 15 ml/min/1,73 m² körül stagnált. Vizeletfehérje-ürítés ekkorra 4+ pozitivitást mutatott.

A szerteágazó klinikum mellett kialakult veseelégtelenség háttérében a pajzsmirigy-biopszia eredménye alapján IgG₄-asszociált rendszerbetegséget feltételeztünk, ezért 2021. május 12-én vesebiopsziát végeztünk, amely előrehaladt kronicitással társult AA-amyloidosist igazolt. A 31 glomerulusból 20 globális sclerosist mutatott, kilencben amyloidlerakódás volt megfigyelhető, amely szérum-amyloid-A-ellenes antitesttel mutatott pozitív reakciót. A kéregállományban kifejezett

tubulusatrophia és interstitialis fibrosis mutatkozott, amely egyértelmű storiform jelleget nem mutatott. Az amyloid a tubulointerstitiumban és az arteriolák falában is jelen volt.

Összességében az évek óta tartó tisztázatlan eredetű gyulladásos folyamat a vesében AA-amyloidosishoz vezetett, amelynek részjelenségeként előrehaladt interstitialis fibrosis/tubulusatrophia, valamint globális glomerulosclerosis alakult ki (1–3. ábra). A korábbi részletes kivizsgálás alapján ennek háttérében a legvalószínűbb magyarázat az aspecifikus colitis, illetve az IgG₄-asszociált thyreoiditis volt. A szisztémás gyulladásos állapot miatt per os szteroidterápiát indítottunk, amely mellett a beteg vesefunkciós értékei jelenleg stagnálnak, gyulladásos laborértékei normalizálódtak, hasmenéses panaszai is megszűntek.

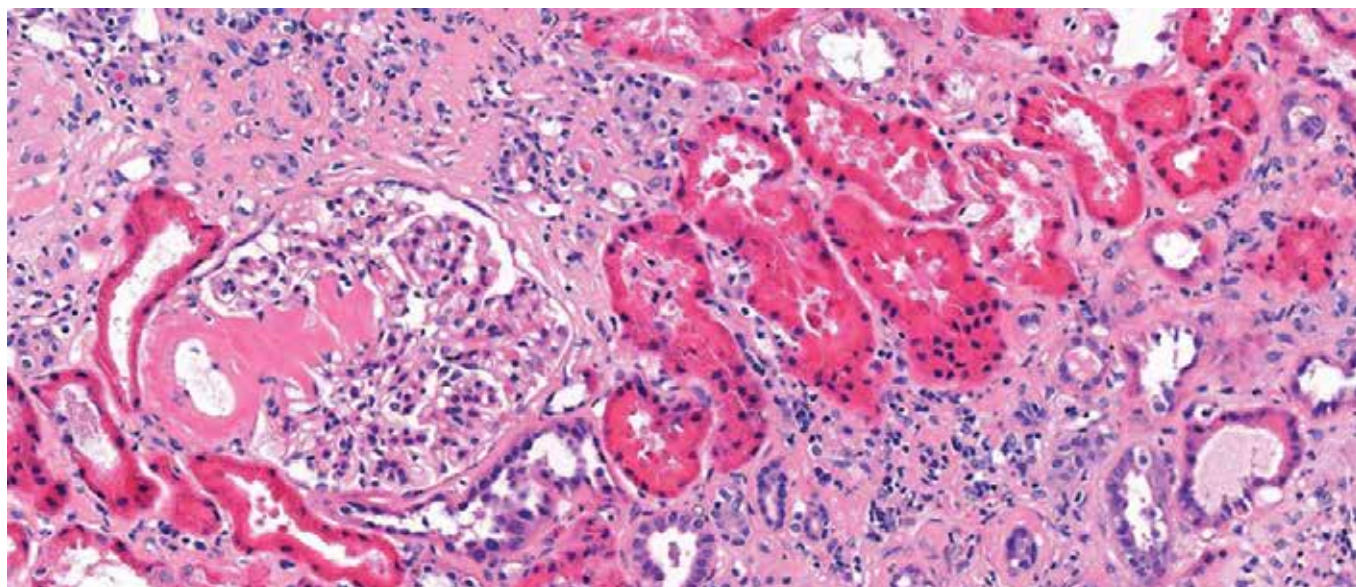
Megbeszélés

Az IgG₄-asszociált betegséget először 50 évvel ezelőtt írták le hypergammaglobulinaemiás szklerotizáló pancreatitisként, amelyet autoimmun pancreatitisnek (AIP) neveztek. Az AIP-ben kimutatható immunglobulinokat ezután az IgG₄ alosztályba sorolták. A betegség multisztémás jellegét csak a 2000-es években ismerték fel, amely során egyre több, korábban idiopathiásnak tartott folyamat háttérében azonosították az IgG₄-pozitív plazmasejtek jelenlétét, illetve kóroki szerepét. Mivel a betegségre jellemző szérum-IgG₄-emelkedést inkább következménynek, mint patológiai tényezőnek tartják, írásunkban az „IgG₄-asszociált betegség” kifejezést használjuk. (A nemzetközi irodalomban az IgG₄-related disease az ajánlott megnevezés.)

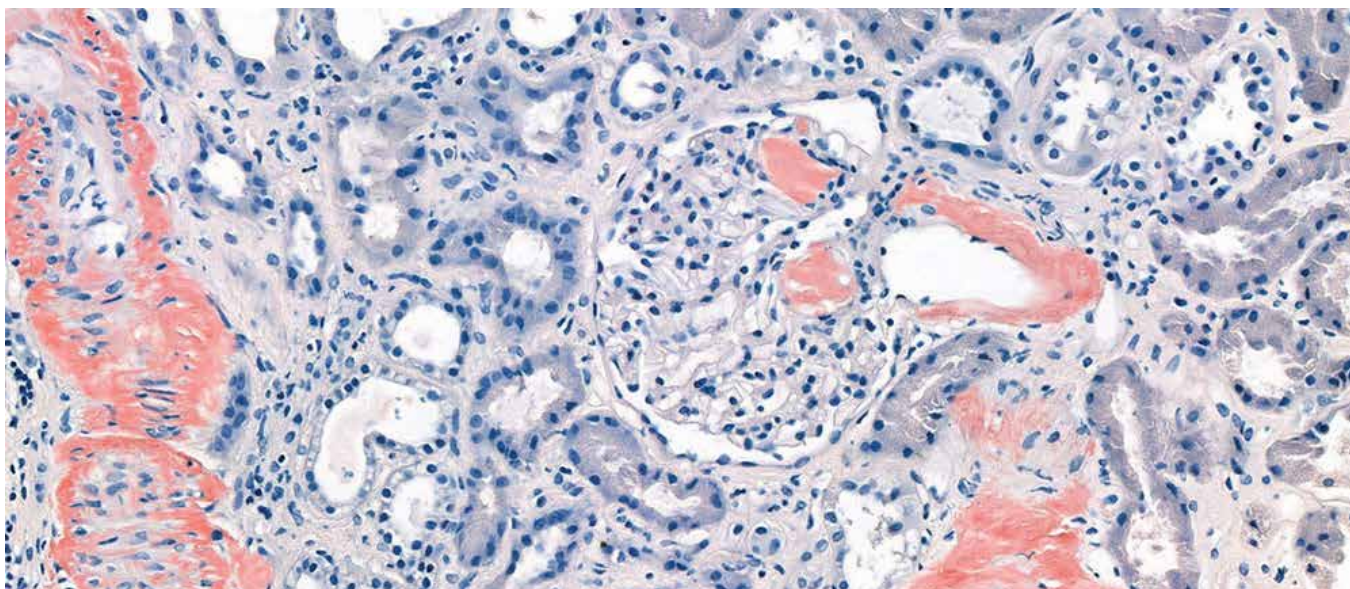
Klinikum

Az IgG₄-asszociált betegség egy autoimmun szisztémás megbetegedés, amely az érintett szerv/szervek megnagyobbodását, fibrosist okozza, akár malignus folyamatot utánozva. A beteg-

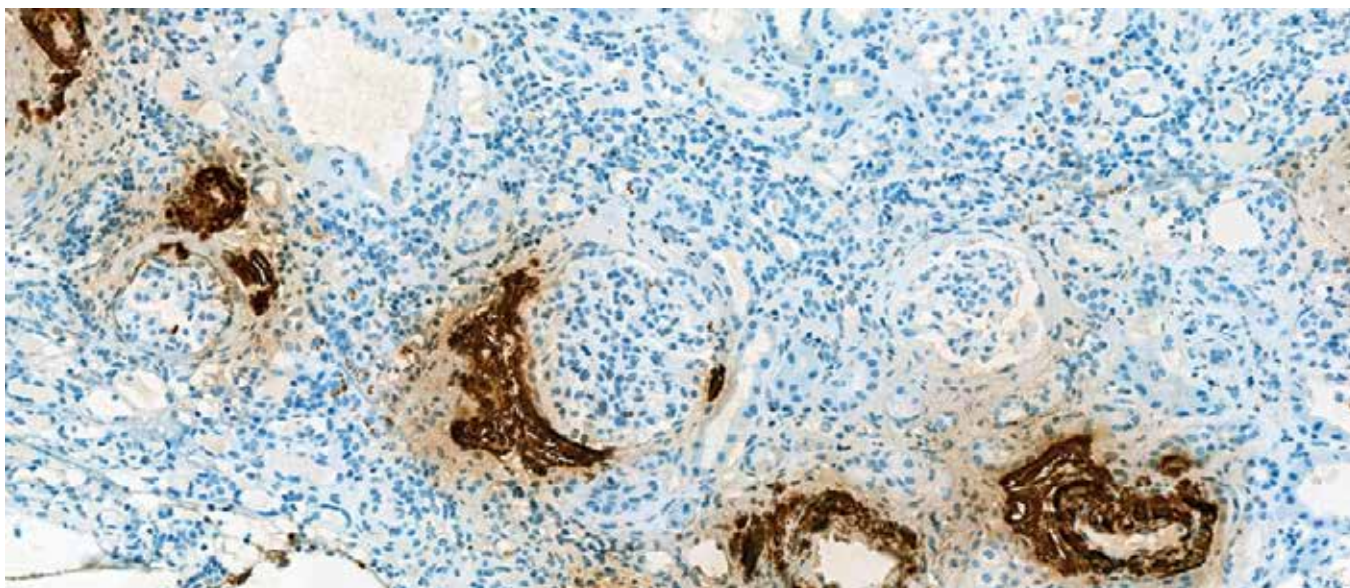
1. ábra. Hematoxilin-eozin festés, masszív amyloidlerakódás a glomerulus érpolusának megfelelően. H&E metszet 20-szoros nagyítás



2. ábra. Kongóvrös festés, kongóvrös-pozitív anyag (amyloid) lerakódása az érfalban, a glomerulus érpólusában és egy mesangialis területen



3. ábra. Immunhisztokémia, szérum-amyloid-A-ellenes antitest, a lerakódott anyag szérum-amyloid-A-ellenes antitesttel végzett indirekt immunhisztokémiai festéssel barna színreakciót ad



ség klinikai megnyilvánulása nagyon változatos lehet, gyakorlatilag bármely szervrendszert érintheti, az esetek 60-90%-ában akár egyidejűleg többet is. Jellemző a láz hiánya, a fogyás, a lymphadenopathia, 40%-ban jelen lehet allergia, asthma.

Fizikális vizsgálattal a nyálmirigyek, könnymirigy, pajzsmirigy megnagyobbodását észlelhetjük. Küttner-tumornak nevezték a submandibularis nyálmirigy aszimmetrikus duzzanatát, a nyál- és könnymirigyek érintettségét pedig Mikulicz-szindrómának. Etnikumtól függően a nyálmirigyek érintettsége 30 (Európa) vagy akár 80 (Ázsia) százalékos is lehet (1). A Hashimoto-thyreoiditis egyes altípusai, illetve a Riedel-thyreoiditis is az IgG₄-asszociált betegség spektrumába tar-

toznak. Az egyik leggyakoribb forma, az AIP esetén jellegzetes a malignus folyamatot utánozó klinikum mellett képkeltő vizsgálattal a hasnyálmirigy kolbászszerű duzzanata, éles körülhatároltsága (sausage sign), amely gyakran társul szklerotizáló cholangitisszel is. Tüdőérintettség esetén (10-30%) négyféle klinikai szindrómát írtak le: az inflammációs pseudotumort, a centrális légúti betegséget, az interstitialis pneumoniát és a pleuritist. Képkeltő vizsgálattal nodularis laesiók, tejüveg-szerű homályok, bronchusfal- és pleuramegvastagodás a jellemző. A nagy- és közepes artériák szintén érintettek lehetnek, ami aneurysmaképződésre hajlamosít. Képkeltő vizsgálattal nagyérvasculitist utánozhat, de a jellegzetes klinikum hiányzik.

Ritkán érintett lehet a bőr és a hypophysis is. A korábban Ormond-kórnak nevezett retroperitonealis fibrosis szintén a gyakori formák közé tartozik. Az aorta körüli kismencedei szövetszaporulat legnagyobb veszélye az obstruktív uropathia, hydronephrosis kialakulása. A vese közvetlenül is érintett lehet, az esetek nagy részében tubulointerstitialis nephritis (TIN), kisebb részben pedig glomerularis károsodás alakul ki, leginkább membranosus nephropathia képében. A TIN szövettani képe széles skálán mozog, a minimális fibrosissal kísért masszív gyulladásos beszűrődés, illetve a storiform fibrosis, tubularis atrophia és destrukció együttesének képét is mutathatja, a fennállás idejétől függően (2).

Laborvizsgálattal jellemző lehet az eosinophilia, az emelkedett össz-IgE-szint és a komplementszint-csökkenés, illetve a poliklonális gammopathia. A betegek túlnyomó többségében emelkedett az IgG₄-szint (>135 mg/dl), ugyanakkor szövettanilag igazolt aktív betegség esetén is lehet normáltartományban (3), mert az IgG₄-emelkedés valószínűleg függ az érintett szervek számától is. Fontos kiemelni, hogy számos más betegségben jelen lehetnek a jellemzőnek tartott labor- és képalkotó eltérések, sőt az IgG₄ plazmasejtes infiltráció is. Gyakoribb differenciáldiagnosztikai probléma a lymphomától, hasnyálmirigy-tumortól, tüdő-tumortól, nagyérvasculitistól, ANCA-vasculitistól, primer szklerotizáló cholangitistól, Sjögren-szindrómától való elkülönítés. A diagnózis sarokköve a biopszia. A kórszövettani megjelenésben három jellegzetesség a denz, poliklonális lymphoplasmocytás beszűrődés, a „storiform” (örvényyszerű) fibrosis és az obliteratív phlebitis. Háromból kettőnek a jelenléte, valamint immunhisztokémiával – szervtől függően – 10-200 IgG₄-pozitív plazmasejt/látótér kimutatása szükséges a biztos diagnózishoz (4).

Epidemiológia

Az előfordulás életkori csúcsa 50-70 év között van, de fiatalabbakat is érinthet. A betegség alapvetően férfi dominanciát mutat, de a nemek megoszlása függ az érintett területtől is (5). (Fej-nyak érintettség nőknél, retroperitonealis fibrosis férfiakban jellemzőbb.)

Patogenezis

A betegség kialakulásában kulcsszerepet tulajdonítanak a T- és B-sejtek aktiválódásának. Ismeretlen triggererek hatására a B-sejtek IgG₄-termelő plazmasejteké differenciálódnak, másrészt regulátor- és Th2-sejtek által irányított citokinexpresszió jön létre (IL-4, IL-10, TGF- β dominanciával), amelyek eredményeként fibrocyták infiltrálják az érintett szöveteket és létrehozzák a morfológiailag jellegzetes storiform kötőszövetes átépülést. Mindemellett a CD4+ citotoxikus T-lymphocyták klonális expansziójának is központi szerepet tulajdonítanak a folyamatban.

Terápia

Bár nem állnak rendelkezésre randomizált, kontrollált vizsgálatok, a klinikai tapasztalat alapján az elsőként választandó terápia az orális szteroid alkalmazása (0,6 mg/ttkg/nap prednizonindukció), amelyre jellegzetesen gyors klinikai javulás alakul ki, amit lassú, egy-két éven át tartó fokozatosan

dózisleépítés követ. Szteroidspórolás céljából megkísérelhető azatioprin, mikofenolat-mofetil, metotrexát, ciklofoszfamid adása is. Szteroiddependencia, relapsus esetén szintén jó eredményekről számolnak be a rituximabmal kapcsolatban, amely a B-sejtek patogenetikai szerepét erősíti. Ugyanakkor rituximabkezelés mellett is a betegek akár egyharmadában megfigyelhető relapsus (6).

Következtetés

A ritka, de egyre inkább a köztudat részévé váló IgG₄-asszociált betegség elsődleges vesemanifestációja a storiform fibrosissal társuló, plazmasejtekben gazdag krónikus tubulointerstitialis nephritis, a folyamathoz ritkán membranosus nephropathia is társulhat, emellett közvetett érintettséggel találkozhatunk a retroperitonealis fibrosis mellett kialakult obstruktív uropathia esetén.

Ritka szövődményként, de számon kell tartanunk az IgG₄-betegséghez társuló AA-amyloidosis lehetőségét is. A nemzetközi irodalomban eddig csupán két esetismertetés jelent meg IgG₄-betegséghez kötődő amyloidosisról (7, 8). Bár az IgG₄-asszociált betegség gyakran hosszú éveken át felismerés és kezelés nélkül marad, úgy tűnik, csak ritkán vezet amyloidosishoz. Erre szolgálhat magyarázatul, hogy a betegek CRP-szintje gyakran nem mutat emelkedést (9, 10), ugyanakkor egy kisebb kohorszban a szérum-amyloid-A-szint csak a CRP-szinttel mutatott szignifikáns korrelációt, a szérum-IgG₄-szinttel vagy a betegség klinikai aktivitásával nem volt összefüggés (11). Így feltelezhetjük, hogy azon betegek hajlamosabbak amyloidosis kialakulására, akiknél a betegség akutfázis-fehérjék fokozott termelésével is együtt jár.

Betegünk esetén keresztül arra szeretnénk felhívni a figyelmet, hogy az AA-amyloidosis hátterében gyakori krónikus infekciók, illetve ismertebb autoimmun folyamatok mellett keressük az olyan ritkább kórállapotok, mint az IgG₄-asszociált betegség lehetőségét is.

Irodalom

1. Wallace ZS, et al. Clinical phenotypes of IgG₄-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. *Ann Rheum Dis* 2019;78(3):406-12.
2. Pradhan D, et al. IgG₄-related kidney disease – A review. *Pathol Res Pract* 2015;211(10):707-11.
3. Wallace ZS, et al. IgG₄-Related Disease: Clinical and Laboratory Features in One Hundred Twenty-Five Patients. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(9):2466-75.
4. Deshpande V, et al. Consensus statement on the pathology of IgG₄-related disease. *Mod Pathol* 2012;25(9):1181-92.
5. Maritati F, Peyronel F, Vaglio A. IgG₄-related disease: a clinical perspective. *Rheumatology* 2020;59(Supplement3):iii123-31.
6. Ebbo M, et al. Long-term efficacy and safety of rituximab in IgG₄-related disease: Data from a French nationwide study of thirty-three patients. *PLoS One* 2017;12(9):e0183844.
7. Karim F, Clahsen-van Groningen M, van Laar JA. AA Amyloidosis and IgG₄-Related Disease. *N Engl J Med* 2017;376(6):599-600.
8. Delgado de la Mora J. Amyloid A amyloidosis secondary to immunoglobulin G4-related disease. *Rheumatology (Oxford, England)* 2020;60.
9. Yamada K, et al. New clues to the nature of immunoglobulin G4-related disease: a retrospective Japanese multicenter study of baseline clinical features of 334 cases. *Arthritis Res Ther* 2017;19(1):262.
10. Lin W, et al. Clinical characteristics of immunoglobulin G4-related disease: a prospective study of 118 Chinese patients. *Rheumatology* 2015;54(11):1982-90.
11. Karim AF, et al. Implications of Elevated C-Reactive Protein and Serum Amyloid A Levels in IgG₄-Related Disease: Comment on the Article by Perugini et al. *Arthritis & Rheumatology* 2018;70(2):317-8.

ÚJ IRÁNYELV

A primer aldosteronismus differenciáldiagnosztikája és kezelése az Európai Hypertonia Társaság Endokrin Hypertonia Munkacsoportjának konszenzusajánlása alapján – szemelvények

KOVÁTS Viktória¹, ALFÖLDI Sándor²¹Szent Kristóf Szakrendelő, Budapest, endokrinológiai szakrendelés²Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Anyagcsere Központ, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS – A primer aldosteronismus a szekunder hypertóniák nagyon gyakori oka. Specifikus kezelést igényel, vagy gyógyszeresen, mineralokortikoidreceptor-antagonisták, vagy unilateralis adrenalectomia formájában. Ezáltal csökkenthető a cardiovascularis szövődmények előfordulása. Jelen konszenzus (1) kitér a primer aldosteronismus egyes altípusainak meghatározására és azok terápiás lehetőségeire. Értékelésre kerül a klinikai kimenetel, valamint javaslatokat kapunk az utánkövetésre, továbbá azon metabolikus és cardiovascularis betegségekre, amelyek összefüggésben vannak a primer aldosteronismussal.

Kulcsszavak: primer aldosteronismus, altípusok meghatározása, kezelés, kimenetel, utánkövetés, cardiovascularis kockázat

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 – excerpts

Kováts V, Alföldi S.

Summary – Primary aldosteronism is a frequent cause of secondary hypertension requiring a specific pharmacological treatment with mineralocorticoid receptor antagonist or with unilateral adrenalectomy. These treatments have shown to reduce the excess of cardiovascular risk characteristically associated with this disease. In this consensus, we discussed the procedures for the diagnosis of primary aldosteronism, we address the strategies for the differential diagnosis of primary aldosteronism subtypes and therapy. We also discuss the evaluation of outcomes and provide suggestions for follow-up as well as cardiovascular and metabolic complications specifically associated with primary aldosteronism.

Keywords: primary aldosteronism, subtype diagnosis, treatment, follow-up, cardiovascular risk

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACEi = ACE-gátló

AVS = mellékvese vénás mintavétel

APA = aldosteront termelő adenoma

ARB = angiotenzin receptorblokkoló

MRA = mineralokortikoidreceptor-antagonista

PA = primer aldosteronismus

Levelező szerző:

Dr. Alföldi Sándor,
Szent Imre Egyetemi Oktatókórház,
Anyagcsere Központ;
1115 Budapest, Tétényi út 12–16.
E-mail: endokrinologia@szentimrekorhaz.hu

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.25.026>

Hypertonia és Nephrologia
2021;25(5):241-5.

A primer aldosteronizmus diagnózisának felállítását követően a terápiás eljárások indikálásához elengedhetetlen az egyes altípusok differenciálása. A terápia unilaterális formák esetén (aldoszterontermelő adenoma) adrenalectomia, bilaterális formák esetén pedig a gyógyszeres terápia.

Altípusok meghatározása

Mellékvese képalkotó vizsgálatok

A kivizsgálás során a kontrasztanyagot mellékvese-CT az ajánlott képalkotó eljárás, akár az MR-diagnosztikával szemben is, a magasabb térbeli felbontása miatt. A képalkotó eljárások, hormonális aktivitásra vonatkozó adatok nélkül nem megbízhatók a micro-APA (10 mm átmérő alatt) kimutatásában, valamint nehezen különítik el a mellékvese-incidentalomákat. A CT-vizsgálat ugyancsak hasznos a rendkívül ritka, aldoszterontermelő mellékvese-karcinóma kimutatásában, valamint segítséget nyújt az intervenciós radiológusnak az adrenalis vénák lokalizációját, illetve anatómiáját illetően.

Az unilaterális és bilaterális primer aldosteronizmus elkülönítésére legalkalmasabb eljárás egy kellő tapasztalattal rendelkező intervenciós radiológus által elvégzett mellékvesevéna-katéterezési vérmintavétel hormonvizsgálatok céljából (AVS). 38 vizsgálat 950 betegének dokumentációja alapján a képalkotó eljárásokkal (CT, MR) a betegek 38%-a volt tévesen klasszifikálva az AVS-sel történt összehasonlítás alapján: a betegek 15%-át bilaterális helyett unilaterálisnak diagnosztizálták, és feleslegesen esett át adrenalectomián, 19%-át tévesen bilaterálisnak diagnosztizálták, lemaradva így a definitív gyógyulás lehetőségét kínáló műtétről, 4%-ban pedig rossz oldali adrenalectomia lett elvégezve (2).

Egy friss prospektív tanulmány megkérdőjelezte az AVS előnyét, és hasonló kimenetelt talált a vérnyomásértékek tekintetében, mind a CT-vel való képalkotás, mind az AVS alapján műtétre került betegeknél (3). Ezen vizsgálatot azonban fenntartásokkal kell kezelni, mivel a primer végpont a javulás volt a vérnyomásértékekben és nem a biokémiai remisszió, valamint a statisztikai feldolgozás hiányosságai miatt (4). Egy frissebb retrospektív vizsgálat szerint hatszor ritkább volt a biokémiailag sikeres kezelés azon primer hyperaldosteronizmusban szenvedő betegeknél, akik a CT-vizsgálat alapján estek át adrenalectomián, mint az AVS alapján megműtött betegeknél. Továbbá a CT-vel diagnosztizált csoportban a megnövekedett aldoszteron-renin ráta is alátámasztotta a műtét utáni biokémiai remisszió hiányát (5).

Mindezek alapján az eddigi szakmai irányelvekkel egyetértésben, az unilaterális hyperaldosteronizmus diagnosztikájában minden betegnél elengedhetetlen az AVS elvégzése, akiknél az adrenalectomia szóba jön. Egyedüli kivételt azok a betegek képeznek, akik 35 év alattiak, spontán hypokalaemiával, >30 ng/dl-es plazmaaldoszteron-szinttel és CT-vel diagnosztizált egyoldali > 10 mm-es mellékvese-adenomával rendelkeznek.

Nem javasolt AVS-t végezni azoknál a betegeknél sem, akik csírsejt-mutáció okozta familiáris hyperaldosteronizmusban szenvednek, vagy az egyéb bilaterális familiáris kórformáknál. AVS-re alkalmas jelöltek kiválasztásában segítségünkre lehet a 18-OH-szteroid-profil mérése, amely segíthet azo-

nosítani azokat a betegeket, akiknek aldoszterontermelő adenomájuk van. További segítséget nyújthat még számunkra a ¹¹C-metomidat-, a ⁶⁸Ga-pentixafor- és ¹⁸F-CDP2230 PET-CT elvégzése. Ezek az izotópos képalkotók jelenleg még kevésbé állnak rendelkezésre a mindennapi gyakorlatban.

Összefoglaló megállapítás: A kontrasztanyagot CT-vizsgálat elvégzése a preferált eljárás a primer aldosteronizmus képalkotó diagnosztikájában, de a betegek műtéti indikációjához elengedhetetlen a mellékvesevéna-katéterezés elvégzése.

A mellékvesevéna katéterezése

A betegek katéterezéshez való előkészítése során, négy héttel a vizsgálat előtt, el kell hagyni a RAAS-rendszerre ható gyógyszereket (kiváltképp a diuretikumokat). A katéterezést tapasztalt intervenciós radiológusnak kell elvégeznie a mintavétel sikeressége, illetve a szövődmények, például mellékvese bevezése, elkerülése érdekében. Az AVS során bilaterális vagy egymás utáni (szekvenciális) kanülálás, majd alap-, illetve kortikotropin-(ACTH) stimulációt követő aldoszteron és kortizolhormonszintek meghatározása történik. A szimultán, mindkét oldali mellékvesevéna-katéterezés teoretikus előnye, hogy elkerülhető a szteroidhormonszintek ingadozása. Azonban a szimultán katéterezés sokkal bonyolultabb és invazívabb beavatkozás és elvileg a szekvenciális katéterezés során, ha nem telik el öt percnél több idő a két oldal kanülálása között, akkor a lateralizációs index sem lesz eltérő a két eljárással.

A szuperszelektív szegmentális AVS folyamán a centrális mellékvesevéna mellékvenáit kanülálják mikrokatóéter segítségével. Ezzel az eljárással pontosan meg lehet határozni az aldoszterontermelés helyét a nodulectomia érdekében a bilaterális adenomás betegeknél, vagy a korábban adrenalectomián átesett mellékvese-adenomás betegnél, illetve azokban az esetekben, ahol egy időben van jelen aldoszteron-, illetve kortizoltermelő adenoma. Ezt az eljárást csak katéterezésben nagy tapasztalattal bíró centrumban javasolt elvégezni, a komplikációk veszélye miatt. Kevesebb tapasztalattal rendelkező centrumokban az AVS alatt végzett gyors kortizolvizsgálat nyújthat segítséget a sikeresség megítélésében.

Összefoglaló megállapítás: Az egyidejű vagy egymás utáni, a kortikotropinstimulált vagy nem stimulált AVS-eljárásokat diagnosztikai pontosság szempontjából egyenértékűnek tekintik. Az AVS alatt történő, gyors kortizolmeghatározás segíti az adrenalis vénák gyors kanülálását.

Kortikotropinstimuláció

Az esetek nagy részében a kortikotropinstimuláció nem hoz további előnyöket az AVS során.

Mellékvesevéna-katéterezés kritériumai

A legtöbb központ még mindig igen eltérő kritériumokat alkalmaz az AVS elvégzése során. Számos hányados van használatban.

A szelektivitási index mutatja, hogy a mellékvesevéna-kanülálás a megfelelő helyen történt-e. Magas értéke az eljárás sikerességére utal. Sikertelen kanülálás esetén a szelektivitási index kevesebb mint 2, ACTH-val nem stimulált esetben és kevesebb mint 5 ACTH-val stimulált eljárásoknál.

A lateralizációs indexet az aldosterontúlprodukciónak meghatározására használjuk. Nincs konszenzus az ideális cut-off értéket illetően, amely alapján a betegek adrenalectomiára kerülhetnének. Valószínűleg van egy szürke zóna az uni- és bilaterális primer aldosteronismus elkülönítésénél, illetve az aszimmetrikus bilaterális eseteknél, valamint, amikor az unilaterális adenoma bilaterális aldosterontermelő klaszterekkel társul. A javasolt lateralizációs index alacsonyabb basalis körülmények között, mint ACTH-stimulált állapotban. Annak ellenére, hogy az ACTH-stimuláció kissé csökkenti a lateralizációs index értékét, mindkét eljárás során a 4 feletti cut-off érték használatát javasolják. Egy vizsgálatban 40, magas vérnyomásban szenvedő, de hyperaldosteronizmussal nem rendelkező páciensnél történt AVS. Közülük 32 betegnél volt a lateralizációs index 1–2 közötti és nyolc betegnek volt 2–4 közötti. Egyik betegnek sem volt 4 feletti indexe. Azon esetekben, amikor a lateralizációs index 2–4 közötti, a páciens kivételesen jelölt lehet a műtetre, ha a kontralaterális mellékvese szupprimált, vagy az antihypertenzív kezelésre rezisztens a hipertonia. Egyéb hányadosok is használhatók az AVS során, ilyen az ipsilaterális hányados, illetve a kontralaterális hányados (CLR), amit kontralaterális szupressziós indexnek is neveznek. Azokban az esetekben érdemes alkalmazni, amikor a lateralizációs index a szürke zónában van, vagy akkor, ha csak a mellékvese-adenomával kontralaterális vénát sikerül kanulálni.

Az AVS értékelését nehezíti a hypercorticismus egyidejű fennállása. Ezért AVS előtt a szubklinikus hypercorticismus kizárandó. Amennyiben a hypercorticismus fennáll, a stimuláció során kortizolkoncentráció helyett metanefrint érdemes használni az aldosteronkoncentráció mellett és a lateralizációs index számításához. A magas kockázat miatt a ritkán hyperaldosteronizmussal együtt előforduló pheochromocytoma az AVS előtt minden esetben kizárandó!

Összefoglaló megállapítás: A mellékvesevéna-katéterezés csak abban az esetben értékelhető, ha a szelektivitási index alapján a megfelelő kanulálás megtörtént. Szigorúbb kritériumok alkalmazása segítheti a kanulálás és a lateralizatio igazolását is.

A PA szövődményei

Az elmúlt évek során kellő bizonyíték gyűlt össze, hogy a primer aldosteronismus a hypertóniától függetlenül, azon túlmenően is okoz cardiovascularis, vese- és csontszövődményeket! Az aldosterontöbblet intracelluláris mechanizmusokkal balkamra-hypertrophiához, remodellinghez és fibrosishoz vezet. A primer aldosteronismus gyakran társul terápiarezisztens hypertóniával, amely súlyos szervkárosodásokhoz és obstruktív alvási apnoe gyakoribb előfordulásához vezet és alapját képezheti különböző cardiovascularis eseményeknek.

Összefoglaló megállapítás: A szuboptimálisan kezelt primer aldosteronismus jelentős kardiális és renalis károsodásokat okozhat és magas kockázatot jelent a cardiovascularis események szempontjából.

Kezelés

Unilaterális adenomák esetén az adrenalectomia az adekvát kezelés, míg bilaterális formák esetén az MRA-k alkalmazása. Bár a hyperaldosteronismus jól kezelhető betegség, sok

esetben a hipertonia a kezelés után is megmarad: a kezelt betegek kevesebb mint felének rendeződik a vérnyomása antihypertenzív terápia nélkül.

Sebészeti kezelés

Az unilaterális primer aldosteronismus kezelésére a laparoszko-pos adrenalectomia a javasolt kezelési forma. A hypokalaemia megszűnése és a vérnyomás csökkenése, illetve az életminőség javulása okozta előnyök messze felülmúlják a műtét kockázatát. Alternatívaként, ha a beteg nem alkalmas a műtetre, a mineralokortikoidantagonisták (MRA) alkalmazása jön szóba. Ez a kezelés választandó azoknál a betegeknél is, ahol a lateralizatio nem egyértelmű. A laparoszko-pos adrenalectomia rövidebb kórházi kezeléssel és kevesebb komplikációval jár, mint a laparotomia. A vérnyomás-, illetve a káliumszintek normalizálása szükséges műtét előtt, akár mineralokortikoidreceptor-antagonistával vagy más antihypertenzív gyógyszer segítségével. A műtét után szoros vérnyomás- és elektrolitkontroll javasolt. Az átmeneti hypoaldosteronismus miatt hyperkalaemia, illetve hyponatraemia alakulhat ki. A betegek egy kis százalékánál a hypoaldosteronismus megmarad és ezekben az esetekben fludrokortizon adása javasolt. Egy másik ritka következménye lehet a műtétnek a hypadrenia kialakulása, amely az aldosteronoma egyidejű glükokortikoidszekréciójával áll összefüggésben. Ezekben az esetekben átmenetileg glükokortikoid adása javasolt a hypadreniás krízis elkerülésére.

Összefoglaló megállapítás: Laparoszko-piás adrenalectomia az adekvát kezelés unilaterális primer hyperaldosteronismusban.

Gyógyszeres terápia

Gyógyszeres terápia szükséges azoknál a betegeknél, akik bilaterális mellékvese-betegségben szenvednek, vagy azon egyoldali betegség esetén, ahol a betegek a műtetre nem alkalmasak, vagy ahol a lateralizatio nem egyértelmű. Kiegészítésként sómegszorítás javasolt.

Az adekvát kezelés a spironolakton vagy ennek aktív metabolitja, a kanrenoát. Mindkét hatóanyagoknak olyan hosszú biológiai hatása van, hogy elegendő napi egyszer vagy kétnaponta adagolni. A különböző vizsgálatok és tanulmányok igazolták, hogy a spironolakton a leghatékonyabb mind a vérnyomás csökkentésére, mind a káliumszint rendezésére. Napi 50-400 mg spironolakton adása 25%-kal csökkenti a szisztolés és 22%-kal a diasztolés átlagvérnyomást. A megfelelő vérnyomáscsökkentő hatás már 25-50 mg/nap dózisban is elérhető, elkerülve ezzel a szexhormonokra kifejtett kedvezőtlen hatást. A bilaterális betegségben szenvedők fele monoterápiában alkalmazott spironolaktonkezeléssel is jól egyensúlyban tartható. Mellékhatások antiandrogén és progeszteronreceptor-agonista hatásai miatt alakulhatnak ki. Férfiakban mellmagnagyobbodást, emlőfájdalmat, tényleges gynecomastiát, csökkent libidót és erectilis diszfunkciót okozhat. Nőknél kevesebb a mellékhatás, menstruációs irregularitás alakulhat ki.

Az eplerenon sokkal szelektívebb MRA, mint a spironolakton, antiandrogén mellékhatások nélkül. Tekintettel arra, hogy az eplerenonnak rövidebb a felezési ideje (3-6 h), emiatt kevésbé effektív a vérnyomáscsökkentő hatása, ezért

magasabb dózisok (50-100 mg/nap) és napi kétszeri adagolás lehet szükséges a megfelelő hatás eléréséhez. A gyógyszer adása májelégtelenségben kontraindikált, illetve sok országban nincs hypertoniára törzskönyvezve.

Amennyiben az MRA-k adása kontraindikált, nátriumcsatorna-blokkolók alkalmazása jön szóba, mint az amilorid és triamteren. Önmagukban ezek a gyógyszerek kevésbé hatásosak a vérnyomáscsökkentésben, mint az MRA-k. Antihypertensív kiegészítésként kalciumcsatorna-blokkolók, tiazid diuretikumok, ACEI, illetve ARB is adható.

Összefoglaló megállapítás: Az MRA-k a megfelelő szerek bilaterális hyperaldosteronismusban vagy a nem műtethető unilaterális esetekben. A kezelést alacsony dózissal spironolakton bevezetésével kell kezdeni és agresszívan kell titrálni a megfelelő káliumszint és az optimális vérnyomás eléréséig. Amennyiben mellékhatás jelentkezik, eplerenon vagy amilorid/triamteren adása javasolt.

Klinikai eredmény

Unilateralis adrenalectomia utáni kimenetel

A PASO (Primary Aldosteronism Surgical Outcome) egy olyan nemzetközi konszenzus, amit az egyoldali adrenalectomia utáni eredmények értékelésére használnak (6). A PASO-konszenzus három fokozatot (teljes, részleges, hiányzó) különít el a biokémiai és a klinikai gyógyulás tekintetében, és ajánlásokat tesz az utánkövetés gyakoriságára és idejére.

A klinikai gyógyulást a vérnyomásértékek alapján, illetve az antihypertensív gyógyszerek használata szerint definiálják, a biokémiát pedig a hormonok és egyéb biokémiai paraméterek mérésével. A biokémiai és klinikai sikert külön kell értékelni a műtéten átesett betegnél, mert előfordul, hogy a kezelést követően rendeződnek a biokémiai paraméterek, de megmarad a magas vérnyomás. Ezeknek a kritériumoknak az alkalmazásával, egy 705 főből álló nemzetközi kohorsz esetében a betegek 37%-ánál volt teljes klinikai gyógyulás és 84%-ánál volt szignifikáns klinikai javulás (részleges és teljes klinikai gyógyulás). A fiatalabb életkor és a női nem hozzájárulhat a komplett gyógyuláshoz (6).

Tanulmányok igazolták, hogy a balkamra- hypertrophia regressziója tekintetében nincs különbség a műtéten átesett vagy az MRA-t tartalmazó gyógyszeres terápiában részesült betegek között. Azonban a balkamra-hypertrophia gyorsabb regresszióját tapasztalták a műtéten átesett betegeknél, mint a gyógyszeresen kezeltéknél. A JPAS (Japan Primary Aldosteronism Study) tanulmányban, egy 339 betegből álló kohorszban, ahol a betegek unilaterális hyperaldosteronismusban szenvedtek, nagyobb klinikai és biokémiai sikerről számoltak be azon betegeknél, akik az adrenalectomia mellett MRA-terápiát is kaptak (7).

A 699 betegből álló PASO vizsgálat során a teljes biokémiai gyógyulást a betegek 94%-ánál a helyes diagnózis felállítása és a megfelelő unilaterális adrenalectomia biztosította. A betegek 6%-a, részleges és hiányzó biokémiai sikerrel, tartós hyperaldosteronismusban szenved, annak ellenére, hogy sikeres mellékvesevéna-mintavétel mentek keresztül (lateralisációs index: 4,4–10 között) és totális adrenalectomia történt a túlműködő mellékvese eltávolítására (6). Valószínű, hogy azoknál, akiknél fennmaradó vagy visszatérő

hyperaldosteronismust találtak, aszimmetrikus bilaterális hyperplasia volt, ahol az egyik oldalon domináns szekréció észlelhető, és ez eredményezhette a pozitív lateralisációs indexet. CYP 11B2 immunhisztokémia elvégzése segíthet a végleges hisztopatológiai diagnózis felállításához, illetve segítséget nyújt, hogy mely betegeket érdemes műtét után szoroson nyomon követni (8–10). A primer aldosteronismus gyógyulásának valószínűsége magasabb, ha az altípus-meghatározás mellékvesevéna-katéterezéssel alapszik, mint a CT-n alapuló műtét elvégzése esetén. Továbbá a perzisztáló hyperaldosteronismus gyakoribb volt azon betegeknél, akiket csak CT képalkotó alapján operáltak. A hosszú távú, magas aldosteronszekréció káros hatású, függetlenül a magas vérnyomás kontrolljától, mind a megnövekedett cardiovascularis és kardiometabolikus események, mind a halálozás szempontjából (11, 12). Ez alátámasztja a biokémiai remisszió hosszú távú nyomon követésének fontosságát.

Összefoglaló megállapítás: Unilaterális primer aldosteronismusban szenvedő betegnél adrenalectomiát követően a kimenetelt a standardizált PASO-kritériumok alapján kell vizsgálni, elkülönítve mind a klinikai, mind a biokémiai kimenetelt.

Gyógyszeres kezelés utáni kimenetel

A nyomon követések igazolták, hogy a gyógyszeres terápia utáni hosszú távú kimenetel a plazmarenin-aktivitással van szoros összefüggésben. Amennyiben a gyógyszeres kezelést követően a plazmarenin-aktivitás szupprimált (1 ng/ml/h alatti marad), a cardiovascularis megbetegedések és mortalitás előfordulása magasabb, szemben azon betegekével, ahol az MRA hatására nem szupprimált a reninaktivitás (>1 ng/ml/h) (11).

Egy prospektív vizsgálatban a gyógyszeres terápiával kezelt betegeknél magasabb számban fordult elő incidentális pitvarfibrilláció a műtéten átesett páciensekhez képest (13).

Egy retrospektív vizsgálat során magasabb volt a pitvarfibrilláció előfordulása az MRA-val kezelt, szupprimált reninrel rendelkező betegeknél, mint az azonos korú és vérnyomású, műtéti beavatkozást átesett betegeknél (14). Ezzel ellentétben, a gyógyszeresen kezelt, nem szupprimált reninszinttel rendelkező, valamint a sebészileg kezelt betegek hasonló rizikóval rendelkeztek a pitvarfibrilláció kialakulását illetően, mint az essentialis hypertoniások (14).

Egy másik retrospektív vizsgálat pedig arra mutatott rá, hogy az MRA-terápiával kezelt, primer aldosteronismusban szenvedő betegek között magasabb volt a krónikus veseelégtelenség előfordulása, mint a műtéttel kezelt betegeknél, vagy az azonos korú, azonos GFR-értékű essentialis hypertoniások között. A hosszú nyomon követés során (5,2 év) a végstádiumú vesebetegség előfordulása hasonló volt a kezelt hyperaldosteronismusban szenvedőknél, mint az essentialis hypertoniásoknál (15). Azoknál, akik unilaterális adrenalectomián estek át, kedvezőbb volt a hosszú távú kimenetel és kisebb volt a végstádiumú vesebetegség előfordulása, mint a gyógyszeresen kezelt hyperaldosteronismusos vagy essentialis hypertoniás csoportban. Az MRA-val kezelt csoportban ez az előny nem volt jelen (16).

Egyre több bizonyíték támasztja alá a sebészi terápia, az egyoldali adrenalectomia fölényét az MRA-val történő gyógyszeres terápiával szemben, még akkor is, ha mindkét terápiás lehetőség egyenértékűen csökkenti a vérnyomást. A

legvalószínűbb különbség a mineralokortikoidreceptorokra kifejlesztett inadekvát blokkolóhatás miatt jöhet létre. Ez talán megoldható az MRA dózisének feltitrálásával úgy, hogy a plazmareninszint ne legyen szupprimált. Abban az esetben, ha mellékhatások miatt az MRA dózisa nem növelhető, kiegészítésként amilorid adása és sórestrikció bevezetése javasolt!

Összefoglaló megállapítás: Bilateralis primer aldosteronismusban szenvedő páciensek optimális kezelése az élethosszig tartó MRA-terápia. A káliumkoncentráció, a vesefunkció és a plazmarenin-aktivitás időszakos kontrollja javasolt a terápia hatásosságának megítélésére.

Irodalom

1. 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;38:1929-36. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002520>
2. Kempers MJ, Lenders JW, van Oudeusden L, van der Wilt GJ, Schultze Kool LJ, Hermus AR, et al. Systematic review: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. *Ann Intern Med* 2009;151:329337. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-151-5-200909010-00007>
3. Dekkers T, Prejbisz A, et al. Spiering W, Kołodziejczyk-Kruk S, et al. SPARTACUS Investigators. Adrenal vein sampling versus CT scan to determine treatment in primary aldosteronism: an outcome-based randomised diagnostic trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:739746. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30100-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30100-0)
4. Beuschlein F, Mulatero P, Asbach E, Monticone S, Catena C, Sechi LA, et al. The SPARTACUS Trial: controversies and unresolved issues. *Horm Metab Res* 2017;49:936942. <https://doi.org/10.1055/s-0043-120524>
5. Williams TA, Burrello J, Sechi LA, Fardella CE, Matrozzova J, Adolf C, et al. Computed tomography and adrenal venous sampling in the diagnosis of unilateral primary aldosteronism. *Hypertension* 2018;72:641649. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11382>
6. Williams TA, Lenders JWM, Mulatero P, Burrello J, Rottenkolber M, Adolf C, et al. Primary Aldosteronism Surgery Outcome (PASO) investigators. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:689699. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30135-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30135-3)
7. Takeda M, Yamamoto K, Akasaka H, Rakugi H, Naruse M, Takeda Y, et al. JPAS Study Group. Clinical characteristics and postoperative outcomes of primary aldosteronism in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:36203629. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00059>
8. Meyer LS, Wang X, et al. Immunohistopathology and steroid profiles associated with biochemical outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism. *Hypertension* 2018;72:650657. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11465>
9. Gomez-Sanchez CE, Qi X, Velarde-Miranda C, Plonczynski MW, Parker CR, Rainey W, et al. Development of monoclonal antibodies against human CYP11B1 and CYP11B2. *Mol Cell Endocrinol* 2014;383:111117. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2013.11.022>
10. Volpe C, Hamberger B, Zedenius J, Juhlin CC. Impact of immunohistochemistry on the diagnosis and management of primary aldosteronism: An important tool for improved patient follow-up. *Scand J Surg* 2019;1457496918822622. [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1177/1457496918822622>
11. Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, Wang M, Vaidya A. Cardiometabolic outcomes and mortality in medically treated primary aldosteronism: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:5159. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30367-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30367-4)
12. Ohno Y, Sone M, Inagaki N, Yamasaki T, Ogawa O, Takeda Y, et al. Naga-hama Study; JPAS Study Group. Prevalence of cardiovascular disease and its risk factors in primary aldosteronism: a multicenter study in Japan. *Hypertension* 2018;71:530537. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10263>
13. Rossi GP, Maiolino G, Flego A, Belfiore A, Bernini G, et al. PAPA Study Investigators. Adrenalectomy lowers incident atrial fibrillation in primary aldosteronism patients at long term. *Hypertension* 2018;71:585591. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10596>
14. 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;3:768774. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.2003>
15. Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, Wang M, et al. Renal outcomes in medically and surgically treated primary aldosteronism. *Hypertension* 2018;72:658666. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11568>
16. Chen YY, Lin YH, et al. Adrenalectomy improves the long-term risk of end-stage renal disease and mortality of primary aldosteronism. *J Endocr Soc* 2019;3:11101126. <https://doi.org/10.1210/js.2019-00019>

VITAFÓRUM

Az irányelvekről: szabályok vagy útmutatások?

Nagy érdeklődéssel olvastuk a *Hypertonia és Nephrologia* 2021. évi 4. számában Koller Ákos és szerzőtársa közleményét: „A tudományos bizonyítékok translációja hypertoniairányelvbe (ESC/ESH Guidelines on Arterial Hypertension): bizonyosság és bizonytalanság elemzése a döntéshozatalban”. A cikkben az ESC/ESH hypertóniával foglalkozó irányelvét (a továbbiakban irányelv) matematikai elemzéssel vizsgálták azzal a céllal, hogy választ kapjanak, vajon az irányelvek egyes tézisei milyen bizonyossággal (hatékonysággal) rendelkeznek a döntések meghozatalához. Ezt globálisan, valamint a diagnosztikus és a terápiás állásfoglalások esetében külön is megvizsgálták. Megállapításuk szerint a döntési bizonyosság az irányelvben globálisan 75,7%, míg a diagnózisra és kezelésre vonatkozó ajánlások döntési bizonyossága 68,6%, illetve 77,8% volt.

Az elemzéshez és a következtetésekhez szeretnénk néhány gondolatot fűzni.

1. Az elemzés fő következtetése a bizonyosság magas aránya. Ez összességében igaz, azonban, ha az ajánlási fokozatok (I-IIa-IIb-C) mögötti bizonyítékok arányát nézzük, akkor már problémák merülnek fel, mert csak a diagnosztikus tézisek esetében különülnek el megfelelően az egyes ajánlási fokozatok egymástól.
A vizsgálatok alapján mi úgy érezzük, hogy a IIa és IIb ajánlási fokozatok megkülönböztetése erőltetett, mert az ezek alapjául szolgáló bizonyítékok szintjei közötti különbség csak a diagnosztikus tézisekre igaz, míg a globális és terápiás téziseknél az I és a IIa ajánlási fokozatok bizonyítékainak az aránya alig tér el egymástól, és ugyancsak kis különbség van a IIb és a III ajánlási fokozatokat alátámasztó bizonyítékok szintjei között is (1).
2. Amennyiben a kérdést a világ legjelentősebb hypertonia-ajánlásainak az oldaláról közelítjük meg, azt látjuk, hogy

jelentős értékelési és értelmezési különbségek állnak fenn a bizonyítékok szintjei között. A NICE, az ACC/AHA és az ESC/ESH irányelveiben a fogalmazási és értelmezési megközelítés hasonló, de itt is jelentős eltérések vannak elsősorban abban, hogy mely vizsgálatok eredményei és milyen mértékben használhatók fel az egyes diagnosztikus és terápiás ajánlások kidolgozásához. Az ACC/AHA irányelveiben a bizonyítékok szintjei túl részletesek, a mindennapi gyakorlat számára nehezen követhetők, másrészt a szakértői véleményeket egybemossák a retrospektív vagy a gyenge minőségű vizsgálatokkal. Ez utóbbi érvényes a NICE és az ESC/ESH irányelveire is. Ez azt jelenti, hogy ezekben az irányelvekben is erőltetettek az ajánlási fokozatok különbségei. Példaként említjük, hogy ugyanazon bizonyítékszintek mellett az ESC/ESH III. ajánlási fokozata „nem ajánlott”-at jelent, míg a NICE-ban az ennek megfelelő D ajánlási fokozat „nagy óvatossággal alkalmazható”-t jelent.

- Az ausztrál hypertonia-irányelv csak két ajánlási fokozatot különböztet meg: *Erős*: az előnyök egyértelműen nagyobbak, mint az esetleges hátrányok. *Gyenge*: az előnyök kisebbek, mint a várható kedvezőtlen hatások. A kanadai 2020. évi hypertonia-irányelv A, B, C, D ajánlási fokozatokat különböztet meg a bizonyítékok erősségének a szintjétől függően.
- A bizonyítékok szintjeinek a megfogalmazásában az öt irányelv jelentősen különbözik. Kettő nem használja a szakértői véleményt, a másik három az utolsó helyre sorolja, azaz a leggyengébb szintű bizonyítéknak tartja. Ennek értelmében jelenleg csak az erős (I vagy A ajánlási fokozat, illetve I vagy A bizonyítékszint), illetve a nem megfelelő (rossz, gyenge vagy III ajánlási fokozat, illetve a III vagy 3, illetve C vagy D bizonyítékszint) értelmezhető egységesnek (2). Ezt erősíti Koller és Takács tanulmánya is.
- Üdítő színfoltot jelent az ISH 2020. évi hypertonia-irányelve, amely a klinikai gyakorlat oldaláról közelíti meg a kérdést, optimális (ideális feltételek között alkalmazható), illetve esszenciális (minden körülmények között, kötelezően alkalmazandó) ajánlási fokozatokat fogalmaz meg. Elismeri, hogy a bizonyítékon alapuló ajánlások tézisei nem mindig hajthatók végre, ugyanakkor van egy standard szint, amit mindenképpen teljesíteni kell. Az ajánlást megfogalmazó bizottság több tételnél szembesült azzal, hogy a klinikai bizonyítékoknak korlátai vannak vagy hiányoznak, és ezekben az esetekben kiemelten a szakértői véleményeket vették figyelembe az egyes tézisek megfogalmazásakor (3).
- A szakértői vélemények bizonyos mértékű vagy jelentős lebecsülése az irányelvekben, véleményünk szerint, teljesen helytelen irányzat. Erre utal, hogy adott kérdésekben a konszenzuskonferenciák döntően befolyásolják a klinikai gyakorlatot, és általánosan elfogadják az azokon kialakított állásfoglalást (vérnyomásmérés, mérőeszközök validálása, kockázati profilok értékelése stb.) (4, 5). Adott esetben egy nemzetközi szinten is elismert szakértő vagy munkacsoport véleménye igenis döntő érv a kezelésben, a célérték megítélésében. Erre a legjobb példa a hypertonia kezelési célértékének a meghatározása. Amikor a SPRINT tanulmány megjelent, világszerte nagy vihart kavart (6), hogy a legkedvezőbb eredményt a szisztolés vérnyomás <120 Hgmm-es célértékénél érték el. Ekkor a három föld-

rész öt bölcsének (Egan BM, Kjeldsen SE, Grassi G, Eslere M, Mancina G) az állásfoglalásában (7) fogalmazták meg azt a csaknem általánosan elfogadott javaslatot, hogy a klinikai gyakorlatban általában <140/80 Hgmm legyen a célérték, az optimális céltartomány pedig a <130/80 Hgmm, de semmiképpen ne legyen <120 Hgmm a szisztolés vérnyomás. Mancina másik véleménye szintén hasznos (8), miszerint – különösen idős korcsoportokban – még a 140 Hgmm alatti vérnyomás elérése sem könnyű, a <130 Hgmm szisztolés célértéké szinte lehetetlen, és akkor még nem beszéltünk a vérnyomás-variabilitás befolyásolásáról, ami szinte csak mellék megjegyzésként szerepel az egyes irányelvekben. A vérnyomás-variabilitásról is konszenzus van érvényben – gondolunk itt Parati munkacsoportjának a munkásságára (9) és a hazai ilyen jellegű elemzésekre (10), amelyek szerint a reggeli standard mérések alkalmával is óriási ingadozások lehetnek, amelyek befolyásolják a bizonyítékok alapjául szolgáló méréseknek az eredményeit is.

- Koller és munkatársa a közleményük „Megbeszélés és következtetések” részének utolsó bekezdésében teljesen helytelenül írnak: „Minden beteg egyedi eset, nem statisztikai adat, ezért sok beteg 'kívül esik' az irányelveken vagy 'nem feleltethető meg' az irányelvek ajánlásainak.” Itt annyit jegyeznénk meg, hogy a legerősebb bizonyítékszintet jelentő véletlenszerű betegbesorolásos klinikai vizsgálatokat előre meghatározott, az esetleges befolyásoló tényezőktől mentes betegcsoportokon végzik, igen szigorúan szabályozott körülmények között. A beavatkozás hatékonyságának a minél előbbi bizonyítására igyekeznek minél nagyobb számú páciens bevonni, akiknél az intervenció hatékonyságát bizonyító követés időtartama is jelentősen korlátozott. A bizonyíték „megszerzésének” az idejét azért is igyekeznek lerövidíteni, mert a tudomány fejlődésével egyre rövidebb idő alatt jelennek meg újabb eljárások, kezelési formák, amelyek a tartósabb klinikai vizsgálatok eredményeit már a megjelenésük időpontjában is elavulttá tehetnék. Mindezek figyelembevételével, a nagy bizonyító erejűnek tartott klinikai vizsgálatok eredményeit, még inkább a számos – gyakran heterogén – vizsgálat eredményeit összesítő metaanalíziseket, átfogó elemzéseket, az azokra épülő ajánlási fokozatokat tartalmazó irányelveket csak útmutatásnak, vezérfonalnak, a klinikai döntéshozatal megalapozó, segítő dokumentumoknak kell tekinteni, de semmiképpen nem kritika nélkül elfogadandó, alkalmazandó a klinikusi bölcsességet, tapasztalatot felülíró szabályok gyűjteményének.

Kékes Ede és Vályi Péter

Irodalom

- Williams B, Mancina G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. Eur Heart J 2018;36:1953-2041.
- Kékes E, Vályi P. Hasonlóságok és különbségek a hypertoniabetegség ellátásával foglalkozó legjelentősebb nemzetközi irányelvekben. LAM 2020;30(10):407-17. <https://doi.org/10.33616/lam.30.034>
- Unger T, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. Hypertension 2020;75(6):1334-57. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>

4. Stergiou GS, Alpert B, Mieke S, et al. A universal standard for the validation of blood pressure measuring devices: Association for the Advancement of Medical Instrumentation/European Society of Hypertension/International Organization for Standardization (AAMI/ESH/ISO) Collaboration Statement. *J Hypertens* 2018;36:472-8. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10237>
5. Kékes E, Kiss I. Útvesztők és iránytű a cardiovascularis kockázati tényezők prognosztikai értékéről. *LAM* 2017;27(4-5):167-76.
6. Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa15119397>
7. Egan BM, Kjeldsen SE, Grassi G, Eslere M, Mancina G. The global burden of hypertension exceeds 1.4 billion people: should a systolic blood pressure target below 130 become the universal standard? *Journal of Hypertension* 2019;37:1148-53. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002021>
8. Mancina G. Target blood pressure values in the US and European guidelines. Are they truly similar? *J Clin Hypertens* 2019;21:1602-3.
9. Parati G, Stergiou GS, Dolan E, Bilo G. Blood pressure variability: clinical relevance and application. *J Clin Hypertens* 2018;20:1133-7. <https://doi.org/10.1111/jch.13304>
10. Kékes E, Kiss I. Vérnyomás-variabilitás mérése és klinikai értéke. *Orv Hetil* 2014;155(42):1661-72.

Válasz Kékes Ede és Vályi Péter „Az irányelvekről: szabályok vagy útmutatások?” című cikkünkre való megjegyzéseire, gondolataira

Átolvasva írásukat, megállapítottuk, hogy szinte valamennyi gondolatukkal, véleményükkel és az Európai Kardiológiai Társaság (ESC) hypertonia-irányelvével (2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension) kapcsolatos kritikájukkal egyetértünk, és igen értékesnek tartjuk azokat az irányelvek (GL-k) további javítása érdekében.

Azonban mi a cikkünkben a „terméket” (a GL-t) próbáltuk a lehető legobjektívebben, matematikailag analizálni, tükröt tartva ezzel a GL íróinak: „Így írtok Ti!”

Kerültük, még a Megbeszélés részben is kritizálni a folyamatot, ahogy a GL elkészült. Általában egy GL elkészítése mintegy két éves folyamat, többszöri egy-két napig tartó személyes megbeszélések, sokszor heves viták során alakul ki, többszörös kompromisszumok mellett. Szintén nagyon függenek az írók irodalmat átlátó tudásától, egyéni tapasztalataitól és személyiségük dominanciájától. Aztán megszületik a GL, amit lehet és kell is kritizálni. Mi csak analizáltuk, hogy mennyi bizonyosság és bizonytalanság van benne.

A megállapításunk szerint „a döntési bizonyosság az irányelvben globálisan 75,7%, míg a diagnózisra és kezelésre vonatkozó ajánlások döntési bizonyossága 68,6%, illetve 77,8% volt”, ami igen jónak tűnik. És valóban, ha összehasonlítjuk három másik ESC GL-lel (2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization, 2018 ESC guidelines for the diagnosis and management of syncope, 2018 ESC guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy), ahol a globális bizonyosság 52,6%, 31,5%, illetve 24,3% volt (Koller A, Takács J. *Translation of scientific evidence into cardiovascular guidelines. JBI Evidence Implementation, 2021.* <https://doi.org/10.1097/XEB.000000000000266>), akkor a jelen cikkben elemzett artériás hypertonia irányelv „viszonylag magas bizonyosságot ad”.

Ez függhetett a hypertoniával kapcsolatban meglévő alapvetési és klinikai vizsgálatok megbízhatóságától, azaz a háttérben lévő kóreltani mechanizmusok ismeretétől és a klinikai vizsgálatokba bevont betegek, központok számától és még igen sok egyéb tényezőtől.

Egyetértünk Kékes Ede és Vályi Péter kritikájával, különösen a IIa és a IIb ajánlási fokozatok elkülönítésével kapcsolatban, de

a többi fokozatnál is felmerül a szürke zóna esete. Mindezek miatt valóban nem szabad lebecsülni az elismert szakértő vagy munkacsoport véleményét, különösen azért nem, mert a betegek, így a hypertonia vagy egyéb betegség megjelenési formája és kóroka is (genetika, epigenetika, környezet stb.) földrajzi, országbeli régióként különbözhet, amit nehéz „beszorítani” az irányelvekbe, csakúgy, mint az egyéneket. Az ESC és más nemzetközi társaságok azonban igen nagy energiát fektetnek be a GL-ek létrehozásába, ami persze érthető, hiszen fontosnak tartják – és mi is – a jelen tudásunk összefoglalását és ezen alapon ajánlásokat tenni. Ezért a GL-ek mindenképpen hasznosak és elolvasandók, azonban orvosi döntésünk kialakításakor helyet kell hagyni az egyéni, illetve csoporttudásnak is. És ez az, ami jogos és fontos üzenete a cikkünket kommentáló két elismert szakembernek.

PS: Csak csendben jegyeznék meg, hogy az irányelvek bírálatá – ki nem mondottan, de – igen érzékeny témája az ESC-nek – és talán más társaságoknak is –, amire abból következtetünk, hogy a teljesen neutrális és objektív cikkünket (Koller, Takács 2021) több ESC-újságban is visszautasították bírálat nélkül, mondván, a cikk nagyon érdekes, de „out of scope”, vagy nem eredményezne kellő érdeklődést (ez volt a legkevésbé megalapozott), vagy az olyan beküldött kéziratok számának növekedésére hivatkoztak, amelyek a Covid-pandémiával kapcsolatosak, ezért nagyobb jelentőséggel bírnak számukra.

Mi azonban úgy gondoljuk, minden GL-t hasonló objektív analízisnek kéne alávetni, hogy legalább a terméket „mérjük” meg – ha nem is az elkészülésének folyamatát –, és ha szükséges, kimondjuk: „megmérettél és könnyűnek találtattál”. Fontos hangsúlyozni, hogy objektív elemzésünk célja, nem a GL-ek elmarasztalása, hanem hogy „iránymutatást adjon a jövőre alap és alkalmazott, klinikai kutatásai számára, így elősegítve egy adott területen tudásunk folyamatos gyarapítását is”, amely tudás az irányelvekbe fordítható, ami által az jobb lesz.

Még egyszer szeretnénk megköszönni Kékes Ede és Vályi Péter értékes gondolatait és örülünk, ha cikkünk ezen gondolatok megszületéséhez hozzájárult.

Tisztelt Olvasó!

A teszt megoldásával 32 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. október 23.–november 26.

Kováts Viktória, Alföldi Sándor: *A primer aldosteronismus differenciáldiagnosztikája és kezelése az Európai Hypertonia Társaság Endokrin Hypertonia Munkacsoportjának konszenzusajánlása alapján – szemelvények*

1. Melyik az elsőként választandó képkeltő vizsgálat a primer aldosteronismus diagnosztikájában?

- a) Mellékvese-CT.
- b) Mellékvese-MR.
- c) Hasi ultrahang.

2. A nem megfelelően kezelt primer aldosteronismus milyen, a hypertoniától független szövödményeket okozhat?

- a) Balkamra-hypertrophia.
- b) Krónikus vesebetegség.
- c) Obstruktív alvási apnoe.
- d) Az előbbiek mindegyike.

3. Bilateralis primer aldosteronismus spironolaktonkezelése esetén az élethosszig tartó követés során ellenőrizni kell:

- a) Szérumkálium-szintet és vesefunkciót.
- b) Plazmarenin-aktivitást.
- c) Az előbbiek mindegyikét.

Dobi Deján: *Túl a diagnózison – a vesebiopszia értéke a klinikai gyakorlatban két glomerularis betegség példáján keresztül*

4. Mi a patomechanizmusa a primer IgA-glomerulonephritisnek?

- a) Zavart galakozilációjú IgA₁ családba tartozó antitest ellen képződött és azzal immunkomplexet alkotó autoantitestek glomerularis lerakódása.
- b) Autoantitest-képződés a DNS, sejtmagi komponensek, valamint sejtmembrán foszfolipidjei ellen.

5. Milyen glomerularis eltérésmintázatok alakulhatnak ki lupus nephritisben?

- a) Csak mesangialis.
- b) Epithelialis és endothelialis.
- c) Epithelialis, endothelialis és mesangialis.

6. Rijnink és munkatársainak 2018-as közleménye alapján melyik aktív elemi szövettani eltérés bír prognosztikus jelentőséggel?

- a) Fibrinoid necrosis.
- b) Fibroticus félholdak aránya.
- c) 25%-ot meghaladó interstitialis fibrosis/tubulusatrophia.

Gajdán Nikolett, Ábrahám György: *Magas vérnyomás, kognitív funkció és demencia. A magas vérnyomást csökkentő kezelés jelentősége*

7. A hypertensio fokozza a stroke bekövetkeztének kockázatát is, amely szignifikánsan növeli a szellemi hanyatlás rizikóját. Három hónappal a stroke-ot követően végzett kognitív felmérések alapján az esetek hány százalékában alakul ki demencia?

- a) 5-10%.
- b) 10-20%.
- c) 20-30%.
- d) 30-40%.

8. Az időskori demencia megelőzésében van-e jelentősége, hogy fiatal korban is hatékony vérnyomáscsökkentő kezelés történjen?

- a) Elég az időskori magas vérnyomás hatékony kezelése.
- b) A fiatalkori magas vérnyomásnak semmilyen hatása nincs az időskori mentális képességekre.
- c) Az intenzív fiatalkori magas vérnyomás kezelése inkább ártalmára van a mentális funkciók későbbi alakulásának.
- d) Az időskori demencia megelőzésében kulcsfontosságú, hogy időben, azaz már fiatalabb korban is hatékonyan kezeljék a magas vérnyomást.

9. Nagy vizsgálatok metaanalízise bizonyította, hogy a hatékony antihypertensív kezelés a demencia incidenciáját 9%-kal csökkentette. Melyik hatóanyagcsoport mutatta a legkedvezőbb hatást a kognitív funkciók megőrzésében?

- a) ACEI.
- b) ARB.
- c) Béta-blokkoló.
- e) Diuretikum.