

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA

A Magyar
Hypertonia
Társaság



és a

Magyar
Nephrologiai
Társaság
lapja



Számunk tartalmából:

A tudományos
bizonyítékok translációja
hypertonia-irányelvbe

Hypertonia – infertilitás.
Lehetséges kapcsolat?

Lipidcsökkentő kezelés
idült vesebetegségben

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,
Krzyzstof 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 Nyomdaipari Munkák
Nyomda- és Papíripari Szövetség
Pauker Nyomdaipari Kft.



A kiadvány a Magyar
Tudományos Akadémia
támogatásával készült.



Kiadványunk megtalálható
az EBSCO adatbázisában.

Tartalomjegyzék/Contents

EREDETI KÖZLEMÉNYEK/ORIGINAL ARTICLES

A tudományos bizonyítékok translációja hypertonia-irányelvbe (ESC/ESH Guidelines on Arterial Hypertension): a bizonyosság és bizonytalanság elemzése a döntéshozatal támogatásához 149

The translation of scientific evidence into arterial hypertension guideline (ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension): certainty and uncertainty in decision-making

Koller Ákos, Takács Johanna

Május a vérnyomásmérés hónapja: a 2017-es és a 2019-es év magyarországi eredményeinek elemzése 155

May measurement month: analysis of the Hungarian results of years 2017 and 2019

Nemcsik János, Páll Dénes, Járai Zoltán

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK/REVIEW ARTICLES

Hypertonia – infertilitás. Lehetséges kapcsolat? 160

Hypertension-infertility. Can be any connection between them?

Kapocsi Judit

Lipidcsökkentő kezelés idült vesebetegségben az új tanulmányok és ajánlások tükrében 167

Lipid-lowering treatment in chronic kidney disease in light of new studies and recommendations

Mátyus János

A KLINIKAI MUNKA AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

U-Prevent – A rizikóstratifikáció új szemlélete 173

Vértes András

HFpEF-ben szenvedő hypertoniás betegek kezelése. A mineralokortikoidreceptor-antagonista (MRA), az angiotenzinreceptor-gátló neprilizininhibitor (ARNI) és a nátrium-glükóz kotranszporter-2 gátlók (SGLT-2-inhibitorok) szerepe 177

Masszi Gabriella

HÁZIORVOSI KÉPZÉS, TOVÁBBKÉPZÉS

Az atorvasztatin szerepe a cardiovascularis betegségekben 183

Barna István

Tények és tévhitek a tiazid és tiazidszerű diuretikumok kapcsán 187

Benczúr Béla

ESETBEMUTATÁS

Membranosus glomerulopathia két esete 191

Bódi Brigitta, Fejes Réka, Dobi Deján, Kardos Magdolna, Deák György

KÉPES DIAGNOSZTIKA

Hypertonia nyomra vezető EKG-jellel 198

Simon András

Referátumok 166, 176, 181

Akkreditált továbbképzés 200

Kedves Olvasó!

Ez évi negyedik számunkban *Koller Ákos* és *Takács Johanna* eredeti közleményükben az *ESH/ESC 2018-as hypertonia-irányelvét* elemzik egy új matematikai-statisztikai módszer alkalmazásával, hogy a tudományos bizonyítékok szintjei és az ajánlások fokozatai alapján az irányelv mennyire segíti az objektív döntések meghozatalát, ezáltal egy irányelv hasznossága számszerűsíthetővé válik és a különböző irányelvek összevethetők lesznek. Megállapítják, hogy hypertonia-irányelv összességében kifejezetten magas bizonyossággal segíti a döntéshozást.

Nemcsik János és munkatársai eredeti közleményükben Május a vérnyomásmérés hónapja elnevezésű, a Nemzetközi Hypertonia Társaság által koordinált hypertóniás szűrőprogram két évének hazai eredményeit ismertetik. A felmérés szerint több mint minden ötödik résztvevőnél fordult elő nem diagnosztizált hypertonia. Tekintettel arra, hogy a cardiovascularis betegségek hazánkban európai uniós összehasonlításban továbbra is kimagasló gyakoriságúak, az emelkedett vérnyomással élő betegek azonosítását célzó szűrőprogramok jelentősége kiemelkedő.

Kapocsi Judit átfogó összefoglaló közleményében a hypertonia és az infertilitás lehetséges kapcsolatait tekinti át. Egyebek mellett bemutatja, hogy a metabolikus szindróma milyen mechanizmusokkal okozhat hypogonadismust, továbbá egyes antihipertenzív szerek fertilitásra gyakorolt kedvezőtlen hatásait is.

Mátyus János összefoglaló közleményében a lipidcsökkentő kezelés újdonságaival foglalkozik krónikus vesebetegség (CKD) esetén. A jelenlegi cardiovascularis rizikót becslő ponttáblázatok CKD-ban nem alkalmazhatók. E célból a kombinált GFR-fehérjevizelési CKD súlyossági táblázat használata javasolt, amelynek alapján a cardiovascularis rizikó is megbízhatóan becsülhető. Az LDL-célértékek CKD esetén is megegyeznek az ESC/EAS által 2019-ben módosított, szigorúbb cardiovascularis rizikófüggő célértékekkel.

Vértes András az EuroSCORE cardiovascularis rizikóstratifikáló algoritmus hátrányait kiküszöbölő új U-PREVENT algoritmus előnyeit mutatja be közleményében.

Masszi Gabriella a megtartott szisztolés szíverejű (HFpEF) szívelégtelenségben szenvedő hypertóniás betegek kezelésének lehetőségeit tárgyalja közleményében, kiemelve a mineralokortikoidreceptor-antagonistákkal, az ARNI-val (angiotenzinreceptor-gátló nepriliszin inhibitor) és az SGLT-2-inhibitorokkal kapcsolatos legújabb vizsgálatokat.

Háziorvos-továbbképző rovatunkban *Barna István* az atorvasztatin szerepét elemzi a cardiovascularis és renalis kockázatcsökkentő kezelésben. *Benczúr Béla* a tiazid- és tiazidszerű diuretikumok antihipertenzív terápiás használatával kapcsolatos tényeket és tévhiteket mutatja be.

Esetbemutató rovatunkban *Bódi Brigitta* és munkatársai a membranosus glomerulopathia két esetének ismertetése során bemutatja azt a paradigmaváltást, amit az újonnan felfedezett anti-PLA2R és anti-THSD7A antitestek és glomerularis antigének vizsgálata jelent a kórkép diagnosztikájában.

Képes diagnosztika rovatunkban *Simon András* egy olyan nyomravezető EKG-t mutat be, ahol a rövid QTc és a J-hullám együttes jelenléte hívta fel a figyelmet egy súlyos elektroliteltérésre.

Alföldi Sándor
főszerkesztő

EREDETI KÖZLEMÉNY

A tudományos bizonyítékok translációja hypertonia-irányelvbe (ESC/ESH Guidelines on Arterial Hypertension): a bizonyosság és bizonytalanság elemzése a döntéshozatal támogatásához

KOLLER Ákos¹⁻³, TAKÁCS Johanna⁴

¹Semmelweis Egyetem, Egészségtudományi Kar, Morfológiai és Fiziológiai Tanszék, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Transzlációs Medicina Intézet, Budapest

³Testnevelési Egyetem, Sportélettani Kutató Központ, Budapest

⁴Semmelweis Egyetem, Egészségtudományi Kar, Társadalomtudományi Tanszék, Budapest

Célkitűzés – Az orvos-egészségügyi szakmai irányelvek (guidelines) a meglévő szakmai tudás összefoglalói, amelyek segítik az egészségügyi szakemberek orvosi döntéshozatalát. Jelen vizsgálatunk célja az ESC/ESH által kiadott artériás hypertonia (AH) irányelv elemzése, hogy meghatározzuk milyen bizonyossággal (hatékonysággal) rendelkezik összességében a döntések meghozatalához.

Módszer – Az AH-irányelv matematikai elemző vizsgálatát végeztük, értékelve a tudományos bizonyítékok szintjeit (Level) és az ajánlások fokozatait (Class). Összesen 135 Level- és Class-adatot elemeztünk. A döntési bizonyosság/bizonytalanság százalékos arányait az ajánlások egyes fokozataihoz tartozó tudományos bizonyítékok szintjeinek elemzése alapján számítottuk ki.

Eredmények – Az AH-irányelv nagy arányban rendelkezett 'A evidencia szintű' bizonyítékokkal az ajánlások egyes fokozataiban. A döntési bizonyosság az AH-irányelvben viszonylag magas, 75,7% volt. A diagnózisra és kezelésre vonatkozó ajánlások döntési bizonyossága 68,6%, illetve 77,8% volt.

Következtetés – Jelen vizsgálatunkban egy olyan új és objektív módszert alkalmaztunk, amellyel az orvos-egészségügyi szakmai irányelveket objektíven lehet értékelni és döntéshozatali hatékonyságukat megállapítani, figyelembe véve az ajánlások egyes fokozataihoz tartozó bizonyítékokat. A döntési bizonyosság/bizonytalanság arányának objektív és kvantitatív meghatározása egy objektív eszköz arra is, hogy a kutatási bizonyítékokat 'átfordítsuk' szakmai irányelvekké, és egyben lehetővé teszi az irányelvek összehasonlíthatóságát. Továbbá a bizonytalanság feltárása iránymutatást ad a jövőbeni kísérletes és klinikai kutatások számára, elősegítve ezzel az adott területen lévő tudásunk folyamatos gyarapítását.

Kulcsszavak: *alapkutatás, bizonyosság/bizonytalanság, döntéshozatal, irányelvek hatékonysága, bizonyítékok szintje, hypertonia*

The translation of scientific evidence into arterial hypertension guideline (ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension): certainty and uncertainty in decision-making

Koller Á, Takács J.

Aim – Clinical practice guidelines summarise the existing knowledge of a given medical field, helping healthcare professionals to make medical conscious medical decisions. Our present study aims to analyse the Arterial Hypertension (AH) Guideline issued by the ESC/ESH to determine what overall certainty it has for making effective decisions.

Methods – We conducted a mathematical analytical study of the AH Guideline, examining the Levels of Evidence (Level) and the Classes of Recommendations (Class). A total of 135 Level and Class data were analysed. The Certainty/Uncertainty rates in the decisions were calculated based on Level by Class data.

Results – The AH Guideline showed a high frequency of Evidence A at each Class of Recommendations. The AH Guideline had a relatively high Certainty at 75.7%. Certainty for the recommendations of diagnosis and treatment was at 68.6% and 77.8

Conclusions – In the present study, we used a new and objective method by which clinical practice guidelines can be objectively evaluated and their effectiveness

Levelező szerző:

Dr. Koller Ákos,
Semmelweis Egyetem,
Általános Orvostudományi Kar,
Transzlációs Medicina Intézet;
1085 Budapest, Üllői út 26.
E-mail: akos.koller@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.25.016>

Hypertonia és Nephrologia
2021;25(4):149-53.

compared, taking into account the Levels of Evidence for each Class of the Recommendations. Determining the Certainty/Uncertainty rates also provide an objective tool to 'translate' scientific evidence into guidelines. Exploring the rates of Certainty/Uncertainty in the guidelines during decision-making can also give guidance for future basic and clinical research, thereby helping to continuously increase the knowledge in various field of medical science.

Keywords: basic research, certainty/uncertainty, decision-making, efficacy of guidelines, levels of evidence, hypertension

Bevezető

Az orvos-egészségügyi szakmai irányelvek (guidelines) a meglévő orvosi tudásunk összefoglalói, amelyek célja, hogy segítsék az egészségügyi szakemberek (és a betegek) döntéshozatalát bizonyos egészségügyi állapotokban (1, 2). Az irányelveket széles körben alkalmazzák a mindennapi nehéz orvosi döntések meghozatala során, amelyek alapját különböző evidenciaszintű tudományos bizonyítékok adják. Az irányelvekben a tudományos bizonyítékok szintjei (evidenciaszintek, Level) és az ajánlások fokozatai (Class) alapján javasolják, mit kell tenni (3–5).

De vajon mennyire segítenek a döntésben? A korábbi kutatások eredményei azt mutatják, hogy a cardiovascularis betegségek kezelésének irányelveiben megfogalmazott ajánlások csak kis aránya alapult magasabb szintű tudományos bizonyítékokon (6–8). Azonban e kutatások eredményei alapján nehéz következtetni egy irányelv objektív hasznosságára/hatékonyságára. Korábbi vizsgálataink, amelyek az ajánlások fokozatait és a bizonyítékok szintjeit egyaránt figyelembe véve becsülték egy irányelv hatékonyságát (bizonyosságát), kimutatták, hogy az egyes irányelvek nem egyformán hatékonyak a döntés meghozásának segítésében, elsősorban a tudományos bizonyítékok hiánya, illetve nem megfelelő minősége miatt (9).

A hypertonia az egyik leggyakoribb betegség, amely több millió embert érint a világban és hazánkban is (10–13). A hypertonia intenzív kísérletes és humán kutatása mintegy 60 évre tekint vissza, amelynek során számos kórélettani mechanizmust felfedeztek (14). Az ezeken a patomechanizmusokon ható gyógyszerek kifejlesztése és bevezetése a klinikumba lehetővé tette a hypertonia kezelésének sikerességét és nagyban csökkentette a kezelt hypertoniából adódó célszervi betegségek kialakulását. Mindezek miatt feltételeztük, hogy az ESC/ESH által kiadott új artériás hypertonia (AH) irányelv (15) számos olyan, magas evidenciaszintű ajánlási fokozatot tartalmaz, ami nagyban elősegítheti a hypertonia osztályozásával, szűrésével és diagnózisával, illetve kezelésével kapcsolatos döntéseket.

Feltételezésünk tesztelése érdekében jelen vizsgálatunkban az ESC/ESH által kiadott artériás hypertonia (AH) irányelv ajánlásait és bizonyítékait elemeztük annak megállapításához, hogy milyen bizonyossággal rendelkezik a hatékony döntések meghozatalához.

Anyag és módszer

Az Európai Kardiológiai Társaság (ESC) és az Európai Hypertonia Társaság (ESH) által 2018-ban kiadott artériás hypertonia irányelv (AH GL) matematikai elemző vizsgálatát végeztük el, elemezve a tudományos bizonyítékok szintjeit (evidenciaszintek, Level) és az ajánlások fokozatait (Class).

Összesen 135 Level- és Class-adatot elemeztünk a teljes irányelv alapján (AH-GL), valamint 29 osztályozásra, szűrésre és diagnózisra (GL-D), illetve 106 kezelésre vonatkozó ajánlást (GL-T).

A bizonyítékok (Level) három evidenciaszintjét és az ajánlások négy fokozatát vizsgáltuk. A bizonyítékok evidenciaszintjei: 'A evidenciaszint' – randomizált, kontrollált vizsgálaton vagy tanulmányok metaanalíziséen alapuló; 'B evidenciaszint' – randomizált vizsgálat vagy több nem randomizált egybeeső konklúziójú tanulmányon alapuló; 'C evidenciaszint' – szakmai konszenzuson, szakértők egybehangzó véleményén, esetbemutatásokon vagy kisebb vizsgálatokon alapuló. Ajánlások (Class) négy fokozata: I – ajánlott ('tedd'); IIa – megfontolandó ('kellene'); IIb – megfontolható ('lehet'); III – nem ajánlott ('ne tedd').

Statisztikai elemzések

A Level- és Class-adatok gyakoriságának leíró statisztikai mutatói mellett vizsgáltuk még a különböző evidenciaszintű bizonyítékok (Level) előfordulási gyakoriságát az ajánlások egyes fokozataiban (Class). A bizonyosság/bizonytalanság meghatározásához kiszámítottuk az egyes ajánlási fokozatok (Class) alatti Level-területeket, a trapéz-területszámítás képlete alapján $A = (a+b)\frac{h}{2}$. Ennek eredménye a bizonyosság/bizonytalanság százalékból kifejezett megoszlását, arányát adja. A statisztikai elemzéseket Excel 2016 (v16.0) és IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0 (IBM Corp. Released 2017. Armonk, NY: IBM Corp.) programokkal végeztük.

Eredmények

Az artériás hypertonia irányelv összesen 135 Level- és Class-adatot tartalmaz (AH GL), ebből 29 (21,5%) osztályozásra, szűrésre és diagnózisra (GL-D), illetve 106 (78,5%) a kezelésre (GL-T) vonatkozó ajánlás.

Class és Level előfordulási gyakorisága

Ajánlások fokozatai (Class I, IIa, IIb, III)

Össességében az ajánlások fokozatait vizsgálva, az AH GL 74%-át adják az ajánlott/nem ajánlott fokozatok, azaz tedd/ne tedd (igen/nem) fokozatok. Hasonlóan nagy arányban tartalmaz a GL-D (65,5%) és GL-T (76,4%) 'ajánlott/nem ajánlott' fokozatot (1. táblázat).

Bizonyítékok szintjei (Level A, B, C)

A teljes artériás hypertonia irányelv (36,3%), valamint a kezelésre vonatkozó rész (34,9%) közel egyharmada alapul randomizált,

kontrollált vizsgálaton vagy tanulmányok metaanalízisén, azaz 'A evidenciaszintű' bizonyítékokon. Az osztályozásra, szűrésre és diagnózisra vonatkozó rész 41,4%-ban tartalmaz magas minőségű bizonyítékot. Ennek megfelelően azonban további egyharmad-egynegyed a gyakorisága az alacsonyabb minőségű 'B és C evidenciaszintű' bizonyítékok előfordulásának (2. táblázat).

Bizonyítékok szintjeinek (Level) előfordulási gyakorisága az ajánlások egyes fokozataiban (Class)

Az AH-irányelv 'A evidenciaszintű' bizonyítékokat az ajánlások Class I fokozat (ajánlott) közel egyharmadában és a Class III fokozat (nem ajánlott) közel felében tartalmaz. Hasonló trendet figyelhetünk meg a bizonyítékok szintjeinek megoszlásában a kezelésre vonatkozó részben (GL-T). A GL-D esetében a Class I 'csupán' egyötöde, míg a Class III 100%-a rendelkezik 'A evidenciaszintű' bizonyítékokkal (1. ábra).

A bizonyosság/bizonytalanság meghatározása

A bizonyosság/bizonytalanság arányának meghatározásához az ajánlások fokozatait az alábbi kategóriákba soroltuk: 1. bizonyosság (Class I és III), 2. bizonytalanság (Class IIa és IIb). Ezt követően a trapézterületek számításával százalékban adtuk meg a bizonyosság/bizonytalanság arányát (a számítás részleteit ld. Anyag és módszer).

Összességében a döntési bizonyosság az AH-irányelvben viszonylag magas, 75,7%. A diagnózisra (GL-D) és a kezelésre (GL-T) vonatkozó ajánlásokat vizsgálva szintén viszonylag magas, 68,6%-os, illetve 77,8%-os döntési bizonyosság tapasztalható (2. ábra).

Megbeszélés és következtetések

Jelen vizsgálatunkban egy olyan új és objektív módszert alkalmaztunk, amellyel az orvos-egészségügyi szakmai irányelveket objektíven lehet értékelni és döntéshozó hatékonyságukat összehasonlítani. A korábbi elemzéseket (16, 17) kiegészítve, amelyek 'csak' az ajánlások fokozatait és a bizonyítékok szintjeit elemezték, módszerünk a bizonyosság/bizonytalanság arányának meghatározása révén egyben objektív eszköze annak is, hogy a kutatási bizonyítékokat 'átfordítsuk' szakmai irányelvekké.

Ajánlások fokozatai (Class): Az elemzésünk kimutatta, hogy az ajánlások fokozatai 74%-ban egyértelmű, tedd/ne tedd (igen/nem) ajánlások (Class I, III), azaz nagyban elősegíti a gyors, egyértelmű döntést a hypertonia diagnózisában (GL-D 65,5%) és kezelésében (GL-T 76,4%) egyaránt. Fontos az ajánlás 'pozitív' jellege, azaz sokkal nagyobb arányban volt az „igen” (tedd; maximum 65%), mint a „nem” (ne tedd; maximum 11%), ami a betegség sikeres kezelését, gyógyítását garantálhatja (1. táblázat).

Bizonyítékok szintjei (Level): Az irányelvben a randomizált, kontrollált vizsgálatokon és ezek metaanalízisein alapuló 'A evidenciaszintű' bizonyítékok 35-40%-ban voltak jelen.

1. táblázat. Az ajánlások fokozatai az artériás hypertonia irányelvben

	AH GL (n = 135)	GL-D (n = 29)	GL-T (n = 106)
Class I - ajánlott	64,4%	62,1%	65,1%
Class IIa - megfontolandó	15,6%	13,8%	16,0%
Class IIb - megfontolható	10,4%	20,7%	7,5%
Class III - nem ajánlott	9,6%	3,4%	11,3%

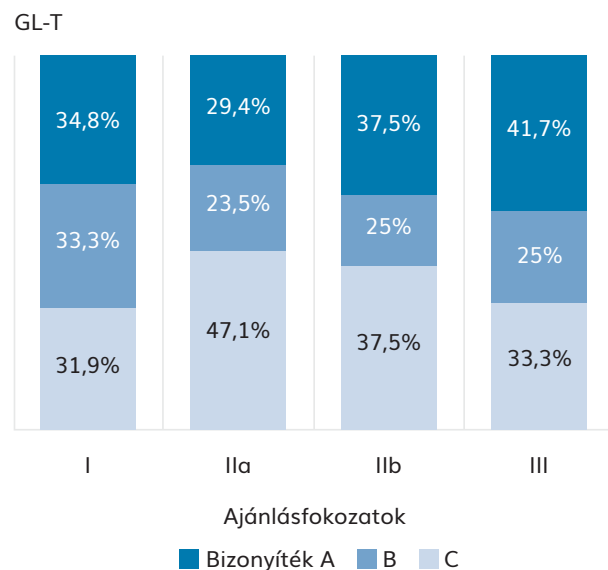
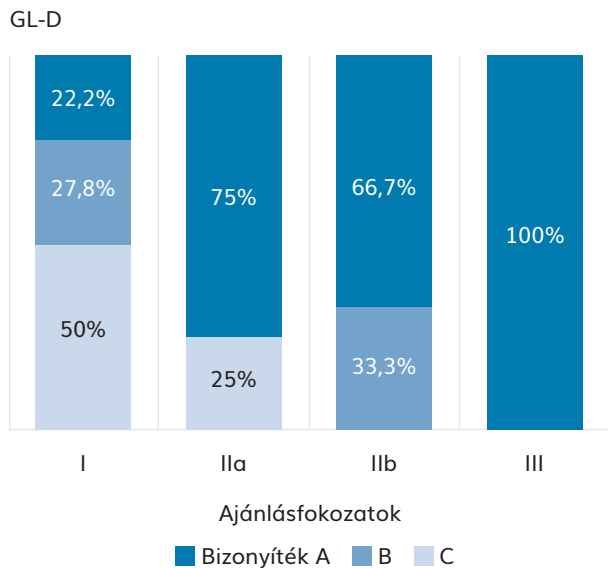
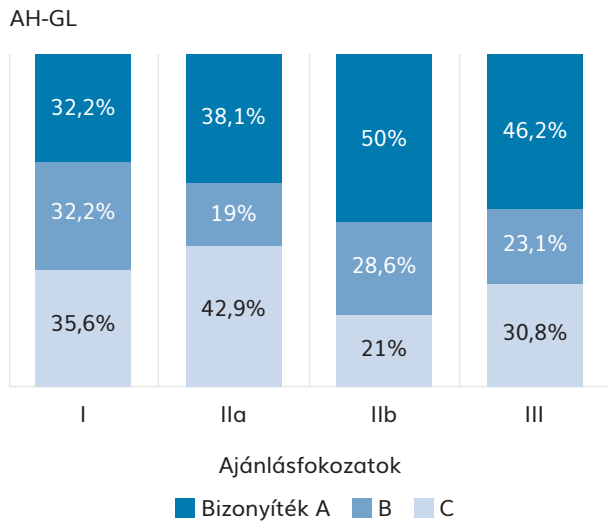
AH GL: artériás hypertonia irányelv, GL-D: osztályozás, szűrés, diagnózis irányelv, GL-T: kezelés irányelv

2. táblázat. A bizonyítékok szintjei az artériás hypertonia irányelvben

	AH GL (n = 135)	GL-D (n = 29)	GL-T (n = 106)
'A evidenciaszint' – randomizált, kontrollált vizsgálat vagy tanulmányok metaanalízise	36,3%	41,4%	34,9%
'B evidenciaszint' – randomizált vizsgálat vagy több nem randomizált egybeeső konklúziójú tanulmány	28,9%	24,1%	30,2%
'C evidenciaszint' – szakmai konszenzus, szakértők egybehangzó véleménye, esetbemutatók vagy kisebb vizsgálatok	34,8%	34,5%	34,9%

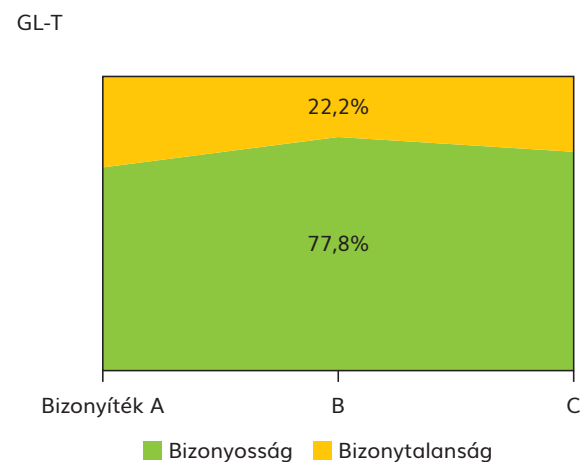
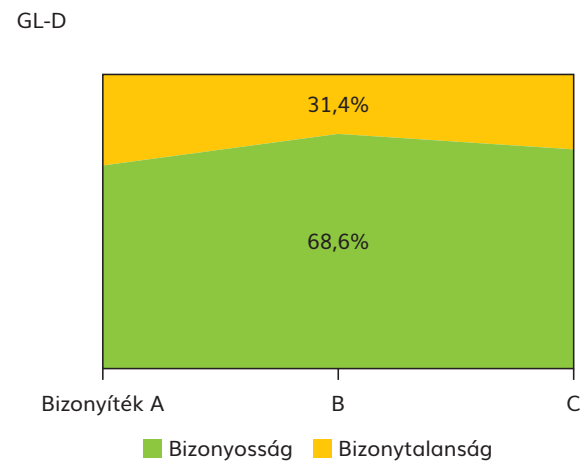
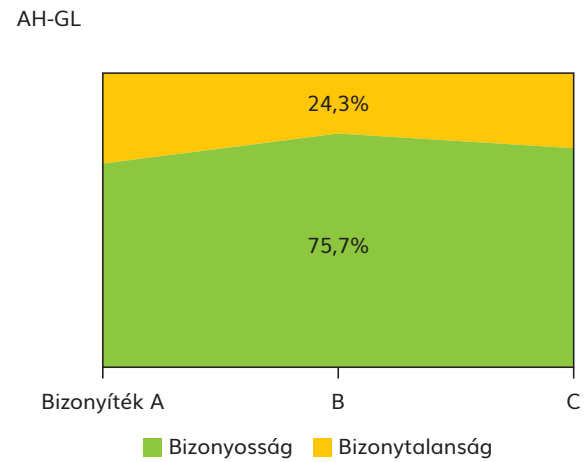
AH GL: artériás hypertonia irányelv, GL-D: osztályozás, szűrés, diagnózis irányelv, GL-T: kezelés irányelv

1. ábra. A bizonyítékok szintjeinek előfordulása az ajánlások egyes fokozataiban



AH GL: artériás hipertonia irányelv, GL-D: osztályozás, szűrés, diagnózis irányelv, GL-T: kezelés irányelv

2. ábra. A bizonyosság/bizonytalanság aránya a bizonyítékok szintjein



AH GL: artériás hipertonia irányelv, GL-D: osztályozás, szűrés, diagnózis irányelv, GL-T: kezelés irányelv

A 'B evidenciaszintű' bizonyítékok (randomizált/több nem randomizált vizsgálaton alapuló) is viszonylag nagy arányban, közel 25-30%-ban jelentek meg. Összességében, közel 65%-os, magasabb minőségű evidenciaszint van az ajánlások mögött, legyen az a diagnózisa vagy kezelése a hipertóniának (2. táblázat).

Bizonyítékok vs. ajánlások (Level/Class): Az egész irányelvet figyelembe véve a ne tedd („nem”, Class III) és a megfontolható („lehet”, Class 2b) ajánlások közel felét támogatják ‘A evidenciaszintű’ bizonyítékok; ez a kezelésre vonatkozó ajánlások esetében is tapasztalható volt. Érdemes megjegyezni, hogy a hypertonia osztályozására, szűrésére, diagnózisára vonatkozó javaslatok esetében, hogy ‘mit ne tegyünk’ egyértelmű, minden ne tedd javaslat („nem”, Class III) ‘A evidenciaszintű’ bizonyítékokkal rendelkezik. Hogy mit tegyünk, már nem ennyire egyértelműen meghatározott és ebben az esetben a ‘köztes’, bizonytalan ajánlások („kellene” Class 2a/„lehet” Class 2b) rendelkeznek csak többségében (~70%-ban) ‘A evidenciaszintű’ bizonyítékokkal (1. ábra).

Bizonyosság/bizonytalanság: Ezen két paraméter aránya jelzi, hogy mennyire hatékonyan segít az irányelv a döntésben. Az AH-irányelv összességében viszonylag magas bizonyosságot ad (76%). A diagnózis esetén kissé magasabb a bizonytalanság (~30%), a kezelés terén ~20%-os. Mindez egybecseng azzal, hogy ma már a hypertoniabetegség igen jól kezelhető, kivéve annak néhány fajtájától eltekintve, mint például a terápiarezisztens hypertonia (18, 19), amelynek prevalenciája a kezelt hypertoniás betegek között 5-30% is lehet (2. ábra).

Érdemes még megjegyezni, hogy nemre, korcsoportra, fizikai állapotra való tekintettel, valamint élsportolókra nem áll rendelkezésre kellő mennyiségű és minőségű adat (bizonyítékok), ezért a specifikus ajánlások is hiányoznak (20).

Végül fontos kiemelni, hogy minden beteg egyedi eset, nem statisztikai adat, ezért sok beteg ‘kívül esik’ az irányelveken vagy ‘nem feleltethető meg’ az irányelvek ajánlásainak. Egy irányelvnek minden esetben betegcentrikusnak kell lennie (21), nem reális minden ajánláshoz ‘A evidenciaszintű’ bizonyítékot elvárni és azt feltételezni, hogy a betegek hasonló klinikai fenotípussal rendelkeznek (22). Az optimális döntéshozatal azt jelenti, hogy bizonyos mértékű bizonytalanságot elfogadva kell döntést hoznunk, emiatt egy irányelv döntési bizonyossága nem lehet 100%-os (21, 23). A végső, megalapozott szakmai döntést az orvos-egészségügyi szakemberteamok hozzák meg a diagnózissal és a szükséges kezeléssel kapcsolatban, amelynek a beteg egyedi jellemzőinek figyelembevételén, a saját szakmai tapasztalatokon és az irányelvek által nyújtott ismereteken kell alapulni.

Összességében analízisünk alátámasztotta feltételezésünket, azaz megállapította, hogy az AH-irányelvben a diagnózisra és kezelésekre vonatkozó javaslatok viszonylag magas bizonyosságot mutatnak, feltételezhetően az e területen rendelkezésre álló magas evidenciaszintű – komoly alap- és klinikai kutatásokon alapuló – bizonyítékok miatt. Jelen analízisünk azt is bizonyítja, hogy az irányelvek objektív analízise nélkülözhetetlen az irányelvek hasznosságának, tudományos támogatottságának megítélésében és az egyes irányelvek összehasonlíthatóságának elősegítésében. Az irányelvek döntési bizonyosság/bizonytalanság arányának feltárása feladatot is adhat a jövő alap- és alkalmazott klinikai kutatásai számára, így elősegíti egy adott területen tudásunk folyamatos gyarapítását.

Támogatás: Témaerületi Kiválósági Program 2020, Testnevelési Egyetem, projekt: TKP2020-NKA-17, Semmelweis Egyetem Felsőoktatási Intézményi Kiválósági Program, Magyar Hypertonia Társaság, Kutatási támogatás 2019, Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal, OTKA K 132596.

Irodalom

1. Institute of Medicine. Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines. Field MJ, Lohr KN (editors). Clinical Practice Guidelines: Directions for a New Program. Washington, DC: The National Academies Press; 1990. <https://doi.org/10.17226/1626>
2. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, et al. Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ* 1999;318:527-30. <https://doi.org/10.1136/bmj.318.7182.527>
3. West S, King V, Carey TS, et al. Systems to rate the strength of scientific evidence. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2002;47:1-11.
4. Schünemann HJ, Best D, Vist G, et al. Letters, numbers, symbols, and words: how best to communicate grades of evidence and recommendations? *CMAJ* 2003;169:677-80. Erratum in: *CMAJ* 2004;170:1082.
5. Committee for Practice Guidelines (CPG), European Society of Cardiology (ESC). Recommendations for Guidelines Production. A document for Task Force Members Responsible for the Production and Updating of ESC Guidelines. 2010. Letöltve: <https://bit.ly/3yKcPub>
6. Bonow RO, Braunwald E. The Evidence Supporting Cardiovascular Guidelines: Is There Evidence of Progress in the Last Decade? *JAMA* 2019;321:1053-4. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.2018>
7. Fanaroff AC, Califf RM, Windecker S, et al. Levels of Evidence Supporting American College of Cardiology/American Heart Association and European Society of Cardiology Guidelines, 2008-2018. *JAMA* 2019;321:1069-80. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.1122>
8. Caldeira D, Marques A, Almeida J, et al. Recommendations and levels of evidence in the guidelines of the European Society of Cardiology: current scenario and time trends. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2020;6:122-4. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvz060>
9. Koller A, Takács J. Translation of scientific evidence into cardiovascular guidelines. *JB I Evidence Implementation*, 2021;18. <https://doi.org/10.1097/XEB.0000000000000266>
10. Etehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:957-67. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01225-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01225-8)
11. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet* 2017;389:37-55. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31919-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31919-5)
12. Nemcsik J, Páll D, Ábrahám G, et al. May Measurement Month 2017: an analysis of blood pressure screening in Hungary-Europe. *Eur Heart J Suppl* 2019;21:D56-D58. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suz054>
13. Nemcsik J, Páll D, Járói Z. A hypertonia jelentősége a cardiovascularis halálozás megelőzésében. *Lege Artis Medicinae* 2021;31:129-32.
14. Farsang Cs. (szerk.). A hypertonia kézikönyve (harmadik, átdolgozott és bővített kiadás). Budapest: Medintel Kiadó; 2010. p. 32-47.
15. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339> Erratum in: *Eur Heart J* 2019;40:475.
16. Tricoci P, Allen JM, Kramer JM, et al. Scientific evidence underlying the ACC/AHA clinical practice guidelines. *JAMA* 2009;301:831-41. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.205>
17. Bevan GH, Kalra A, Josephson RA, et al. Level of Scientific Evidence Underlying the Current American College of Cardiology/American Heart Association Clinical Practice Guidelines. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2019;12:e005293. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005293>
18. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008;117:e510-26. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.189141>
19. Farsang Cs, Járói Z (szerk.). Magyar Hypertonia Társaság szakmai irányelve. A hypertoniabetegség ellátásnak irányelvei. 11. módosított, javított, kiegészített kiadás. *Hypertonia és Nephrologia* 2018;22:S1-S36.
20. Pató A, et al. Nem minden fiatal, sportoló egyetemista él optimális vérnyomással. A 2019. évi Májusi Mérési Hónap (MMM-19) eredményei. *Hypertonia és Nephrologia* 2020;24:121-5. <https://doi.org/10.33668/HN.24.014>
21. Piepoli MF, Ceconi C. Levels of evidence in the European Society of Cardiology Guidelines: gaps in knowledge? *Eur J Prev Cardiol* 2019;26:1941-3. <https://doi.org/10.1177/2047487319869414>
22. Mancia G. Commentary on Fanaroff et al., Levels of Evidence Supporting American College of Cardiology/American Heart Association and European Society of Cardiology Guidelines, 2008-2018. *JAMA* 2019;321(11):1069-80. *Med One* 2019;4:e.190008. <https://doi.org/10.20900/mo.20190008>
23. Han PK, Klein WM, Arora NK. Varieties of uncertainty in healthcare: a conceptual taxonomy. *Med Decis Making* 2011;31:828-38. <https://doi.org/10.1177/0272989X11393976>

EREDETI KÖZLEMÉNY

Május a vérnyomásmérés hónapja: a 2017-es és a 2019-es év magyarországi eredményeinek elemzésen

NEMCSIK János¹⁻³, PÁLL Dénes^{3,4}, JÁRAI Zoltán^{3,5,6}

¹Semmelweis Egyetem, Családorvosi Tanszék, Budapest

²Zuglói Egészségügyi Szolgálat (ZESZ), Budapest

³Magyar Hypertonia Társaság

⁴Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászat Intézet, Debrecen

⁵Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Kardiológia Profil, Budapest

⁶Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Érsebészeti Tanszék, Angiológiai Tanszéki Csoport, Budapest

A szerzők a cikket az MHT volt elnöke, dr. Kiss István professzor emlékének szentelik, aki az MMM-kampány első hazai koordinátora volt.

ÖSSZEFOGLALÁS – A cardiovascularis betegségek hazánkban amellet, hogy vezető halálökként szerepelnek, európai uniós összehasonlításban is kimagasló gyakorisággal fordulnak elő, így az emelkedett vérnyomással élő betegek azonosítását célzó szűrőprogramok jelentősége különösen fontos. A "Május a vérnyomásmérés hónapja" (May Measurement Month – MMM) egy olyan évenként megrendezett kezdeményezés, amely 2017-ben indult és célkitűzése az emelkedett vérnyomású egyének felismerésének ösztönzése. Hazánk, a Magyar Hypertonia Társaság révén, a kezdetektől csatlakozott a szűrőprogramhoz. Közleményünkben a 2017-es és a 2019-es év eredményeit mutatjuk be.

A keresztmetszeti felépítésű szűrőkampányba 18 év feletti alanyok kerültek bevonásra 2017 és 2019 májusában. A hipertonia definícióját ≥ 140 Hgmm-es szisztolés vagy ≥ 90 Hgmm-es diasztolés érték, vagy fennálló gyógyszeres kezelés jelentette, az eredmények elemzése a standard MMM-protokollt követte. 2017-ben 97, míg 2019-ben 55 helyszínen zajlottak a szűrések országszerte, háziiorvosi rendelőkben, szakrendelőkben, gyógyszertárakban, bevásárlóközpontokban. Az első évben 3967, míg a második évben 2766 személy vett részt a programban. 2017-ben az alanyok 51,8%-a, míg 2019-ben 46,5%-a bizonyult hypertoniásnak. 2017-ben és 2019-ben hasonló arányban volt emelkedett vérnyomású a gyógyszeresen nem kezelték között (22,4% és 20,8%) és az antihipertenzív kezelést alkalmazók között (44,5% és 46,8%).

A szűrőprogramban résztvevők között minden másodiknak volt hypertóniája (kezelt és kontrollált, kezelt és nem kontrollált vagy nem kezelt). A nem kezelt résztvevők között minden ötödiknek volt emelkedett vérnyomása, míg a gyógyszeres kezelés alatt állóknál minden másodiknak volt nem kontrollált a hypertóniája. Azaz, hogy minden harmadik résztvevőnél felmerült a még nem diagnosztizált vagy nem megfelelően kontrollált hipertonia lehetősége, az MMM 2017-es és 2019-es eredményei megerősítik a vérnyomásmérési szűrőprogramok jelentőségét.

Kulcsszavak: hipertonia, vérnyomás, szűrés, kezelés, kontroll, Magyarország

May measurement month: analysis of the Hungarian results of years 2017 and 2019
Nemcsik J, Páll D, Járai Z.

Summary – Cardiovascular (CV) diseases are not only the leading causes of mortality in Hungary, but also the mortality rate is excessively high compared with the average of European Union, so screening programs identifying subjects with elevated blood pressure (BP) is of utmost importance. May Measurement Month (MMM) is an annual global initiative which began in 2017 aimed at raising awareness of high BP. Hungary, through the Hungarian Society of Hypertension has joined the campaign of MMM from the beginning. The results of years 2017 and 2019 are presented in this paper.

A cross-sectional survey of participants aged ≥ 18 years was carried out in May 2017 and 2019. Hypertension was defined as systolic BP ≥ 140 mmHg and/or diastolic BP ≥ 90 mmHg or treatment for hypertension, statistical analysis followed the standard MMM protocol. In 2017 in 97, while in 2019 in 55 sites, screenings were set up in primary and secondary care facilities, in pharmacies and in malls across all regions. In the first year 3967, while in the second 2766 subjects were

Levelező szerző:

Dr. Nemcsik János,
Semmelweis Egyetem,
Családorvosi Tanszék;
1085 Budapest, Stáhly út 7–9.
E-mail: janos.nemcsik@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.25.015>

Hypertonia és Nephrologia
2021;25(4):155-9.

screened. 51.8% and 46.5% of the screened subjects had hypertension in 2017 and 2019, respectively. The proportion of subjects with elevated blood pressure were similar in 2017 and 2019 in those who were free of antihypertensive medication (22.4% and 20.8%, respectively) and those who were on ongoing treatment of hypertension (44.5% and 46.8%, respectively).

Every second subject of the screened cohort had hypertension (treated and controlled, treated and uncontrolled or untreated). In the untreated cohort every fifth subject had elevated BP, whilst among patients on antihypertensive medication, every second had uncontrolled BP. By identifying almost one third of the whole screened cohort with the possibility of newly diagnosed or uncontrolled hypertension, our results of MMM 2017 and 2019 confirm the importance of BP screening campaigns.

Keywords: hypertension, blood pressure, screening, treatment, control, Hungary

Bevezetés

A cardiovascularis betegségek hazánkban a halálozás vezető okát képezik. 2000 és 2012 között a cardiovascularis halálozás mindkét nemben hozzávetőlegesen 30%-kal csökkent mind a 40–49 éves, mind a 60–79 éves életkori csoportokban, aminek hátterében a fiatalabb korcsoportban az ischaemiás szívbetegség, míg az idősebb korcsoportban az ischaemiás szívbetegség és a stroke okozta halálozás előfordulási gyakoriságának csökkenése állt (1). Ugyanakkor európai uniós összehasonlításban hazánk halálozási mutatói továbbra is nagyon magasak. 2015-ben Magyarország az ischaemiás szívbetegség okozta mortalitásban a négy legrosszabb ország között szerepelt Litvániával, Lettországgal és Szlovákiával együtt a férfiaknál mutatott 486/100 000 halálozeset/év és a nőknél tapasztalt 336/100 000 halálozeset/év arányszámokkal. A stroke okozta halálozás tekintetében hazánk szintén a legrosszabb 25%-ban szerepelt az Európai Unió országai között a férfiak 178/100 000 halálozeset/év és a nők 127/100 000 halálozeset/év arányszámaival (2).

A hypertóniának mint a cardiovascularis halálozáshoz vezető legmarkánsabb rizikófaktornak a korai felismerése és a megfelelő kezelése kiemelkedően fontos a betegek életkilátásainak javítása szempontjából (3). A hypertónia kódolásán alapuló, háziorvosok között történt felmérés alapján hazánkban a hypertóniás betegek száma az 1999-es 2,5 millióról 2015-re 3,5 millióra emelkedett (4). A Magyar Hypertónia Társaság (MHT) 2002-ben létrehozott regiszterének 2015. évi, 27 399 beteg adatai elemzését követően született eredményei alapján a hypertóniás betegeknek csupán 44,9%-a érte el a 140/90 Hgmm-es célértéket (5).

Szembesülve, hogy milyen sok a teendő a hypertónia diagnosztizálása és gondozása terén, az MHT vezetősége 2017-ben úgy döntött, hogy országunk is csatlakozik a „Május a vérnyomásmérés hónapja” (May Measurement Month – MMM) szűrőkampányhoz, amely a Nemzetközi Hypertónia Társaság (International Society of Hypertension – ISH) világszerte meghirdetett, az emelkedett vérnyomással élő betegek pontosabb azonosítását célzó szűrőprogramja (6). A program hazai sikerét jelzi, hogy 2017-ben és 2019-ben is nemzetközi elemzésre kerültek a Magyarország által szolgáltatott adatok, amelyekből származó eredmények nemzetközi publikálása is megtörtént (7, 8). Jelen közleményben ennek a két évnek a hazai eredményei kerülnek bemutatásra.

Módszerek

Az MMM egy olyan keresztmetszeti vizsgálat, amelyet az ISH tervez és világszerte koordinál. A résztvevők írásbeli beleegyező nyilatkozatot tölthettek ki a vizsgálat előtt. Mindkét évi vizsgálatot jóváhagyta az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásügyi Bizottsága (engedélyszámok: ETT TUKEB 25151-2/2017/EKU és ETT TUKEB 18736-2/2019/EKU) és azok megfeleltek a Helsinki Deklaráció irányelveinek.

A szűrőprogram az ISH útmutatásainak megfelelően zajlott mindkét évben (6). A szűrőpontokat háziorvosi rendelők, szakrendelő, gyógyszerárak és alkalmanként bevásárlóközpontok képezték. 2017-ben országszerte 97, míg 2019-ben 55 helyszínen zajlottak a szűrések. 2017-ben csak olyan 18 évnél idősebb önkéntesek kerültek bevonásra, akiknél az előző egy évben nem történt vérnyomásmérés, de 2019-ben már olyanoknak is megengedett volt a beválasztása, akiknek volt mérésük az elmúlt egy év során. A vizsgálóhelyek orvosait és asszisztenseit az MHT toborozta és képezte ki a mérések metodikájával és az adatgyűjtésekkel kapcsolatban. A szűrőkampányra való felhívás az MHT honlapján, tudományos hírlevelekben és a szociális médiában került meghirdetésre.

A módszerek standardizálását az alábbi ajánlások segítették:

- a felkar körfogatmérése a megfelelő felkarmandzsetta használatára;
- legalább 5 perc pihenés az ülő helyzetű mérések előtt;
- a dohányzás tiltása a mérések előtt és alatt;
- három egymást követő mérés 1 perc különbséggel, ha lehetséges validált oszcillometriás felkarmandzsettas készülékkel. (A típust nem kellett megadni.)

A második és a harmadik mérés átlaga került a későbbi adatelemzésekben felhasználásra. A hypertónia diagnózisa a 140 Hgmm-es vagy afölötti szisztolés vagy a 90 Hgmm-es vagy afölötti diasztolés érték esetében, illetve az antihypertenzív gyógyszerek használatakor került meghatározásra.

A szűrések 2017. május 1–31. és 2019. május 1–31. között zajlottak. Az adatok továbbítása 2017-ben beszkenelt vagy postán elküldött adatlapok segítségével történt, míg 2019-ben ezek mellett a szűrőprogram honlapján és mobiltelefonos applikáción keresztül direkt adatbevitelre is adódott lehetőség.

2017-ben 97, míg 2019-ben 55 mérőhely küldött adatokat. A beszkenelt és postán elküldött adatlapok az MHT-hoz

kerültek beküldésre, ahonnan azok közvetlenül az ISH központjába kerültek. Az országos adatok feldolgozása központilag, az MMM/ISH szakértői segítségével történt (6).

Eredmények

A két kiértékelt év adatait az 1. és a 2. táblázat tartalmazza. A hölgyek részvétele mindkét évben magasabb arányú volt. A betegek harmadának volt ismert és kezelt hypertoniája. Negyedik dohányzott, 10% körül volt a diabetesesek aránya, az első évben valamivel több beteg volt olyan, aki infarktuson vagy stroke-on korábban átesett, míg 2019-ben ismerték el többen, hogy legalább heti egy alkalommal fogyasztanak alkoholt.

Az átlagos vérnyomás hasonló volt a két évben, és számos egyéb hasonlóság is megfigyelhető volt a két független mintavételi periódus eredményei között. Hasonló volt a gyógyszeresen nem kezelték és az antihipertenzív kezelés alatt állók átlagos vérnyomása. Mindkét évben közel 50% volt a gyógyszeres kezelést kapó vagy a szűrőprogram során újonnan felfedezett

hypertoniások aránya. Az antihipertenzív kezelés alatt nem állók között minden ötödik alanyunk volt emelkedett vérnyomása. A vérnyomáscsökkentőt rendszeresen szedők között a 140/90 Hgmm feletti értéket mutató betegek aránya is hasonló, 44,5 és 46,8% volt 2017-ben és 2019-ben. Emelkedett vérnyomás a már vérnyomáscsökkentő kezelést kapók és a korábban még hypertoniával nem diagnosztizált alanyok között mindkét évben közel 30%-ban került rögzítésre.

Nemre és korra való illesztést követően szignifikánsan magasabb volt mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomása az ismert hypertoniás, illetve az antihipertenzív kezelést kapó betegeknek, míg a szisztolés vérnyomása magasabb a diabeteseseknek volt (1. ábra). A normális testsúlyúakhoz képest (BMI: 18,5–24,99 kg/m²) a túlsúlyos (BMI: 25–29,99 kg/m²) és az elhízott (BMI >30 kg/m²) résztvevőknek szignifikánsan magasabb volt a szisztolés és a diasztolés vérnyomása is (2. ábra). Ez a két ábra a 2019-es adatok elemzéséből származik, de az említett eredmények és a 2017-es adatok elemzése között lényegi eltérés nem volt. A két év összetett adatalemzése, sajnos, nem áll rendelkezésünkre.

1. táblázat. Az MMM 2017-es és 2019-es szűrőkampányának demográfiai eredményei, a résztvevők társbetegségei

Szűrési év	2017	2019
Résztvevők száma	3967	2766
Férfiak/nők n (%)	1602 (40,4)/2365 (59,6)	1084 (39,2)/1681 (60,8)
Kezelt hypertonia n (%)	1499 (37,8%)	897 (32,4)
Dohányzás n (%)	1110 (28)	660 (23,9)
Alkoholfogyasztás n (%)	255 (6,4)	348 (12,6)
Diabetes n (%)	548 (13,8)	245 (8,9)
St. p. AMI n (%)	502 (12,7)	80 (2,9)
St. p. stroke n (%)	180 (4,5)	72 (2,6)
Testtömegindex (kg/m ²)	26,7	26,9

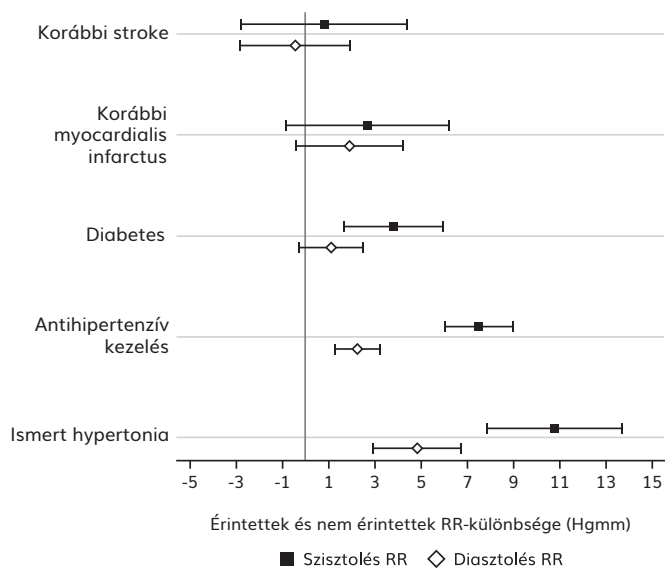
2. táblázat. Az MMM 2017-es és 2019-es szűrőkampányának vérnyomásmérési adatai, az emelkedett vérnyomásértékek eloszlásai

Szűrési év	2017	2019
Átlagos vérnyomás (Hgmm)	129,4/79,9	128,5/80,2
Gyógyszeresen nem kezelték átlagos vérnyomása (Hgmm)	125,7/78,6	125,7/79,6
Antihipertenzív gyógyszeres kezelés alatt állók átlagos vérnyomása (Hgmm)	134,5/82,7	136,9/83,2
Kezelt vagy újonnan felfedezett hypertoniások száma n (%)	1912 (48)	1286 (46,5)
Emelkedett vérnyomás a gyógyszeresen nem kezelték között n (%)	553 (22,4)	389 (20,8)
Emelkedett vérnyomás az antihipertenzív kezelés alatt állók között n (%)	666 (44,5)	420 (46,8)
Emelkedett vérnyomás a gyógyszeresen nem kezelték és kezelték között n (%)	1219 (30,7)	809 (29,2)

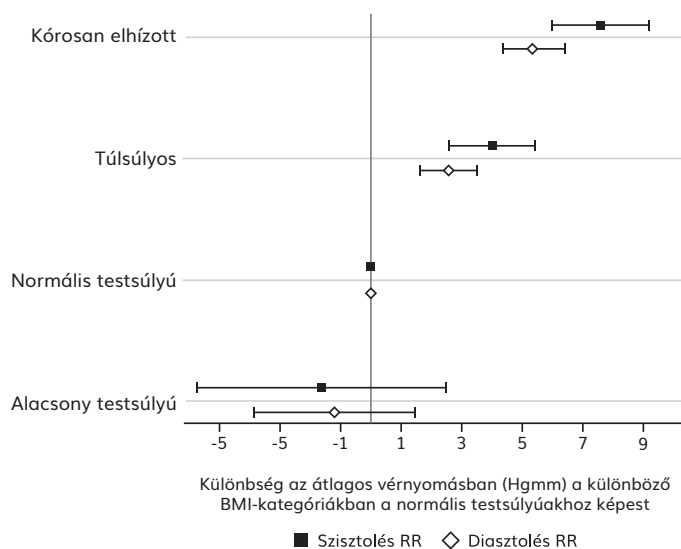
Megbeszélés

Az MMM szűrőkampány során a 2017-es és 2019-es években Magyarországon összesen 6733 egyén került beválasztásra. Megközelítőleg minden második alany volt ismert vagy újonnan felfedezett hypertóniája. Minden ötödik egyénnél, akinek nem volt ismert a hypertóniája, emelkedett vérnyomásértékeket észleltünk, míg azoknál, akik már szedtek antihipertenzív gyógyszert, minden második betegnek volt 140/90 Hgmm feletti értéke.

1. ábra. Az átlagos vérnyomásban mért különbségek a nemre, korra és antihipertenzív gyógyszerelésre (kivéve a nevezett kategóriában) illesztett lineáris regressziós modell alapján



2. ábra. Az átlagos vérnyomásban mért különbségek a testtömegindex alapján megállapított kategóriákban nemre, korra és antihipertenzív gyógyszerelésre illesztett lineáris regressziós modell alapján, a normális testsúlyt alkalmazva referenciaként



Azzal, hogy a résztvevők között a 2017-es évben 30,7%-ban, míg a 2019-es évben 29,2%-ban volt újonnan diagnosztizált vagy nem kontrollált hypertóniás beteg, az MMM magyarországi eredményei ismételten igazolták a hypertónia szűrésének fontosságát mind a primer, mind a szekunder prevenció szintjén.

Hazánkban 2010 óta, a Magyarország Átfogó Egészségügyi Szűrőprogramja (MÁÉSZ) keretében egy speciális szűrőkamion járja az országot, amelyen számos különböző szűrővizsgálat keretében vérnyomásmérés is történik. 2017 végéig a szűrőkamion 1505 helyszínen fordult meg, 135 879 egyén vett részt a vizsgálatokon, közülük 124 557 alany volt értékelhető vérnyomásadata, a 2017-es évben 11 601 méréssel (9). 2017-ben azok között, akik egészségesnek vallották magukat, a nőknél 24,2%-ban, míg a férfiaknál 39,2%-ban volt a vérnyomás emelkedett. Az ismert hypertóniás nőknél 55,2%-ban, míg a férfiaknál 63,8%-ban volt 140/90 Hgmm feletti érték (9). Az MHT új hypertóniaregisztere, amely a háziorsvosi, szakorvosi rendelői vérnyomásmérések automatikus adatovábbításán alapszik, 1 701 927 mérés feldolgozását követően azt igazolta, hogy a rendelőben a mérések 56,2%-ában volt emelkedett érték (10). Az MMM két elemzett évének a számszerű adatai az emelkedett vérnyomásértékek tekintetében némileg elmaradnak a MÁÉSZ- és az MHT-regiszter adataitól. Bár a szűrőprogramok összehasonlítása az eltérő metodikák miatt nem megalapozott, feltételezhető, hogy ennek a jelenségnek a hátterében az a tény áll, hogy az MMM-kampány esetében három vérnyomásmérés történt minden alkalommal, és a második és a harmadik mérés átlagával számoltunk, míg a másik két szűrővizsgálatban az esetek döntő többségében csak egy mérés történt.

Az MMM szűrőkampány adatelemzésének korlátját képezi, hogy a bevont alanyok nem random lettek kiválasztva és a minta nem reprezentatív nemzeti szinten. További hiányosság, hogy más vizsgálatok eredményeinek hiányában nem ismert a szűrt populációkon belül a fehéreköpeny- és az álcázott hypertónia aránya.

Következtetésként elmondhatjuk, hogy az MMM 2017-es és 2019-es évi eredményei igazolják a hypertónia populációs szintű szűrésének fontosságát hazánkban. Az ilyen jellegű szűrések a hypertónia felismerésének nagyobb arányát segítik elő, ami a cardiovascularis halálzási adatok javulását eredményezheti.

Köszönetnyilvánítás

Szeretnénk megköszönni az MMM-programok magyarországi résztvevőinek a munkáját. Pfeiffer Ritának köszönjük az adatok kezelésében és továbbításában végzett segítségét.

Irodalom

1. A halálloki statisztika változása Magyarországon, 2000–2012. Központi Statisztikai Hivatal. 2014 május. Epub <https://www.ksh.hu/docs/hun/xftp/idoszaki/pdf/halalokistruk.pdf>.
2. OECD, Union E. Health at a Glance: Europe 2018. State of Health in the EU Cycle. 2018.
3. Nemcsik J, Páll D, Járai Z. A hypertónia jelentősége a cardiovascularis halálzás megelőzésében. *Lege Artis Medicinæ* 2021;31(3-4):129-32.
4. Egészségügyi Statisztikai Évkönyv 2015. Budapest: Központi Statisztikai Hivatal; 2016.
5. Kiss I, Paksy A, Kékes E, Kerkovits L. A hypertóniás betegek cardiovasculariskockázat-függő hatékony terápiaja a Magyar Hypertónia Regiszter adatai alapján. *Hypertonia és Nephrologia* 2017;21(Suppl.1):S1-S8.

6. *Beaney T, Schutte AE, Tomaszewski M, Ariti C, Burrell LM, Castillo RR, et al.* May Measurement Month 2017: an analysis of blood pressure screening results worldwide. *The Lancet Global Health* 2018;6(7):e736-e43. PubMed PMID: 29778399. Epub 2018/05/21. eng.
7. *Nemcsik J, Páll D, Ábrahám G, Barna I, Benczúr B, Fang S, et al.* May Measurement Month 2017: an analysis of blood pressure screening in Hungary-Europe. *European Heart Journal Supplements* 2019;21(SupplD):D56-D8. PubMed PMID: 31043879. Pubmed Central PMCID: PMC6479421. Epub 2019/05/03. eng. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suz054>
8. *Nemcsik J, Páll D, Nemes-Nagy Z, Bacskai M, Kovács T, Benczúr B, et al.* May Measurement Month 2019: an analysis of blood pressure screening results from Hungary. *European Heart Journal Supplements* 2021;23(Suppl B.):70-2. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suab025>
9. *Barna I, Kékes E, Daiki T, Dankovics G, Kiss I.* Magyarország átfogó egészségvédelmi szűrőprogramja 2010–2020 (MÁESZ). Az elmúlt hét év (2010–2017) hypertoniára vonatkozó eredményei. *Hypertonia és Nephrologia* 2018;22(Suppl3.):14-9. <https://doi.org/10.24121/dh.2019.S1.1>
10. *Nemcsik J, Habony N, Ábrahám G, Farsang C, Simon A, Benczúr B, et al.* First results of the new Hungarian hypertension registry: number of daily measurements and proportion of patients in different blood pressure categories. *Journal of Hypertension* 2021;39(Suppl1.):e398-e9. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000749200.10999.8d>

TÁRSASÁGI HÍR

Magyarországon szeptember lesz a vérnyomásmérés hónapja!



A Nemzetközi Hypertonia Társaság és a Hypertonia Világ Liga a 2021. évre is meghirdette vérnyomásmérési szűrőmozgalmát (MMM21), amelyet a pandémia miatt május–november közötti időszakra terjesztett ki. Hazánkban a Magyar Hypertonia Társaság a szeptembert választotta a szűrőprogram lebonyolítására.

A cél, hogy legalább 100 országban összesen 25 millió személy vérnyomása kerüljön megmérésre. A mozgalom célja egy újabb figyelemfelhívás a népbetegséggé vált hypertonia veszélyeire és kellő időben történő felismerésének fontosságára.

Magyarországon a 3,5 millió hypertoniás beteg mellett nagyszámú olyan személy él emelkedett vérnyomással, amelyről nem tud. Ezért a Magyar Hypertonia Társaság is jelentkezett a mozgalomba. Ez lehetőséget teremt hazánkban is a nem ismert vagy nem rendszeresen gondozott hypertoniás betegek felismerésére és ezt követően a megfelelő ellátásukra.

A vérnyomásmérő helyek, terveink szerint, a hypertonia-centrumok, -szakambulanciák, a társtársaságok szakrendelése, a háziorvosi rendelők, a gyógyszerterákok és az oltópontok lesznek. Önkéntesek segítségével közösségi rendezvényeken, bevásárlóközpontokban is sor kerülhet vérnyomásmérésre. A szűrőprogramot az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos Kutatásaitikai Bizottsága jóváhagyta.

A vérnyomásmérést önként vállalók felvilágosítást kapnak a mozgalom célkitűzéséről és beleegyező nyilatkozatot írnak alá. A mérést végző orvos, nővér, asszisztens, orvostanhallgató 21 kérdésből (életkor, nem, antihypertenzív kezelés, diabetes,

dohányzás, alkoholfogyasztás, kardiális esemény, stroke) álló adatlapot tölt ki – elsősorban online felületen –, majd ülő helyzetben 5 perc után, egy-egy perces szünettel, háromszor megméri a vérnyomást és a szívfrekvenciát.

Amennyiben nincs lehetőség az azonnali online felületen történő adatrögzítésre, akkor az adatlapot elektronikusan a regionális központba kell majd eljuttatni és onnan kerül tovább a Magyar Hypertonia Társaság Nemzeti Központjába, ahol az adatok anonim módon kerülnek elektronikus rögzítésre és a Nemzetközi Koordinációs Központba továbbküldésre.

2021. szeptember 1–30. között a háziorvosoknál és a gyógyszerterákokban legalább naponta egy-két személy, a hypertonia-szakellátó helyeken 50-100 személy vérnyomásmérése és a közösségi helyeken változó létszámú önkéntesek bevonása lehetővé tenné Magyarországról 10 000 személy adataival hozzájárulni a mozgalomhoz. Ez a létszám a hazai epidemiológiai adatok reprezentatív mintája is lenne. A legalább 50 adatlapot beküldők automata vérnyomásmérő monitort kapnak ajándékba.

Kérjük a kollégákat, hogy jelentkezésükkel és támogató részvételükkel segítség a mozgalom hazai megvalósulását! Jelentkezni a nemzeti koordinátoriroda címén lehet: mmm21.hu@gmail.com

Dr. Járai Zoltán

elnök

Magyar Hypertonia Társaság

Dr. Nemcsik János

főtitkár

Magyar Hypertonia Társaság

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

Hypertonia – infertilitás. Lehetséges kapcsolat?

KAPOCSI Judit

West Health Kft., Prima Medica KardioKözpont, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS – Általánosan elfogadott, hogy a hypertonia és az infertilitás kialakulásának és fenntartásának hátterében azonosítható patofiziológiai történések, rizikófaktorok, egyes társbetegségek, környezeti ártalmak, toxikus hatások, egészségtelen életmódbeli szokások jelentős átfedést mutatnak. Felmerülhet a kérdés, van-e szerepe a magasvérnyomás-betegségnek az infertilitás kialakulásában. Jelen összefoglaló célja a hypertonia és az infertilitás lehetséges kapcsolatának áttekintése.

Kulcsszavak: hypertonia, infertilitás, metabolikus szindróma, polycystás ovarium szindróma, fokozott szimpatikus idegrendszeri aktivitás

Hypertension-infertility. Can be any connection between them?
Kapocsi J.

Summary – Considering the pathomechanism, the risk factors, as well as the environmental and toxic effects, some associated illnesses, unhealthy life-style habits in the background of hypertension and infertility, significant overlapping can be found. The question arises; does play any role the hypertension in the development of infertility? In this article the author review the connection between the hypertension and infertility.

Keywords: hypertension, infertility, metabolic syndrome, polycystic ovarian syndrome, increased sympathetic nervous system activity

RÖVIDÍTÉSJEGYZÉK

AGP = advanced glycation products
DNS = dezoxiribonukleinsav
ICSI = intracytoplasmic sperm injection
IGF-1 = inzulin-like growth factor-1
IUI = intra uterine insemination
IVF = in vitro fertilization
OSAS = obstructive sleep apnoe syndrome
PCOS = polycystic ovarian syndrome
RAAS = renin-angiotenzin-aldosteron system
ROS = reactiv oxygen species

Hypertonia, metabolikus szindróma

Amennyiben a vérnyomás értéke eléri/meghaladja a 140/90 Hgmm-es értéket, hypertóniáról beszélünk. Előfordulási gyakorisága az átlagnépességben 15-35% között van. Etiológiája az esetek 90-95%-ában nem ismert.

A ritkán azonosítható, multiplex genetikai okok mellett az elsődleges (essentialis) hypertonia patomechanizmusában meghatározó tényezők a fokozott szimpatikus idegi aktivitás, a renin-angiotenzin-aldosteron rendszer hiperaktivitása, a folyadékháztartás egyensúlyának felborulása (hypervolaemia), a kalciumcsatornák működési zavara, az endothel által termelt vazóaktív anyagok (vasopressor-vasodilatator) egyensúlyának megbomlása, az endothelsérülés indukálta érfalkárosodás.

Levelezési cím:

Dr. Kapocsi Judit,
1015 Budapest, Ostrom u. 16.
E-mail: juditkapocsi04@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.25.014>

Hypertonia és Nephrologia
2021;25(4):160-6.

Az esetek 5-10%-ában a háttérben jól körvonalazható betegség áll (másodlagos hypertóniák). A leggyakoribb okok a vese megbetegedései, a belső elválasztású mirigyek működési zavara (endokrin hypertóniák), a veseartériák, illetve az aorta szűkülete (coarctatio aortae), az OSAS, hypertóniát provokáló gyógyszerek tartós szedése, genetikai betegségek.

Az elsődleges hypertonia meghatározó rizikófaktora az életkor, a pozitív családi anamnézis (örökletes hajlam), a nem, az elhízás, a cukor-zsír-húgysav anyagcsere zavarai, az érlemezesezés, a dohányzás, a túlzott sófogyasztás, az alkoholizmus, a mozgásszegény életmód. A környezeti tényezők közül kiemelhető a rosszabb szociális státusz, alacsonyabb iskolázottság, stressz.

A hypertonia és az arteriosclerosis kapcsolata szoros, a tartósan fennálló magasvérnyomás-betegség arteriosclerosisshoz ve-

zet, illetve az arteriosclerosis fokozza a hypertonia kialakulásának kockázatát. A hypertoniás betegek több mint 80%-ában igazolható arteriosclerosis fennállása.

Összegezve: A magas vérnyomás egy multifaktoriális eredetű komplex szabályozási zavarral, súlyos következményes szervkárosodásokkal járó megbetegedés, amelyet a metabolikus szindróma egy önálló elemének tarthatunk (1, 2).

A metabolikus szindróma az ATP III kritériumok alapján történő megfogalmazás szerint a hypertonia, az abdominalis obesitas, az alacsony HDL-cholesterol-, az emelkedett triglicerid- és a kóros éhgyomri vércukorszint együttes fennállását jelenti.

A National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) adatai alapján a metabolikus szindróma előfordulási gyakorisága átlagosan 22%, a korrallal növekvő tendenciát mutat (20–29 évig 6,7%, 30–39 évig 13,5%, 40–49 évig 20,5%, 50–59 évig 27,5%, 60–69 évig 34,5%, 70 év felett 42%) (3), egyéb forrásokból származó adatok szerint 10–46% között mozog (4).

Iráni szerzők (5) közlése szerint nőknél (elsősorban 60 év felett) magasabb (23%) az előfordulása, mint férfiakban (18%). A metabolikus szindróma rizikófaktorai az emelkedett testsúly, a csípőkörfogathoz viszonyított növekedés, a kor, a rassz, a menopausa, dohányzás, rossz szociális státusz, magas szénhidrát-tartalmú étrend, mozgásszegény életmód, magas cukortartalmú italok fogyasztása, egyes antipszichotikus gyógyszerek használata.

A metabolikus szindróma elemei jelentős átfedést mutatnak a hypertonia rizikófaktoraival, a kapcsolat oda-vissza irányú, komplex. A vérnyomás minden paraméter közül legszorosabb korrelációban a testsúllyal van. Az ok-okozati összefüggés nem mindig tisztázott.

A San Antonio tanulmány adatai szerint az essentialis hypertoniás betegekben 80%-os a testsúlyemelkedés, 25–35%-os a cukoranyagcsere-zavar (glükózintolerancia vagy 2-es típusú diabetes), 25–30%-os a dyslipidaemia előfordulása (6). Hazai szerzők vizsgálataikban hasonló arányokat találtak (7).

A metabolikus szindrómához gyakran társuló súlyos, az obesitással összefüggő betegségek a zsírmáj, cirrhosis hepatitis, hepatocellularis és cholangiocarcinoma, a krónikus veseelégtelenség, az obstruktív alvási apnoe, a hyperurikaemia, a köszvény, valamint a polycystás ovarium szindróma, továbbá a férfi és női infertilitás (3).

Infertilitás

Infertilitásról (terméketlenség) beszélünk abban az esetben, ha egy kívánt terhesség 12 hónapon belül nem valósul meg, annak ellenére, hogy a pár, amelynek nő tagja 35 éves kor alatt van, rendszeresen él szexuális életet, és nem védekezik a fogamzás ellen. Amennyiben a pár nő tagja 35 év felett van, akkor hat hónap sikertelen próbálkozás után mondjuk ki az infertilitás diagnózisát.

A National Survey of Family Growth felmérése szerint (8) az Egyesült Államokban az infertilitás előfordulási gyakorisága átlagosan 12–18% között van, a nők korának előrehaladtával növekszik, 15–35 év között 7–9%, 35–39 év között 25%, 40–44 év között 30%. Az infertilitás hátterében szerepet játszó okok a partnerek életkora, környezeti, toxikus ártalmak, drogok, gyógyszerek, sugárterápia (irradiáció), veleszületett és/vagy szerzett endokrinológiai és egyéb szisztémás megbetegedések

(például thrombophilia), a gonádok és ivarszervek sérülései, funkciózavarai, coitusproblémák (pszichés okok), életmódbeli faktorok, különös tekintettel a metabolikus szindróma néven összefoglalható kóros állapotra. A WHO felmérése szerint az infertilitás 20%-a kapcsolható a férfi partnerhez, 38%-a a női partnerhez, 27%-ában mindkét partner problémája szerepet játszik és 15%-ban nem ismert az ok. Adatok sokasága igazolja, hogy a metabolikus szindróma definíció alatt összefoglalt kóros tényezők oki szerepet játszhatnak mind a férfi, mind a női infertilitásban (9).

Tekintettel a hypertonia és a metabolikus szindróma előfordulási gyakoriságára, a gyermeket kívánó párok életkorának emelkedésére, a nagy átfedést mutató rizikófaktorok, életmódbeli tényezők patogén voltára, felmerül a lehetősége a magas vérnyomás és infertilitás közötti kapcsolatnak (10–12).

A fokozott szimpatikus idegi aktivitás szerepe a hypertonia, a metabolikus zavarok, valamint az infertilitás hátterében

A vizsgálómódszerek fejlődése sok új, meggyőző adatot szolgáltatott arra, hogy a cardiovascularis megbetegedések kialakulásában és fenntartásában meghatározó szerepet játszik a fokozott szimpatikus tónus. A szimpatikus idegrendszer a szív- és érrendszeri működések mellett szabályozza a só-víz háztartást, az anyagcsere-folyamatokat, az optimális energiabevitel és felhasználás egyensúlyát, a hőtermelést, valamint a reprodukciós folyamatokat.

Általánosan elfogadott, hogy a fokozott szimpatikus idegi aktivitás kulcsszerepet játszik a hypertonia, az obesitas, az inzulinrezisztencia, a zsíryananyagcsere-zavarok, az arteriosclerosis kialakulásában és/vagy fenntartásában, az érfal és a szívizom struktúrájának megváltozásában (remodelling), valamint a következményes kórképek (coronariasclerosis, bal kamrai hypertrophia, arrhythmia, hirtelen halál, szívelégtelenség, szívizominfarktus, thrombosis, veseelégtelenség) és az infertilitás patomechanizmusában (13).

A metabolikus szindróma meghatározó eleme az inzulinrezisztencia. A szimpatikus idegrendszer és az inzulinrezisztencia kapcsolatára nincs egységesen elfogadott álláspont. Landsberg teóriája szerint a genetikai és környezeti hatásokra kialakuló speciális elhízás inzulinrezisztenciához, hyperglykaemiához, hyperinsulinaemiához vezet. Az inzulinszint emelkedése a hypothalamus stimulálásán keresztül, kompenzáló mechanizmusként provokálja a szimpatikus aktivitást (14). Ezzel szemben Julius úgy véli, hogy a különböző környezeti faktorok, a stressz, a genetikai tényezők, valamint a hormonális diszfunkció hatására kialakuló fokozott szimpatikus idegi aktivitás az elsődleges történés. A szimpatikus tónus tartós fokozódása, a béta-receptorok stimulálása útján inzulinrezisztenciát, következményes hyperinsulinaemiát okoz. Az alfa-receptorok stimulálása útján kiváltott vasoconstrictio gátolja a glükózfelvételt az izmokba. A hyperglykaemia és a hyperinsulinaemia a zsíryananyagcserét befolyásolva dyslipidaemiához vezet (15). Mindkét elképzelés mellett és ellen szólnak érvek. Ami nem vitatható, az a felsorolt esetekben kimutatható fokozott szimpatikus idegi aktivitás.

A Tecumseh-vizsgálatban azt találták, hogy a határérték-hypertoniás, illetve magas-normális vérnyomásértéket mutató

tó betegekben az arteriosclerosis rizikófaktorainak tekintett eltérések (túlsúly, plazmakoleszterin-, triglicerid-, inzulin-, vércukorszint, inzulin/glükóz arány, derék/csipő arány) szignifikánsan magasabbak voltak, a HDL-koleszterin-szint szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a normotenzív kontrollcsoportban. Pozitív korrelációt találtak az obesitas, az inzulinrezisztencia és a fokozott szimpatikus idegi aktivitás között (15).

Hypertoniás elhízott betegekben mikroneurográfias módszerrel igazolták, hogy a vázizmok ereihez futó posztganglionáris szimpatikus idegrost aktivitása megnövekedett. Ugyanezekben a betegekben a regionális noradrenalin-spillover-méréssel a szív és a vese noradrenalin-spilloverének szignifikáns növekedését találták. Hasonló eredményt adtak normotenzív elhízott betegekben végzett vizsgálatok, kivéve, hogy ezekben az esetekben a szív noradrenalin-spilloverére inkább szupprimálnak bizonyult. A vesében talált fokozott szimpatikus aktivitás felelős lehet a fokozott reninszekrécióért, aminek következtében fokozódik az angiotenzin-II- és aldosteronprodukciónak. Az angiotenzin-II fokozza a szimpatikus idegi aktivitást, szerepet játszik a hipertonia kialakulásában, a balkamra-hypertrophia, az érfalkárosodás, a remodelling, az arteriosclerosis kialakulásában. A fokozott RAAS-aktivitás szerepet játszhat az inzulinrezisztencia kialakulásában, az inzulinrezisztencia pedig stimulálhatja az angiotenzin-II-produkciót (16).

Adatok vannak arra, hogy a korrallal és az elhízással mindkét nemből növekszik a szimpatikus idegi aktivitás és ez a növekedés nőkben kifejezettebb, mint férfiakban (16).

Az elhízás a korrallal nő, patomechanizmus nem ismert. Genetikai és környezeti faktorok egyaránt felelőssé tehetőek a kialakulásában. Középkorú nők testsúlya átlag 0,55 kg-mal nő évente. Az utóbbi évek kutatásai alapján a háttérben egyes receptor génpolimorfizmusai (adrenoreceptor, rezisztin, ösztrogénreceptor, peroxiszóma proliferációját aktiváló gamma-receptor), az éhség-jóllakottság érzését szabályozó peptidok (leptin, galanin, kolecsisztokinin, neuropeptid Y), a fokozott szimpatikus idegi aktivitás, a szexszteroidok szintjének változása a korrallal, a gyulladási folyamatok szerepe tételezhető fel. A visceralis zsírszövet (fehér zsírszövet) maga is endokrin és immunszervként viselkedik, immunmodulátorokat, többek között TNF- α -t, IL-6-ot, rezisztint, adiponektint termel. Ismert, hogy ezek az anyagok jelentős szerepet játszanak a testsúly szabályozásában, az inzulinrezisztencia kialakulásában, és az arteriosclerosis-hoz vezető gyulladási folyamatokban. A hypertoniához gyakran társulnak metabolikus zavarok, egyéb rizikótényezők és szövődmények. A metabolikus szindróma háttérben is kimutatható a fokozott szimpatikus idegi aktivitás szerepe. Mindezek alapján feltételezhető, hogy a hipertonia és a metabolikus zavarok kialakulásában közös tényező lehet a fokozott szimpatikus tónus, amely a sokszoros, bonyolult összefüggések útján befolyásolja a fogamzóképeséget is (10, 11).

Infertilitás és metabolikus szindróma

A National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) adatai alapján a metabolikus szindróma (ATP III kritériumok szerint) előfordulási gyakorisága átlagosan 22%, a korrallal növekvő tendenciát mutat (4, 5). Epidemiológiai vizsgálatok (elsősorban megfigyeléses tanulmányok) alapján valószínű-

sítható, hogy az életmódbeli tényezők kicsi, de szummálódó hatással bírnak a fertilitásra. A közölt adatokban számos bizonytalanság, ellentmondás lelhető fel.

Az elhízás és a dohányzás megnehezíthetik a teherbe esést, például hosszabb próbálkozási idő után jön létre a fogamzás (5). Ezzel szemben a testsúly csökkentése, a dohányzás elhagyása (legalább egy évig) javítja a fogamzóképeséget (5). Ezt a megfigyelést, feltételezést egyelőre nagy, randomizált klinikai vizsgálatok nem támasztják alá a dohányzás, BMI, stressz, alkohol- és koffeinfogyasztás, illetve annak változtatása esetén. Metaanalízisből származó adat van arra, hogy a sikeres in vitro fertilizáció esélye csökkent dohányzó nőkben, nemdohányzókkal összehasonlítva. Ugyanakkor nincs evidencia arra, hogy a dohányzás befolyásolja a férfiak fertilitását (17, 18).

Metabolikus szindróma-infertilitás férfiakban

A metabolikus szindróma meghatározó elemeinek hatását vizsgálva a férfi infertilitásra megállapítható, hogy kevés és ellentmondásos adat áll rendelkezésre.

Az elhízás és infertilitás kapcsolatát elemezve azt találjuk, hogy az obesitas negatív korrelációt mutat a normálmotilitású spermiumok számával, és pozitív korreláció észlelhető a spermiumok DNS-ének a károsodásával. Az oxidatív stressz a spermiumok membránjának lipidperoxidációján keresztül csökkentheti a spermatogenezist (17). A ROS-t a férfi infertilitás független markerének tekintik (18).

Feltételezések szerint a zsírsanyagcsere zavara által indukált oxidatív stressznek ugyancsak lehet hatása az ejakulátum minőségére. 106 pár férfi tagját vizsgálva (17, 18) azt találták, hogy a dyslipidaemia előfordulása 65%-ban volt jelen, ehhez társult az obesitas+túlsúly (48%), a hipertonia (26%), a glükóztolerancia (15%), valamint a 2-es típusú diabetes mellitus (4,75%). Nem világos a pontos patomechanizmus.

Nincs egyértelmű bizonyíték arra, hogy a magas vérnyomás befolyásolja a szérumandrogénszintet, indirekt módon viszont a hipertonia is befolyásolhatja a férfiak fertilitását. Adatok vannak arra, hogy a hipertonia az erectilis diszfunkció rizikófaktora (19). A vasculáris károsodás miatt kialakuló közösülési nehézség befolyásolhatja a fertilitást. A hypertoniával járó (kialakulásában oki szerepet játszó), elhízással és anyagcserezavarokkal társult OSAS befolyásolja a hypothalamohypophysealis rendszer működését, gonadális diszfunkciót idéz elő (19, 20).

Elhízott férfiakban kimutatható a here hőmérsékletének emelkedése, ami gátolja a spermatogenezist, csökkenti a spermiumok koncentrációját és motilitását, növeli a DNS-károsodás esélyét és a hipogonadizmus előfordulását. Az inzulinrezisztencia és/vagy 2-es típusú diabetes mellitus hasonló módon vezethet ehhez az eredményhez, a zsírsanyagcsere-zavar indukálta oxidatív stressz a here mikro környezetében tovább csökkenti a fertilitást (19).

A hipertonia kezelésére használt gyógyszerek hatása a fertilitásra

Tartós ACE-gátló, béta-receptor-blokkoló, spironolaktonkezelés csökkentheti férfiakban a fertilitást, amely 35 éves kor felett kifejezettebb, mint fiatalabb betegekben. Férfiakban spironolaktonkezelés mellett megfigyelték a spermiumter-

melés csökkenését (18, 19). ACE-gátlók alkalmazásánál előfordulhat a spermiumok mozgásának gátlása (18, 19). A béta-receptor-blokkolók csökkenthetik az ejakulátum mennyiségét, valamint a spermiumok számát és mobilitását is (18, 19). Béta-receptor-blokkolók mellékhatásaként előfordulhat alvászavar, libidócsökkenés, erectilis diszfunkció is (18, 19). A kalciumcsatorna-gátlóknál nem észlelték az infertilitás rizikójának növekedését (18, 19). A Stanford Infertility data vizsgálata alapján (18, 19) felvethető, hogy a hipertoniában szenvedő férfiak ejakulátumának minősége csökkent, összehasonlítva normotenzív férfiak adatával, de nem különíthető el világosan, hogy ezt a hipertonia vagy annak kezelésére használt gyógyszerek idézik elő (18, 19).

A fellelhető adatok alapján az mondható, hogy mai tudásunk szerint nincs meggyőző adat arra, hogy a magas vérnyomás előfordulása direkt módon csökkente a férfiak reprodukciós potenciálját. Megjegyzendő, hogy a probléma alaposabb vizsgálata még várat magára (18).

Metabolikus szindróma-infertilitás nőkben

Elfogadott feltételezés szerint a nőkben az elhízás okozta csökkent fertilitás hátterében az elsődleges ok az inzulinrezisztencia. A következményes hyperinsulinaemia csökkenti a szexhormonkötő protein szintézisét, stimulálja az ovarium androgénhormon-termelését, ami a szabadtesztoszteron-szint emelkedéséhez, androgéntúlsúlyhoz vezet. Az emelkedett androgénhormon-szint a hypothalamus-hypophysis-ovarium tengely működésének befolyásolásán keresztül vezet anovulációhoz. Hozzájárul ehhez az obesitas során kialakuló leptinszint-emelkedés hatása, részben az inzulinrezisztencia indukálása, részben az ovarium működésének direkt gátlása útján.

Az abdominalis obesitashoz gyakran társuló inzulinrezisztencia a perifériás cukor- és zsírsavfelhasználás zavarához vezet, aminek hyperglykaemia, inzulinszint-emelkedés, gyakran diabetes mellitus a következménye. A zsírsejtek által termelt citokinek (adipokinek) endotheldiszfunkciót, zsírsavszere-zavart, hipertóniát, gyulladós folyamatokat indítanak el, amely elváltozások az arterioscleroticus eredetű szív- és érrendszeri betegségekhez vezetnek.

A metabolikus szindróma elemei – a diabetes, obesitas, hyperlipidaemia – csökkentik a nők fertilitását, a hypothalamo-hypophysis rendszer, valamint az ovarium működésének direkt és indirekt módon való befolyásolása útján. Metabolikus szindrómában szenvedő nőknél gyakori a primer és szekunder amenorrhoea, aminek hátterében kimutatták a GnRH hormon elválasztás/működés abnormalitását, a csökkent FSH-, LH- és ösztrogénszintet, valamint az ösztrogén/androgén egyensúly megbomlását. A kialakuló hipogonadizmus patomechanizmusa nem egyértelműen tisztázott. Az utóbbi kutatások eredménye alapján feltételezhető, hogy egyik lehetséges út a hypothalamicus KISS/kisspeptin expressziójának gátlása (szuppressziója) (5, 10, 11).

A metabolikus szindróma egyik meghatározó eleme az obesitas. Számos vizsgálat igazolta, hogy az obesitas szignifikánsan csökkenti a fertilitást nőkben, és az infertilis populációban magas az obesitas előfordulási gyakorisága. Elhízott nőkben többnyire megfigyelhető az inzulinérzékenység csökkenése.

Az inzulinrezisztencia, a következményes hyperinsulinaemia stimulálja a PCOS kialakulását. Obes nőkben csökkent az aszisztált reprodukciós technikák sikeres kimenetele, magasabb hormonadagok, hosszabb kezelés válik szükségessé. Obesitas esetén 10-15%-kal megnő a praeclampsia előfordulási gyakorisága. Obes nőkben még normális menstruációs ciklus megléte esetén is alacsonyabb a keringő gonadotropin, ösztadiol és inhibin hormonok szintje a follicularis fázisban, ami felveti, hogy az obesitas önmagában gátolja ezen hormonok termelődését. Megjegyzendő, hogy léteznek normális testsúlyú PCO-s betegek, valamint elhízott, de anyagcsere szempontból egészséges nők is. A stimulációs kezelések általában az aktuális anyagcsere- és hormonháttérhez igazodnak. Bonyolítja a képet, hogy a PCOS-betegeknél nem egyértelműen a gonadotropin hormonok szintjének csökkenése áll fenn, hanem speciálisan változik a hormonpanel, a GnRH-pulzus amplitúdója és frekvenciája nő, következményként az LH/FSH arány nő, az LH-szint markánsan emelkedik, az FSH mérsékelten csökken a normálpopulációhoz képest.

Szerepe lehet az infertilitásban a hyperglykaemia toxikus hatásának (1-es típusú diabeteses nőkben), amely csökkenti a GnRH stimulálta LH-termelődést. Emellett a hyperglykaemia direkt módon is képes károsítani az ovariumok működését AGP-szint növelése útján 1-es típusú diabeteses nőkben (9–11).

Feltételezések szerint a zsírsavszere-zavar által indukált oxidatív stressznek ugyancsak lehet hatása a női infertilitásra (5, 10). Nem világos a pontos patomechanizmus.

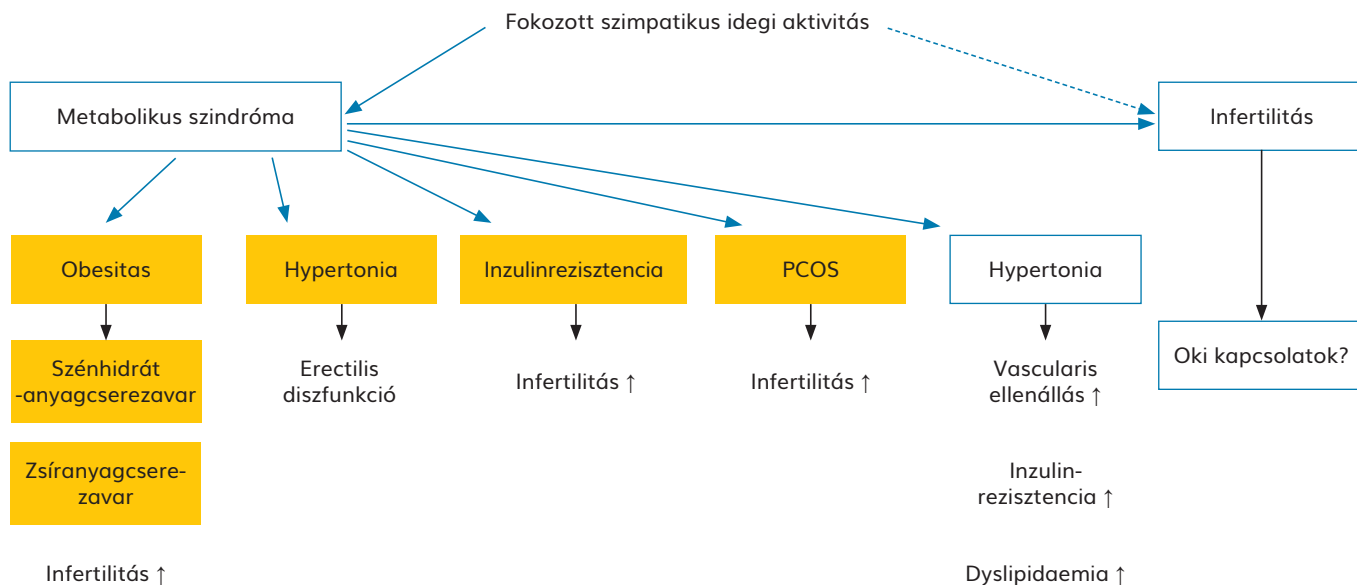
A háttérben a fehér zsírszövet által termelt hormonok, immunológiailag aktív anyagok, immunmodulátorok, többek között TNF-alfa, IL-6, rezisztin, adiponektin, az éhség-jóllakottság érzését szabályozó peptidok (leptin, galanin, kolecisztokinin, neuropeptid Y) szerepe tételezhető fel (10). A visceralis zsírszövet tehát maga is endokrin és immunszervként viselkedik. Az általa termelt anyagok jelentős szerepet játszanak a testsúly szabályozásában, az inzulinrezisztencia kialakulásában és az arteriosclerosishoz vezető gyulladós folyamatokban. A megemelkedett trigliceridszint növeli az endometriumcarcinoma előfordulását, segíti a carcinomasejtek proliferációját, gátolva az antiapoptotikus aktivitást, oxidatív stressz útján károsítja a DNS-t (10).

A hipertóniához gyakran társulnak metabolikus zavarok, egyéb rizikótényezők és szövődmények. A hipertonia, a metabolikus szindróma, valamint az infertilitás (PCOS) hátterében is kimutatható a fokozott szimpatikus idegi aktivitás szerepe. Mindezek alapján feltételezhető, hogy a hipertonia és a metabolikus zavarok, valamint az infertilitás kialakulásában közös tényező, egyik meghatározó ok lehet a fokozott szimpatikus tónus (12) (1. ábra).

A metabolikus szindrómához gyakran társul az endothel károsodása, a gyulladós folyamatok megnövekedett rizikója, az arteriosclerosis korai tüneteinek megjelenése, az anyagcsere egyensúlyának megbomlása, és a hipertonia előfordulása a terhesség során. Metabolikus zavarok esetén gyakoribb az endometriumcarcinoma, valamint az emlő- és méhnyakrák előfordulása. A háttérben az egyik faktor a megnövekedett IGF-1-szint lehet (10).

A fokozott szimpatikus idegi aktivitás hatására megnövekszik az ovariumokban az androgének szekréciója, amely PCOS-hez vezet. PCOS-ben gyakori az endothel sérülése, amely a vasoconstrictor és vasodilatator anyagok termelődésének

1. ábra. A fokozott szimpatikus idegi aktivitás, mint lehetséges ok, az infertilitás hátterében



egyensúlyát felborítja, az arteriosclerosis folyamatát stimulálja, elindítva ezzel a cardiovascularis megbetegedések kialakulását. A folyamatos stressz lehet az a stimulus, amely a fokozott szimpatikus idegi aktivitást idézi elő.

Korreláció lehet a korfüggő infertilitás és a szimpatikus idegrendszer túlstimulálása között. Menopausában is igazolt a szimpatikus idegi aktivitás fokozódása, hasonlóan, mint PCOS-ben (12).

Tanulmányok sorában igazolták, hogy a stressz okozta tartós szorongás befolyásolhatja a petesejtek fiziológiás érését. Ugyancsak a stressz lehetséges szerepére utal egy nagy létszámmal dolgozó kohorszvizsgálat eredménye, miszerint a nem apnoe okozta alvászavarban szenvedő nők körében megemelkedett az infertilitás előfordulásának rizikója (20).

A metabolikus szindróma elemei közötti bonyolult összefüggésre utal az a terápiás tapasztalat, hogy az inzulínrezisztencia kezelésére is alkalmazott, első vonalbeli per os antidiabetikum, a metformin csökkenti a vérnyomást hypertoniás betegekben (21, 22). A hatásmechanizmus nem ismert. Állatkísérletekből származó adatok szerint részben a centrális szimpatikus idegi aktivitás csökkentése, részben a perifériás alfa-adrenoceptorok blokkolása játszhat szerepet a hipotenzív hatásban (21, 22).

Hypertonia-infertilitás

A magas vérnyomás krónikus betegség, amelynek számos rizikófaktora és súlyos szövődménye ismert, jelen tudásunk szerint önmagában nem nehezíti meg a teherbe esést. Az infertilitás önmagában nem bizonyult a hypertonia érdemi rizikófaktornak. Az infertilitás kezelése egyes szerzők adatai alapján fokozta a hypertonia kialakulásának kockázatát. Ezzel ellentétes adatokat közöltek a több mint 100 000 páciens adatait elemző Nurses Health Study II eredménye alapján. A nyert adatok azt mutatták, hogy infertilis nőkben nem nagyobb a hypertonia kialakulásának rizikója, mint normál fertilitás esetén, kivéve, ha az infertilitás mögött a tuba uterina elzáródása állt. A háttérben

okként a szexuálisan átvihető, gyulladást okozó betegségek oki szerepe tételezhető fel. Az ellentmondás talán a követési idő különbsége alapján oldható fel. Utóbbi tanulmány hosszú távú követés eredményére támaszkodott (23).

A hypertoniához gyakran társulnak a fertilitást is befolyásoló állapotok, rizikótényezők, mint az elhízás, idősebb kor, dohányzás. A PCOS is egy olyan állapot, amely gyakran jár együtt elhízással, infertilitással és hypertoniával (1. táblázat). A hypertonia a metabolikus szindróma egyik meghatározó eleme. A metabolikus szindrómában szenvedő nőkben magasabb az infertilitás előfordulási gyakorisága. Epidemiológiai vizsgálatokban igazolták, hogy pozitív korreláció volt a hypertonia és az endometriumcarcinoma előfordulása között, amely a fogamzóképeség csökkenését, lehetetlenségét eredményezheti.

1. táblázat. A hypertonia és az infertilitás közös rizikófaktorai

Fokozott szimpatikus idegi aktivitás
Elhízás
Metabolikus szindróma
Időskor
Dohányzás
OSAs

Nincs egyértelmű bizonyíték arra, hogy a magas vérnyomás befolyásolja a szérumösztrogénszintet, viszont a szérumösztrogénszint csökkenése a hypertonia kialakulásának rizikófaktora menopausában. A hypertonia okaként és/vagy szövődményeként előforduló vascularis károsodás, a hypertonia kialakulásában oki szerepet játszó, gyakran elhízással és anyagcsere-zavarokkal társult

OSAS befolyásolják a hypothalamo-hypophysealis rendszer működését, gonadalis diszfunkciót idézve elő, amely infertilitáshoz vezethet.

Ismert, hogy a nőkben alkalmazott hormonkezelés, anti-konciptensek adása, hormonpótló terápia menopausa esetén (ösztrogén-, progeszterontartalmú szerek), szignifikánsan növeli a hypertonia előfordulását, illetve a meglévő hypertoniát súlyosbítja (24). Az infertilis nőknél alkalmazott kezelés IVF, IUI (gonadotropinok és/vagy klomifen adásával együtt) során nem emelkedett szignifikánsan a hypertonia előfordulási gyakorisága (25). Arra sincs meggyőző adat, hogy az infertilitás kezelése hosszabb távon növelné a cardiovascularis betegségek előfordulásának kockázatát. Orálisan szedett fogamzásgátlók elhagyása után hónapokba telhet, mire a normál ovarialis ciklus visszatér, de nem nőtt az infertilitás rizikója (26).

A soktényezős rendszeren belül létező bonyolult összefüggések, lehetséges ok-okozati kapcsolatok létezése szinte lehetetlenné teszi egy-egy tényező önálló hatásának vizsgálatát. Az ismert adatokat együtt értékelve nem zárható ki a hypertonia indirekt hatása a fertilitásra (5).

Másodlagos hypertonia-infertilitás

A hypertoniás betegek 5-10%-ában a háttérben jól körülírt betegség diagnosztizálható, amelynek a hypertonia az egyik tünete (másodlagos hypertoniák). Idetartoznak (a teljesség igénye nélkül) az akut és krónikus vesebetegségek, a polycystás vese, a veseartéria szűkülete, a coarctatio aortae, a hypercorticismus (Cushing-betegség), a hypermineralo-corticismus (Conn-szindróma), a congenitalis adrenal hyperplasia (CAH), hyperchatecholaminaemia (pheochromocytoma), hyperthyreosis, hypothyreosis, gyógyszerek és egyéb toxikus anyagok által indukált hypertonia, acromegalia, alvási apnoe szindróma. A következményként kialakuló krónikus veseelégtelenség, az alvási apnoe szindróma növeli az infertilitás kockázatát, az egyik lehetséges ok a primer és/vagy szekunder hypogonadismus kialakulása.

A hormonháztartás egyensúlyának felborulásához vezető endokrin kórképek gyakran együtt járnak diabetes mellitusszal, elhízással, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer fokozott aktivitásával, illetve a hypothalamo-hypophysealis rendszer működési zavarával (27). Ilyen módon több szálon is kapcsolódhatnak az infertilitás kialakulásához. Külön megemlítendő az infertilitással járó genetikai háttérű Turner-szindróma (28), amelyben számos egyéb betegség mellett a hypertonia előfordulása gyakori, gyermekekben 30%, felnőttekben 60%. A háttérben érfejlődési rendellenesség, coarctatio aortae is jelen lehet. A társuló súlyos hypertonia veszélye miatt, a betegek vérnyomásának szoros kontrollja, az alsó végtag vérnyomásának különös gondossággal történő mérése, részletes kardiológiai kivizsgálás végzése szükséges. Amennyiben a diagnózis igazolódik, műtéti korrekció indokolt (28).

Terhesség és hypertonia

Nem célja a tanulmánynak a terhesség és hypertonia kapcsolatának tárgyalása. Megemlítendő azonban, hogy míg a hypertonia és a fertilitás között egyértelműen nem igazolható direkt kapcsolat, a terhesség során észlelhető hypertonia bizonyítot-

tan komoly rizikótényező mind az anya, mind a magzat szempontjából. A terhes nők 5-10%-ában fordul elő magasvérnyomás-betegség a terhesség valamelyik szakaszában.

A terhesség alatt észlelt hypertonia háttere, kimenetele nem egységes, kezelése, gondozása speciális figyelmet kíván. A gestatiós hypertonia és különösen a praeclampsia a nők későbbi életszakaszaiban független rizikófaktorként jelentősen fokozzák a hypertonia és a cardiovascularis események kockázatát (9).

Összefoglalás

Jelen tudásunk szerint a hypertonia direkt módon nem befolyásolja a termékenységet sem férfiakban, sem nőkben. A hypertonia kialakulásának háttérében azonosítható patofiziológiai történések, rizikófaktorok, a gyakran társuló szövődmények, társbetegségek, környezeti ártalmak, toxikus hatások, egészségtelen életmódbeli szokások jelentős átfedést mutatnak a metabolikus szindróma, a PCOS és az infertilitás esetén is leírtakkal. Emiatt a hypertonia indirekt hatása a fertilitásra nem zárható ki.

A probléma összetettsége a részletek minél alaposabb megismerését, a felderített abnormalitások külön-külön és együttes kezelését igénylik.

„Kritikai gondolkodás és ítélőképeség az, amire az orvosnak legnagyobb szüksége van. Ez képesíti őt egyedül arra, hogy új eszméket kritikusan megvizsgálhasson, kiválaszthassa belőlük azokat, amik arra érdemesek, és beépítse őket meglévő tudásába.” (Hetényi Géza: „Használati utasítás”, 1959. Gyógy-szertan és Gyógyítás. Szerk. id. Issekutz Béla).

Irodalom

1. A Magyar Hypertonia Társaság szakmai irányelve. A hypertoniabetegség ellátásának irányelvei. 11., módosított, javított és kiegészített kiadás. Szerk: Farsang Csaba és Járai Zoltán. Összeállította: Ábrahám György, Alföldi Sándor, Barna István, Farsang Csaba, Járai Zoltán, Kékes Ede, Kolossváry Endre, Nagy Judit, Nemcsik János, Páll Dénes, Szegedi János, Várbiro Szabolcs. *Hypertonia és Nephrologia* 2018;22(S5):1-36.
2. Williams B, Mancia G, Fagard R, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A. 2018 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society of Hypertension (ESH) can be found in: *ESC Cardiomed Chapter 44.9 and 44.10*
3. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287(3):356-9. <https://doi.org/10.1001/jama.287.3.356>
4. Moore JX, Chaudhary N, Akinyemiju T. Metabolic syndrome prevalence by race/ethnicity and sex in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-2012. *Prev Chronic Dis* 2017;14:E24. <https://doi.org/10.5888/pcd14.160287>
5. Awlaqi AA, Alkhayat K, Hammadeh ME. Metabolic syndrome and infertility in women. *Int J of women's health and reproduction*. *Sciences* 2016;4(3):89-85. <https://doi.org/10.15296/ijwhr.2016.23>
6. Ferrannini G, et al. San Antonio Heart Study. *J Hypertens* 1990;8(Suppl7):169-73.
7. Pados Gy. A táplálkozással összefüggő legjelentősebb rizikófaktorok ischaemiás szívbetegségben: dyslipidemia, obesitas, hypertonia és cukorintolerancia. *Orv Hetilap* 1999;140:1563-72.
8. Chandra A, Copen CE, Hervey Stephen E. Infertility service use in the United States: data from National Family Growth. *Natl Health Stat Report* 1982-2010, 2014;73:1-21.
9. Kapocsi J, Deák Gy. Hypertonia, fertilitás, infertilitás, terhesség. Szerk.: Fülöp Vilmos. Anyagcserezavarok hatása a fertilitásra. Miskolc: Miskolci Egyetemi Kiadó; 2019. p. 248-67.

10. *Silvestris E, de Pergola G, Rosania R, Loverro G.* Obesity as disruptor of female fertility. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2018;16:22. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0336-z>
11. *Greiner M, Parades A, Araya V, et al.* Role of stress and sympathetic innervation in the development of polycystic ovary syndrome. *Endocrine* 2005;28:319-24. (PubMed) <https://doi.org/10.1385/ENDO:28:3:319>
12. *Jedel E, Waern M, Gustafson D, Landén M, Eriksson E, Holm G, Nilsson L, Lind AK, Janson PO, Stener-Victorin E.* Anxiety and depression symptoms in women with polycystic ovary syndrome compared with controls matched for body mass index. *Human Reproduction* 2010;25:450-56. (PubMed) <https://doi.org/10.1093/humrep/dep384>
13. *Kapocsi J, Deák Gy.* A nők hipertóniájának speciális kérdései. *LAM* 2010;20(1):11-9.
14. *Landsberg L.* Diet, obesity, and hypertension: an hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system and adaptive thermogenesis. *Q J Med* 1986;61:1081-90.
15. *Julius S, Krause L, Schork N, et al.* Hyperkinetic borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. *J Hypertens* 1991;9:77-84. <https://doi.org/10.1097/00004872-199101000-00012>
16. *Kapocsi J.* A szimpatikus idegi aktivitás mérési módszerei. *Cardiol Hung* 2007;37(2):135-43.
17. *Kumar S, Agrawal D, Sharma K, et al.* Association of male fertility to metabolic syndrome and other related disorders. *J Integr Nephrol Androl* 2015;2:107-16. <https://doi.org/10.4103/2225-1243.168524>
18. *Guo D, Li S, Behr B, Eisenberg M.* Hypertension and male fertility. *World J Mens health* 2017;35(2):59-64. <https://doi.org/10.5534/wjmh.2017.35.2.59>
19. *Morrison CD, Branniga RE.* Metabolic syndrome and infertility in men. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015;29(4):507-15. Epub 2014 Oct 24. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.10.006>
20. *Wang ID, et al.* Non-Apnea Sleep Disorder increases the risk of subsequent female infertility. A Nationwide-Population-Based Cohort Study 2018; Sleep. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2018.PA426>
21. *Landin K, Tengborn L, Smith U.* Treating insulin resistance in hypertension with metformin reduce both blood pressure and metabolic risk factors. *J Intern Med* 1991;229:181-7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1991.tb00328.x>
22. *He H, Zao Z, Chen J, et al.* Metformin based treatment for obesity related hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Hypertens*
23. *Farland LV, Grodstein F, et al.* Infertility, fertility treatment, and risk of hypertension. *Fertil Steril* 2015;104(2):397-7. Epub. 2015. jun.11. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.04.043>
24. *Chasan-Taber L, Willet WC, Manson JE, et al.* Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in United States. *Circulation* 1996;94:483. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.94.3.483>
25. *Zanchetti A, Facchetti R, et al.* Menopause related blood pressure increase and its relationship to age, and body mass index: the SIMONA epidemiological study. *J Hypertens* 2005;23:2269-76. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000194118.35098.43>
26. *Barekat M, Ahmadi S.* Hypertensive disorders in pregnant women receiving fertility treatment. *Int J fertil steril* 2018;12(2):92-8. <https://doi.org/10.22074/ijfs.2018.5232>
27. *Tőke J, Tóth M.* Egyes endokrinológiai megbetegedések hatása a fertilitásra és terhességre. Szerk.: Fülöp Vilmos. *Anyagcserezavarok hatása a fertilitásra.* Miskolc: Miskolci Egyetemi Kiadó; 2019. p. 224-35.
28. *Groote K, Demulier L, De Backer J, et al.* Arterial hypertension in Turner syndrome: a review of the literature and a practical approach for diagnosis and treatment. *J Hypertens* 2015;33:1342. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000599>

REFERÁTUM

Az idős, gyenge egészségi állapotú páciensek vérnyomáscsökkentő kezelése: bizonyítékok egy nagy olaszországi adatbázisból

A tanulmány célja az antihipertenzív gyógyszeres kezelés pontos betartása és a halálzási kockázat közötti összefüggés vizsgálata volt gyenge egészségi állapotú és az életkornak megfelelő egészségi állapotú idős betegekben. Az olaszországi Lombardia-régió adatbázisa alapján 1 283 602 olyan ≥ 65 éves (átlagéletkor 76 év) lakost azonosítottak, akiknek 2011 és 2012 között háromszor vagy többször írtak fel vérnyomáscsökkentő gyógyszereket. Csoportosított eset-kontroll modellt alkalmaztak, az eseteket azok a kohorsztagok képezték, akik a megfigyelési időszak (7 év) alatt meghaltak. A vizsgált összefüggést logisztikus regressziós modell alapján vizsgálták, figyelembe véve az esetleges befolyásoló tényezőket. A kezelési előírás betartását a követési időszak alatti gyógyszerfelírás aránya alapján határozták meg, külön-külön elemezve a jó, a közepes, a rossz és az igen rossz egészségi állapotú betegeket egy olyan pontrendszer alapján, amelyről korábban már bebizonyították, hogy a halálzási érzékeny prognosztikai mutatója az olaszor-

szági népességben. A hétéves halálzási valószínűség 16%-ról (a jó egészségi állapotú személyek között) 64%-ra (igen rossz egészségi állapot esetén) nőtt. Az antihipertenzív kezelési előírásokat a legkevésbé betartó személyekkel (a követési idő alatti gyógyszerfelírás gyakorisága <25%) összehasonlítva a jól együttműködő páciensek (a követési idő alatt a gyógyszerfelírás gyakorisága >75%) között kisebb volt az összhálzási kockázata mindegyik betegcsoportban, a jó egészségi állapottól az igen rossz egészségi állapotig progresszív módon csökkenve (–44%, –43%, –40% és –33%). Az antihipertenzív gyógyszerek iránti terápiás hűség a cardiovascularis mortalitás kisebb kockázatával is együtt járt. A tanulmány eredményei alapján, a vérnyomáscsökkentő kezelési javaslatok betartása védőhatású az idős, gyengébb egészségi állapotú betegekben is, de a kedvező hatás kisebb, mint jó klinikai állapot esetén.

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

Lipidcsökkentő kezelés idült vesebetegségben az új tanulmányok és ajánlások tükrében

MÁTYUS János

Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Belgyógyászati Intézet, Nefrológiai Tanszék, Debrecen

ÖSSZEFOGLALÁS – Az idült vesebetegség (chronic kidney disease – CKD), amely napjainkban a populáció 10-14%-át érinti, drámai módon fokozza a cardiovascularis megbetegedések gyakoriságát és súlyosságát, amelyek következtében a betegek többsége meghal, még a vesepótló kezelés előtt. A jelenlegi cardiovascularis rizikót becsülő ponttáblázatok CKD-ban jelentősen alulmérték a valós kockázatot, ezért ebben a betegpopulációban nem alkalmazhatók. Cardiovascularis kockázat besorolására is elsősorban a CKD súlyosságának megállapítására alkalmazott kombinált GFR-fehérjevizelés táblázat használata javasolt, amelyet az elmúlt évi hazai kardiológiai konszenzuskonferencia is elfogadott. A koleszterincsökkentő kezelés haszna CKD-ban is bizonyított, az általános populációhoz hasonlóan 1 mmol/l-es LDL-c-csökkentés 20%-kal csökkenti a jelentős cardiovascularis események előfordulását, csak dializált betegek esetében szerényebbek az eredmények a nem atheroscleroticus kórképek előtérbe kerülése miatt. Az újabb klinikai vizsgálatok egyértelműen azt jelezték, hogy minél alacsonyabbak az elért LDL-c-értékek, annál kisebb a jövőbeni cardiovascularis események kockázata is, emiatt az elérendő LDL-c-értékeket az új ajánlások is szigorították.

Kulcsszavak: idült vesebetegség, dyslipidaemia, cardiovascularis kockázat, sztatín, ajánlások

Lipid-lowering treatment in chronic kidney disease in light of new studies and recommendations

Mátyus J.

Summary – Chronic kidney disease (CKD), which affects 10-14% of the population, dramatically increases the incidence and severity of cardiovascular (CV) disease, leading to death in the majority of patients before kidney replacement therapy. The current CV risk scorecards in CKD significantly underestimate the real risk and are therefore not applicable. For CV risk assessment it is recommended to use the combined GFR/proteinuria table also, which is used for CKD classification, was also adopted by the Hungarian CV Consensus Conference last year. The benefit of cholesterol-lowering treatment has also been demonstrated in CKD, and a 1 mmol/l reduction in LDL-c, as in the general population, reduces the incidence of major CV events by 20%. Recent clinical trials have clearly indicated that the lower the LDL-c values achieved, the lower the risk of future CV events, and therefore the new recommendations have tightened the LDL-c values to be achieved.

Keywords: chronic kidney disease, dyslipidaemia, cardiovascular risk, statin, recommendations

RÖVIDÍTÉSJEGYZÉK

CKD = idült vesebetegség

eGFR = számított glomerulusfiltrációs ráta

LDL-c = alacsony sűrűségű lipoprotein cholesterol

MKKK = Magyar Cardiovascularis Konszenzus Konferencia

A CKD fogalmának megalkotását 2002-ben elsősorban az a tény indokolta, hogy az epidemiológiai vizsgálatok alapján kiderült, hogy a különböző okú és súlyosságú vesebetegségek eltérő mértékben, de egyaránt jelentősen fokozzák a szív- és érrend-

széri megbetegedések kialakulását. A gyakori és súlyos cardiovascularis kórképek miatt a National Kidney Foundation szakértői csoportja már az alapdokumentumban (1), majd a 2003-ban megjelent lipidcsökkentő kezelésre vonatkozó ajánlásában (2)

Levelezési cím:

Dr. Mátyus János,
Debreceni Egyetem, Klinikai Központ,
Belgyógyászati Intézet,
Nefrológia Tanszék;
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
E-mail: matyus@belklinika.com

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.25.017>

Hypertonia és Nephrologia
2021;25(4):167-71.

is azt javasolta, hogy valamennyi CKD-beteget, az alapbetegségétől és az egyéb hagyományos cardiovascularis rizikótényezők jelenlététől függetlenül, a legnagyobb rizikójú csoportba sorolják a cardiovascularis betegségek szempontjából. A III. Magyar Cardiovascularis Konszenzus Konferencia (MKKK) is ennek megfelelően a legnagyobb cardiovascularis rizikójú csoportba osztotta azokat a betegeket, akiknél az eGFR 60 ml/p/1,73 m² alattinak bizonyult (3).

A későbbi vizsgálatok azonban bebizonyították, hogy a GFR romlása mellett a fehérjevizelés mértéke is jelentősen befolyásolja a CKD prognózisát. Több mint 1,4 millió beteg adatainak elemzése azt mutatta, hogy a normális albuminuriához képest már a mérsékelt albuminuria esetén is megduplázódik a cardiovascularis halálozás a hagyományos tényezőkre és eGFR-re történt korrekció után is (4). Az így megalkotott kombinált GFR-fehérjevizelés-táblázat jól jelzi a kórkép prognózisát mind a cardiovascularis megbetegedések és halálozás, mind a vesebetegséggel kapcsolatos kimenetelek tekintetében, így 2012-ben ez vált általánosan elfogadottá a CKD beosztására (5). Ennek alapján a GFR szerint a korábbi öt helyett hat, az albuminuria alapján három stádiumot különböztettek meg. A hazai ajánlásban (6) a jelentős proteinuriacsoporton belül szükségesnek tartottuk elkülöníteni a különösen fokozott kockázatot jelentő nephroticus mértékű proteinuriát, amelyet a KDIGO-ajánlásból a betegek kis hányada és az egyszerűsítésre való törekvés miatt hagytak ki (1. táblázat). A kardiológia/lipidológiai irányelvekben azonban továbbra sem a kombinált GFR-fehérjevizelés táblázat szerinti rizikóbeosztást alkalmazták a vesebetegek esetében.

CKD-ban a dyslipidaemia az átlagpopulációhoz képest gyakrabban és változatos formában jelentkezik a GFR romlásától és a proteinuria súlyosságától, illetve a diabetes mellitus jelenlététől és a vesepótló kezelés formájától függően. Vesebetegekben is igazolható az általános populációban elért eredmény, amely szerint a sztatinkezelés során az LDL-c 1 mmol/l-rel történő csökkentése körülbelül 20%-kal csökkenti a nagy cardiovascularis események öt éven belüli előfordulását. A már dializált betegekben azonban az eredmények szerényebbek a veseelégtelenséggel kapcsolatos speciális rizikótényezők által mediált nem atheroscleroticus kórképek miatt. A KDIGO 2013-ban kiadott irányelve ennek megfelelően az LDL-c-csökkentő kezelés alkalmazását javasolta célérték megjelölése nélkül minden 50 év feletti idült vesebetegben, valamint azon 50 év alattiakban, akiknél már korábban coronariabetegség, stroke vagy diabetes mellitus is igazolódott. Egyedül dializált betegekben nem tartotta indokoltnak a kezelés indítását, azonban a korábbi kezelés folytatását javasolta (7). Bár az ajánlást számos kritika érte elsősorban a követés hiánya miatt, a „fire and forget” stratégiát az ezt követő irányelvek lényegében átvették (8, 9).

A Magyar Nephrologiai Társaságban már 2002-ben kidolgoztunk egy ajánlást a CKD-ban alkalmazott lipidcsökkentő kezelésre vonatkozóan, amelyet 2010-ben módosítottunk (10). Ebben a később kiadott KDIGO-ajánlással szemben követést és célértékre történő kezelést fogalmaztunk meg, amelyet a jelenlegi nemzetközi kardiológiai/lipidológiai ajánlások is javasolnak. CKD-ben, más nagy kockázatú állapothoz hasonlóan, cardiovascularis betegség hiánya esetén 2,5 mmol/l alatti LDL-c, már kialakult cardiovascularis betegség esetén 1,8 mmol/l alatti LDL-c elérését tartottuk kívánatosnak.

Az elmúlt évtizedben egyértelműen bebizonyosodott, hogy az LDL-c-nek központi patofiziológiai szerepe van a cardiovascularis kórképek kialakulásában és progressziójában, azonban az LDL-c-t csökkentő különböző gyógyszerek eltérő rizikócsökkentő hatásának magyarázata különböző volt. Korábban felmerült, hogy a sztatinek többi szerhez viszonyított előnyét részben a széles spektrumú pleiotrop hatásuk biztosítja. Az újabb metaanalízisek azonban ezt vitatják, és úgy tűnik, hogy a gyógyszerek kedvező hatása az elért LDL-c-csökkentő hatás nagyságától függ döntően (11). Az elmúlt években számos placebokontrollált klinikai vizsgálat igazolta, hogy a sztatinkezeléshez hozzáadott ezetimib vagy antiproprotein-konvertáz szubtilizin/9-es típusú kexin (PCSK9) monoklonális antitestek tovább csökkentik érlemezsedéses betegek cardiovascularis kockázatát (12). Ezek a vizsgálatok egyértelműen azt jelezték, hogy minél alacsonyabbak az elért LDL-c-értékek, annál kisebb a jövőbeni cardiovascularis események kockázata, nincs alsó LDL-c-határérték vagy „J-görbe-hatás”. Ezen nagyon alacsony LDL-c-értékek klinikai biztonságossága is megnyugtatóan bizonyult, bár a hosszú ideig tartó követés eredményei még hiányoznak. Fentiek miatt először az ACC/AHA módosította korábbi álláspontját, 2019-es ajánlásában jóváhagyta a nem sztatinek hozzáadását igen nagy rizikó esetén, ha nem sikerül sztatinnal a 1,7 mmol/l-es értéket elérni (13). Ezt követően az ESC/EAS is módosította az LDL-c-célértékeket, és 2019-es ajánlásában a nagyon nagy rizikó kategóriában 1,4 mmol/l-es, a nagy rizikó kategóriában 1,8 mmol/l-es, a közepes rizikó esetén 2,6 mmol/l-es, alacsony rizikó esetén 3,0 mmol/l-es szint elérését javasolta (14). A VIII. MKKK is ezen értékek szerint módosította ajánlását 2020-ban (2. táblázat).

Bár az iránymutató klinikai ajánlások, így a 2019-es ESC/EAS is, feltüntetik a CKD-t a cardiovascularis rizikó értékelését módosító tényezők között, formálisan továbbra sem vonják bele sem a GFR-t, sem a proteinuriát a rizikószámításába. Ennek következtében vesebetegekben a jelenlegi rizikóbecslő táblázatok alapján előre jelzett kockázat jóval a megfigyelt kockázat alatt van. Erre irányuló törekvések azonban már vannak, például a NICE által 2018-ban javasolt QRISK algoritmus már figyelembe veszi a 60 ml/p/1,73 m² alatti eGFR-t. Ugyanígy a pitvarfibrilláció esetén jelenleg leginkább használt CHADS₂-score pontosítható, ha a 60 ml/p/1,73 m² alatti GFR-t figyelembe veszik: R₂CHADS₂ (15). A fehérjevizelés figyelembevétele – amely a CKD korai, I-II. stádiumainak felismerését legtöbbször biztosítja – azonban továbbra sem szerepel a nemzetközi nagy irányelvekben. Ennek következtében a lipidcsökkentő kezeléstől pontosan azok a vesebetegek eshetnek el, akiknél a kezelés a legnagyobb haszonnal járna. Az új bizonyítékok is megerősítették, hogy az atherogenesis kulcsfontosságú kezdeti eseménye az LDL-c-ben és más koleszterinben gazdag apolipoprotein-B-tartalmú lipoproteinek az artériás falon belüli retenciója (10). A humán mendeli randomizációs vizsgálatok azt is egyértelműen igazolták, hogy ennek következtében nemcsak az atheroscleroticus plakk-képződés és a cardiovascularis kórképek gyakorisága nő, hanem az idült vesebetegség is gyorsabban progrediál (16). Mindezeket figyelembe véve a 2020-as MKKK elfogadta a már az előző konszenzusra is benyújtott javaslatunkat (17), és vesebetegek esetében a rizikóbecslés alapjául a kombinált eGFR-fehérjevizelés táblázat alkalmazását javasolta.

1. táblázat. Idült vesebetegség beosztása a GFR és a fehérjevizelés alapján pontosan jelzi a cardiovascularis megbetegedések és halálozás kockázatát is

		Proteinuria/albuminuria stádium (módszer, mg/mmol)			
		P1, A1: normális ACR <3, TPCR <15	P2, A2: mérsékelt ACR 3–29, TPCR 15–49	P3, A3: jelentős ACR ≥30, TPCR ≥50	P3n: nephroticus TPCR ≥350
GFR stádium (ml/min/1,73 m ²)	G1: normális GFR >90	alacsony	mérsékelt	nagy	igen nagy
	G2: enyhén csökkent GFR 60–89	alacsony	mérsékelt	nagy	igen nagy
	G3a: mérsékeltén csökkent GFR 45–59	mérsékelt	nagy	igen nagy	igen nagy
	G3b: közepesen csökkent GFR 30–44	nagy	igen nagy	igen nagy	igen nagy
	G4: súlyosan csökkent GFR 15–29	igen nagy	igen nagy	igen nagy	igen nagy
	G5: végstádiumú veseelégtelenség GFR <15	igen nagy	igen nagy	igen nagy	igen nagy

A zöld szín alacsony, a sárga mérsékelt, a narancs nagy, a piros igen nagy kockázatot jelent.
A cardiovascularis halálozásra vonatkozó korrigált kockázati arányok sorrendben: 1-1,5; 1,51-2,3; 2,31-3,7; >3,7.

2. táblázat. Hazai ajánlások által javasolt célértékek a lipidcsökkentő kezelésben

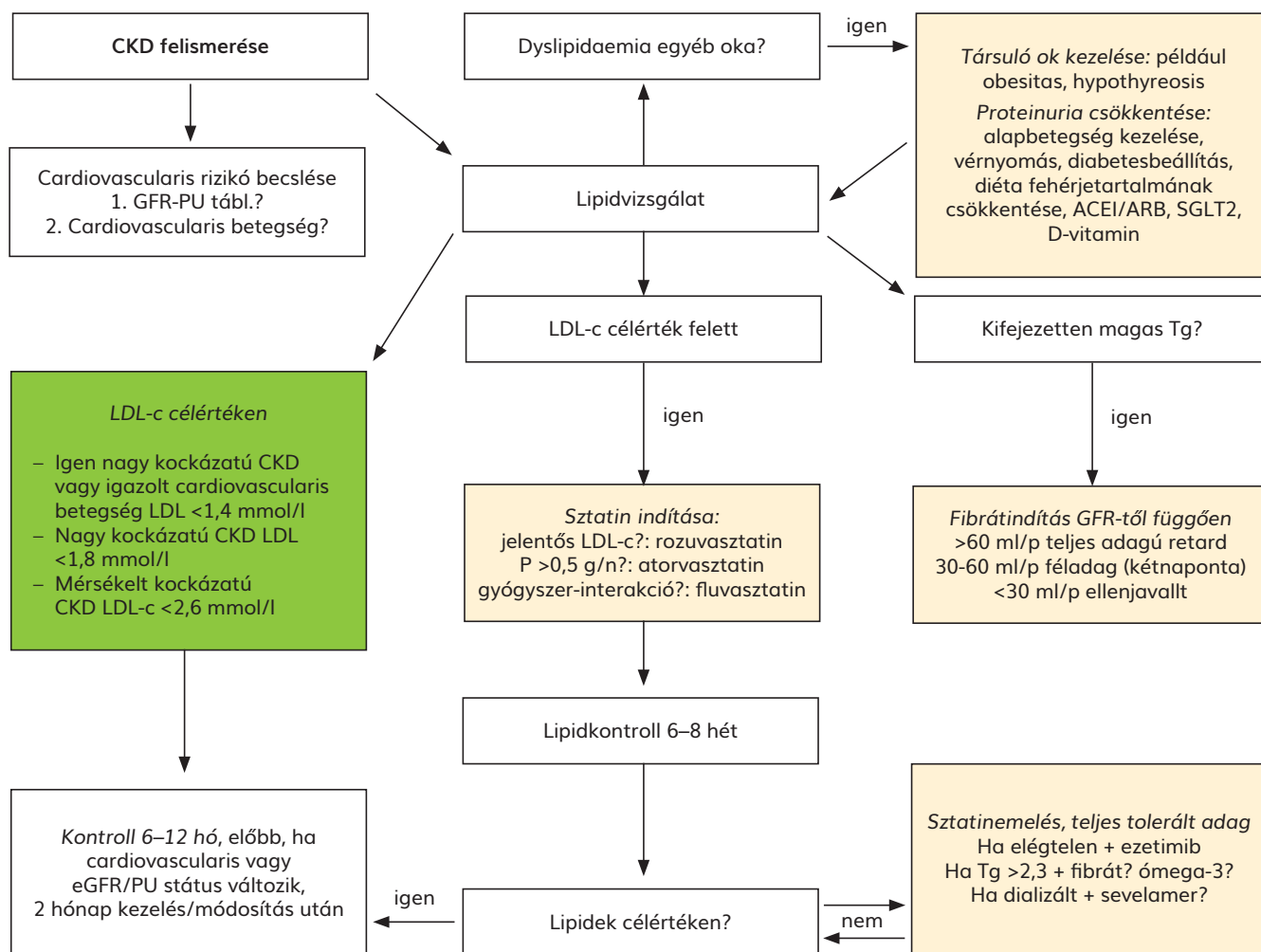
Rizikó kategóriák	MANET, 2010	MKKK, 2017	MKKK, 2020
Igen nagy kockázat	c <3,5 mmol/l, LDL-c <1,8 mmol/l	c <3,5 mmol/l, LDL-c <1,8 mmol/l	LDL-c <1,4 mmol/l és >50% ↓
Nagy kockázat	c <4,5 mmol/l, LDL-c <2,6 mmol/l	c <4,5 mmol/l, LDL-c <2,6 mmol/l	LDL-c <1,8 mmol/l és >50% ↓
Közepes kockázat			LDL-c <2,6 mmol/l
Alacsony kockázat			LDL-c <3,0 mmol/l
Két éven belül új akut ischaemia sztatinnal szembe			LDL-c <1,0 mmol/l

Az újabb, alacsonyabb LDL-c-célérték elérését a nagy hatékonyságú sztatinkezelésen túl jelenleg leginkább az ezetimib hozzáadásától remélhetjük, amelyet 90%-os ártámogatással javasolhatunk a sztatinnal célt el nem érő, illetve 25 ml/p/1,73 m² alatti eGFR-rel bíró vesebetegeinknek. Remélhetően hamarosan a vesebetegek számára is elérhetőek lesznek az újabb támadáspontú LDL-c-csökkentő készítmények. A monoklonális PCSK9-gátló antitestek már forgalomban vannak, igen magas árak korlátozza elérhetőségüket (18). Bár CKD-ben még nem történt dedikált vizsgálat velük, azonban az Odyssey-tanulmányok korábbi utólagos elemzése igazolta, hogy alirocumab a 30–59 ml/p/1,73 m² eGFR esetén is hatékony, 46-62%-os LDL-c-csökkentést tudott elérni korábbi major cardiovascularis eseményen átesett betegekben (19). Vesebetegekben az 1 mmol/l-es LDL-c-csökkentés a diabeteses betegekhez és a perifériás érbeteghez hasonló mértékben, 30%-ban csökkentette a rákövetkező cardiovascularis események kockázatát, amely jelentősen meghaladta a társbe-

tegségek nélküli betegek esetében megfigyelt 9%-os rizikócsökkentést. A Fourier tanulmány (amelyben kis számban ugyan, de CKD IV. stádiumú vesebetegek is részt vettek) utánvizsgálata hasonló következtetésre jutott; az evolucumab valamennyi eGFR-stádiumban konstans módon jelentősen csökkentette az LDL-c-t és a cardiovascularis eseményeket, sőt az összes eseményt tekintve az abszolút redukció a súlyosabb CKD esetén numerikusan még nagyobb is volt (20).

Az LDL-c csökkentésén túl az elmúlt években ismét felmerült az egyéb lipidfrakciók befolyásolásának lehetséges szerepe a cardiovascularis rizikó mérséklésére. A magas trigliceridszint csökkentésének jótékony hatását azonban multicentrikus, véletlen besorolásos vizsgálatokban korábban egyértelműen nem sikerült bizonyítani. A REDUCE-IT vizsgálatban több mint 8000, sztatinnal kezelt beteg közel öt éves követése során a napi 4 g ekozapent-etilt is kapókban 34%-kal alacsonyabb volt a cardiovascularis halálozás rizikója a placebót kapókhoz képest (21).

1. ábra. Lipidcsökkentő kezelés javasolt algoritmus a idült vesebetegségben



CKD = idült vesebetegség; CV = cardiovascularis; LDL-c = low-density lipoprotein cholesterol; eGFR = számított glomerulusfiltrációs ráta; PU = proteinuria; Tg = triglicerid; gysz. = gyógyszer; ACEI/ARB = angiotenzinkonvertáló enzim inhibitor/angiotenzin2-receptor-blokkoló; SGLT2 = nátrium-glükóz kotranszporter2-gátló

Az ezt megelőzően, 2019-ben megjelent 49 megbízható vizsgálatot korrekten feldolgozó metaanalízisben minden egyes 1 mmol/l-es trigliceridszint-csökkentés 16%-os cardiovascularis rizikócsökkenést igazolt (22). A mendeli randomizációs vizsgálatok szintén ok-okozati kapcsolatot jeleznek a trigliceridszint és a cardiovascularis megbetegedések közt (23). Bár ezekben a vizsgálatokban a vesebetegek továbbra is alulreprezentáltak voltak, nemrégben megjelent a CKD-ban mérföldkővet jelentő SHARP vizsgálat ilyen szempontú utóelemzése. A több mint kilencezer, részben kezdettől már dializált beteg adatainak feldolgozása egyértelműen azt igazolta, hogy az athero-

scleroticus események gyakorisága egyenes, míg a nem atheroscleroticus kimenetelek fordított összefüggést mutatnak az apo-B-vel, trigliceridszinttel, triglicerid/HDL-c hányadossal, és a trigliceridgazdag lipoprotein-koleszterollal (24). Ezek az adatok azt jelzik, hogy az előrehaladottabb stádiumú vesebetegségben jellemző hypertriglyceridaemia kezelésével is érdemes foglalkozni, mert ezáltal is csökkenteni lehet a betegek excesszív cardiovascularis halálózását.

A fent említett, az elmúlt évtizedben megismert új vizsgálatok és új ajánlások indokolják a korábbi MANET-ajánlásunk módosítását, amelynek javasolt algoritmusát az 1. ábra tartalmazza.

Irodalom

1. *National Kidney Foundation*. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(S1):S1-S266.
2. *National Kidney Foundation*. K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;41(S3):I-IV.S1-91.
3. *Pados Gy, Farsang Cs, Kiss I, Szollár L*. Újdonságok a III. Magyar Cardiovascularis Konszenzus Konferencián. *Hypertonia Nephrologia* 2007;11:289-96.
4. *Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al*. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375(9731):2073-81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60674-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60674-5)
5. *Kidney Disease*. Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group: KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013;3(Suppl1):1-150.
6. *Mátyus J, V. Oláh A, Nagy J, Siska A, Wittmann I, Reusz Gy, et al*. A felnőttkori idült vesebetegség felismerése és beosztása a számított GFR és a fehérjevizelés vizsgálatával. <https://bit.ly/3yhWYLT>
7. *Wanner C, Tonelli M and the Kidney Disease*. Improving Global Outcomes Lipid 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 Int* 2014;85:1303-9. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.31>
8. *Palmer SC, Strippoli GFM, Craig JC*. KHA-CARI commentary on the KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease. *Nephrology* 2014;19:663-6. <https://doi.org/10.1111/nep.12320>
9. *Heine GH, Eller K, Stadler JT, et al*. Lipid-modifying therapy in chronic kidney disease: pathophysiological and clinical considerations. *Pharmacol Ther* 2020;207:107459. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.107459>
10. *Mátyus J, Paragh Gy*. Javaslat a hyperlipidaemia kezelésére idült vesebetegségben. *Hypertonia és Nephrologia* 2010;14:121-5.
11. *Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al*. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal* 2017;38,2459-72.
12. *Paragh Gy, Karádi I*. A lipidajánlást befolyásoló legújabb tanulmányok. *Metabolizmus* 2021;19:27-33.
13. *Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al.* 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:e285-e350. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.003>
14. *Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al*. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41(1):111-88. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
15. *Bautista J, Bella A, Chaudhari A, et al*. Advanced chronic kidney disease in non-valvular atrial fibrillation: extending the utility of R2CHADS2 to patients with advanced renal failure. *Clin Kidney J* 2015;8:226-31. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfv006>
16. *Emanuelsson F, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, Benn M*. Impact of LDL cholesterol on microvascular versus macrovascular disease: a mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1465-76. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.037>
17. *Mátyus J, Balla J*. A fehérjevizelés és a GFR nélkül nem korrek a cardiovascularis rizikó becslése. *Metabolizmus* 2021;19:44-8.
18. *Schmit D, Fliser D, Speer T*. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34:1266-71. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz122>
19. *Toth PP, Dwyer JP, Cannon CP, et al*. Efficacy and safety of lipid lowering by alirocumab in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2018;93:1397-408. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.12.011>
20. *Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, et al*. Efficacy and safety of evolocumab in chronic kidney disease in the FOURIER Trial. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2961-70. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.513>
21. *Marston NA, Giugliano RP, Im K, et al*. Association between triglyceride lowering and reduction of cardiovascular risk across multiple lipid-lowering therapeutic classes: A systematic review and meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Circulation* 2019;140:1308-17. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041998>
22. *Bhatt DL, Miller M, Brinton EA, et al*. REDUCE-IT USA: Results From the 3146 patients randomized in the United States. *Circulation* 2020;141:367-75. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044440>
23. *Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, et al*. UCLEB consortium: Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. *Eur Heart J* 2015;36:539-50. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz571>
24. *Lamprea-Montealegre JA, Staplin N, Herrington W, et al*. SHARP Collaborative Group: Apolipoprotein B, triglyceride-rich lipoproteins, and risk of cardiovascular events in persons with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15:47-60. <https://doi.org/10.2215/CJN.07320619>

KLINIKAI MUNKA AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

U-Prevent – A rizikóstratifikáció új szemlélete

VÉRTES András

Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Vértes András,
Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet,
Belgyógyászati, Angiológiai és Nefrológiai Osztály;
1097 Budapest, Nagyvárad tér 1.
E-mail: vertesandras@dpckorhaz.hu

A cardiovascularis prevenció célja a magas cardiovascularis rizikójú egyének korai felismerése. Ebben segít a rizikóstratifikáció. A SCORE-rendszer alkalmazása sokat segít ebben, de a klinikai gyakorlatban egyre ritkábban került alkalmazásra. Az U-Prevent egy új szemléletet hozott, mivel mind a primer, mind a szekunder prevencióban alkalmazható, illetve a terápiás eredmény le is mérhető. Az U-Prevent alkalmazható a fiatal és az idős populációban, továbbá a cukorbetegség esetében is. Elterjedése sokat segíthet a cardiovascularis prevencióban, a mortalitás csökkentésében.

A cardiovascularis betegségek hátterében húzódó atherosclerosis már gyermekkorban megkezdődhet, és aztán lapangva, tünetmentesen fejlődik ki évek, évtizedek alatt. Ugyanakkor a betegség legtöbb esetben már előrehaladott stádiumban van, amikor felfedezésre kerül, és az esetek 50%-ában a myocardialis infarctus minden előzetes tünet nélkül jelentkezik. A cardiovascularis prevenció alapja, hogy a szív- és érrendszeri betegségeket minél korábbi stádiumban felismerjük, a kockázati tényezőket megszüntessük, a kezelést időben elkezdjük. A rizikóstratifikáció fő célja a magas cardiovascularis kockázatú egyének korai felismerése.

Az atherosclerosis legfőbb okai ismertek, és bizonyítékaink vannak arra vonatkozóan, hogy a rizikófaktorok csökkentése/kezelése egyértelműen javítja az atheroscleroticus eredetű cardiovascularis betegségek (ASCVD) mortalitását és morbiditását. A látszólag egészséges (tünetmentes) egyénekben a CVD betegségek kockázata legtöbbször a halmozottan fennálló rizikótényezők együttes hatásának köszönhető (1).

Az INTERHEART vizsgálat (2) 2004-ben készült elemzése, amely 52 ország bevonásával történt, kilenc fő kockázati tényezőt határozott meg, amelyek a myocardialis infarctus kialakulásában 91%-ban vesznek részt. Ezek közül a legfontosabb a dohányzás, a cukorbetegség, a magas vérnyomás, a magas koleszterinszint, az elhízás, a fizikai inaktivitás és az egészségtelen táplálkozás, az alkohol és a stressz. A kockázati tényezők korai felismerése és azok időben elkezdett csökkentése minden életkorban szükséges. A cardiovascularis prevenció egyéni megközelítésének fókuszában a magas cardiovascularis kockázatú egyének kiválasztása áll, ehhez különböző rizikóstratifikációs módszerek állnak rendelkezésre.

Az utolsó két évtizedben paradigmaváltás történt az atheroscleroticus eredetű cardiovascularis betegségek primer megelőzésében. A relatív rizikócsökkenés irányából az abszolút rizikócsökkentés irányába tért át a rizikóstratifikáció szemlélete (3). Az összes egyénnek az abszolút rizikócsökkentés céljára életmód-változtatás (dohányzás elhagyása, súlycsökkentés,

egészséges étrendre való áttérés, fizikai aktivitás fokozása) szükséges, illetve magas abszolút cardiovascularis rizikó esetén gyógyszeres terápia is.

A primer prevenció célja az atheroscleroticus betegségek megelőzése, mielőtt a cardiovascularis esemény bekövetkezik. Az ACC/AHA primer prevenciók ajánlása alapján is alkalmazni kell a cardiovascularis rizikóstratifikációs módszereket (4).

A teljes kockázatfelmérést már az első, 1994-es európai prevenciók irányelv is javasolta. Célja, hogy az orvosok az egyént kezeljék, ne pedig egy-egy izolált rizikófaktort. A teljes cardiovascularis kockázat az egyidejűleg fennálló rizikófaktorok együttes hatását tükrözi, amelyek sokszor egymás hatását megsokszorozzák. A teljes cardiovascularis kockázat azt mutatja, hogy az adott egyénben mekkora valószínűséggel fejlődik ki az atheroscleroticus cardiovascularis esemény egy adott időtartamon belül.

A SCORE rizikóbecslés 12 európai követéses tanulmány adataira épül, és 205 178 főnyi, 1970 és 1988 között vizsgált beteget foglal magában összesítve 2,7 millió éves utánkövetéssel és 7934 cardiovascularis halálessettel. A 10 éven belül bekövetkező halálos koszorúér-esemény kockázatát adja meg az életkor, nem, dohányzás, vérnyomás, koleszterin alapján. A „teljes kockázat” mégsem teljes, több mint 200 kockázati tényezőről bizonyosodott be, hogy szerepe van a cardiovascularis betegségek kialakításában (1).

A SCORE rizikóbecslésén alapuló kockázati kategóriákat az újabb európai prevenciók irányelv újradefiniálta, eszerint beszélünk igen nagy, nagy, közepes és kis kockázatról, amely egyrészt az elérendő célértékeket, másrészt az alkalmazandó kezelés erélyességét határozza meg. Fiatalabbakban az alacsony abszolút rizikó elfedheti a nagyon magas relatív kockázatot, emiatt a relatív kockázatot felmérő skálák vagy az úgynevezett „rizikóéletkor” meghatározása segíthet abban, hogy kiknek kell közülük intenzív életmód-változtatást javasolni.

A SCORE számos ponton különbözik a többi rizikóbecslő rendszertől. A SCORE a 10 éven belül bekövetkező halálos

atheroscleroticus esemény (infarktus, stroke, aortaaneurysma) kockázatát becsüli meg, míg az egyéb rendszerek a koszorúér-betegség kockázatát. A cardiovascularis mortalitást tudatosan választották, szemben a totális (fatális és nem fatális) események kockázatával. A nem halálos események előfordulása nagymértékben függ az alkalmazott definícióktól, illetve a vizsgálóeljárások metodikájától, amelyekkel az esemény igazolható. A fiatal, 40 éven aluliak esetében a SCORE nem igazán alkalmas, mivel az életkortól való erős függés miatt a kockázatot alábecsüli.

Európában, és így Magyarországon is, alkalmazott SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) kevésbé alkalmazható az amerikai populációra, mivel ez az európai lakosságra, az európai adatok alapján készült. Hasonlóan az amerikai rizikóbecslések – PCE (pooled cohort equations), a Framingham CVD Risk Profile és a Reynolds Risk Score – kevésbé alkalmazhatók az európai és a magyar populációra (4).

A napi klinikai gyakorlatban a cardiovascularis rizikóstratifikáció egész Európában és Magyarországon sem működik megfelelően. A lakosság életkora emelkedik, nő az elhízottak és a diabetesben szenvedők előfordulása, amely a személyre szabott és gyakoribb rizikó meghatározást teszi szükségessé. A gyakorlatban az orvosok végzik a becslést a betegek anamnesztikus adatai, a klinikai jelek és a laboratóriumi vizsgálatok alapján.

A rizikó meghatározás fő célja a kezelés támogatása és döntés a prevenció kezelés elkezdeséről, intenzitásáról és megszakításáról. Általában a magas rizikójú egyének rizikótervezőinek kezelése során várható a legnagyobb abszolút rizikócsökkenés. A megfelelő rizikóstratifikáció nem helyettesíti az orvost, de segít neki a döntés meghozatalában. A személyre szabott rizikó meghatározás segítségével elkerülhető, hogy az alacsony rizikójú egyéneknél „túlkezeljük” az egyént, illetve magas rizikó esetén „alábecsüljük” a kockázatot.

A SCORE a 10 éven belül bekövetkező cardiovascularis halál előrejelzésére szolgál az európai populációban. A QRISK az ischaemiás szívbetegség, az ischaemiás stroke vagy TIA előfordulását becsüli meg az Egyesült Királyságban, a PCE (pooled cohort equation) pedig az első atheroscleroticus esemény előfordulás valószínűségét adja meg a következő 10 évben Észak-Amerikában.

Az U-Prevent (3) nem egy új rizikóstratifikáció, hanem a különböző, validált becslőrendszerek hálózatban való alkalmazása. Célja volt, hogy a különböző egyének számára legyen megfelelő rendszer. Így ez alkalmazható az egészséges egyének (primer prevenció), a már ismert érrendszeri betegek (szekunder prevenció), a 2DM betegek esetében – akiket a SCORE rendszer már azok közé sorolt, akiknek a cardiovascularis rizikójuk alpból magas –, illetve alkalmas az idős betegek esetében is (1. táblázat).

Ugyancsak ez a rendszer alkalmas a betegek kezelése során elért változások követésére. A rendszer különleges előnye, hogy online rendszerben szintén alkalmazható, és az egészségügyi személyzet, illetve a betegek is tudják alkalmazni.

Rizikóbecslés magas cardiovascularis rizikó esetében

Első lépésként el kell dönteni, hogy az egyén anamnézisében szerepel-e cardiovascularis esemény, vascularis betegség. Az eddigi rendszerek szekunder prevencióban nem alkalmazták rizikóbecslést.

1. táblázat. Milyen populációnál használható az U-Prevent?

1. Látszólag egészséges emberek.

2. Érrendszeri betegek.

3. 2-es típusú cukorbeteg.

4. Idősek – 70 éven felül.

Nem alkalmazhatók olyan betegek, akiknek életkorlátozó betegségét diagnosztizálták:

- metasztatikus rosszindulatú daganatok,
- a vesebetegség előrehaladott stádiuma,
- a szívelégtelenség (CHF III-IV.),
- tüdőbetegségek.

Abban az esetben, ha van igazolt cardiovascularis betegség, akkor a továbbiakban a SMART risk score-t (5) kell alkalmazni, amely rákérdez a vascularis betegségek lokalizációjára és számára, a beteg hs-CRP-értékére, illetve, hogy hány éve diagnosztizálták a vascularis megbetegedést.

Diabetes mellitus

Abban az esetben, ha nincs ismert cardiovascularis betegség az anamnézisben, a következő lépésként tisztázni kell, hogy a betegnek van-e diabetes mellitusa. Ha van, akkor az ADVANCE (6) rizikó meghatározó algoritmus alkalmazandó, amely a HgA_{1c}-értékre, az albuminuriára, pitvarfibrilláció jelenlétére és a diabetes fennállásának idejére is rákérdez.

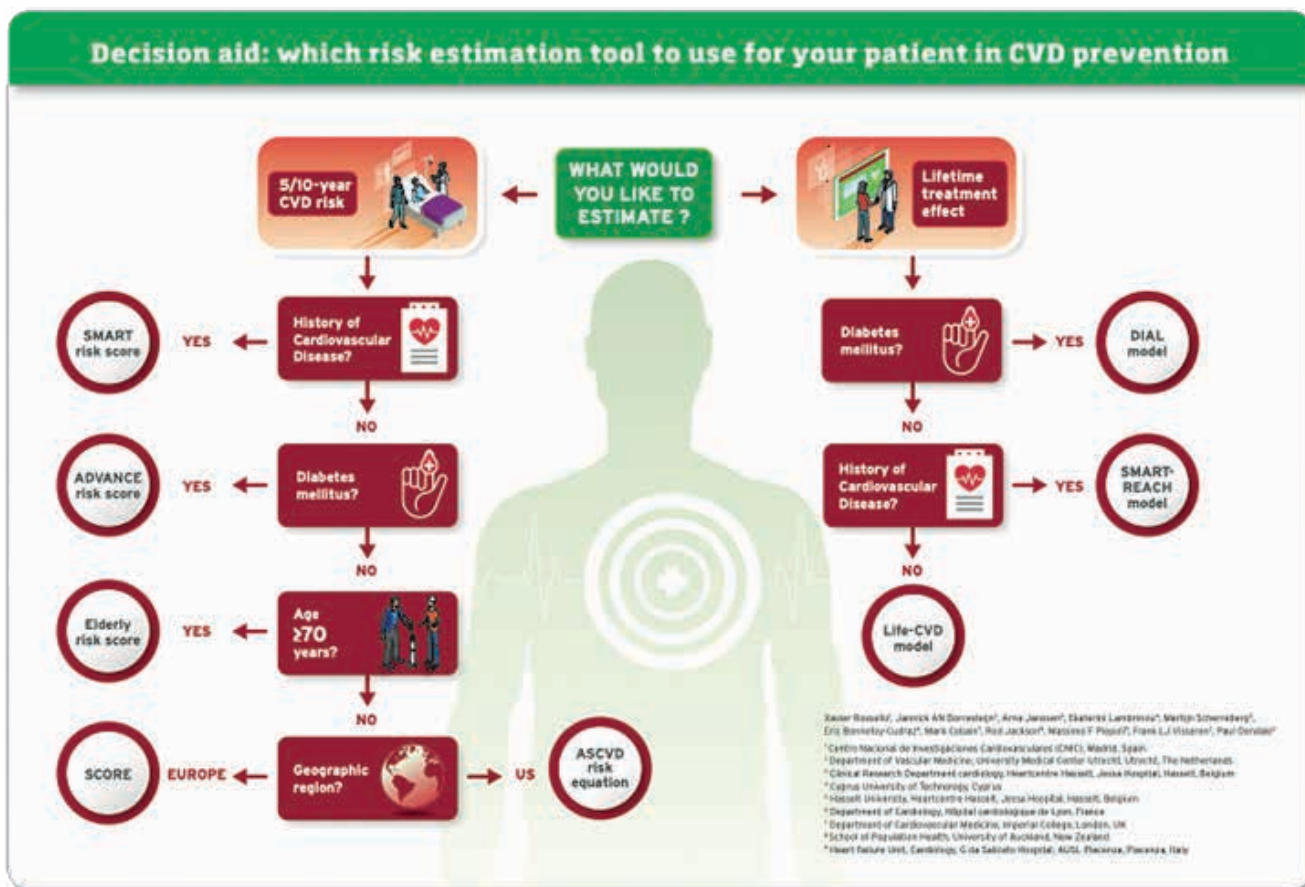
Idős egyének rizikóbecslése

A középkorú egyének esetében a rizikóbecslés megfelelő, de idős emberek esetében túlbecsüli a cardiovascularis események előfordulását. Az eredeti SCORE megbízhatóan 65 éves életkor felett nem használható. Ezekre az esetekre speciális rizikóscore-t kell használni. Az idős emberek esetében a rendszer a 70 év felettiekre is validált Elderly risk SCORE-t javasolja (7).

50 évnél fiatalabbak

Az életkor az egyik legfontosabb prediktor a 10 éves rizikó meghatározásában, így a standard algoritmusok nem alkalmasak a nagyon magas rizikó meghatározására 50 évnél fiatalabb egyének esetében. Az ESC-irányelv az 50 évnél fiatalabbak rizikóbecslésére egy kiegészítést javasolt, amely 40 évnél kezdődik. Itt egy relatív rizikó „chart” mutatja meg, hogy az azonos életkorú ideális szinthez képest emelkedett-e a rizikója a kijelölt egyéneknek.

1. ábra. Milyen kockázatbecslő módszert használjon a cardiovascularis megelőzés során?



The ESC Prevention of Cardiovascular Disease Programme is led by the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) in collaboration with the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA) and the Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP). This programme is supported by Amgen, AstraZeneca, Ferrero, and Sanofi and Regeneron in the form of educational grants.



Rizikóbecslés primer prevencióban

Abban az esetben, ha a beteg – aki nem is beteg – az egyik fenti kategóriába sem esett bele, mivel egészséges, nem ismert nála vascularis betegség, illetve 2DM, akkor az egyénnél földrajzi régiótól függően vagy a SCORE (Európa), vagy az ASCVD risk equation rizikóbecslő táblázat használata javasolt (USA).

A kezelés eredményességének lemérése

Szükség van olyan algoritmusokra is, amelyek az egyénre szabott terápiák eredményeit is tartalmazzák. Ezek is sokat segíthetnek abban, hogy a betegek megértsék, miért fontos az életmód-változtatás és a gyógyszeres kezelés.

A cardiovascularis eseményen átesett betegek esetében a terápia eredményének a lemérésére alkalmazható a SMART-REACH modell (8), míg a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedők esetében a DIAL-modell alkalmazható (9).

A rizikó meghatározás legyen egyszerű, felhasználóbarát, és adjon azonnal eredményt. Lehetőleg legyen olyan nyelven, amit a beteg megért.

A javaslat (1. ábra) az eddig már megismert és validált rizikóstratifikációs módszereket együttesen alkalmazza, figyelembe véve a speciális populációkat és az egyéni különbségeket.

Összefoglalás

Az EAPC, az ESC Prevenció és Rehabilitációs asszociációja javasolja az U-Prevent online alkalmazását (www.U-Prevent.com) a klinikai gyakorlatban. Ez a weboldal egy interaktív webhely, amely segít kiválasztani a megfelelő kockázat-előrejelző eszközt minden egyes betegnél. Az U-Prevent képes felmérni a cardiovascularis betegség megjelenésének a rizikóját egészséges embereken, és képes lemérni a kezelés eredményességét. Alkalmazható olyan egyéneknél, akiknél ismert már a cardiovascularis betegség, akinek diabetes mellitusuk van, vagy 70 éven felüliek esetében is.

Az U-Prevent website alkalmazás javasolt a napi klinikai gyakorlatban kardiológusok, diabetológusok, angiológusok mellett a háziorvosok számára is. Elősegíti a rendszer, hogy a betegek is megértsék, hogy miért van szükség a prevenció tevékenységre, és mit várhatnak az életmód-változtatástól, illetve a gyógyszeres kezeléstől is.

Irodalom

1. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2016;37:2315-81.
2. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L.; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case control study. *Lancet* 2004;364(9438):937-52. PMID: 1536418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9).
3. Rossello X, Dorresteijn JA, Janssen A, et al.; Risk prediction tools in cardiovascular disease prevention: A report from the ESC Prevention of CVD Programme led by the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) in collaboration with the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA) and the Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP). *Eur J Prev Cardiol* 2019;26(14):1534-44. Epub 2019 Jun 24. <https://doi.org/10.1177/2047487319846715>
4. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al.; 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines *Circulation* 2019;140(11):e596-e646. Epub 2019 Mar 17. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000678>
5. Dorresteijn JA, Visseren FL, Wassink AM, Gondrie MJ, Steyerberg EW, Ridker PM, Cook NR, van der Graaf Y; SMART Study Group. Development and validation of a prediction rule for recurrent vascular events based on a cohort study of patients with arterial disease: the SMART risk score. *Heart* 2013;99(12):866-72.
6. Van der Leeuw J, Visseren FLJ, Woodward M, et al. Estimation of individual beneficial and adverse effects of intensive glucose control for patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2016;59:2603-12.
7. Cooney MT, Selmer R, Lindman A, et al. Cardiovascular risk estimation in older persons: SCORE O.P. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:1093-103.
8. Kaasenbrood L, Bhatt DL, Dorresteijn JA, Wilson PW, D'Agostino RB, Masaro JM, van der Graaf Y, Cramer MJ, Kappelle LJ, de Borst GJ, Steg PhG, Visseren FL. Estimated life-expectancy without recurrent cardiovascular events in patients with vascular disease: the SMART-REACH model. *J Am Heart Assoc* 2018;7(16):e009217.
9. Berkelmans GF, Gudbjörnsdóttir S, Franzen S, Svensson AM, van der Graaf Y, Eliasson B, Visseren FL, Dorresteijn JA. Development and validation of a decision support tool for individualizing lifelong lipid, blood pressure, and aspirin treatment data of more than 500 000 patients in adults with type 2 diabetes mellitus. *Eur Heart J* 2019;40(34):2899-906.

REFERÁTUM

Magas vérnyomás aortastenosiban: a mindennapi gyakorlat számára készített, a témára koncentrált áttekintés és ajánlás

Saeed S, Scalise F, Chambers J, Mancina G. Hypertension in aortic stenosis: a focused review and recommendations for clinical practice. *Journal of Hypertension*. Előzetes elektronikus közlés: 2020.03.19. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002426>

Aortastenosiban szenvedő betegeknél a magas vérnyomás társulása negatívan befolyásolja a stenosisra összefüggő hemodinamikai helyzetet és súlyosbíthatja a bal kamra kedvezőtlen anatómiai és funkcionális átépülését (remodelling). A hypertonia felgyorsíthatja a stenosis súlyosbodását és hozzájárul a kedvezőtlen prognózishoz. A magas vérnyomás megfelelő kezelése ezért alapvető fontosságú, ugyanakkor az antihypertensív gyógyszerek hatékonyságával és biztonságosságával kapcsolatosan is van egy fenntartás. Bizonytalan a vérnyomás optimális szintje is, valamint, hogy annak milyen hatása van a bal kamra tömegének a regressziójára, és a túlélés az kedvezően befolyásolja-e. Az összefoglaló közleményben a rendelkezésre álló újabb irodalmi adatok alapján vitatják meg ezeket a kérdéseket. A közlemény első részében a tartósan magas vérnyomás következményeit vizsgálják az aortabillentyű műtéte vagy transcután billentyűbeültetés előtt és után, valamint a szignifikáns aortastenosiban szenvedő betegek terhelése során jelentkező kóros reakciónak a klinikai jelentőségét. Ezt követően az antihypertensív szerek alkalmazásának a rendelkezésre álló adatait tekintik át. Arra a következtetésre

jutnak, hogy aortastenosiban a kalciumcsatorna-gátlók szedése csökkentheti a túlélést, a diuretikumoknak balkamrahypertrophia és szűk bal kamra esetén lehet kedvezőtlen hatása, a béta-blokkolók jól tűrhetők és a legjobb választás lehetnek coronariabetegség társulása, valamint ritmuszavarok jelentkezése esetén. A renin-angiotenzin rendszert gátló gyógyszerek javítják a túlélést mind az aortabillentyűn végzett beavatkozás előtt, mind utána. Hangsúlyozzák azonban, hogy az irodalmi adatok nem véletlenszerű betegbesorolásos klinikai vizsgálatokból származnak, hanem megfigyeléses klinikai tanulmányokból. Az összefoglalás az aortastenosiban szenvedő betegek optimális szisztolés vérnyomásának a céltartományát is tárgyalja. Bár itt sem állnak rendelkezésre véletlenszerű betegbesorolásos klinikai vizsgálatoknak az eredményei, a megfigyeléses tanulmányok arra utalnak, hogy a 130–139 Hgmm-es szisztolés és a 70–90 Hgmm-es diasztolés vérnyomás lehet az optimális választás, az ennél alacsonyabb vérnyomást valószínűleg el kell kerülni.

KLINIKAI MUNKA AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

HFpEF-ben szenvedő hypertóniás betegek kezelése. A mineralokortikoidreceptor-antagonista (MRA), az angiotenzinreceptor-gátló neprilizininhibitor (ARNI) és a nátrium-glükóz kotranszporter-2 gátlók (SGLT-2-inhibitorok) szerepe

MASSZI Gabriella

Országos Mentális Idegyógyászati és Idegsebészeti Intézet – Nyíró Gyula Kórház

ÖSSZEFOGLALÁS – A megtartott szisztolés szíverejű szívelégtelenség (HFpEF) tünetes formájának prevalenciája gyakran okoz terápiás gondot a klinikusok számára. Számos társbetegség között a hypertonia az egyik leggyakoribb kísérő állapota, így annak kezelése, gondozása szintén megkülönböztetett figyelmet érdemel. A magas vérnyomás és a HFpEF egyidejű kezelésében felmerülő új gyógyszeres terápiás lehetőségeket tekintjük át az erre a célra tervezett vizsgálatok eredményeinek tükrében.

Kulcsszavak: HFpEF, hypertonia, MRA (mineralokortikoidreceptor-antagonista), ARNI (angiotenzinreceptor-gátló-neprilizininhibitor), SGLT-2-gátló (nátrium-glükóz kotranszporter-2 gátló)

The treatment of patients with hypertension and HFpEF. The role of MRA (mineralocorticoid receptor antagonist), ARNI (angiotensin receptor blocker – neprilysin inhibitor), and the SGLT-2 inhibitors (sodium-glucose-cotransporter-2 inhibitors) Masszi G.

Summary – The prevalence of the symptomatic form of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) often causes therapeutic problem for physicians. Hypertension is one of the most frequent concomitant illness among many comorbidities. Therefore its treatment, care and monitoring needs special attention, as well. Newer therapeutic options will be reviewed in the light of the results of the studies concerning treatment of HFpEF and high blood pressure.

Keywords: HFpEF, hypertension, MRA (mineralocorticoid receptor antagonist), ARNI (angiotensin receptor-neprilysin inhibitor), SGLT-2 inhibitor (sodium-glucose-cotransporter-2 inhibitor)

Levelezési cím:

Dr. Masszi Gabriella PhD,
Országos Mentális Idegyógyászati
és Idegsebészeti Intézet
– Nyíró Gyula Kórház;
1135 Budapest, Lehel u. 59.
E-mail: gabriellamasszi@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.25.018>

Hypertonia és Nephrologia
2021;25(4):177-81.

Hypertonia, metabolikus szindróma

A hypertonia kezelése – bár népbetegség és a gyógyszeres kezelése terén nagy fejlődés ment végbe – még mindig nem tekinthető teljesen megoldottnak sehol a világon, így hazánkban sem. Több felmérés szerint a célszámot elérők száma Magyarországon is csak 40-50% között mozog (1, 2). Ezért is jelent relevanciát egy-egy új terápiás lehetőség e betegség kezelésében. Ebben a közleményben három olyan gyógyszercsoportra szeretném felhívni a figyelmet, amelyeket remélhetőleg eredményesen tudunk alkalmazni a hypertonia gyógyítására egy

speciális, de igen népes betegcsoportban, a HFpEF-ben (heart failure with preserved ejection fraction), azaz megtartott szisztolés szíverejű szívelégtelenségben szenvedők körében.

HFpEF és hypertonia

Az Európai Kardiológus Társaság által 2016-ban megjelentetett európai szívelégtelenség-ajánlás több újdonsággal is szolgált. Az egyik jelentős ezek között új fogalmak alkalmazása volt: a szívelégtelenség diagnózisának felállítására több új megkülönböztető kategória került bevezetésre. Az egyik új diagnosztikus kategória a krónikus szívelégtelenségben az úgynevezett megtartott szív-

erejű szívelégtelen betegek csoportja, a HFpEF (heart failure with preserved ejection fraction) (3). Az ide sorolható betegek a szívelégtelenségben szenvedők igen nagy hányadát alkotják, ez egy igen gyakori klinikai kép. Ugyanakkor a megelőzőleg a szívelégtelenség gyógyítására kialakított – és a nemzetközi, randomizált, kettős vak gyógyszervizsgálatok által eredményesnek minősített és be is vezetett – terápiákat eredetileg nem erre a betegcsoportra fejlesztették ki, hanem a HFrEF-re (heart failure with reduced ejection fraction, csökkent szisztolés szívverjű szívelégtelenség), így nem is feltétlenül hatékonyak a HFpEF kezelésében.

Az ilyen típusú szívelégtelenségben szenvedőket először 1982-ben *Robert Luchi* fedezte fel idősebb hölgyek egy csoportjában (4), majd 1985-ben *Eric Topol* írta le a *New England Journal of Medicine* hasábjain, amikor is beszámolt 21 idősebb hypertoniás nőbetegéről, akik koncentrikus balkamra-hypertrophia, normális ejekciós frakció és krónikus szívelégtelenség tüneteit mutatták (5). Kezdetben diasztolés funkciózavarként értékelték ezt a klinikai entitást, de az évek során arra derült fény, hogy ez az elnevezés nem teljesen felel meg a valóságnak. Ugyanis e betegek közel 30%-ában a jó balkamra-funkció, a normális ejekciós frakció mellett jelentkező nyilvánvaló szívelégtelenség tünetei mellett mégsem lehetett echokardiográfiával diasztolés funkciózavar jeleit kimutatni. Így a kezdetben diasztolés szívelégtelenségként identifikált klinikai állapotot helyesen megtartott szisztolés szív-erejű szívelégtelenségnek nevezték át. Az évek során tisztázódott, hogy ez a betegség igen heterogén betegcsoportra jellemző, és gyakran társul más betegséggel, esetleg egyszerre többel is. A HFpEF leggyakrabban elsősorban *magas vérnyomással*, de diabetes mellitusszal, koszorúér-betegséggel, közepes és súlyos fokú obesitással vagy pitvarfibrillációval, krónikus tüdőbetegséggel vagy vesebetegséggel is párosulhat.

Roger, a Mayo Clinic munkatársa 2017-ben közzétett közleményében szindrómaként nevezi meg ezt a heterogén csoportot és lényegileg három alapszintű csoportba osztja klinikai megjelenésük szerint:

- fiatalabb betegek diasztolés diszfunkcióval (ezek döntően hypertoniások, gyakrabban nők),
- túlsúlyos betegek diabetes mellitusszal és obstruktív alvási apnoe szindrómával,
- idősebb betegek, krónikus vesebetegségben szenvedők, remodellált myocardiummal, pulmonalis hypertenzióval és jobbszívél-elégtelenséggel (6).

A hypertonia által fenntartott nyomásterhelés kezdetben koncentrikus balkamra-hypertrophiát hoz létre, így a relaxáció zavarát is okozza bal pitvari feszüléssel és tágulással. Ez a mechanikai stressz egyidejűleg neurohumorális aktivációt vált ki. A kutatások szerint a HFpEF kóreltana komplex folyamat, amelyben a szívizomsejteket, az azokat körülvevő extracelluláris mátrixot és a vascularis rendszert érintő változások együttesen figyelhetők meg. A kórkép kialakulása során jellegzetes strukturális és funkcionális változások jönnek létre (7).

HFpEF-ben az extracelluláris mátrix összetétele megváltozik; a kollagén felszaporodásáért és a kollagén lebontásáért felelős mátrixmetalloproteázok csökkent működéséből következően fokozott interstitialis és perivascularis fibrosis figyelhető meg. Mindezek mellett az endotheldiszfunkció által kiváltott oxidatív stressz és ennek következményeként fellépő inflammatorikus folyamatok is különböző jelátviteli utakon keresztül (reaktív oxigénradikálok felszaporodása, NO-

szint csökkenése, a növekedési faktorok, az endothelinszint és az angiotenzinszint együttes emelkedése) a cardiomyocyták hypertrophiáját és a stiffness fokozódását válthatják ki (8).

Amennyire biztos és igazolt lehetőségeink vannak a HFrEF-ben szenvedő betegeink terápiás tárházát illetően, annyira bizonytalan a helyzet HFpEF-ben, és ami a legfontosabb: mortalitást javító szer az eddigi vizsgálatok szerint még nem áll rendelkezésre. Az amerikai és európai irányelvek két fontos állítást megerősítenek; mégpedig, hogy a szisztolés és diasztolés vérnyomás csökkentése egyaránt az életminőség és élethossz javítását célozza, és hogy a diuretikumokat a túltöltöttség ellenében alkalmaznunk kell (3, 9). Ezek a megállapítások mindenképpen érvényesek a hypertoniás HFpEF esetére is. Mindazonáltal az eltérő patofiziológiai háttér miatt azok a gyógyszerek és beavatkozások, amelyekkel a csökkent szisztolés szívverjű szívelégtelenségben az élettartamot megnövelő eredményeket kaptunk (béta-blokkolók, ACE-gátlók, ARB-k, ARNI, SGLT-2-gátlók, defibrillátorok és reszinkron terápiák), nem eredményezik egyértelműen a morbiditás és a mortalitás csökkenését HFpEF-ben szenvedő hypertoniás betegeinkben. A gyakori komorbiditások (obesitas, diabetes mellitus, krónikus tüdőbetegség, krónikus veseelégtelenség, pitvarfibrilláció, ISZB, dyslipidaemiák) kezelése mellett a HFpEF-ben gyakorlatilag csak három gyógyszercsoportról áll rendelkezésre evidencia.

Mineralokortikoidreceptor-antagonisták (MRA-k)

Azoknál a megtartott szisztolés szív-erejű melletti szívelégtelenség tüneteit mutató betegeknél, akiknek a logikai előfeltételezés alapján mineralokortikoidreceptor-antagonistát adtak (TOPCAT vizsgálat), nem sikerült szignifikánsan lerövidíteni a hospitalizációt a nátriumürítés fokozásával és a fibroticus folyamatok feltartóztatásával (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist – TOPCAT). Ez a nemzetközi gyógyszervizsgálat 3445 betegre terjedt ki, akiknek 45% feletti ejekciós frakciójú és tünetes szívelégtelenségük volt. A beválasztott betegek 90%-ának hypertoniája volt (10). A terápia spironolakton vagy placebo volt az addigi optimális kezelésük mellett. A közös együttes elsődleges végpont a cardiovascularis halálozás, a hospitalizáció vagy az abortált szívhalál volt. Bár tendenciájában az MRA-csoportban az elsődleges végpont (összetett végpontú) klinikai eseményeinek száma kisebb volt (18,6% a 20,4%-kal szemben), az eredmény nem lett szignifikáns (HR: 0,89; 95%-os CI: 0,77–1,04). Ha külön bontva nézték az egyes összetevőket a hospitalizáció szempontjából, az eredmény szignifikánsnak bizonyult, de a halálozás és az abortált szívhalál csoportjában nem jelentett előnyt az MRA ebben a vizsgálatban (11). Később, a vizsgálatban részt vevő országok eredményeit régióként külön értékelve is pluszinformációt lehetett nyerni, ugyanis az amerikai vizsgálóhelyeken eredményesnek bizonyult a kezelés, szemben az orosz és a grúz vizsgálóhelyekkel. Meg kell jegyezni, hogy az amerikai vizsgálóhelyeken a betegek bevonása során a natriureticus peptidek szintjét is figyelembe vették, míg Oroszországban és Grúziában a bevonás a szívelégtelenség miatti hospitalizációhoz volt csak kötve (12). Ugyanakkor az I-Preserve elnevezésű (Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction) korábbi vizsgálatban arra derült fény, hogy az aldosterontermelés gátlásával azoknál csök-

kenthető jobban a cardiovascularis kimenetű események száma, akik obesek és az NT-proBNP vagy a natriureticus hormonszintjük alacsonyabb. Ezek alapján az endotheldiszfunkció javulása és az inflammatorikus folyamatok mérséklődése valószínűleg nagyobb szerepet játszhattak, mint önmagában a vérnyomás csökkentése (13). *James és munkatársai* a JACC hasábjain 2020-ban azt elemezték, hogy mennyire stabil és standardizálható az NT-proBNP a HFpEF diagnózisának felállításában. Arra jutottak, hogy a társbetegségek, mint az obesitas, a pitvarfibrilláció vagy a veseelégtelenség jelenléte egyaránt külön-külön és együtt is erősen befolyásolja az NT-pro-BNP szinteket. A folyamatot egy szellemes hasonlattal illették: Olyan ez, mintha diagnosztikus nyilainkkal (NT-proBNP) erős szélben (obesitas, pitvarfibrilláció, vesefunkció-csökkenés stb.) próbálnánk célba találni (HFpEF cardiovascularis rizikója) (14).

Angiotenzinreceptor-blokkoló neprilizingátló (ARNI); PARAGON-HF

Alig nagyobb siker könyvelhető el a nemrég felfedezett és a HFpEF-ben az ajánlást átró evidenciát nyújtó ARNI-val. Az átütő erejű sikert korábban a PARADIGM vizsgálat jelentette, amelyben a közelmúltban bevezetett LCZ696 (az AT1-gátló valzartán és neprilizingátló szakubitritil) versenyzett a napi 2×10 mg enalaprilal a csökkent szisztolés szíverejű szívelégtelen betegek gyógyításában. Az eredmény az ARNI által az ACE-gátlóval szemben 20%-os primer végpontcsökkenést igazolt elsősorú szignifikanciával (15). Ezzel szemben a PARAGON-HF vizsgálatban, amelynek során 4822 tünetes (HFpEF), megtartott szisztolés szíverejű szívelégtelen betegen vizsgálták a szakubitritil-valzartán hatását valzartánnal összevetve, nem lett szignifikáns a különbség a vizsgálat két ágán a primer végpont szempontjából. A beválogatott betegek ejekciós frakciója 45% feletti volt, és emelkedett natriureticuspeptid-szintet figyeltek meg náluk. Az egyik ágon 97/103 mg szakubitritil/valzartánt kaptak naponta kétszer, míg a kontrollcsoport 2×160 mg valzartánkezelésben részesült. Elsődleges összetett végpontként a szívelégtelenség miatti hospitalizációt követő halálos kimenetű cardiovascularis eseményt jelölték meg. A vizsgálat átlagos követési ideje majdnem három év, egész pontosan 35 hónap volt. Az összetett végpont, a várakozás ellenére, csak a szignifikancia határát súrolta ($p=0,059$), és így nem igazolt a klinikai gyakorlatot befolyásolni képes eredményt. Ugyanakkor előzetesen meghatározott másodlagos végpontok tekintetében az ARNI-val kezelték jobban jártak. Mérséklődött esetükben a vesefunkció romlása és javult – a New York Heart Association klasszifikáció és a kanadai kérdőív alapján – az életminőségük is. A hospitalizáció mértéke is csökkent, különösen azoknál, akiket előzőleg 60 napon belül már kezelték hasonló okból kórházban (16). Az alcsoport-analízisekből további érdekfeszítő eredményeket lehetett feltárni: A szakubitritil/valzartán terápia kedvezőbb volt a nők számára a férfakkal összehasonlítva (esélyhányados: 0,73) és azon betegek körében is, akiknek az ejekciós frakciója 57% alattinak bizonyult (esélyhányados: 0,78) (17). További elemzés során bebizonyosodott, hogy az ideális szisztolés vérnyomás 120 és 129 Hgmm közötti e HFpEF-betegek csoportjában, ugyanis ebben a vérnyomástartományban nyerték a legtöbbet a szakubitritil/valzartánnal kezelt betegek akár a pitvari remodeláció, akár

a neurohumorális érintettség, akár a myocardialis relaxáció javulásának a tekintetében. Továbbá igazolást nyert, hogy az ARNI-csoportban a kezelés negyedik hetének végére átlagosan 5,2 Hgmm-rel nagyobb szisztolés vérnyomáscsökkenést lehetett elérni, mint a csak valzartánnal kezelték ágán (18).

Nátrium-glükóz kotranszporter-2 gátlók (SGLT-2-gátlók)

Az antidiabetikumok fejlesztésének területén az utolsó két évtizedben fontos kérdés lett a cardiovascularis előny a metabolikus háztartás rendezése mellett. Különösen nagy jelentőségű lett az SGLT-2-gátlók szerepe ebben a vonatkozásban. Az empagliflozin, dapagliflozin, kanagliflozin és ertugliflozin a gyógyszercsoport legfőbb képviselői. A nátrium-glükóz kotranszporter-2 hatásának gátlásával, a vizeletben történő cukor- és nátriumürítés fokozása mellett, ez a gyógyszercsoport kiterjedt pleiotrop hatással rendelkezik, és ezek kapcsán vesevédő, érvédő, valamint a szív- és érrendszerre gyakorolt kedvező hatásaira is fény derült. Ennek a mechanizmusnak a részletes kifejtését *Lopaschuk* kiváló összefoglalójából is megismerhetjük, amely betekintést nyújt a gyógyszereknek a metabolikus rendezésen túli gyulladáscsökkentő, oxidatív stresszt redukáló hatására, továbbá a vese glomerulusainak afferens arterioláira gyakorolt vasoconstrictív működése következtében a glomeruláris hiperfiltráció ellen dolgozó, ezáltal a veseműködést serkentő hatására, illetve az eritropoetinszintézist növelő hatás által az oxigénellátás fokozásával, a keringő progenitor sejtek megjelenésével a szívizomműködést közvetlenül javító hatására, amit az epicardialis zsírszövet direkt csökkentése is fokoz. Mindezek mellett csökkenti a szérumsavószintet, mérsékli a centrális szimpatikus tónust, a testsúlyt és nem utolsósorban a vérnyomást is (19). Nem véletlen, hogy a diabetológiában elért sikerei mellett ez a gyógyszercsoport a kardiológia különböző területein is igen jelentős eredményeket tud felmutatni. Az EMPA-REG és a DECLARE TIMI eredményeként diabetosokban és a DAPA-HF vizsgálatokban nem diabetos szívelégtelen betegek esetében is átütő erejű bizonyíték áll rendelkezésünkre HFpEF-betegek életminőségének és várható élettartamának a javulásáról (20). Ennek alapján antidiabetikumból a csökkent szisztolés szíverejű szívelégtelenség standard terápiájává léphet elő a dapagliflozin, mint azt már egy európai kardiológustársaság által közzétett 2020-as állásfoglalás említi is (21). Az új típusú antidiabetikumok antihipertenzív hatása vérnyomáscsökkentő terápiás effektussal is bírhat; egy összehasonlító elemzés szerint az SGLT-2-gátlók vérnyomáscsökkentő hatása némileg meghaladja a GLP-1-receptor-agonista terápiáéét és DPP-4 enzim gátló szerekéét. A gliflozinok átlag 3-4 Hgmm-es szisztolés és 1-2 Hgmm-es diasztolés vérnyomáscsökkenést tudnak előidézni, míg az inkretin tengelyen ható szerek 2-3/1 Hgmm-rel vitték átlagban lejjebb a vérnyomást a vizsgálatokban (22). Több kisebb vizsgálat eredménye mutatott rá arra, hogy a fent említett kedvező pleiotrop hatások mentén a bal kamrai izomtömeg és a hypertóniában, diabetesben megnagyobbodott bal pitvari méret revers remodelálódása is létrejöhet egyes feltételezések szerint. Mindenesetre már elindultak további, erre a folyamatra fókuszáló nemzetközi vizsgálatok empagliflozinnal és dapagliflozinnal is (23).

A folyamatban lévő vizsgálatok HFpEF-ben, amelyekben SGLT-2-gátlók szerepét vizsgálják a DELIVER (dapagliflozin), EMPEROR PRESERVED (empagliflozin) a cardiovascularis kimenetel szempontjából, még nem érték véget. Mindkét vizsgálatban hasonlóak voltak a beválogatási feltételek: közel 6000 tünetes NYHA II–IV. stádiumú, a szisztolés szíverőt jelző EF 40%-nál többet mutató, megemelkedett szérumbiomarkerek által diagnosztizált HFpEF-beteg került be a vizsgálatokba. A primer végpontok is hasonlóak: szívelégtelenség miatti elsődleges hospitalizáció, illetve cardiovascularis halálozás, bár a DELIVER vizsgálat a sürgősségi osztályos megjelenést is számon tartja, ami mindenképp fontos, mert akár megfelelhet egy elkerült hospitalizációnak is (24, 25). Nagy várakozás előzi meg, hogy ez az ígéretes, új gyógyszer-csoport szignifikáns eredmények birtokába juttat-e bennünket, klinikusokat ennek a gyakori megbetegedésnek a gyógyítását illetően.

Összefoglalás

Sokarcú klinikai entitást takarhat a megtartott szisztolés szíverővel rendelkező szívelégtelenség (HFpEF) fogalma. Amíg a csökkent szisztolés szíverővel bíró szívelégtelenség (HFrEF) gyógyítására számos gyógyszeres és eszközös terápia is rendelkezésünkre áll, addig sokkal kevésbé feltárt területe az orvoslásnak a megtartott szisztolés szíverővel rendelkező tünetes szívelégtelen betegek hosszú távú esélyeinek javítását szolgáló gyógyszeres beavatkozás.

A HFpEF olyan tünetek együttese, amelyeknek számos eltérés, megbetegedés állhat a háttérben vagy lehet kísérő jelensége, társbetegsége. Ezek között a leggyakoribb a magas vérnyomás, az obesitas, a diabetes mellitus, de előfordulhatnak további gyakori, különböző szerveket érintő megbetegedések is. Mint-hogy eddig a HFpEF kezelését célzó nagy nemzetközi vizsgálatok nem eredményeztek evidenciát, a kísérő betegségek kezelésére helyezi a hangsúlyt a legújabb UpToDate összefoglalás is, amelyet 2021 márciusában tettek közzé (26). A szisztolés és diasztolés vérnyomás kezelését az aktuális ajánlásoknak megfelelően kell végeznünk, diuretikumok használatát a tünetek enyhítésére vagy a folyadék felesleg eltávolítására lehet alkalmaznunk. A Magyar Hypertonia Társaság érvényben lévő szakmai irányelve megállapítja, hogy a bal kamrai hypertrophiával élők cardiovascularis kockázata nagy, így az ACE-gátlók, ARB-k és kalciumantagonisták használatát javasolja elsődlegesen, mert ezek a gyógyszerek a bal kamrai hypertrophia erőteljesebb regresszióját tudják elérni. A balkamra-hypertrophia regressziója érdekében szívelégtelenség nélkül is megfontolandó a szisztolés vérnyomást 120–129 Hgmm-re csökkenteni (II/aB evidenciaszint). Az ajánlás HFpEF-ben evidencia hiányában a tünetek mérséklésére szimpatikus túlsúly által fenntartott szapora szív-működésben béta-blokkoló kezelést javasol (1).

Ebben a dolgozatban a HFpEF-ben alkalmazható újabb típusú gyógyszerek adta lehetőségekről számoltam be a fontosabb nemzetközi tudományos vizsgálatok eredményei alapján, amelyek egyelőre csak reményt keltőnek nevezhetők, de szignifikáns evidenciát, sajnos, nem szolgáltatottak. Tekintve a sokféle klinikai megjelenést, a különböző következményes vagy társuló betegségeket, elképzelhető, hogy a különböző eredetű HFpEF-ben különböző terápiás megoldásokat fogunk majd alkalmazni. Addig azonban a legújabb vizsgálatok eredményeire várva Sir William Osler, a XIX–XX. század fordulóján élt kanadai orvosprofesszor-

nak, a John Hopkins Kórház egyik alapítójának, gondolatát idézzük megfontolásul: „Az orvoslás a bizonytalanságok tudománya és a valószínűségek művészete” (27).

Irodalom

1. Farsang Cs, Járari Z (szerk.). Az MHT 2018 évi irányelvei. Hypertonia és Nephrologia 2018;22(55):S1-S36.
2. Kékes E, Schanberg Zs, Kiss I. A Magyar Hypertonia Társaság „Éljen 140/90 Hgmm alatt” programja. Hypertonia és Nephrologia 2005;9(2):72-9.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SDS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC), developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2016;37(27):2129-200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
4. Luchi RJ, Snow E, Luche JM. Left ventricular function in hospitalized geriatric patients. J Am Geriatr Soc 1982;30:700-5. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1982.tb01983.x>
5. Topol E, Traill TA, Fortuin MJ. Hypertensive hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. N Eng J Med 1985;312:277-83. <https://doi.org/10.1056/NEJM198501313120504>
6. Roger VL. Of Probabilities and Uncertainties: Current Challenges of the Heart Failure Epidemic. JACC: Heart Failure (IF 8.750) Pub Date: 2018-07-17, <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.05.003>
7. Tschöpe C, Van Linthout S. New insights in (inter)cellular mechanisms by heart failure with preserved ejection fraction. Curr Heart Fail Rep 2014;11(4):436-44. <https://doi.org/10.1007/s11897-014-0219-3>
8. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. J Am Coll Cardiol 2013;62(4):263-71. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.092>
9. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL, American College of Cardiology Foundation, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013;62(16):e147-239. Epub 2013 Jun 5
10. Shah, Sanjiv J, et al. Baseline characteristics of patients in the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist trial. Circulation Heart failure 2013;6(2):184-92. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.972794>
11. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. N Eng J Med 2014;370:1383.
12. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, et al. Regional variations in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist TOPCAT trial. Circulation 2015;131:34-42. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013255>
13. Anand IS, Rector TS, Cleland JG, et al. Prognostic value of baseline plasma amino terminal pro-brain natriuretic peptide and its interactions with irbesartan treatment effects in patients with heart failure and preserved ejection fraction. Findings from the I-PRESERVE trial. Circ Heart Fail 2011;4:569-77. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.962654>
14. James L Januzzi, JR, Peder LM. The challenges of NT-proBNP testing in HFpEF. JACC Heart Fail 2020;8(5):382-5. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.03.003>
15. Okumura N, Jhund PS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Swedberg K, Zile MR, Solomon SD, Packer M, McMurray JJ; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Effects of Sacubitril/Valsartan in the PARADIGM-HF Trial (Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure) According to Background Therapy. Circ Heart Fail 2016;9(9):e003212. PMID: 27618854. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003212>
16. Vaduganathan M, Claggett BL, Desai AS, et al. Prior Heart Failure Hospitalization Clinical Outcomes and Response to Sacubitril/Valsartan Compared with Valsartan in HFpEF. J Am Coll Cardiol 2020;75:245-54. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.003>
17. McMurray JJV, Jackson AM, et al. Effects of Sacubitril-Valsartan Versus Valsartan in Women Compared With Men With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Insights From PARAGON-HF. Circulation 2020;141(5):338-42. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044491>

18. Selvaraj S, Claggett BL, Böhm M, Anker SD, Vaduganathan M, Zannad F, Pieske B, Lam CSP, Anand IS, Shi VC, Lefkowitz MP, McMurray JJV, Solomon SD. Systolic blood pressure in heart failure with preserved ejection fraction treated with sacubitril/valsartan. *J Am Coll Cardiol* 2020;75(14):1644-56. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32192799. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.02.009>
19. Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: A state-of-the-art review. *JACC Basic Transl Sci* 2020;5(6):632-44. PMID: 32613148. <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2020.02.004>
20. Kaplinsky E. Dapa-HF Trial: dapagliflozin evolves from a glucose lowering agent to a therapy for heart failure. *Drugs in Context* 2020;9. <https://doi.org/10.7573/dic.2019-11-3>
21. Seferovic PM, Fragasso G, Petrie M, et al. Sodium glucose co-transporter-2 inhibitors in heart failure: beyond glycemic control. The Position Paper of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;22(9):1495-503. <https://doi.org/10.1002/ejhf>
22. Liakos CI, Papadopoulos DP, et al. Blood pressure-lowering effect of newer antihyperglycemic agents (SGLT-2) inhibitors, GLP-1 receptor agonists, and DPP-4 inhibitors. *Am J Cardiovasc Drugs* 2021;21(2):123-37. PMID: 32780214. <https://doi.org/10.1007/s40256-020-00423-z>
23. Lan NS, Fegan PG, Yeap BB, Dwivedi G. The effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on left ventricular function: current evidence and future directions *ESC Heart Failure* 2019;6:927-35. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12505>
24. ClinicalTrials.gov. Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVES of Patients With PReserved Ejection Fraction Heart Failure. (DELIVER). 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03619213>. Accessed 23 July 2020.
25. Anker SD, Butler J, Filippatos GS, et al. Evaluation of the effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and a preserved ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Preserved Trial. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1279-87. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1596>
26. Borlaug BA, Colucci WS, Gottlieb SS, Dardas TF. Treatment and prognosis of heart failure with preserved ejection fraction UpToDate last updating: 2021 March 30 <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-heart-failure-with-preserved-ejection-fraction#H519925750>
27. Brainyquotes. Sir William Osler quotes. https://www.brainyquote.com/quotes/william_osler_159326. Idéve: 2021. május 2.

REFERÁTUM

Az antihipertenzív gyógyszeres kezelés csökkentésének és a hagyományos kezelésnek a hatása a vérnyomás rövid távú ellenőrzöttségére

Effect of antihypertensive medication reduction vs usual care on short-term blood pressure control in patients with hypertension aged 80 years and older. The OPTIMIZE randomized clinical trial. JP Sheppard, Burt J, Lown M, Temple E, Lowe R, Fraser R, et al., for the OPTIMIZE Investigators. JAMA 2020;323(20):2039-51. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4871>

Az antihipertenzív gyógyszerelés csökkentését javasolják egyes idős, számos gyógyszert szedő, multimorbid páciensek esetében akkor, amikor a folyamatos kezelés nyújtotta előnyök nem haladják meg az esetleges hátrányokat. A közlemény célja annak a megállapítása volt, vajon lehetséges-e az antihipertenzív gyógyszerelés csökkentése anélkül, hogy szignifikáns mértékben megváltozna a szisztolés vérnyomás beállítottsága vagy kedvezőtlen hatások jelentkeznenek a 12 hetes követési idő alatt. Az Optimising Treatment for Mild Systolic Hypertension in the Elderly (OPTIMIZE) tanulmány egy véletlenszerű betegbesorolásos, nyílt végpontú, a noninferioritást elemző klinikai vizsgálat volt, amit 69 háziiorvosi praxisban végeztek Angliában. A részt vevő személyek, akikről a kezelőorvosuk úgy vélte, hogy alkalmasak az antihipertenzív gyógyszerelés csökkentésére, 80 évesek vagy idősebbek voltak, a szisztolés vérnyomásuk 150 Hgmm-nél alacsonyabb volt, legalább két éve szedtek vérnyomáscsökkentő gyógyszereket. A pácienseket 2017. áprilistól 2018. szeptemberig vonták be az OPTIMIZE tanulmányba, és 2019. januárig követték őket. A betegeket 1:1 arányban sorolták be vagy az antihipertenzív gyógyszerelést csökkentő csoportba (egy gyógyszer elhagyása [intervenció], n=282), vagy az addigi, megszokott kezelést folytató csoportba (kontroll, n=287), amelyekben nem volt kötelező a gyógyszerelés módosítása. A tanulmány elsődleges kimenetele a szisztolés vérnyomás 150 Hgmm-nél alacsonyabb értéke volt a 12 hetes követési idő alatt. Az előre meghatározott noninferioritási határérték a 0,90-es relatív kockázat (relative risk – RR) volt. A másodlagos kimeneteli mutatók a gyógyszerelésen megmaradó páciensek aránya és a vérnyomás különbsége, valamint az esendőség, az életminőség,

a kedvezőtlen események és a súlyos nemkívánatos események voltak. A véletlenszerűen besorolt 569 személy átlagéletkora 84,8 év, a nők aránya 48,5% (n=276) volt, az előírt vérnyomáscsökkentő gyógyszerek mediánja (az alapvizsgálatkor) 2 volt. 534 páciens (93,8%) fejezte be a tanulmányt. Összességében az intervenció csoportból 229 személynek (86,4%), a kontrollcsoportból 236 egyéneknek (87,7%) volt a szisztolés vérnyomása 150 Hgmm-nél alacsonyabb a 12. héten (illetve RR 0,98; [97,5% egymintás konfidenciaintervallum 0,92–végtelen). A hét, előre meghatározott másodlagos végpont közül ötben nem volt szignifikáns különbség a két vizsgálati csoport között. A gyógyszeres csökkentés 187 résztvevőnél (66,3%) volt fenntartható 12 hétig. A szisztolés vérnyomás átlagos változása 3,4 Hgmm-es (95%-os CI 1,1–5,8 Hgmm-es) emelkedés volt az intervenció csoportban a kontrollcsoporttal összehasonlítva. Az intervenció csoportból 12 személy (4,3%), a kontrollcsoportból 7 páciens (2,4%) számolt be legalább egy súlyos, nemkívánatos eseményről (illetve RR 1,72 [95%-os CI 0,7–4,3]). Következésképpen, a számos antihipertenzív gyógyszerrel kezelt idős páciensek között a gyógyszeres csökkentési kezelési stratégia nem bizonyult kevésbé hatásosnak, mint a hagyományos terápia a szisztolés vérnyomás megfelelő szinten tartásában a 12 hetes követési idő alatt. Az eredmények arra utalnak, hogy egyes idős, magas vérnyomásban szenvedő pácienseknél a vérnyomás ellenőrzöttségének a jelentős változása nélkül lehet az antihipertenzív gyógyszerek mennyiségét mérsékelni. Ugyanakkor, a hosszú távú kimenetelre gyakorolt hatás megítéléséhez további.

Az atorvasztatin szerepe a cardiovascularis betegségekben

BARNA István

Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS – Fokozott cardiovascularis kockázatú egyéneknél a szív- és érrendszeri szövődmények megelőzésére a nem gyógyszeres kezeléssel párhuzamosan mind elsődleges, mind másodlagos prevencióra a sztatinok az elsőként választandó szerek. Az endothelfunkciót javító, az oxidatív stresszt csökkentő, valamint a gyulladáscsökkentő hatás együttesen jelenti az LDL-koleszterin-szinttől független hatékonyságot. Az atorvasztatin nagy dózisban (40–80 mg) akut coronariabetegségben, ischaemiás szívbetegségben, általános érlemezésesedés esetén, valamint a plakk nagyság csökkentésében és plakkstabilizációban társult diabeteses betegekben is bizonyítottan kedvező hatású. Az ajánlások életkortól függetlenül, egységesen fogalmazzák; nagy, illetve nagyon nagy kockázatú betegekben a célérték elérése, de legalább 50%-os LDL-koleszterin-szint-csökkentés javasolt, amellyel a coronariabetegségek okozta halálozást, a szívinfarktust, stroke, veseelégtelenség kockázatát bizonyítottan csökkenthetjük.

Kulcsszavak: dyslipidaemia, atorvasztatin, szívbetegség

Sztatinok

Számos nemzetközi vizsgálat igazolta azt a tényt, hogy sztatinkezelés során a lipidszint csökkentésével párhuzamosan csökken a szív- és érrendszeri megbetegedés (stroke, szívinfarktusz, perifériás érbetegség, vesebetegség) kialakulásának kockázata (1). A sztatinok koleszterinszintet csökkentő, életkortól független hatása az egyik legfontosabb, a sztatinokat jellemző számos egyéb hatás között (2). A pleiotrop hatás független a lipidcsökkentő hatástól, és komplex módon érvényesül. Az endothelfunkció javítását, a gyulladáscsökkentő hatást, a thrombusképződés gátlását, a plakkstabilizációt elősegítő hatást és az oxidatív stressz csökkentését emelhetjük ki. Ha a nemzetközi vizsgálatok eredményeit értékeljük, joggal fogalmazhatjuk meg, hogy kisebb koleszterinértékek esetén a cardiovascularis kockázat is csökken (3). A 2019-ben megfogalmazott amerikai és európai, dyslipidaemia-célértékről és -kezelésről szóló irányelvek az igen nagy kockázatú kategóriában szekunder prevencióban a korábbi 1,8 helyett 1,4 mmol/l-t és legalább 50%-os LDL-koleszterin-szint-csökkentést (I/A) javasolják (4, 5). Ha két éven belül ismétlődő cardiovascularis esemény van, akkor 1,0 mmol/l-t (IIb/B). Ennek megfelelően a szigorítási folyamat végigmegy a többi kategórián is, nagy cardiovascularis kockázat esetén 1,8 mmol/l, mérsékelt kockázat esetén 2,6 mmol/l az elérendő LDL-C-szint (IIa/A). Kis kockázatban maradt 3,0 mmol/l (IIb/A). Az erős hatású sztatinok (rozuvasztatin 20–40 mg), atorvasztatin (40–80 mg) a kockázatnak megfelelően a célérték eléréséig alkalmazandók (I/A) (6).

Atorvasztatin szív- és érrendszeri hatásai – vizsgálatok, bizonyítékok

Az atorvasztatin endotheliumfüggő vasodilatációra kifejtett kedvező hatását nem diabeteses nagy kockázatú, és mind 1-es, mind 2-es típusú diabeteses betegekben egyaránt iga-

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

zolták. Napi 10, illetve 20 mg adását követően csökkent a szérumban E-szelektin és vascularis celluláris adhéziós molekula-1 (VCAM-1) szintje (7). Ezek mellett a nitrogén-monoxidra, simaizomsejt-proliferációra, az endothelin-1-re egyaránt kifejtett hatása. Antioxidáns hatása, amely az LDL-oxidáció, macrophagkötődés, habossejt-képződés csökkentésén keresztül érvényesül, valamint a mátrixmetalloproteináz- (MMP-9-) szekréció, simaizomsejt-proliferáció csökkentése több mint 20 éve ismert (8).

1997 óta van forgalomban az atorvasztatin. A MIRACL vizsgálatot infarktusz utáni betegekben végezték, és a nagy dózisban (80 mg) négy hónapig alkalmazott atorvasztatin gyors, az LDL-koleszterin-értéktől független hatást eredményezett. Akut coronariaszindróma esetén adott nagy dózisú sztatin már rövid távon jelentős mértékű kockázatcsökkenéshez vezetett (9). Az AVERT vizsgálatban kis kockázatú ischaemiás szívbetegségben (n=164) 18 hónapos utánkövetés során 36%-os RRR-t észleltek, és hogy 80 mg atorvasztatin mellett a kezelés eredményesebb a coronariaintervenciónál (10).

Az IDEAL (Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering) vizsgálat eredményei a szekunder prevencióban, szívinfarktust követően végzett erőteljes lipidcsökkentő kezelés hasznát támasztották alá nagy kockázatú betegcsoportban. A vizsgálat során akut myocardialis infarctuson átesett betegek (n=8888) napi 80 mg atorvasztatin- vagy napi 20 mg simvasztatinkezelésben részesültek. A követési idő 4,8 év volt. A cardiovascularis halálozás és a mortalitási mutatók tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két csoport között. Ezzel szemben az atorvasztatinnal kezelt csoportban szignifikánsan kevesebb volt a coronariaesemények száma és a nem halálos myocardialis infarctusz előfordulási gyakorisága. Az atorvasztatinkezelésben részesülők között szignifikánsan kevesebb volt a nem fatális szívinfarktusz (267 vs. 321). Az atorvasztatint kapók között gyakoribb volt (1 vs. 0,1%) a myalgia és a transzaminázemelkedés (11).

A TNT (Treating to New Targets) vizsgálat szintén azt mutatta, hogy napi 80 mg-os atorvasztatinkezelés mellett jelentősebb mértékű volt a kockázatcsökkenés, mint napi 10 mg-os kezelés során. Mintegy 20%-os (RRR, $p < 0,001$) kockázatcsökkenést eredményezett a nagy dózisú kezelés (12).

Sokáig tisztázatlan volt a lipidcsökkentők alkalmazásának közvetlen hatása az atheroscleroticus plakkok méretére. Az intravasculáris ultrahangvizsgálat lehetővé teszi azt, hogy in vivo nyomon tudjuk kísérni a plakk méretének változását.

A REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering) vizsgálatban olyan ischaemiás szívbeteget ($n=654$) vizsgáltak, akiknél a lumenátmérő csökkenése több mint egy coronariaartériában 20% felett vagy a bal fő-törzsben 50% felett volt. A betegek egyik fele napi 80 mg atorvasztatin-, a másik fele a szokványos dózisú, napi 40 mg pravasztatinkezelésben részesült 18 hónapig. Intracoronariás ultrahangvizsgálattal igazolták, hogy az LDL-koleszterin-szint megfelelő csökkentése megállította az atheroma növekedését. A koronarográfiával igazolt koszorúérbetegeknek adott 40 mg pravasztatin, illetve 80 mg atorvasztatin másfél éven át tartó adását követően a két csoport LDL-koleszterin-értéke is szignifikánsan különbözött (pravasztatin:atorvasztatin 2,9 vs. 2,0 mmol/l). A plakk térfogatkülönbsége még szembetűnőbb volt, mert a pravasztatincsoportban közel 3%-os növekedést, az atorvasztatinnal kezelt esetén 0,4%-os csökkenést találtak. Fontos üzenete a tanulmánynak, hogy megfelelő dózisú atorvasztatinnal lehetett csak eredményt elérni (13). A vizsgálat arra is felhívta a figyelmet, hogy a plakkregresszió eléréséhez legalább 50%-os LDL-koleszterin-szint-csökkenés szükséges.

A pleiotrop hatás dóziszfüggőségét erősíti meg, hogy a DALI (Diabetes Atorvastatin Lipid Intervention) vizsgálatban 10 mg atorvasztatin hatására 15%-os, 80 mg hatására pedig 47%-os C-reaktív protein (CRP-) csökkenésről számoltak be a 30 hetes kezelést követően. A D-dimer-szint 8,5%-kal, a plazminogénaktivátor-inhibitor 1 (PAI-1) pedig 18%-kal volt kisebb, mint a vizsgálat kezdetén a 80 mg atorvasztatin intervenció csoportban. A vizsgálat során közel 35%-os triglicerid- és 52%-os LDL-koleszterin-szint-csökkenésről is beszámoltak ugyanebben a csoportban (14, 15).

Az egyik legnagyobb cardiovascularis prevenció vizsgálatban (GREACE) atorvasztatin (átlagos dózis 24 mg) hatását értékelték 1600, koszorúér-betegségben szenvedő betegben. A post hoc vesefunkciós értékelés során a nem kezeltben a kreatininclearance 5,2%-kal csökkent a 36. hónap végén, míg a kezeltben ($n=800$) 12%-os növekedést találtak. A kedvező hatás már a hatodik héttől megfigyelhető volt (16). A tanulmány alvizsgálata szolgáltatott adatot az atorvasztatin húgysavszintcsökkentő hatásáról. A sztatinkezelésben részesülő (metabolikus szindrómában szenvedő, illetve abban nem szenvedő) betegek csoportjában a GFR- (glomerularis filtrációs ráta) érték 8,4, illetve 13,7%-kal nőtt; a húgysavszint 8,9, illetve 6,6%-kal csökkent a megfigyelési időszak alatt (17).

Az ASAP studyban ($n=325$) familiáris hypercholesterinaemia esetén adott 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) csökkenés volt (átlagosan 0,031 mm, $p=0,0017$), a kedvező hatást 2-es típusú diabeteses alcsoportban is igazolták (18).

A PROVE-IT (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy) során a sztatinkezelés eredményességét akut coronariaszindrómában szenvedő betegekben elemezték. 40 mg pravasztatin ($n=2000$) vs. 80 mg atorvasztatin adását követően ($n=2000$) a második év végén a súlyos cardiovascularis események 16%-kal ($p=0,005$) kisebb számban fordultak elő az atorvasztatinnal kezelt körében (19).

A PROVE-IT TIMI 22 alvizsgálatban akut coronariaszindrómás betegekben a napi 80 mg atorvasztatin kedvezőbb volt, mint a 40 mg pravasztatin, és ez a hatás kisebb CRP-érték esetén jobban érvényesült, mint nagyobb hs-CRP mellett. A hatás független volt az LDL-koleszterin-csökkenés mértékétől. Az eredmény arra utalt, hogy a hsCRP sztattinnal történő csökkentése a lipidektől függetlenül fejt ki kedvező hatását (20). 10 mg atorvasztatin ($n=730$) vs. 10 mg simvasztatin ($n=694$) kezelés hatását elemezték 1424 beteg hat hétig tartó kezelése során az ASSET vizsgálatban kevert dyslipidaemiás betegekben. A vizsgálati periódus végén a célértéket elérők aránya 55,6% volt, az atorvasztatinnal kezelt diabeteses betegek körében hasonló kedvező hatás látszott (21).

A CARDS (Collaborativ Atorvastatin Diabetes Study) vizsgálatban 10 mg atorvasztatin hatását elemezték ($n=2838$) 2-es típusú cukorbetegben. A primer cardiovascularis prevenció, kettős vak, placebokontrollált, multicentrikus vizsgálat során 1428 beteg 10 mg atorvasztatint és 1410 beteg placebót kapott. A negyedik év végén a kezelt betegek összkoleszterinszintje 26%-kal, LDL-koleszterin-értéke 40%-kal volt kevesebb, mint a kezeletlen csoportban ($p < 0,0001$). A major cardiovascularis végpontban 37%-os csökkenést (127 vs. 83 esemény), ösztörtalitásban 27%-os különbséget (82 vs. 61) találtak. A másodlagos végpontokban (stroke 48%, akut coronariaesemény 36%, coronariaevascularisatio 31%) ugyancsak szignifikánsan kedvezőbb volt az atorvasztatinnal kezelt csoportban. A vizsgálatot a bizonyító erejű klinikai adatok miatt a tervezettnél két évvel korábban leállították. A súlyos mellékhatások gyakorisága mindkét csoportban 1,1% volt, a szer felfüggesztésére mindkét csoportban 9-10%-ban került sor (22, 23). A vizsgálat eredményeként az ajánlásban a nagy cardiovascularis kockázatú betegekben diabetes esetén a koleszterinértéktől függetlenül sztatinterápia bevezetése javasolt (24).

A hazai Nemzeti Szívinfarktus Regiszter alapján a legnagyobb nyereség közvetlenül az akut coronariaesemény (ACS) bekövetkeztekor nagy intenzitású sztatin (40 mg rozuvasztatin vagy 80 mg atorvasztatin) -kezeléstől várható. Rendszeres lipidprofil-vizsgálat alapján 1,4 mmol/l LDL-C-célérték elérése, illetve a gyógyszer nélküli alapértékhez képest legalább 50%-os LDL-C-csökkenés szükséges. Sztatin adása az ACS esetén kötelező, ha nincs kontraindikáció és/vagy olyan szempont, ami ezt nem teszi lehetővé (25).

Megbeszélés

Joggal merül fel a kérdés, miért alkalmazzunk atorvasztatint? Nagyon sok kiváló vizsgálatról olvashattunk, és mindezek alátámasztják, hogy a sztatinok közül az atorvasztatin – csakúgy, mint a többi sztatin – gátolja a HMG-CoA-reduktázt, de hol találhatjuk a különbséget?

Ha a vízdékonyságot elemezzük, különbséget találunk a sejtmembrán külső részén lévő hidrofíli, vízben oldódó rozuvasztatin és a sejtmembrán mélyén található, lipofíli atorvasztatin közt.

Ennek jelentősége, hogy a lipofil sztatinok nagyfokban gátolják a sejtek proliferációját, a gyulladásos sejtek plakkhöz való migrációját, és fokozzák az apoptózist is (26). A korábbiakban említett PROVE-IT vizsgálat is megerősítette, hogy a nagy dózisu lipofil atorvasztatin nagyobb mértékben csökkentette a cardiovascularis morbiditást és mortalitást, mint a hidrofil pravasztatin (19). Amikor szívinfarktust követően lipofil vagy hidrofil kezelés hatékonyságát post hoc elemezték (MUSASHI-AMI STUDY) normális koleszterinértékű betegekben, akkor a lipidoldékony sztatinokkal (például atorvasztatin) kezelték körében kétszeres volt az LDL-koleszterin-csökkenés (–34% vs. –19%, $p=0,0069$), mint a hidrofil csoportban (pravasztatin) (27). A gyógyszer-interakciók vonatkozásában is különbséget jelent, hogy az atorvasztatin a bélben citokróm P-450 CYP3A4: atorvasztatin izoenzimen keresztül metabolizálódik (a rozuvasztatin CYP 2C19 és 2C9), és ez a látszólag kis különbség klinikailag jelentős eltérést eredményez. Ezt főleg azokban az esetekben láthatjuk, amikor a jelzett izoenzimeken metabolizálódó gyógyszereket adunk és nem várt mellékhatással, interakcióval találkozunk (28).

A vizsgálatok és tanulmányok alapján nagy dózisu atorvasztatin alkalmazása akut coronariaszindróma, ischaemiás szívbetegség és már kialakult plakk esetén is csökkenti a szív- és érrendszeri betegségek kockázatát és egyben a mortalitást is. Nagy jelentőségű vizsgálatok igazolták, hogy preoperatíván adott atorvasztatinkezelés jelentősen csökkentette az akut veselégtelenség előfordulását akut koszorúér-szindrómák miatt történt koszorúér-angiográfia, illetve perkután koszorúér-beavatkozások esetén. A szív- és érrendszeri betegségben szenvedő vagy cardiovascularis betegségben szenvedő betegeknél az atorvasztatin dóziszfüggően javította a veseműködést és ez szoros összefüggésben volt a cardiovascularis eseményekkel. A sztatinok hatása, metabolizmusa, mellékhatása miatt az optimális sztatin az alapbetegségek és egyéb gyógyszerelés ismeretében javasolt kiválasztani.

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. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Coordinating Committee of National Cholesterol Education Program: Implication of recent clinical trial for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III. Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:720-32.
2. Bajnok L. Időseknek sztatin, primer prevencióban? *Hypertonia és Nephrologia* 2019;23(1):4-7. <https://doi.org/10.33668/hn.23.001>
3. Paragh Gy, Harangi M. A lipidcsökkentés új lehetőségei. *Metabolizmus* 2021;19(1):6-14.
4. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:e285-e350. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.003>
5. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2019 Aug 31. pii: ehz455. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
6. Pourrafsanjani MH, Shal EK, Khezrpoor S. Risk factors associated with failure to achieve the low density lipoprotein cholesterol therapeutic target in patients with acute coronary syndrome: A longitudinal, single centre investigation. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2019;26:37-43. <https://doi.org/10.1007/s40292-019-00298-5>. Epub 2019 Jan 25
7. Economides PA, Caselli A, Tiani E, et al. The effects of atorvastatin on endothelial function in diabetic patients and subjects at risk for type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(2):740-7.
8. Bellosta S, Bernini F. Statins. *Current Atheroscler Reports* 2000;2:76-81.
9. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Myocardial ischaemia reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators: Effects of atorvastatin on early recurrent ischaemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285(13):1711-8.
10. 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.
11. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. High-dose atorvastatin vs. usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437-45.
12. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-43.
13. Nissen SE. Rationale for a postintervention continuum of care: insights from intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 2000;86:12H-17H.
14. The Diabetes Atorvastatin Lipid Intervention Study Group: The effect of aggressive versus standard lipid lowering by atorvastatin on diabetic dyslipidaemia. *Diabetes Care* 2001;24:1335-45.
15. 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.
16. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus usual care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin* 2002;18:220-8.
17. Athyros VG, Mikhailidis DP, Liberopoulos EN, et al. Effect of statin treatment on renal function and serum uric acid levels and their relation to vascular events in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome. A subgroup analysis of the GREek Atorvastatin and Coronary heart disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:118-27.
18. 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.
19. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy-thrombolysis in myocardial infarction 22 investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *NEJM* 2004;350(15):1495-504.
20. Ridker, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *NEJM* 2005;352:20-8.
21. Insull W, Kafonek S, Goldenes D, et al. Comparison of efficacy and safety of atorvastatin with simvastatin at six weeks. *Am J Cardiol* 2001;87(5):554-9.
22. Helen M, Colhoun D, Betteridge J, et al: on behalf of the CARDS Investigators Primary Prevention of Cardiovascular Disease With Atorvastatin in Type 2 Diabetes in The Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): Multicentre Randomised Placebo-Controlled Trial. *Lancet* 2004;364:685-96.
23. Colhoun HM, et al. Effects of atorvastatin on kidney outcomes and cardiovascular disease in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Am J Kidney Dis* 2009;54:810-9.
24. Goff DC, Brass L, Braun LT, et al. Essential Features of Surveillance System to Support The Prevention and Management of Heart Disease and Stroke. *Circulation* 2007;115:127-55.
25. Márk L, Jánosi A, Ferenci T, Andréka P. Szívinfarktust túléltek betegek lipidcsökkentő kezelése Magyarországon a Nemzeti Szívinfarktus Regiszter adatai alapján. *Cardiologia Hungarica* 2019;49:21-4.
26. Paragh Gy, Harangi M, Márk L. Miben különböznek a sztatinok egymástól? A metabolizmus és a vízdékonyság jelentősége. *Metabolizmus* 2009;7(1):20-5.
27. Sakamoto T, Kajima S, Ogawa H, et al. Usefulness of hydrophilic vs lipophilic statins after acute myocardial infarction: subanalysis of Musashi-AMI. *Circ J* 2007;71(9):1348-53.
28. Bottorff M, Hansten P. Long-term safety of hepatic hydroxylmethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitors: the role of metabolism. Monograph for physicians. *Arc Intern Med* 2000;160(15):2273-80

HÁZIORVOSI KÉPZÉS, TOVÁBBKÉPZÉS

Tények és tévhitek a tiazid és tiazidszerű diuretikumok kapcsán

BENCZÚR Béla

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

ÖSSZEFOGLALÁS – A diuretikumok változatlanul első vonalbeli kezelésnek számítanak a hypertoniaajánlásokban. Ezzel együtt számos vita irányult a mellékhatásaikra, és ennek eredményeként egy kissé eltúlzott félelem alakult ki a metabolikus mellékhatásaik és a potenciális bőrdaganatokat okozó hatásaik miatt. Az adatok egyelőre azt mutatják, hogy az általuk okozott klinikailag jelentős laboreltérések rendkívül kismértékűek, rákkeltő hatásuk nem teljesen bizonyított, ugyanakkor a volumencsökkentő és natriuretikus hatásuk jelentős, ezáltal nagymértékben csökkentik a morbiditást és mortalitást. Igaz ugyanakkor, hogy számos nemzetközi guideline különbséget tesz a tiazid (hidroklorotiazid) és a tiazidszerű (klortalidon, indapamid) diuretikumok között, és inkább a hosszú hatású tiazidszerű diuretikumokat preferálják. Ezen különbségek alapján lehet, hogy utóbbiakat érdemes lesz külön alcsoportként kategorizálni. Azt azonban érdemes tudni, hogy az indapamidnak két eltérő farmakokinetikájú változata van, amely komoly klinikai jelentőségű.

Kulcsszavak: tiazid, tiazidszerű diuretikumok, mellékhatások, karcinogenitás, nemzetközi ajánlások, farmakokinetika

Facts and misbeliefs regarding thiazides and thiazide-like diuretics

Benczúr B.

Summary – Diuretics are listed in hypertension guidelines as part of first-line treatment options unvariably. A lot of discussion has been directed at side effect profiles and as a result, has created a perhaps disproportionate fear of the metabolic effects and potential increased risk of skin cancer that can be associated with diuretics. Data, however, show that the risk of a clinically meaningful change in laboratory parameters is very low, their carcinogenic potential is not fully proved, whereas the benefits of volume control and natriuresis are high and the reductions in morbidity and mortality are clinically significant. Moreover, several international guidelines have started making a distinction between thiazides (hydrochlorothiazide) and thiazide-like (chlorthalidone, indapamide) diuretics; and some of them now recommend longer acting thiazide-like diuretics. Based on this differentiation chlorthalidone and indapamide may need to be subdivided further into separate classifications. Nevertheless, it's worth to know that indapamide exists in two formulation with different pharmacokinetic profiles which has meaningful clinical significance.

Keywords: thiazide, thiazide-like diuretics, adverse effects, carcinogenicity, international guidelines, pharmacokinetics

Közismert, hogy a hypertonia patomechanizmusában a sóretenciónak alapvető szerepe van, emiatt érthető, hogy a 60-as évek eleje óta alkalmazott, a nátriumürítés fokozása útján ható diuretikumok (a továbbiakban kizárólag a tiazid és tiazidszerű diuretikumok értendők a „diuretikumok” gyűjtőfogalma alatt) a hypertoniaajánlásokban előkelő helyen szerepelnek a kalciumantagonistákkal és a RAAS-gátlókkal együtt. Randomizált, placebokontrollált tanulmányokban bebizonyosodott, hogy ezek a szerek csökkentik a hypertóniás betegekben a stroke és a cardiovascularis események előfordulását (1). Ugyanakkor az elektrolit-egyensúly felborulása, az anyagcsereeltérések, a 2-es típusú diabetes mellitus fokozott kockázata

miatt (egy kissé eltúlzott) félelem övezi a diuretikumok alkalmazását. Azt is érdemes tudni, hogy a tiazidok és a tiazidszerű diuretikumok között vannak bizonyos hatásmód- és mellékhatásbeli különbségek, amelyeknek lehet klinikai jelentősége.

A diuretikumok mint vérnyomáscsökkentők hatásmechanizmusa

Ebben a rövid élettani/kórélettani áttekintésben természetesen kizárólag a tiazid és tiazidszerű diuretikumokat tárgyaljuk, az ozmotikus diuretikumokról, a kacsdiuretikumokról, a káliumspóroló mineralokortikoidreceptor-antagonistákról (MRA)

Levelezési cím:

Dr. Benczúr Béla,
Tolna Megyei Balassa János Kórház,
I. Belgyógyászat
(Kardiológia/Nefrológia);
Szekszárd
E-mail: benczurb3@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.25.020>

Hypertonia és Nephrologia
2021;25(4):187-90.

és az SGLT-2-inhibitorokról nem ejtünk szót. (Holott utóbbi két csoport tagjai kifejezetten hatásos és a többek között a szíve-légtelenség terápiajában evidenciákkal rendelkező vérnyomáscsökkentők is. Az MRA-k továbbá a rezisztens hypertonia kezelésének alapvető gyógyszerei.)

Történetileg úgy alakult, hogy a tiazid és tiazidszerű diuretikumok „tiazid” gyűjtőnév alatt vonultak be az orvosi köztudatba, mivel egyaránt a nephron distalis kanyarulatot csatornácskáin fejtik ki hatásukat. Kezdetben azt gondolták, hogy a karboanhidráz gátlása révén létrejövő szaluretikus hatások a volumencsökkenés révén okoz vérnyomáscsökkenést és a perctérfogat csökkenését. A diuretikumok vérnyomáscsökkentő hatása valójában ennél sokkal komplexebb. Mindössze az első hetek vérnyomáscsökkenését lehet a vesehatásokkal magyarázni: a kezdeti hypovolaemia ugyanis stimulálja a RAAS-rendszert, amely ellensúlyozza a vérnyomáscsökkenést, és a vérvolumen, a vérnyomás és a perctérfogat hamarosan visszatér a kiindulási értékre. (Ez az elméleti alapja a RAAS-gátlók és a diuretikumok kombinálásának.) A második fázisban a diuretikumok támadáspontja a perifériás vasculáris rezisztencia, a prekapilláris arteriolák rendszere lesz, és az általuk kiváltott vasodilatatio eredményezi a további vérnyomáscsökkenést (négy-nyolc hét múlva) (2).

Időskori izolált szisztolés hypertoniában a tiazid és a tiazidszerű diuretikumok kedvező hatása, hogy a szisztolés vérnyomást erőteljesebben csökkentik, mint a diasztolést, ezért a pulzusnyomást is mérsékelik. Ezt a hatást erősítheti a dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-gátlókkal történő kombinált kezelés.

A diuretikumok helye a nemzetközi hypertoniaajánlásokban

A diuretikumoknak a hypertonia kezelésében betöltött szerepét jelentősen befolyásolja, hogy a legtöbb országban a legfrissebb elvek szerint a diuretikumok nem önállóan, monoterápiában alkalmazandók, hanem más hatóanyagokkal kombinálva, ha lehet, fix kombinációban javasolt az alkalmazásuk. Éppen emiatt az „első vonalbeli kezelés” kifejezés elavultnak számít: nem adunk első választásként diuretikumot monoterápiában hypertoniás betegnek. (Persze béta-blokkolót sem, és rendkívül kevés az az enyhe, I. stádiumú hypertoniás beteg, aki ACE-gátló, ARB- vagy kalciumantagonista monoterápiával hatékonyan kezelhető.) A legfrissebb guideline-ok első lépésként két hatóanyag fix kombinációját („single-pill strategy”) javasolják, amelynek egyik eleme ACE-gátló vagy ARB („A-szer”), amelyhez az esetek jelentős részében diuretikumot („D-szer”) kell adnunk, a másik választás dihidropiridin kalciumantagonista („C-szer”) lehet (3). A következő lépésben aztán, ha a beteg vérnyomása még nincs célértéken, e három szer (fix) kombinációját javasolt alkalmazni: „A + D + C”.

Az idézett 2018-as ESC/ESH guideline-tól eltérően a legtöbb tengerentúli nemzetközi ajánlás a tiazidokhoz képest a tiazidszerű diuretikumokat (klortalidon, indapamid) preferálja, elsősorban a hatástartamra, a vérnyomáscsökkentő képességre és a cardiovascularis végpontokra gyakorolt hatások alapján (4–6). Az európai ajánlás azonban nem tesz különbséget közöttük elsősorban amiatt, mert nem volt direkt randomizált, kontrollált összehasonlítás a tiazidok és a tiazidszerű diuretikumok között, másrészt a hidroklorotiazid (HCTZ) számos fix

kombináció alkotóeleme, amelyekre szükség van a terápiaiban. Ezzel együtt a 2018. évi magyar irányelv az indapamidot tartja a leghatékonyabb diuretikumnak a hypertoniás betegek kezelésében (7). Az ajánlások abban egybehangzóan foglalnak állást, hogy a diuretikumok alkalmazása (kombinációk részeként) előnyös lehet a 2-es típusú diabetesben gyakran észlelhető folyadékretenció esetén, időskori hypertoniában, stroke után, sószenzitív és alacsony reninszintű hypertoniában.

Dózisok és farmakokinetikai sajátosságok, mellékhatások

A diuretikumok vérnyomáscsökkentőként való alkalmazásáról egy átfogó hazai közlemény adott kiváló áttekintést a közelmúltban (8). Ebben az összefoglalóban is kiemelt hangsúlyt kapott, hogy a tiazid diuretikumokat nem lehet egységes csoportként értelmezni, ugyanakkor az egyes diuretikumokat nehéz lenne monoterápiaként összehasonlítani a vérnyomáscsökkentés mértéke, illetve a cardiovascularis események kockázatának csökkentése szempontjából, hiszen szinte kizárólag kombinációk részeként alkalmazzuk őket. Ráadásul a hidroklorotiazid hatásos vérnyomáscsökkentő dózisa jóval nagyobb (25-100 mg), mint amennyit a fix kombinációk tartalmaznak (12,5-25 mg). Fontos azonban tudni, hogy az indapamidnak (IND) két eltérő farmakokinetikájú változata van: az egyik gyors kioldódású (immediate release – IR), 1,25-2,5 mg-os dózisai léteznek és ezek vannak a fix kombinációkban. A gyors felszívódás miatt ugyanúgy lehetnek metabolikus mellékhatásai (például diabetogén hatás), mint a HCTZ esetében. Ezért a hatáért maga a csúcskoncentráció, nem pedig a kémiai szerkezet tehető felelőssé. A lassú kioldódású forma (slow release – IND SR) 1,5 mg-os kiszárlásban monoterápiában és amlodipinnel kombinálva van forgalomban. Legfőbb előnye, hogy a vérnyomáscsökkenést metabolikus mellékhatás nélkül éri el, tehát anyagcsere-semleges, ami a csúcskoncentráció függvénye. (Érdekesség, hogy a HCTZ-ből is kísérleteznek lassú felszívódású előállításával, ami szintén kedvező ebből a szempontból.)

A hypertonia kezelése szempontjából HCTZ-ből 25 mg, IND IR-ből 1,25 mg a legkisebb, a vérnyomást a placebóval összehasonlítva szignifikáns mértékben csökkentő adag. A 24 órás antihypertenzív hatáshoz normális veseműködés esetén legalább 50 mg HCTZ-t kellene adni. Milligramm-egyenértékben 25 mg HCTZ felel meg 1,25 mg IND IR-nek, 50 mg HCTZ-től várható 2,5 mg IND IR-nek vagy 1,5 mg IND SR-nek megfelelő vérnyomáscsökkenés.

Egy további szempont: Az elhúzó hatású diuretikumok nycturiát okozhatnak, különösen prostata-hypertrophia vagy vizelettartási zavar esetén. Csökkentheti a beteg ilyen irányú panaszait, ha monoterápiában 25 mg HCTZ-t vagy a 25 mg HCTZ kombinált gyógyszereit reggel adjuk, az egyébként a vérnyomást tartósabban csökkentő IND-készítményeket mellőzzük.

Okoz(hat)nak-e daganatos megbetegedéseket a diuretikumok?

A tiazidokat és különösen a hidroklorotiazidot az elmúlt időszakban összefüggésbe hozták a bőrgyógyászati malignus daganatok fokozott kockázatával, amelyben ezeknek a szerekeknek a fotoszenzitizáló tulajdonsága játszhat szerepet. Utaltunk rá,

hogyan ezek a szerek évtizedek óta igen népszerű és elterjedt, első vonalbeli vérnyomáscsökkentők – döntően kombinációk részeként – a mindennapi gyakorlatban, ennek a kockázatnak komoly népegészségügyi jelentősége lehet. A tiazid és tiazidszerű diuretikumok hasonló kémiai szerkezetűek, a mindegyükre jellemző szulfonamidcsoport tehető felelőssé a fotoszenzitiváló aktivitásukért. Összesen 13 megfigyeléses vizsgálat (kilenc eset-kontrollos és négy kohorszvizsgálat) elemezte a tiazidok potenciális rákkeltő kockázatát. Ezeknek a kritikus értékelése, metaanalízise megállapította, hogy közülük kilenc vizsgálat igazolt pozitív összefüggést a basalioma esélyének 3%-os, míg a laphámrák 311%-os kockázatonövekedésével 10 évnél hosszabb ideig szedett HCTZ esetén. Ugyanakkor azt is megállapították, hogy az összes vizsgálatnak komoly metodikai limitációi voltak, hiszen döntően retrospektív analízisekről, nemzeti regiszterekről van szó, ahol az egyéb befolyásoló tényezők hatását nehéz kizárni. Nem voltak adatok a napfény-expozícióról, az UV-sugárzásról, az esetleges dohányzásról, de még sokszor a bőrtípusról sem (9). Amint ezek az adatok napvilágra kerültek és eljutottak a laikus közvéleményhez, egyfajta pánik és karcinofóbia alakult ki, sorra el akarták hagyni a betegek a tiazidot tartalmazó gyógyszer-kombinációkat, és nem segítette a helyzetet egyiket orvosi publikáció sem, amely készpénzként, megerősített tényként állította, hogy a tiazidok rákkeltők. Kétségtelenül a tényeket és a rémhíreket sokszor nagyon keskeny határ választja el (angolul FACT és FAKE), ebből eredően nehéz volt a betegeket meggyőzni, hogy a jól beállított, tiazidot is tartalmazó vérnyomáscsökkentő-kombinációkat ne hagyják el, hiszen jóval komolyabb és közvetlenebb veszélynek lesznek kitéve a nem kontrollált hypertonia következtében fokozódó stroke- és egyéb cardiovascularis események kockázata révén.

Érdekes egyébként számolgatni egy kicsit: Dán szerzők adatai szerint (10) 50 000 mg kumulatív dózisú HCTZ szedése 30%-kal gyakrabban okoz basaliomát és négyszer gyakrabban laphámrákot. 200 000 mg halmozott dózis esetén az előfordulás 1,5-szeres, illetve 7,4-szeres is lehet. Az 50 000 mg halmozott adag napi 25 mg HCTZ 5,5 évig, a 200 000 mg kumulatív dózis napi 25 mg HCTZ 22 évig tartó folyamatos szedését tételezi fel (8). Érdekes ugyanakkor a napi gyakorlatban ennek mindössze a felét, 12,5 mg HCTZ-t tartalmazó kombinációkat alkalmazni, így ez a kockázat tovább mérsékelhető. A hosszan tartó napozás kerülésével, fényvédő krém használatával jelentősen csökkenthető ez a potenciális mellékhatás. Az indapamidról még egyelőre nincsenek ilyen megfigyelések, de nem szabad figyelmen kívül hagyni, hogy a HCTZ-hez képest jóval fiatalabb gyógyszerről van szó, egész egyszerűen az is lehet, hogy még nem telt el elegendő idő az indapamid kumulatív hatásának a kialakulásához.

Korszerűek-e a HCTZ-t tartalmazó fix kombinációk?

Számos kiváló, cardiovascularis előnyökkel rendelkező RAAS-gátló (ACE-gátlók és ARB-k sora) érhető el a HCTZ-vel közös fix kombinációban, sőt létezik egy egészen kiváló hármas kombináció, az amlodipin/valzartán/HCTZ is. Az említett fix hármas kombináció, amely az irányelvek elvárásait mindenben teljesíti, az egyik leghatékonyabb lehetőség a kezünkben nemcsak a célérték mielőbbi elérése, hanem például az egyik legjelentősebb hypertonia mediálta szervkárosodás, a balkamra-hypertrophia mértékének

csökkentésében. A hypertensív szívbetegség optimális kezelése alapvető cél a hypertoniás betegekben, mivel ez a legfőbb oka az egyre nagyobb prevalenciájú, a mortalitást is jelentősen befolyásoló megtartott balkamra-funkcióval járó szívelégtelenségnek (HFpEF). A balkamra-hypertrophia regressziójának másik legfőbb és közvetlen potenciális előnye, hogy a bal kamrai izomtömeg és a fibrosis növekedésével fokozódó malignus kamrai ritmuszavarok kockázata is mérsékelhető. Ehhez hozzátehetjük a kórházi kezelést igénylő vérnyomáskiugrások kockázatának csökkenését és a kiváló tolerálhatóságot is (11).

Egy vizsgálatban az amlodipin/valzartán+hidroklorotiazid (Aml/Val+HCTZ) hatékonyságát és biztonságosságát vizsgálták 344, II. stádiumú hypertoniában szenvedő betegen amlodipin+hidroklorotiazid (Aml+HCTZ) kettős kombinációval összehasonlítva. A nyolchetes, kettős vak vizsgálatban a betegeket vagy Aml/Val 10/160 mg, vagy Aml 10 mg kezelésre randomizálták, majd négy hét után, ha az ülő testhelyzetben mért átlagos szisztolés vérnyomásuk meghaladta a 130 Hgmm-t, 12,5 mg HCTZ-t adtak a terápiához. A hármas kombináció szignifikánsan nagyobb mértékben csökkentette az átlagos szisztolés vérnyomást a nyolchetes kezelés végére (30,5/13,8 vs. 24,3/8,3 Hgmm, $P < 0,0001$). A HCTZ jelentősebb vérnyomáscsökkentést eredményezett az Aml/Val-hoz hozzáadva, mint az Aml monoterápiához (6,9/3,5 vs. 3,1/1,0 Hgmm, $P < 0,01$), amely a diuretikum/RAAS-gátló szinergista vérnyomáscsökkentő hatásának jelentőségével magyarázható. Mindkét kezelési ág egyformán jól tolerálható volt a betegek számára. Bebizonyosodott, hogy az Aml/Val+HCTZ hármas kombináció megfelelő választás lehet azon betegek számára, akik kettős kombinációval nem érik el a célvérnyomást. Természetesen ez a hármas kombináció akkor jön/jöhet szóba, ha az emelt dózisú kettős kombináció nem bizonyul elég hatásosnak. Talán ez magyarázza azt, hogy jelenleg ez a kombináció a hazai forgalomban 160 mg-os valzartánt tartalmazó dózisokban érhető el – egyelőre tb-támogatás nélkül (12).

Egy további vizsgálatban azt vizsgálták, hogy a valzartán vagy a ramipril hatásosabb-e a balkamra-hypertrophia regressziója szempontjából balkamra-hypertrophia szenvedő hypertoniás, diabeteses betegekben Aml+HCTZ kombinációhoz hozzáadva. 10/12,5 mg Aml+HCTZ-vel kezelt 293 beteg kapott egy évig randomizált módon vagy 160 mg valzartánt, vagy 5 mg ramiprilt. Mindkét hármas kombináció hasonló mértékben csökkentette a szisztolés és diasztolés vérnyomást (–13,5/10,9 Hgmm a valzartáncsoportban és –13,4/10,4 Hgmm a ramiprilágon). Ezzel szemben a valzartánt tartalmazó kezelési ágon nagyobb mértékű volt a bal kamrai izomtömeg (LVMI) csökkenése, mint a ramiprilcsoportban (–20,1% vs. –14%, $p < 0,001$), a septumvastagság (IVST) (–20,3%, –16,2%, $p < 0,001$) és a hátsó fal vastagságának csökkenése (PWT) (–16,3% vs. –9%, $p < 0,001$), szemben a ramiprilos kombináció hatásával (13).

Konklúziók

Vannak vélemények, amelyek szerint a tiazidokat és a tiazidszerű diuretikumokat külön gyógyszerként kellene felfognunk a köztük lévő különbségek alapján. Jelen közlemény ezeket a szempontokat igyekezett sorra venni, de e sorok szerzője nem teljesen osztja ennek a szigorú disztinkciónak a létjogosultságát. Jól tervezett, prospektív, kettős vak, direkt, a cardiovascularis eseményekre és a mortalitásra gyakorolt

hosszú távú hatásukat vizsgáló összehasonlításokra lenne szükség a tiazidok és a tiazidszerű diuretikumok között (mivel ilyet eddig nem végeztek), ez azonban monoterápiák összehasonlításaként elképzelhetetlen, az összevetést befolyásolná a velük (fix) kombinációban lévő RAAS-gátló hatása. A szokásos kis dózisban (maximum 25 mg!) nem kell a metabolikus mellékhatásoktól tartani, mint azt sok kritikus hang felveti. Nyilván a fiatalabb diuretikumnak számítód indapamiddal több klinikai vizsgálat és evidencia van az anyagcsere-semlegesség, a balkamra-hypertrophia regressziója vagy a poststroke állapot terén, ez ténykérdés. Emiatt – épp a fix kombinációk okán – az indapamid vs. HCT vita szokta az ACEi-választást is meghatározni („Inkább adok olyan ACEi-t, amiben indapamid van, még ha az ACEi-nek nincs abban a komorbiditásban evidenciája!”), sőt az ACEi kontra ARB vitában is ez szokott a perdöntő érv lenni. Mivel az indapamid fix kombinációban kizárólag perindoprilalapú terápia részeként érhető el, a HCTZ ellenben számos egyéb ACE-gátlót (például enalapril, quinapril, ramipril) vagy ARB-t (lozartán, valzartán, telmizartán, olmezartán) tartalmazó kombináció része, utóbbiakat kár volna „kidobni”, nem kihasználni ezen hatóanyagok előnyeit a HCTZ és az indapamid közötti árnyalatnyi különbségek, vagy éppen a karcinogenitástól való eltúlzott félelem miatt.

Irodalom

1. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. Overview, metaanalyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014;32:2285-95. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000378>
2. Burnier M, Bakris G, Williams B. Redefining diuretics use in hypertension: why select a thiazide-like diuretic? *Journal of Hypertension* 2019;37:1574-86. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002088>
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018;36:1953-2041. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001940>
4. Leung AA, Daskalopoulou SS, et al. Hypertension Canada. Hypertension Canada's 2017 Guidelines for diagnosis, risk assessment, prevention, and treatment of hypertension in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018;71:1269-324. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000066>
5. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2020;75(6):1334-57. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>
6. Unger T. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* 2020;75(6):1334-57. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>
7. A Magyar Hypertonia Társaság Szakmai Irányelve. A hypertoniabetegség el-látásának irányelvei. 11., módosított, javított és kiegészített kiadás. Szerk.: Farsang Cs, Járai Z. *Hypertonia és Nephrologia* 2018;22(Suppl.5):S1-S36.
8. Vályi P. Tiazid vagy tiazidszerű diuretikumot adjunk-e a magas vérnyomás-ban szenvedő emberek kezelésekor? A magyarországi helyzet sajátosságai. *LAM* 2019;29(10):443-54. <https://doi.org/10.33616/lam.29.043>
9. Kreutz R, Algharably EAH, Douros A, et al. Reviewing the effects of thiazide and thiazide-like diuretics as photosensitizing drugs on the risk of skin cancer. *J Hypert* 2019;37(10):1950-8. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002136>
10. Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ, Hölmich LR, Friis S, Pottegård A. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol* 2018;78(4):673-81. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.11.042>
11. Járai Z. A hipertónia kezelésének hatékony módja. Fókuszban az amlodipin-valsartan-hydrochlorothiazid fix kombináció. *HTSZ* 2020;25:713-5.
12. Destro M, Crikelair N, Yen J, Glazer R. Triple combination therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide vs dual combination therapy with amlodipine and hydrochlorothiazide for stage 2 hypertensive patients. *Vascular Health Management* 2010;6:821-7. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S11522>
13. Fogari R, Zoppi A, Mugellini A, et al. Effects of valsartan or ramipril addition to amlodipine/hydrochlorothiazide combination on left ventricular mass in diabetic hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2012;13(8):1091-9. <https://doi.org/10.1517/14656566.2012.683175>

ESETISMERTETÉS

Membranous glomerulopathia két esete

BÓDI Brigitta¹, FEJES Réka¹, DOBI Deján², KARDOS Magdolna², DEÁK György¹¹Uzsoki Utcai Kórház, III. Belgyógyászati-Nefrológiai Osztály, Budapest²Semmelweis Egyetem, II. Sz. Patológiai Intézet, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS – A membranous glomerulopathia (MGP) a felnőttkori nephrosisszindróma leggyakoribb oka. Megjelenhet primer, autoimmun betegség formájában vagy kialakulhat másodlagos betegségként malignus tumороk, autoimmun betegségek, infekciók, nemkívánatos gyógyszer mellékhatás következtében. Közleményünkben két esetet szeretnénk bemutatni.

Első betegünk beszűkült veseműködéssel, 34 hónapja fennálló nephrosisszindrómával került nefrológiai ambulanciánkra. A vesebiopszia MGP-t igazolt, amelyet fokális extrakapilláris proliferáció (félholdképződés) kísért. A magas szérum-antifoszfolipáz-A2-receptor- (PLA2R-) antitesttiter és a markáns glomeruláris PLA2R-antigén-ellenes immunhisztokémiai reakció, valamint a másodlagos MGP-t okozó állapotok hiánya alapján primer MGP-ként diagnosztizáltuk. A félholdképződés nagyon ritka MGP-ben. A félholdképződést a tartós bazálmembrán-károsodás következményének tartjuk a negatív lupusszerológia, negatív antineutrofilcitoplazma-antitest és a bazálmembrán-antitestre jellemző lineáris glomeruláris IgG immunfluoreszcencia hiánya alapján. A beteg vese funkciója metilprednizolon-ciklofoszfamid kezelés mellett javult, proteinúriája nem nephroticus tartományba csökkent.

Második MGP-s betegünk anti-PLA2R- és anti-thrombospondin type-1 domain containing 7A (THSD7A-) antitest-negatív volt, a glomerulusokban sem volt PLA2R-antigén, illetve THSD7A-ellenes immunhisztokémiai reakció. Másodlagos MGP-t tartottunk valószínűnek, azonban részletes kivizsgálással sem találtunk szekunder MGP-t okozó betegséget, ezért primer MGP-t diagnosztizáltunk. Metilprednizolon- és ciklosporin A-kezeléssel a nephrosis teljes remisszióba került. Anti-PLA2R-antitest és/vagy glomeruláris PLA2R-antigén-pozitivitás esetén primer MGP valószínű, de másodlagos MGP sem zárható ki, míg anti-PLA2R- és anti-THSD7A-antitest, illetve glomeruláris PLA2R- és THSD7A-antigén-negativitás esetén másodlagos MGP a valószínű, és csak a lehetséges okok kizárását követően diagnosztizálhatunk primer MGP-t.

Kulcsszavak: membranous glomerulopathia, félholdképződés, foszfolipáz-A2-receptor, thrombospondin type-1 domain containing 7A

Membranous glomerulopathy: two cases
Bódi B, Fejes R, Dobi D, Kardos M, Deák Gy

Summary – Membranous glomerulopathy (MGP) is the most frequent cause of nephrotic syndrome in adults. It is classified as a primary autoimmune disease or secondary MGP due to malignancies, autoimmune diseases, infections or adverse drug reactions. Here we present two cases of MGP.

Our first patient had impaired renal function and nephrotic syndrome with 34 months duration at his first presentation to nephrologist. Renal biopsy revealed MGP with focal crescents. Anti-phospholipase A2 receptor (PLA2R) antibody titer was high and there was pronounced glomerular PLA2R immunohistochemical reaction. Possible secondary causes were not revealed and we diagnosed primary MGP. Crescent formation is very rare in MGP. Lupus- and anti-neutrophil cytoplasmic antibody serologies were negative and there was no linear glomerular IgG immunofluorescence suggestive of anti-glomerular basement membrane antibodies. Crescent formation was considered to be the consequence of long lasting basement membrane damage. Methylprednisolone and cyclophosphamide therapy resulted in improvement of renal function and reduction of proteinuria into the non-nephrotic range.

Our second patient had neither antibodies to PLA2R or THSD7A nor glomerular PLA2R or THSD7A staining. Secondary MGP was considered and thorough investigations were performed, however we could not reveal any disease that may have caused MGP. Therefore primary MGP was diagnosed. Methylprednisolone and cyclosporine A therapy induced complete remission of the nephrotic syndrome.

Levelező szerző:

Dr. Deák György
Uzsoki Utcai Kórház,
1145 Budapest,
Uzsoki u. 29.
E-mail: deakgy@uzsoki.hu

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.25.019>

Hypertonia és Nephrologia
2021;25(4):191-6.

Anti-PLA2R antibody and/or glomerular PLA2R antigen positivity is suggestive of primary MPG, however it does not rule out secondary MGP. Negativity of anti-PLA2R and anti-THSD7A antibodies and glomerular PLA2R and THSD7A antigens makes secondary MGP likely and the diagnosis of primary MGP can only be made after the exclusion of possible causes of secondary MGP.

Keywords: membranous glomerulopathy, crescent formation, phospholipase A2 receptor, thrombospondin type-1 domain containing7A

Bevezetés

A kétoldali, szimmetrikus lábszárvidék három fő oka a szívelégtelenség, a májcirrhosis és a nephrosisszindróma. A kivizsgálás során kötelezően elvégzendő a vizelettesztcsík vizsgálata, amely szemikvantitatív módon jelzi az albumin jelenlétét. Albuminuria esetén kvantitatív kémiai laboratóriumi módszerrel meg kell határozni a reggeli vizelet fehérje/kreatinin hányadosát (total protein/creatinin ratio: TPCR). Nephroticus mértékű a proteinuria, ha a TPCR >300 mg/mmol, amely napi 3,5 g feletti fehérjeürítésnek felel meg. A fehérjevesztés hypoalbuminaemiához és következményes ödémaképződéshez, hypercholesterinaemiához, lipiduriához (lipidcilinderek és ovális zsírtestek a vizeletüledékben) vezet.

A „tisza” nephrosisszindróma (nephrosis glomeruláris haematuria nélkül) hátterében leggyakrabban minimal change betegség, fokális-szegmentális glomerulosclerosis, membranous glomerulopathia (MGP) – amelyek lehetnek elsődleges kórképek vagy más kórállapotok következményei –, diabeteses nephropathia, amyloidosis, könnyűlánc-depozíciós betegség állhat. A nefropatológiai diagnózishoz vesebiopszia szükséges, kivéve, ha klinikailag egyértelmű a diabeteses glomerulopathia fennállása vagy az amyloidosis más szövet (például hasfali zsír, rectum, szájnyalvák) biopsziájával sikerült igazolni.

Felnőttkorban a nephrosisszindróma leggyakoribb oka az MGP, amely az esetek körülbelül 25%-áért felel. Az MGP immunkomplex-betegség, ahol az immunkomplexek a subepithelialis térben képződnek (a podocyta-lábnyalványok és a bazálmembrán között), vagy a keringésben képződött immunkomplexek rakódnak le a subepithelialis térben. Az immunkomplexeket a bazálmembrán a kapillárisokban keringő vértől elzárja, ezért nem jön létre gyulladásos reakció, leukocytás beszűrődés és sejtproliferáció, és emiatt nem látunk diszomorf haematuriat sem. A subepithelialis elhelyezkedő immunkomplexek aktiválják a komplementrendszer, a membránattakomplex károsítja a bazálmembránt, ami proteinuriát eredményez.

Az MGP 70-75%-ban primer autoimmun betegség, ahol a leggyakoribb autoantigén a podocyta 2009-ben azonosított M-típusú foszfolipáz-A2-receptora (PLA2R) (1), amelyet később más podocyta-autoantigének felismerése követett: thrombospondin type-1 domain containing7A (THSD7A), neural epidermal growth factor-like 1 protein (NELL-1), neural cell adhesion molecule 1 (NCAM-1), semaphorin 3B (Sema3B). Az autoantigének detektálhatók a vesebiopsziás mintában, valamint autoantitestek termelődését is indukálják, amelyek kimutathatók a szérumban (1. táblázat) (2–4). A klinikai gyakorlatban az anti-PLA2R- és az anti-THSD7A-autoantitestek szérumból, valamint a PLA2R- és a THSD7A-antigének vesebiopsziás mintán történő kimutatása jelentős diagnosztikus eszköz.

Az MGP 25-30%-ban másodlagos kórkép malignus betegségek, autoimmun kórképek, fertőzések, nemkívánatos gyógyszerhatások talaján (2. táblázat).

Közleményünkben két, membranous glomerulopathiás beteg esetét szeretnénk bemutatni.

1. táblázat. Autoantitest-pozitivitás primer membranous glomerulopathiában

Antitest	Antitest-pozitivitás primer MGP-ben (%)
A-PLA2R	70-80
A-THSD7A	3-5
A-NELL-1	5-10
A-Sema3B	1 (gyermekpopulációban)
A-NCAM-1	2
Ismeretlen	10-15

Első eset

Első betegünk (C. T., 51 éves férfi) súlyosan csökkent veseműködés és proteinuria miatt jelentkezett nefrológiai ambulanciánkon 2019 decemberében. Kórelőzményéből 2017-ben elszenvedett kétoldali tüdőembólia emelendő ki, amelynek forrása bal oldali térdvéntrombózis volt. Emiatt kilenc hónapig DOAC-kezelésben részesült. 2017 végén már jelentkezett lábdagadása, ami még tolerálható volt, majd később fokozódott, így 2018 végétől vízajtó kezelést kezdtek Furosemid AL formájában, napi 375-500 mg dózisban. 2018-ban már hypertoniás volt, de tekintettel arra, hogy a bevezetett gyógyszeres kezelés hatására vérnyomáscsökkenést elérni nem tudtak, ezért a beteg azt elhagyta. A lábdagadás okát keresve mellkasröntgen- és hasi ultrahangvizsgálat is történt, amelyek kórjelző eltérést nem igazoltak.

A beteg rendelkezésre álló laboratóriumi leleteit átnézve látható volt, hogy már 2017 elején proteinuriás (vizeletfehérje: 3 g/l felett) volt, hypercholesterinaemia, alacsonyabb összfehérjeszintek mellett, megtartott vesefunkcióval. A tüdőembólia kapcsán történt hospitalizáció során vizeletvizsgálatot nem végeztek; 2018 végén a szérumkoleszterin-érték (11,8 mmol/l) további emelkedését észlelték a proteinuriás betegnél. Következő laboratóriumi vizsgálata 2019. novemberben volt, amikor a veseműködés súlyos károsodása volt észlelhető (KN: 12,1 mmol/l, kreatinin: 227 µmol/l, eGFR: 28 ml/min/1,73 m²),

2. táblázat. A másodlagos membranosus glomerulopathia etiológiája

Malignus betegségek	tüdő-, prostata-, colon-, emlő-, vesecarcinoma, leukaemia, non-Hodgkin-lymphoma
Autoimmun betegségek	szisztémás lupus erythematosus – V. ISN/RPS osztály –, autoimmun thyreoiditis, sarcoidosis, kevert kötőszöveti betegség, rheumatoid arthritis, Sjögren-szindróma, dermatitis herpetiformis
Infekciók	hepatitis B-C, malária, szifilisz
Gyógyszerek	penicillamin, aranykészítmények, nem szteroid gyulladáscsökkentők

vérszegénységgel (hgb: 101 g/l), hypercholesterinaemiával (11,1 mmol/l), hypoproteinaemiával (37,9 g/l). Az első ambuláns vizsgálat során a beteg arról számolt be, hogy szisztolés vérnyomása általában 160 Hgmm körüli, monoterápiaként furoszemidet szed.

Fizikális vizsgálattal a beteg mindkét lábszára masszívan ödémás, pulmonális pangás nem volt hallható. Vérnyomása a bal karon 190/80 Hgmm, a jobb karon 170/90 Hgmm volt. A beteg ekkorra már tájékozódott az internetről a vesebetegségek jellemzőiről, folyadék- és fehérjebevitelét megszorította. Kiegészítő laboratóriumi vizsgálatokat végeztünk (TPCR: 840 mg/mmol; vizeletüledék: 2 fvs, 2 vvt; CEA, AFP, PSA, C3, C4, AST: normális tartományban; HIV-, hepatitis B-C szerológia: negatív, szérumelektroforézis, szabadkönnyűlánc-meghatározás alapján nincs M komponens), és vesebiopsziára jegyeztük elő.

Gyógyszeresen maximális vesevédő kezelést javasoltunk kombinált vérnyomáscsökkentő (ramipril, amlodipin, nitrát) és kombinált vízhajtó kezelés (furoszemid, spironolakton, klopamid), sztatin, valamint D₃-vitamin mellett.

A tervezett vesebiopszia 2019. december 18-án szövődésmenymentesen megtörtént. A szövettani mintákat a Semmelweis Egyetem II. Patológiai Intézetébe küldtük ki, 24 órán belül értesültünk az előzetes kórszövettani véleményről, miszerint az immunfluoreszcens vizsgálattal a kapillárisok mentén mutatkozó granuláris IgG-fluoreszcencia alapján membranosus glomerulopathia valószínű, amelyet a fénymikroszkópos és elektronmikroszkópos vizsgálat megerősített azzal a kiegészítéssel, hogy a glomerulusokban a kapillárisfalak mentén intenzív granuláris PLA2R immunhisztokémiai reakció látszik, és MGP-ben szokatlan módon fokális celluláris félholdképződés is látható (1. ábra). A biopsziát követően a beteg korábban részletezett gyógyszereit LMWH-val egészítettük ki.

A biopsziát követően megérkező immunszerológiai vizsgálati leletek szerint az ANA-szűrés, proteináz-3-, mieloperoxidáz-, natív ds-DNS-antitestek negatívak, az anti-PLA2R-antitest pedig erősen pozitív (titer: 1:320) eredményt adott.

A végleges szövettani lelet birtokában, a PLA2R-antitest-pozitivitás alapján, szekunder MGP-re utaló adatok hiányában primer MGP-t vélelmeztünk, és 2020. januárban megkezdtük betegünk immunszuppresszív kezelését kombinált per os ciklofoszfamid és szteroid formájában, három hónapon keresztül eritropoetinnel kiegészítve. A kiemelkedő compliance-szel rendelkező beteg esetében a furoszemidkezelés egy hónapon belül elhagyhatóvá vált, mind a vesefunkció, mind a fehérjeürítés mértéke fokozatosan javult, az immunszuppresszív szerek 2020. szeptemberi elhagyása után is (3. táblázat).

Második eset

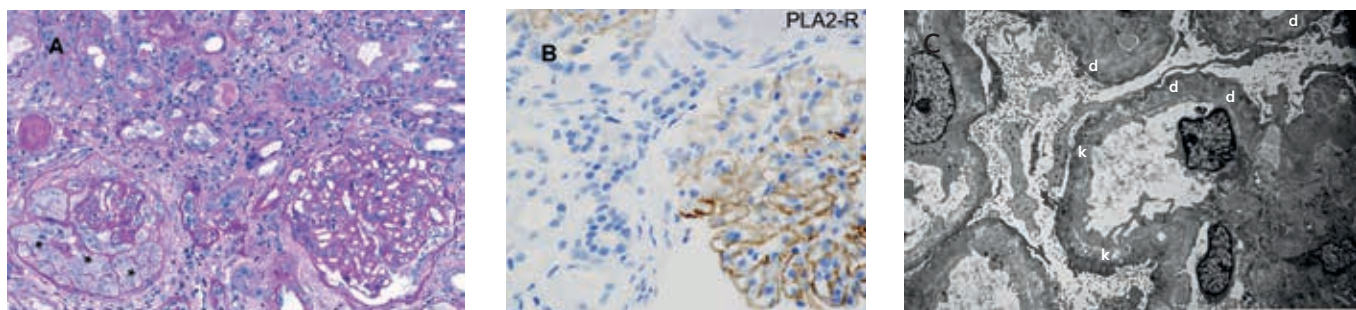
Második betegünk (K. V. K., 65 éves nő) anamnézisében 2009 óta Hashimoto-thyreoiditis, 2018-ban krónikus nem specifikus proctitis és diverticulosis coli, 2019 óta struma nodosa, 2000 óta maldigestio, 2007 óta GERD, 2008-ban szigmabélből polipectomia (szövettani mintában malignitás nem volt), 2011 óta 2-es típusú diabetes mellitus (2011 óta metforminkezelés), 2019 óta diabeteses neuropathia szerepelnek.

Első alkalommal 2019 szeptemberében jelentkezett nefrológiai ambulanciánkon szimmetrikus lábdagadás miatt, amelynek háttérben nephrosisszindrómát igazoltunk. Laboratóriumi paramétereiből hypalbuminaemia (összfehérje: 46 g/l, albumin: 23 g/l), hypercholesterinaemia (koleszterin: 13 mmol/l), nephroticus mértékű proteinuria (TPCR: 844 mg/mmol) volt kiemelhető megtartott vérkép és vesefunkciós paraméterek (KN: 5,9 mmol/l, kreatinin: 46 µmol/l), céltartományban

3. táblázat. C. T. leleteinek és kezelésének alakulása

Dátum	Hgb (g/l)	KN (mmol/l)	Kreatinin (µmol/l)	Összfehérje (g/l)	Albumin (g/l)	TPCR (mg/mmol)	Terápia
2020.01.	93	10,7	231	48	22	947	64 mg Medrol, 50 mg Endoxan, EPO, sz. sz. FSD
2020.02.	113	22,4	194	46	26	650	48 mg Medrol
2020.04.	117	11,8	144	51	29	440	24 mg Medrol, EPO ex, LMWH ex
2020.06.	137	10,8	141	55	32	333	8 mg Medrol
2020.07.	141	9,1	133	56	32,4	303	4 mg Medrol
2020.09.	127	9,9	142	58	35	353	Medrol ex, Endoxan ex
2020.11.	133	8,3	143	62	37	314	
2021.02.	135	9,3	121	62	36	196	
2021.06.	138	8,8	146	64	38	130	

1. ábra. A) Kéregállományi részlet, a bal oldali glomerulusban celluláris félholddal (*), jobb oldalon kiszélesedett bazálmembránú glomerulussal. Perjódsvav-Schiff-reakció. B) Pozitív immunperoxidáz-reakció PLA2R-ellenes antitesttel. A barna színreakció subepithelialis lokalizációban látható az immundepozitoknak megfelelően. C) Kifejezett subepithelialis immunkomplex-depozíció (d), kioldódás (k), és lamina densa-szerű anyag lerakódása diffúz podocytalábnyúlvány-fúzió kíséretében



levő HgbA_{1c} (6,6%) mellett. A hasi ultrahangvizsgálat alapján a veseméreteket normális tartományban voltak. Átnézve a beteg korábban készült laboratóriumi leleteit, 2019 áprilisában még nem volt proteinúriája, 2019. júniusi leleteiben már 3 + fehérje jelent meg a vizeletében, ami a nephrosis diabeteses etiológiája ellen szólt.

Elindítottuk a konzervatív vesevédő terápiát (ACEi, sztatin, kacsdiuretikum, aldosteronantagonista), LMWH-t kezdtünk, és a nephrosszindróma okának kiderítése miatt vesebiopsziát végeztünk.

A vesebiopsziás mintán immunfluoreszcens vizsgálattal a kapilláris-kacsok mentén mutatkozó granuláris IgG- és C3-fluoreszcencia, a fénymikroszkópos és az elektronmikroszkópos vizsgálatok alapján MGP I. stádiumának megfelelő elváltozások voltak láthatók, amellyel párhuzamosan diabeteses glomerulopathiára jellemző minimális eltérések is észlelhetők voltak. Immunhisztokémiai vizsgálatokkal nem látszott PLA2R, THSD7A, illetve IgG₄-ellenes reakció, valamint a szérum-a-PLA2R és az a-THSD7A-antitestek is negatívak lettek (2. ábra). Ennek alapján szekunder MGP-t tartottunk valószínűnek, és az etiológia tisztázása érdekében további vizsgálatokat végeztünk.

A víruszserológia (hepatitis B-C, HIV), valamint az immunzserológia (ANA-szűrés, anti-SM, anti-SSA, anti-SSB, Scl70, Jo1, reumafaktor) negatív lett. A szérum-ELFO, immunfixáció, szabadköttyűlánc-meghatározás nem mutatott monoklonalitást. Negatív eredménnyel zárultak a tumorkutatásra vonatkozó vizsgálatok is: mellkas-CT, hasi CT, gasztroszkópia és kolonoszkópia, emlőultrahang és mammográfia, nőgyógyászati konzílium, fül-orr-gégészeti konzílium, tumormarker-meghatározások (AFP, CEA, CA 19-9, CA 125, CA 15-3).

Vizsgálatainkkal nem tudtuk igazolni másodlagos MGP fennállását, ezért fel kellett tételezzük, hogy anti-PLA2R és anti-THSD7A antitestnegatív primer MGP áll fenn. Az elindított maximális konzervatív vesevédő kezelés mellett sem értük el a proteinúria tartós csökkenését, ezért immunszuppresszív terápia mellett döntöttünk: metilprednizolon+ciklosporin A kombinációt kezdtünk.

A laboratóriumi paraméterek alakulását és az immunszuppresszív kezelést a 4. táblázatban tüntettük fel.

A Medrol adagját lépcsőzetesen csökkentettük, a nephrosis megszűnését követően fél évvel, 2021. januártól áprilisig a

Sandimmun kezelést leépítettük. A beteg nephrosisa a legutóbbi kontrollvizsgálat alapján remisszióban van (4. táblázat). Malignitás irányában éberségünket fenntartjuk, időszakosan szűrővizsgálatok történnek: 2020 októberében készült mellkas-CT, 2020 márciusában és 2021 júniusában hasi ultrahang, 2021 májusában mammográfia, de továbbra sem igazolódott rosszindulatú folyamat.

Megbeszélés

Első betegünk jelentős proteinúriát igazoló vizelettesztcsík-eredményét követően 34 hónap telt el, amíg – saját szervezésben – nefrológushoz került. Ez alatt az időszak alatt történt ismételt laboratóriumi vizsgálatok progresszíven csökkenő szérumösszehérje-szintet, emelkedő koleszterinszintet, romló vesefunkciót mutattak párhuzamosan a nephrosszindróma következtében fellépő ödémahajlammal, valamint kórházi ellátást igénylő súlyos thromboemboliás eseménnyel, amely nagy valószínűséggel szintén a nephrosis szövődménye volt. Szomorú tanulság, hogy a típusos klinikai kép és a többszörös orvos-beteg találkozás ellenére sem került a nephrosis időben felismerése.

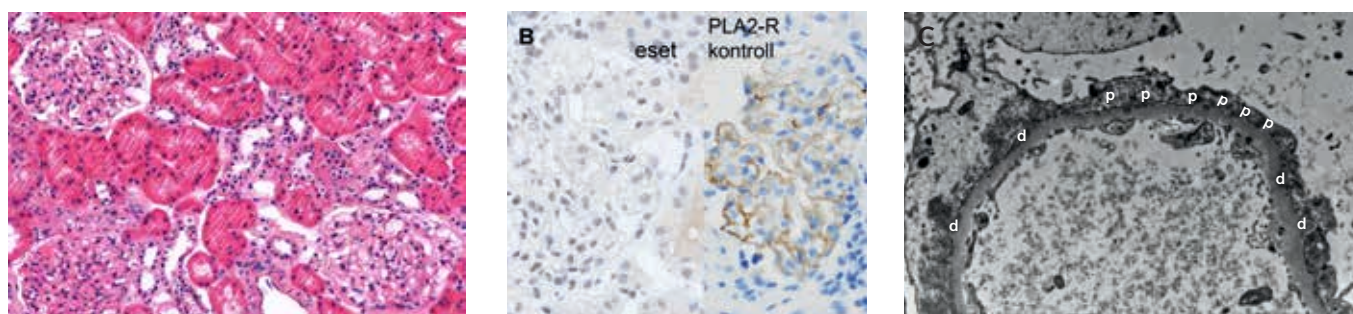
A vesebiopszia MGP-t igazolt, amelyet extrakapilláris-proliferáció, félholdképződés is kísért. Az anti-PLA2R-antitest a szérumban magas titerben volt jelen, a biopsziás mintán a PLA2R-antigén erős immunhisztokémiai reakciót mutatott. Primer MGP-ben az anti-PLA2R-antitest szenzitivitása 70%, specificitása a primer MGP más glomeruláris betegségtől való elkülönítése tekintetében 95-99%, azonban a primer MGP másodlagos MGP-től történő elkülönítése vonatkozásában csak 72% körüli (2–6). Ez azért van így, mert másodlagos MGP egyes, elsősorban malignus betegségekhez, illetve autoimmun kórképekhez társuló eseteiben is kimutatható anti-PLA2R-autoantitest-pozitivitás a szérumban és/vagy az autoantigénnel együtt szövettani mintában.

Caza és munkatársai 2021-ben publikált tanulmányukban (7) 1378 membranós glomerulopathiás szövettani mintát dolgoztak fel, amelyek között 111 malignustumor-asszociált esetet azonosítottak. Az összes biopsziás metszetből 829 esetben találtak PLA2R-t tartalmazó immunkomplexet, ebből 35 esetben (4,2%) fordult elő tumorhoz társuló másodlagos MGP;

4. táblázat. K. V. K. leleteinek és immunszuppresszív kezelésének alakulása

Dátum	KN (mmol/l)	Kreatinin (μmol/l)	Összfehérje (g/l)	Albumin (g/l)	Koleszterin (mmol/l)	TPCR (mg/mmol)	Terápia
2019.08.	5,9	46	46	23	13	844	
2019.09.	6,5	48	40	21	12,8	1143	
2019.12.	7,4	43	51	24	10,4	829	
2020.01.	6,4	48	46	24	7,1	694	64 mg Medrol, 3x50 mg Sandimmun
2020.02.	8,1	54	51	30	7,5	164	48 mg Medrol, 3x50 mg Sandimmun
2020.05.	9,4	43	59	36	5,2	56	16 mg Medrol, 3x50 mg Sandimmun
2020.07.	10	47	60	36	4,5	9	8 mg Medrol, 3x50 mg Sandimmun
2021.01.	10,7	48	64	41	4,3	8,3	2 mg Medrol, 2x50 mg Sandimmun
2021.03.	9,6	47	63	42	3,7	7,9	Medrol ex, 1x50 mg Sandimmun
2021.04.	9,5	39	64	43	3,5	8,2	Sandimmun ex.

2. ábra. A) Kéregállományi részlet enyhe bazális membrán kiszélesedését mutató glomerulusokkal. Hematoxin-eozin festés. B) Negatív immunperoxidáz-reakció PLA2R-ellenes antitesttel (bal oldal). Jobb oldal: pozitív kontroll. Immunperoxidáz-reakció PLA2R-ellenes antitesttel. C) Enyhe-mérsékelt subepithelialis immunkomplex-depozíció (d) és diffúz podocytalábnyúlvány-fúzió (p)



THSD7A-pozitivitás 37 mintán mutatkozott, ebből 4 (11%) volt tumorasszociált. A bizonyítottan másodlagos MGP-csoporton belül az anti-PLA2R-antitest előfordulása 16-36% (4, 5).

Az anti-PLA2R-antitest diagnosztikus értéke úgy foglalható össze, hogy pozitivitása esetén nagy valószínűséggel primer MGP áll fenn, és újabban az is felmerült, hogy akár a vesebiopszia is mellőzhető, amennyiben a vesefunkció stabil és a klinikai kép nem utal másodlagos betegségre (2, 3). Ugyanakkor azonban az anti-PLA2R-antitest (és/vagy anti-THSD7A) -pozitivitás teljes biztonsággal nem zárja ki a másodlagos MGP-t, és szekunder okok irányában kivizsgálás indokolt, különösen azoknál a betegeknél, akiknél a klinikai kép felveti malignitás, infekció vagy immunológiai betegség lehetőségét (2, 5, 6).

Betegünknel a hepatitis B-C szerológia negatív volt, a CEA-, AFP-, PSA-értékek normálisak voltak. Légúti tünetek, szisztémás vasculitisre vagy immunbetegségre, illetve daganatos betegségre jellemző tünetek, leletek nem voltak. Sem a klinikai kép, sem a képalkotó vizsgálatok nem utaltak szekunder MGP-re, primer MGP-t véleményeztünk.

MGP-hez társuló félholdképződés igen ritka, amennyiben a folyamat háttérben nem szisztémás autoimmun betegség (SLE) áll. Félholdképződést az összes MGP-s biopsziás minta körülbelül 0,3%-ában írtak le (3, 8). Gyakran – de nem minden esetben – antineutrofil-citoplazmaantitest (ANCA) vagy antiglomeruláris bazálmembrán-antitest (a-GBM) -pozitivi-

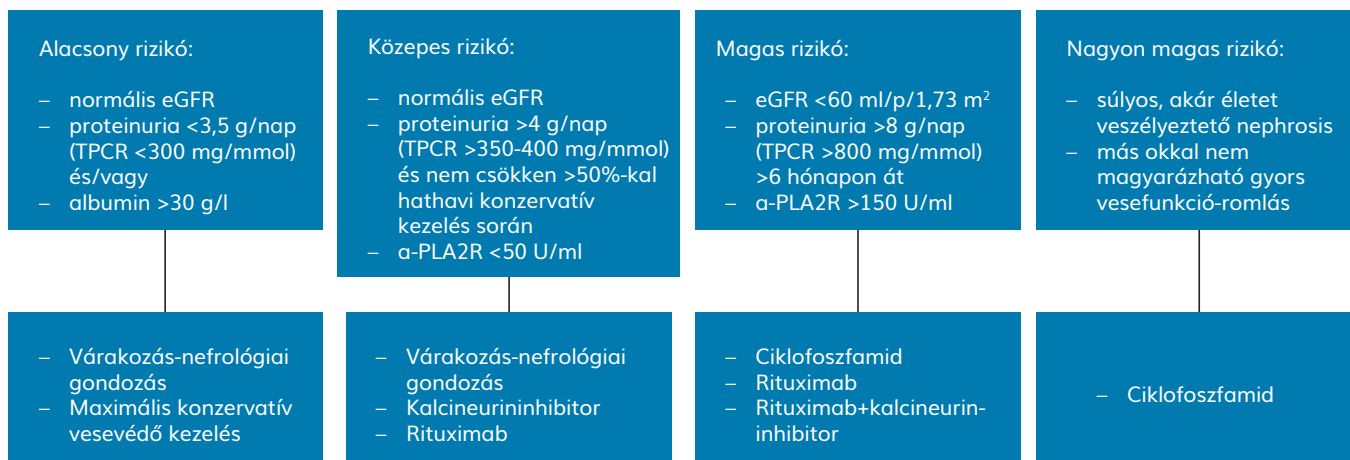
tás jellemezte ezen eseteket, valamint ANCA-pozitivitással párhuzamosan szöveti a-PLA2R-festődést is leírtak, azonban egyes betegeknél izolált szérum- és szöveti PLA2R-pozitivitás is előfordult (8). Szisztémás autoimmun betegség, illetve ANCA-, a-GBM-antitest hiányában azt feltételezzük, hogy a primer MGP-nek van egy klinikopatológiai altípusa, amelyben a glomeruláris károsodás mértéke olyan fokú, hogy az félholdképződéshez vezet. Ennek patomechanizmusa nem ismert, azonban figyelembe véve a félholdképződés diffúz jellegét, valamint az immunkomplex-depozíciók előrehaladt stádiumát, a glomeruláris betegség hosszú idejű fennállása hozzájárul az eltérés kialakulásához.

Klinikailag a félholdképződéssel járó eseteket haematuria, progresszív GFR-romlás jellemzi, az ANCA- vagy a-GBM-pozitív esetekben pedig vércöpés, diffúz alveolaris haemorrhagia is előfordul.

Esetünkben az ANCA, valamint a lupusszerológia negatív volt, a vesebiopsziás mintán anti-GBM-antitestre jellemző lineáris glomeruláris immunfluoreszcencia nem látszott. A félholdképződést a tartósan fennálló bazálmembrán-károsodás (ruptura?) következményének tartjuk.

Tekintettel a vesefunkció progresszív romlására, a súlyos és thromboemboliás szövődményt is okozó nephrosszindrómára, az esetet a nagyon magas rizikójú csoportba soroltuk, és ciklofoszfamid alapú kezelést indikáltunk (3. ábra). A módosított

3. ábra. A membranosus nephropathia immunszuppresszív kezelésének algoritmus



Ponticelli-protokoll alternálón egy hónapig metilprednizolont, majd egy hónapig 2,5 mg/ttkg dózissal per os ciklofoszfamidot alkalmaz összesen hat hónapon át (9). Az immunszuppresszív kezelésekkel szembeni általános elvárás azon kellő hatékonyságú adagolás megtalálása, amely mellett minimalizálhatók a nemkívánatos hatások. Betegünknek ezért kisebb dózissal, napi 50 mg ciklofoszfamidot alkalmaztunk metilprednizolonkezeléssel egy időben, amely egy 2009-ben publikált tanulmány szerint a betegek 87%-ában napi 1 g alá csökkentette a proteinuriát, és 76%-ukban komplett remissziót idézett elő (10). Betegünknek már egy hónap elteltével észleltük az e-GFR növekedését és a proteinuria csökkenését, amely paraméterek az aktív kezelés során, sőt annak elhagyását követően is a konzervatív vesevédő kezelés mellett tovább javultak.

Betegünknek a kontroll-anti-PLA2R-antitest-vizsgálat negatív volt. Az anti-PLA2R-antitest prognosztikai jelentőséggel is bír. Minél magasabb az antitesttiter, annál nagyobb a proteinuria mértéke, illetve a vesefunkció-romlás üteme; magas kiindulási anti-PLA2R-antitest-titer esetén csekély a spontán remisszió esélye, és az immunszuppresszív kezelés késlekedés nélkül elkezdendő (3. ábra); a kezelés során a titer csökkenése (immunológiai remisszió) előre jelzi a klinikai remissziót, amelynek alapján elkerülhető a feleslegesen hosszú immunszuppresszív kezelés; az antitest ismételt megjelenése előrevetíti a relapsust (2, 3, 11).

Második betegünk esetében szekunder MGP-t tartottunk valószínűnek. Amennyiben mind az anti-PLA2R-, mind az anti-THSD7A-antitestek és a vesebiopsziás mintán a PLA2R- és a THSD7A-antigén-kimutatás is negatívak, akkor két eset lehetséges. Primer MGP áll fenn rutinszerűen nem vizsgált autoantigén/autoantitest következtében, vagy – nagyobb valószínűséggel – másodlagos MGP zajlik (11). Betegünknek részletes kivizsgálással sem találtunk másodlagos MGP-t okozó betegséget, így kizárásos alapon primer MGP-ként kezeltük a beteget.

A klinikai kép, megtartott vesefunkció alapján közepes rizikójú csoportba soroltuk a beteget (3. ábra), és tekintettel arra, hogy a konzervatív kezelés mellett nem következett be a proteinuria csökkenése, metilprednizolon és kalcineurininhibitor kezelést alkalmaztunk.

Az alkalmazott immunszuppresszív kezelés mellett hat hónap alatt következett be a teljes remisszió, a kezelés fokozatosan leépíthető volt.

Összefoglalva: A felnőttkori nephrosis gyakori oka az MGP, biztos diagnózis vesebiopsziával tisztázható. Az anti-PLA2R-antitest vizsgálata paradigmaváltást eredményezhet a diagnózis és a kezelés terén. Pozitivitás alapján egyes esetekben kiváltható lehet a vesebiopszia; a magas antitesttiter fontos paraméter az immunszuppresszív kezelés indikálása tekintetében, és a kezelés időtartamának meghatározásában segíthet az antitesttiter változásának követése. Anti-PLA2R-antitest és glomeruláris PLA2R-antigén-pozitivitás esetén valószínű a primer MGP, azonban fennáll a másodlagos MGP lehetősége, míg anti-PLA2R- és anti-THSD7A-antitest, illetve glomeruláris PLA2R- és THSD7A-antigén-negativitás esetén másodlagos MGP a valószínű, és csak a lehetséges okok kizárását követően diagnosztizálhatunk primer MGP-t.

Irodalom

- Beck LHJ, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009;361:11-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810457>
- Ronco P, Plaisier E, Debiec H. Advances in membranous nephropathy. *J Clin Med* 2021;10:607-24. PMID: 33562791. <https://doi.org/10.3390/jcm10040607>
- Tesar V, Hruskova Z. Autoantibodies in the diagnosis, monitoring, and treatment of membranous nephropathy. *Front Immunol* 2021;12:593288. eCollection 2021. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.593288>
- Gu Y, Xu H, Tang D. Mechanisms of primary membranous nephropathy. *Biomolecules* 2021;11:513-33. <https://doi.org/10.3390/biom11040513>
- Radice A, Pieruzzi F, Trezzi B, et al. Diagnostic specificity of autoantibodies to M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) in differentiating idiopathic membranous nephropathy (IMN) from secondary forms and other glomerular diseases. *J Nephrol* 2018;31:271-8. <https://doi.org/10.1007/s40620-017-0451-5>
- Moszczuk B, Kiryluk K, Pączek L, et al. Membranous nephropathy: from research bench to personalized care. *J Clin Med* 2021;10:1205-14. <https://doi.org/10.3390/jcm10061205>
- Caza TN, Hassen SI, Dvanajscak Z, et al. NELL1 is a target antigen in malignancy-associated membranous nephropathy. *Kidney Int* 2021;99:967-76. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.07.039>
- Alawieh R, Brodsky SV, Satoskar AA, et al. Membranous nephropathy with crescents. *Kidney Int Rep* 2020;5:537-41. eCollection 2020 Apr. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.01.010>
- Ponticelli C, Altieri P, Scolari F, et al. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus ciklofoszfamid in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:444-50. <https://doi.org/10.1681/ASN.V93444>
- Eriguchi M, Oka H, Mizobuchi T, et al. Long-term outcomes of idiopathic membranous nephropathy in Japanese patients treated with low-dose ciklofoszfamid and prednisolone. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3082-8. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp251>
- Alsharhan L, Beck LH. Membranous nephropathy: core curriculum 2021. *Am J Kidney Dis* 2021;77:440-53. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.10.009>

KÉPES DIAGNOSZTIKA

Hypertonia nyomra vezető EKG-jellel

SIMON András

Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Kardiológia

Egy 70 éves férfi többször jelentkezett már háziorvosánál rendkívül szerteágazó panaszokkal. Háziorvosa magas vérnyomás miatt kezelést indított és az agitált beteget szakorvosi beutalókkal látta el. Bőrgyógyászatra „Dermatitis”, ideggyógyászatra „Polyneuropathia”, reumatológiára „Köszvény”, diabetológiára és szemészeti fundusvizsgálatra „Nem inzulindependens cukorbetegség”, fül-orr-gégészetre „Szájszárazság”, gasztroenterológiára „Gastritis” iránydiagnózissal. Hasi ultrahangvizsgálatot is kért, ahol kisméretű hepatomegáliát, közepes fokú, diffúz májlaesiót, vesecisztát, calcificatio renist állapítottak meg. Három hete fennálló epigastriális fájdalom és savas regurgitáció miatt gasztroszkópiára is előjegyezték.

Aktuálisan a beteg azért kereste fel az orvosi ügyeletet, mert elmondása szerint hevenyen annyira elkezdett fájni a gyomra, hogy úgy érezte, hogy talán kilyukadhatott. Az ügyeleten atípusos, rányomással provokálható, spontán vagy víz ivására szűnő, bal mellkasfélben egy pontban érzett szűró jellegű mellkasi fájdalomról is beszámolt, ezért EKG-t készítették (1. ábra).

Az ügyeletről sürgősségi osztályra (2. ábra), onnan pedig akut sebészeti beavatkozást igénylő kórkép hiányában a mellkasi panaszok kivizsgálásának igényével kardiológiára utalták a beteget. Itt került sor a beteg EKG-inak retrospektív újraelmézésére.

Kérdés

Mire utalnak a beteg EKG-leletei? Igényel-e sürgős teendőt?

Az EKG-k elemzése

A végtagi elvezetésekben kissé műtermékes felvételeken egy ~70/perces frekvenciájú sinusrhythmus látható supraventricularis extrasystolékkal, horizontális tengelyállással, jobbra tolt mellkasi átmenettel (V₂-ben), fiziológias AV-átvezetési idővel és keskeny QRS-sel. Feltűnő, hogy az ST-segumentumok szinte hiányoznak, a T-hullámok gyakorlatilag a J-pontból indulnak, a QT pedig rövid (320 ms).

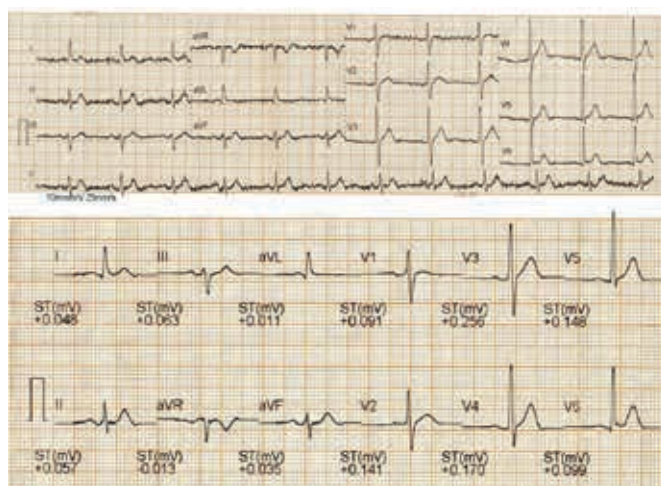
Bármelyik módszert is használjuk (Bazett, Friderica, Framingham, Hodges) a QTc számítására (3. ábra), annak értéke rendre 350 ms alá jön ki.

Az ügyelet által készített görbén a V₆-elvezetésben, a sürgősségi osztályon készített felvételen (2. ábra) pedig már kevésbé műtermékes végtagi elvezetésekben is jól megfigyelhető a QRS végén egy pozitív deflexió. Ez nem más, mint a J-hullám (4. ábra). Emiatt számolták az automata EKG-elemző szoftverek a QRS szélességét 100 ms-nak.

Mi ennek a jelentősége?

A sürgősségi betegellátásban sokszor felismerésre kerül a hosszú QT, amelynek rettegett szövődménye a torsades de

1. ábra. Az orvosi ügyeleten készített EKG



2. ábra. A sürgősségi osztályon készített EKG



pointes kamrai tachycardia, a köztudatban azonban kevésbé van jelen, hogy a rövid QT is legalább olyan veszélyes lehet.

Rövid QT-ról beszélünk, ha a QTc <350 ms. Okai a következők lehetnek: hypercalcaemia, digitálisztúlhatás és a ritka veleszületett rövid QT-szindróma.

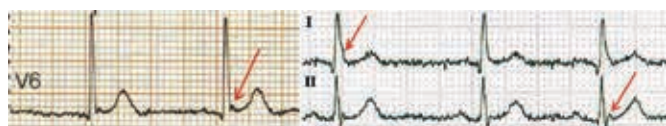
A hypercalcaemia leggyakoribb okai között szerepel a hyperparathyreosis, daganatos megbetegedések, csontmetasztázisok, paraneoplasias szindrómák, sarcoidosis, tej-alkáli szindróma, D-vitamin-túladagolás stb.

A hyperparathyreosist csupán a tünetek alapján olykor – éppen azok sokfélesége miatt – nehéz felismerni. Ezek a betegek a társuló neuropszichiátriai eltérések miatt nemritkán kerülnek

3. ábra. A QTc számolásánál figyelembe veendő EKG-paraméterek: szívfrekvencia (RR-távolság), QT. A Bazett-formula szerint $QTc = QT/\sqrt{RR}$



4. ábra. A nyilak a J-hullámokra mutatnak



a pánikszindróma vagy funkcionális rosszullét „skatulyába”. Ebben az esetben árukkodó volt a pepticus fekélybetegsége jellemző tünettan, a nephrocalcinosis, a szájszárazság, az egyértelműen mozgásszervinek tartható mellkasi panaszok, a hypertonia és az agitáltság együttese.

Az EKG-n látható eltérések, a rövid QT mellett a supra-ventricularis extrasystolék és a J-hullám pedig magas kalciumszintről árulkodtak.

Ha a szérumkalciumszint 3,5 mmol/l felett van, akkor sürgősségi teendő is van a diagnózis felállításán és a mellékpajzsmirigy-műtét megszervezésén kívül. A hypercalcaemiás krízis kezelésére megfelelő hidrációt, furoszemiddel forszírozott diuretizálást és iv. biszofszonát adását kell kezdeni.

Jelen esetben a beteg szérumkalciumszintje 3,78 mmol/l volt. Ilyen esetekben a kalciumszint meghatározásán felül PTH-, albumin-, vizeletkalcium-, foszfátmeghatározás válhat szükségessé.

Differenciáldiagnosztika

EKG-differenciáldiagnosztikai szempontból négy entitás vetődhet fel (5. ábra), noha jellegzetes klinikuma alapján mindegyik könnyedén elkülöníthető a hypercalcaemiától.

A rövid QT okán felvetődhet a congenitalis rövid QT-szindróma (5. A) ábra), amikor is kifejezetten csúcsos, magas T-hullámokat látunk közvetlenül a QRS végéből indulni. Az eltérés hátterében autoszomálisan, dominánsan öröklött káliumcsatorna-zavar áll. Pitvarfibrillációt, kamrafibrillációt is okozhat. A hirtelen halált túlélőknek, valamint elektrofiziológiai vizsgálat során indukálható malignus kamrai aritmiák esetén implantálható cardioverter-defibrillátor beültetése indokolt.

Ugyancsak rövid a QTc digitális túlhatásban is (5. B) ábra), ami azonban jellegzetes, sajkaszerű ST-depressziót hoz létre azokban az elvezetésekben, ahol nagy az R-hullám. Ezen-

5. ábra. A) Congenitalis rövid QT-szindróma. B) Digitális túlhatás. C) Hypothermia. D) Benignus korai repolarizáció jellegzetes EKG-képei. (Mindegyik a V4-es elvezetésben)



kívül változatos ritmuszavarokat provokálhat, jellegzetesen junctionalis vagy pitvari tachycardiát AV-blokkal, a kamrai extrasystolék, kamrai bigeminiát, kamrai tachycardiát, pitvarfibrillációt harmadfokú AV-blokkal vagy junctionalis akcelerációval.

A prominens J-hullám jellemző a hypothermiára (5. C) ábra). Ez esetben a J-hullámot leírójáról Osborn-hullámnak nevezzük. Hypothermiában azonban a QT jellemzően hosszú. Mélyülő hypothermiában is változatos ritmuszavarok – pitvari bradyfibrilláció, supra-ventricularis és kamrai extrasystolék, kamrai tachycardia, kamrafibrilláció vagy sinus arrest – fordulhatnak elő.

Ezenkívül a fiatalokra jellemző benignus korai repolarizációban (5. D) ábra) is megfigyelhető egy prominens J-pont, amelyből jellemzően konkáv módon emelkedő olyan ST-elevációk láthatók a V₂₋₅-elvezetésekben, amik a szívfrekvencia gyorsulásával eltűnnek. A jelenség jóindulatú, ártalmatlan.

Összegzés

Az elektrokardiográfia olcsó, fájdalommentes, könnyen kivitelezhető, veszélytelen, gyors vizsgálat, amely a hypertonia diagnosztikájában is szerepet kap. Cor hypertonicumban a megszokott EKG-eltérések a balkamra-hypertrophia és strain okozta nagy kilengések és descendáló ST-depressziók terminálisan pozitívba forduló T-hullámokkal. A fentihez hasonló, ritka esetekben azonban az EKG mutathat olyan egyéb nyomra vezető jelet is, ami hosszas kivizsgálások helyett azonnali iránydiagnózishoz vezet bennünket akár a házi orvosi vagy sürgősségi betegellátásban. A rövid QT felismerése fontos, mert olyan kórképeket jelez, amelyek urgens további vizsgálatokat és beavatkozást igényelnek.

Ajánlott irodalom

1. Kelwade JV, Modi KD, Kumar N, Parekh H. Hypercalcemia and electrocardiogram changes. Indian J Endocrinol Metab 2016;20(6):892-3.
2. Sridharan MR, Horan LG. Electrocardiographic J wave of hypercalcemia. The American Journal of Cardiology 1984;54(6):672-3.
3. Rudic B, Schimpf R, Borggreffe M. Short QT Syndrome – Review of Diagnosis and Treatment. Arrhythm Electrophysiol Rev 2014;3(2):76-9.
4. Minisola S, Pepe J, Piemonte S, Cipriani C. The diagnosis and management of hypercalcaemia. BMJ 2015;350:h2723.
5. Osborn JJ. Experimental hypothermia; respiratory and blood pH changes in relation to cardiac function. Am J Physiol 1953;175:389-98.

AKKREDITÁLT TOVÁBBKÉPZÉS

Tisztelt Olvasó!

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

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

Elfogadási időszak: 2021. szeptember 18.–október 22.

Kapocsi Judit: *Hypertonia–infertilitás. Lehetséges kapcsolat?*

1. Mikor beszélünk infertilitásról?

- a) Abban az esetben, ha a kívánt terhesség négy-öt hónap után nem következik be rendszeres szexuális életet élő párnál.
- b) Abban az esetben, ha a kívánt terhesség 12 hónapon belül nem következik be, annak ellenére, hogy a pár nő tagja 35 éves kor alatt van és nem védekezik a fogamzás ellen.
- c) Abban az esetben, ha a kívánt terhesség 12 hónapon belül nem következik be, annak ellenére, hogy a pár nő tagja 35 éves kor alatt van, rendszeresen élnek szexuális életet és nem védekeznek a fogamzás ellen.

2. Melyek a hipertonia és infertilitás közös rizikófaktorai?

- a) A fokozott szimpatikus idegi aktivitás, az elhízás és a metabolikus szindróma.
- b) Az időskor, a dohányzás és az OSAS.
- c) Mindkét válasz helyes.

3. Szerepel-e a hipertonia oki tényezőként az infertilitás kialakulásában?

- a) Nincs egyértelmű adat arra, hogy a hipertonia direkt módon csökkentené a fogamzóképeséget, de indirekt hatások nem zárhatók ki.
- b) Igen.
- c) Nem.

Masszi Gabriella: *HFpEF-ben szenvedő hypertoniás betegek kezelése. A mineralokortikoidreceptor-antagonista (MRA), az angiotenzinreceptor-gátló neprilizininhibitor (ARNI) és a nátrium-glükóz kotranszporter-2 gátlók (SGLT-2-inhibitorok) szerepe*

4. Melyik az a nemzetközi vizsgálat, amelyben 4822 tünetes (HFpEF), megtartott szisztolés szíverejű szívelégtelen betegen vizsgálták a szakubitril-valzartán hatását valzartánnal összevetve?

- a) PARADIGM.
- b) PARAGON.
- c) PARAGLIDE.
- d) PARALLAX.

5. Melyik az a leggyakoribb megbetegedés amelyhez HFpEF társulhat?

- a) COPD.
- b) Ischaemiás szívbetegség.
- c) Hypertonia.
- d) Krónikus vesebetegség.

6. Melyik SGLT-2-gátló hatását vizsgálják a folyamatban lévő DELIVER vizsgálatban megtartott szisztolés szíverejű szívelégtelenségben (HFpEF)?

- a) Empagliflozin.
- b) Kanagliflozin.
- c) Dapagliflozin.
- d) Ertugliflozin.

Mátyus János: *Lipidcsökkentő kezelés idült vesebetegségben az új tanulmányok és ajánlások tükrében*

7. Idült vesebeteget a cardiovascularis kockázat szempontjából igen nagy kockázatúnak tartjuk:

- a) Amennyiben eGFR <60 ml/p/1,73 m² mellett a proteinuria jelentős (uPCR >50 mg/mmol).
- b) Jelentős proteinuria uPCR >50 mg/mmol esetén eGFR-től függetlenül.
- c) Amennyiben az eGFR <30 ml/p/1,73 m², proteinuriától függetlenül.
- d) Az a) és c) válasz helyes.
- e) Mindhárom válasz helyes.

8. Melyek az elérendő LDL-c-célértékek idült vesebetegségben?

- a) <1,4 mmol/l igen nagy kockázat esetén.
- b) <1,8 mmol/l nagy kockázat esetén.
- c) <2,6 mmol/l közepes-mérsékelt kockázat esetén.
- d) Az a) és c) válasz helyes.
- e) Mindhárom válasz helyes.

9. Vesebetegek sztatinkezelésével kapcsolatosan melyik a helyes megállapítás?

- a) A rozuvasztatin preferálandó eGFR <30 ml/p/1,73 m² esetén
- b) Jelentős proteinuria esetén az atorvasztatin preferálandó.
- c) Végstádiumú veseelégtelenségben a fluvasztatin preferálandó.
- d) Az a) és c) válasz helyes.
- e) Mindhárom válasz helyes.