

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA



Számunk tartalmából:

Magas vérnyomás
hypercholesterinaemiában

Rizikóbecslések
vesebetegek
és dializáltak esetén

A polyuria kivédése
lítiumkezelés alatt

Hirtelen halál – EKG-jellemzők

Kiadja:

30
éve
LITERATURA MEDICA
1990-1999
az orvostudomány
szolgálatában



HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA

SZERKESZTŐSÉG

FŐSZERKESZTŐ:

ALFÖLDI SÁNDOR

FELELŐS SZERKESZTŐ:

FARKAS KATALIN

VEZETŐ SZERKESZTŐK:

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

A SZERKESZTŐBIZOTTSÁG ELNÖKEI:

JÁRAI ZOLTÁN (MHT)
REUSZ GYÖRGY (MANET)

A SZERKESZTŐBIZOTTSÁG TAGJAI:

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

A NEMZETKÖZI SZERKESZTŐBIZOTTSÁG TAGJAI:

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

ALAPÍTÓ FŐSZERKESZTŐK:

FARSANG CSABA
NAGY JUDIT

EMERITUS FŐSZERKESZTŐ:

RADÓ JÁNOS

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

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

Megjelenik kéthavonta.

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

© LITERATURA MEDICA

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

Minden jog fenntartva.

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

A kiadó címe:
1021 Budapest, Hűvösvölgyi út 75/A
Postacím: 1539 Budapest, Pf. 603
Telefon: +36-1-316-4556
Fax: +36-1-316-9600
E-mail: hypertonia@lam.hu
Weboldal: www.elitmed.hu

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

Címlapkép: Gál Csongor

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

A kiadó a folyóiratban megjelent hirdetések
tartalmáért nem vállal felelősséget.

Terjeszti a Magyar Posta Zrt.
Postacím: 1900 Budapest

 Magyar Nyomdaipari Munkák
Nyomda- és Papírpapír Szövetség Pauker Nyomdaipari Kft.



A kiadvány a Magyar
Tudományos Akadémia
támogatásával készült.

Tartalomjegyzék/Contents

EREDETI KÖZLEMÉNYEK/ORIGINAL ARTICLES

A magasvérnyomás-betegség előfordulása és kezelése frissen diagnosztizált familiáris hypercholesterinaemiás betegekben	7
Prevalence and treatment of hypertension in patients with newly diagnosed familial hypercholesterolemia	
Nádró Bíborka, Diószegi Ágnes, Kovács Beáta, Paragh György, Páll Dénes, Harangi Mariann	
Nemi különbségek a coronariaarteriolák sportadaptációjában	12
Gender differences in sport-adaptation of intramural coronary resistance arteries	
Török Marianna	

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY/REVIEW ARTICLE

Rizikóbecslések előrehaladott krónikus vesebetegek és dializáltak esetén	18
Risk estimates of advanced chronic kidney disease and predicting mortality in dialyzed patients	
Kulcsár Imre, Kulcsár Dalma	

A KLINIKAI MUNKA AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

A polyuria kivédése lítiumkezelés alatt. Újabb kutatások és történelem	25
Prevention of polyuria during lithium treatment. Recent research and history	
Radó János	

TUDTA ÖN?

Orvosi levelek a Covid-19-ről. I. rész	31
Farsang Csaba	

ESETBEMUTATÁS

Rapidán progrediáló glomerulonephritis megtévesztő esete	33
Várady Tímea Eszter, Braunitzer Henrik, Arányi József, Dolgos Szilveszter	

KÉPES DIAGNOSZTIKA

Hirtelen halál – EKG-jellemzők – hypertonia	37
Sudden death – ECG – hypertension	
Kékes Ede	

A HYPERTONIA TÖRTÉNETE

A hipertonológia nagyjai. Norman M. Kaplan (1931–2020) emlékére	46
Kékes Ede, Nagy Judit	

Referátum	45
-----------	----

Akkreditált továbbképzés	48
--------------------------	----

Kedves Olvasó!

A 2021. év lapunk életében is jelentős változásokat hozott. Felelős szerkesztőnk, *Kékes Ede professzor*, aki az elmúlt 10 évben átformálta a lapot és nemcsak kiemelkedő színvonalú szerkesztője, hanem rendkívül termékeny szerzője is volt, nyugállományba vonult. A szerkesztőbizottság nevében ezúton is szeretném megköszönni kiváló és áldozatos munkáját, és bízunk benne, hogy továbbra is számíthatunk tanácsaira, illetve közleményeire egyaránt. Egyúttal szeretettel köszöntöm új felelős szerkesztőnket, *Farkas Katalin tanárnőt*, akit a két társaság elnöksége kért fel a hipertoniológia, az angiológia és a klinikai farmakológia terén kifejtett kiemelkedő aktivitása alapján.

Jelen számunkban *Nádró* és munkatársai a magasvérnyomás-betegség előfordulását és kezelését vizsgálták frissen diagnosztizált familiáris hypercholesterinaemiás betegekben. Ezen hazai betegpopulációban a hypertonia előfordulásával és kezelésével kapcsolatban eddig nem álltak rendelkezésre adatok. A szerzők megállapítása szerint a magasvérnyomás-betegség ebben a betegcsoportban jelentősen aluldiagnosztizált, és az alkalmazott kezelés pedig sem az alkalmazott szer típusát, sem annak módját tekintve nem felelt meg az aktuális terápiás irányelveknek.

Török Marianna doktori értekezésében a nemi különbségeket tanulmányozta a coronariaarteriolák sportadaptációja tekintetében állatkísérletes modellben. Adatai alapján a hím állatok coronariái sportadaptációval elérhetik vagy meg is haladhatják a nőstény állatok kedvezőbb kiindulási biomechanikai paramétereit.

Radó János, lapunk korábbi főszerkesztője, a bipoláris pszichiátriai betegség ellátásában ma is alapvető szerepet játszó lítiumkezelés okozta nephrotoxicitás, a lítiumnephropathia különböző kórformáit, azok patomechanizmusát és kezelésének újabb lehetőségeit taglalja kitűnő összefoglaló közleményében.

Kulcsár Imre és *Kulcsár Dalma* átfogó összefoglaló közleményükben előrehaladott krónikus vesebetegek és dializáltak esetében a vesebetegség progressziója és mortalitása kockázatbecslésének újabb lehetőségeivel foglalkozik.

Új kazuisztika rovatunk első esetében *Várady Tímea Eszter* és munkatársai egy rapidan progrediáló glomerulonephritis megtévesztő esetét mutatják be, amelyben a Henoch–Schönlein-purpura és a Staphylococcus-fertőzés okozta rapidan progrediáló glomerulonephritis differenciáldiagnosztikájának nehézségeire világítanak rá.

Képes diagnosztika rovatunkban *Kékes Ede* a hypertoniabetegségben előforduló hirtelen szívhalálra hajlamosító fontosabb EKG-eltéréseket mutatja be. A balkamra-hypertrophia mellett kiemelten foglalkozik a balszár-blokk, a QT-megnyúlás, a kálium- és a kalcium-elektrolitzavarok EKG-eltéréseivel és azok jelentőségével.

Tudta ön? rovatunkban *Farsang Csaba* a Covid-19 aktualitásai között szemezget informatívan. Foglalkozik a téves tájékoztatással, az egészségügy digitális transzformációjával és a betegellátásban résztvevők reagálásával.

Orvostörténeti rovatunkban *Kékes Ede* és *Nagy Judit* a hypertonia gurujának és legendájának, az elmúlt évben elhunyt Norman Kaplannak az életútját mutatja be.

Reméljük, lapunk ismét hasznos időtöltést nyújt Olvasóinknak!

Alföldi Sándor
főszerkesztő

EREDETI KÖZLEMÉNY

A magasvérnyomás-betegség előfordulása és kezelése frissen diagnosztizált familiáris hypercholesterinaemiás betegekben

NÁDRÓ Bíborka, DIÓSZEGI Ágnes, KOVÁCS Beáta, PARAGH György, PÁLL Dénes, HARANGI Mariann

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Anyagcsere-betegségek Tanszék, Debrecen

ÖSSZEFOGLALÁS – A familiáris hypercholesterinaemia (FH) a koleszterin-anyagcsere veleszületett zavarával járó kórkép, amelyet jelentősen emelkedett összkoleszterinszint (TC) és low density lipoprotein koleszterinszint (LDL-C), ennek következtében a szív- és érrendszeri betegségek korai megjelenése jellemez. A magas vérnyomás előfordulási gyakorisága FH-s betegekben nem tisztázott, de jelenléte független kockázati tényezője a cardiovascularis betegség kialakulásának. Megfelelő terápiája ezért kiemelt fontosságú ebben a nagy kockázatú betegcsoportban.

Célul tűztük ki 86, szakrendelésünkön először megjelent, frissen diagnosztizált, lipidcsökkentő kezelésben még nem részesülő heterozigóta FH-s beteg (27 férfi, 59 nő, átlagéletkoruk $53,6 \pm 13,4$ év) esetén a lipidszintek, valamint a dokumentáció alapján a magas vérnyomás előfordulásának és kezelésének értékelését. Az FH diagnózist a Dutch Lipid Network kritériumrendszer alkalmazásával állítottuk fel.

A betegek átlagos TC-szintje $8,49 \pm 1,7$ mmol/l, átlagos LDL-C-szintje $6,11 \pm 1,5$ mmol/l, átlagos high density lipoprotein koleszterin (HDL-C) szintje $1,62 \pm 0,5$ mmol/l, míg a lipoprotein-(a)-szint mediánja 301 mg/l volt. Mindössze 33 beteg esetén diagnosztizáltak korábban magas vérnyomást (38,4%). Béta-blokkolót 23, ACE-gátlót 13, ARB-t 12, kalciumcsatorna-blokkolót 9, HCT-t 11 beteg kapott. 11 beteg részesült monoterápiában, 10 beteg kettős, 11 beteg hármas, míg 1 beteg négyes kombinált kezelést kapott.

Az eredmények alapján a magasvérnyomás-betegség ebben a betegcsoportban valószínűleg aluldiagnosztizált, a javasolt kezelés pedig sem az alkalmazott szer típusát, sem annak módját tekintve nem felelt meg az aktuális terápiás irányelveknek. A magasvérnyomás-betegség szűrése és korszerű kezelése, tekintettel az FH esetén kialakuló korai érlemeződésre, jóval nagyobb figyelmet érdemel ebben a kiemelt kockázatú betegcsoportban.

Kulcsszavak: familiáris hypercholesterinaemia, magas vérnyomás, low density lipoprotein koleszterin, cardiovascularis kockázat

Prevalence and treatment of hypertension in patients with newly diagnosed familial hypercholesterolemia

Nádró B, Diószegi Á, Kovács B, Paragh Gy, Páll D, Harangi M.

Summary – Familial hypercholesterolemia (FH) is an inherited defect of cholesterol metabolism characterized by high plasma total cholesterol (TC) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels and premature cardiovascular disease risk. Prevalence of hypertension in FH is not clarified, but its appearance is independent risk factor for the development of cardiovascular disease. Therefore, optimal treatment has a major priority in this high-risk population.

We aimed to investigate the lipid parameters and evaluate the presence of hypertension and its treatment characteristics in 86 newly diagnosed, untreated heterozygous FH patients (27 males, 59 females, mean age 53.6 ± 13.4 years). We diagnosed FH by using the Dutch Lipid Clinic Network criteria.

The mean TC level was 8.49 ± 1.7 mmol/l, the mean LDL-C level was 6.11 ± 1.5 mmol/l, the mean high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) level was 1.62 ± 0.5 mmol/l, while the median lipoprotein (a) level was 301 mg/l. We diagnosed 33 FH patients (38.4%) with hypertension. Beta blockers were used in 23, ACE-inhibitors in 13, ARBs in 12, calcium channel blockers in 9, and HCT in 11 cases. 11 patients was treated with monotherapy, for 10 patients double, for 11 patients triple, while for 1 patient quadruple combined antihypertensive therapy was administered.

Levelező szerző:

Dr. Harangi Mariann,
Anyagcsere-betegségek Tanszék,
Belgyógyászati Intézet,
Debreceni Egyetem
Általános Orvostudományi Kar;
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
E-mail: mharangi@hotmail.com,
harangi@belklinika.com

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.25.001>

Hypertonia és Nephrologia
2021;25(1):7-11.

Based on our results, hypertension might be underdiagnosed in this specific patient population. Neither the types nor the combination patterns of blood pressure lowering agents are in line with current guidelines. Up to date screening and treatment of hypertension should be worth considering in this extremely high risk population with enhanced atherosclerosis.

Keywords: *familial hypercholesterolemia, hypertension, low-density lipoprotein cholesterol, cardiovascular risk*

RÖVIDÍTÉSJEJYZÉK

ACE-I = angiotenzinkonvertálóenzim-gátló

ApoB = apolipoprotein B

ARB = angiotenzinreceptor-blokkoló

BB = béta-blokkoló

CCB = kalciumcsatorna-blokkoló

FH = familiáris hypercholesterinaemia

HCT = hidroklorotiazid

HDL-C = high density lipoprotein koleszterin

LDL-C = low density lipoprotein koleszterin

Lp(a) = lipoprotein (a)

PCSK9 = proproteinkonvertáz szubtilizin/kexin 9 típus

STAP1 = signal transducing adaptor family member 1

TC = összkoleszterin

Bevezetés

A szív- és érrendszeri megbetegedések jelenleg is a vezető halálokok világszerte (1). Legfontosabb kockázati tényezők a hypertonia, a diabetes mellitus, a dyslipidaemia, a dohányzás, az alkoholizmus, az egészségtelen táplálkozás és a mozgásszegény életmód (2). A WHO adatai alapján világszerte 1,13 milliárd ember szenved magasvérnyomás-betegségben. Minden negyedik férfi és minden ötödik nő (3). A betegek kevesebb mint 20%-ának van a betegsége megfelelő kontroll alatt (4). A Magyar Hipertónia Regiszterben a magasvérnyomás-betegségben szenvedők egyharmadában találtak magas koleszterinszintet (5).

A familiáris hypercholesterinaemia (FH) a koleszterin-anyagcsere veleszületett zavarával járó kórkép, amelyet jelentősen emelkedett összkoleszterinszint (TC) és low density lipoprotein koleszterinszint (LDL-C), ennek következtében a szív- és érrendszeri betegségek korai megjelenése jellemez (6). A betegség autoszomális domináns öröklésmentet mutat, leggyakoribb oka az LDL-receptor funkcióvesztő mutációja, ritkábban az apolipoprotein B100 (ApoB100) és signal transducing adaptor family member 1 (STAP1) génjének funkcióvesztő, valamint a proproteinkonvertáz szubtilizin/kexin 9 típus (PCSK9) génjének funkciónyerő mutációja (7–10). A diagnosztika a mindennapi gyakorlatban azonban legtöbbször a beteg egyéni és családi anamnézisének, fizikális vizsgálatának és LDL-C-szintjének alapuló kritériumok, a Dutch Lipid Network kritériumrendszer alkalmazásával történik (11).

Az FH heterozigóta formájának előfordulási gyakoriságát világszerte 1:250–1:500 közötti értékre (12), európai populációkban 1:350 körülire becsülik (13). Egy, a munkacsoportunk ál-

tal az északkelet-magyarországi régióban nagy populáción végzett adatelemzés alapján a magyar populációban a prevalencia ennek megfelel (14).

Habár az FH egy monogénesen öröklődő betegség, mégis a betegekben jelentkező vascularis szövődmények, köztük a szívkoronária-betegség súlyossága széles skálán mozog, tehát az emelkedett LDL-C szintje nem önmagában felel a cardiovascularis események kialakulásáért (15). A környezeti tényezők és társuló genetikai eltérések mellett a fenotípusban észlelt eltérésekért az egyéb szív- és érrendszeri kockázati tényezők felelősek (16–18). Korábbi tanulmányok alapján heterozigóta FH-betegekben a férfi nem, dohányzás, magasvérnyomás-betegség, cukorbetegség, alacsony HDL-C-szint és magas Lp(a) független és szignifikáns kockázati tényezője a cardiovascularis betegségek kialakulásának, míg a trigliceridszint, a BMI és a homociszteinszint esetén nem volt szignifikáns összefüggés (19). Egy másik tanulmány alapján a magas vérnyomás, a kezelés előtti LDL-C-szint és az emelkedett Lp(a)-szint szignifikáns prediktora a coronariabetegség kialakulásának genetikai vizsgálattal igazolt FH-betegekben, függetlenül a betegek korától, vese-funkciós paramétereitől, dohányzástól, diabetes mellitustól és túlsúlytól (20). Magyar FH-betegpopuláción a hypertonia előfordulásával és kezelésével kapcsolatban nem állnak rendelkezésre adatok.

Jelen tanulmányunkban a hypertonia, mint független cardiovascularis rizikófaktor előfordulását vizsgáltuk frissen diagnosztizált, lipidcsökkentő kezelésben még nem részesülő familiáris hypercholesterinaemiás betegekben, valamint adatokat gyűjtöttünk a hypertóniás betegek esetén alkalmazott gyógyszeres vérnyomáscsökkentő kezelésről.

1. táblázat. A betegek lipidparaméterei. Az értékek átlag±szórás vagy medián (alsó kvartilis-felső kvartilis) formájában vannak feltüntetve

Lipidparaméter	Betegek	Normáltartomány
Totál koleszterin (mmol/l)	8,49±1,7	2–5,20
Triglicerid (mmol/l)	1,8 (1,25–2,85)	<1,7
LDL-C (mmol/l)	6,11±1,5	1,0–3,4
HDL-C (mmol/l)	1,62±0,5	>1,0
Lipoprotein-(a) (mg/l)	301 (75–842)	<300

Betegek és módszerek

Vizsgálatunkba 86, a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Belgyógyászati Klinika lipidszakrendelésén először megjelent, frissen diagnosztizált, lipidcsökkentő kezelésben még nem részesülő heterozigóta FH-s beteget vontunk be. Célul tűztük ki a lipidparaméterek, valamint a dokumentáció alapján a magas vérnyomás előfordulásának és kezelésének értékelését.

Az FH diagnózisát az Európában széles körben alkalmazott Dutch Lipid Network kritériumrendszer alapján állítottuk fel. 27 férfit, 59 nőt vontunk be, átlagéletkoruk 53,6±13,4 év. A hypertonia betegség jelenlétét, illetve kezelését a beteg dokumentációja alapján rögzítettük a diagnosztizált magas vérnyomás, illetve a vérnyomáscsökkentő kezelés alkalmazása alapján. A vizsgálatba történő bevonás időpontjában a résztvevők részletes beleegyező nyilatkozatot írtak alá, a vizsgálatot a Debreceni Egyetem Regionális és Intézményi Kutatásaitikai Bizottsága jóváhagyta. Az antropometriai adatok meghatározását a szakrendelőben alkalmazott validált eszközökkel végeztük a vizsgálatba történő bevonás napján.

A vizsgálatba bevont betegektől 12 órás éhezést követően 10 ml vénás vért vettünk. A frissen levett mintákból a Debreceni Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézetében standard laboratóriumi módszerekkel meghatározták a szénhidrát- és lipidanyagcserére jellemző paramétereket Cobas c501 típusú analizátorral (Roche Ltd., Mannheim, Németország). A szérumszékesszterin- és a trigliceridkoncentráció meghatározása enzimatis, kolorimetriás módszerrel, a HDL-C és az LDL-C esetében homogén, enzimatis módszerrel (Roche HDL-C Plus harmadik generációs és Roche LDL-C Plus második generációs assay) történt. A lipoprotein-(a) [Lp(a)] értéket immunoturbidimetriás módszerrel mérték [Tina-quant Lipoprotein(a) ver.2].

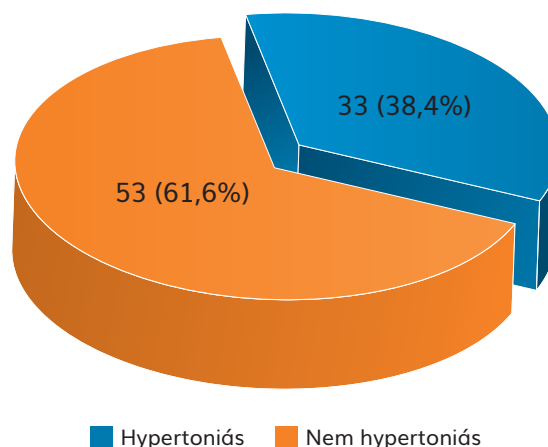
A vizsgálat statisztikai értékelését a Statistica version 8.0 szoftver segítségével végeztük (Statsoft Inc. Tulsa, OK, Amerikai Egyesült Államok). Először normalitáspróbát alkalmaztunk a Kolmogorov–Szmirnov-teszt segítségével. Normálosztás esetén az adatokat átlag±szórás (SD) formájában ábrázoltuk, nem normálosztású paraméterek esetén az adatokat medián, illetve alsó és felső kvartilisértékek formájában fejeztük ki.

Eredmények

A betegek lipidparamétereit az 1. táblázatban foglaltuk össze. Az átlagos össz- és LDL-koleszterin szintje jóval a normáltartomány feletti, míg a HDL-C-szint a normáltartomány felső harmadában vagy a normáltartomány feletti érték. Az önálló cardiovascularis kockázati tényezőként ismert Lp(a) szintje igen nagy variabilitást mutat, a medián érték a normáltartomány felső határát jelzett mértékben meghaladja. A triglicerid szintje szintén nagy eltéréseket mutat, a medián értéket tekintve mérsékelten emelkedett.

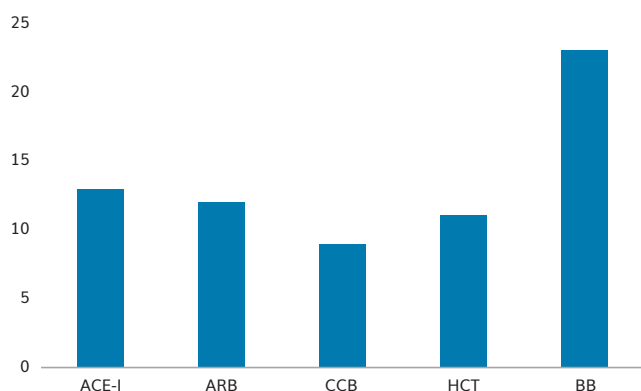
A korábbi dokumentáció alapján a vizsgálatba bevont 86 beteg közül mindössze 33 fő (38,4%) bizonyult hypertóniásnak (1. ábra). A betegek vérnyomáscsökkentő gyógyszeres kezelését szintén áttekintettük a rendelkezésre álló dokumentációban. Ez alapján a leggyakrabban alkalmazott vérnyomáscsökkentő gyógyszer csoport a béta-blokkoló (BB) volt, amit 23 beteg esetén alkalmaztak (26,7%), angiotenzin konvertálóenzim-gátlót (ACE-I) 13 (15,1%), angiotenzin receptor-blokkolót (ARB) 12 (14%), kalciumcsatorna-blokkolót (CCB) 9 (10,5%), hidroklorotiazidot (HCT) 11 beteg (12,8%) kapott (2. ábra).

1. ábra. A hypertóniás betegek aránya (%) a vizsgált betegcsoportban a korábbi dokumentáció alapján



Felmértük a kombinációs kezelések előfordulási gyakoriságát is. 11 beteg részesült monoterápiában (12,8%), 10 beteg kettős (11,6%), 11 beteg hármas (12,8%), míg 1 beteg négyes kombinált kezelést kapott (1,2%) (3. ábra).

2. ábra. Az alkalmazott vérnyomáscsökkentő szereket szedő betegek száma (n) a vizsgált betegcsoportban



Megbeszélés

Az általunk vizsgált, átlagosan 54 éves FH-betegcsoportban a hipertonia előfordulási aránya 38,4% volt. Az irodalmi adatok a hipertonia prevalenciáját illetően FH esetén igen széles határok között mozognak. A HELLAS-FH tanulmányban a 950 felnőtt, átlagosan 52 éves FH-beteg esetén a hipertonia 27,9%-os volt (21). Egy spanyol vizsgálat 14,6%-os (22), míg egy egyesült államokbeli regiszter 42,8%-os előfordulási gyakoriságról számolt be (23). Egy japán vizsgálatban a hipertóniások aránya az átlagosan 46 éves betegcsoportban 38%-nak adódott (24). Az eltérő eredmények a vizsgált betegcsoportok egyéb jellemző paraméterei (életkor, testtömeg, nem stb.) mellett a vizsgálómódszerek eltéréseiből is adódhatnak. A nagy betegpopulációk adatait tartalmazó regiszterek többnyire az anamnesztikus adatokra és a gyógyszeres kezelésre támaszkodnak. A betegség legelőbből adódóan ugyanakkor szűrővizsgálatok elvégzése is indokolt lehetne magas vérnyomás irányában, már fiatal életkorban.

A már említett japán tanulmányban boka-kar pulzushullámterjedési sebességmérést is végeztek. Eredményeik alapján ez a paraméter szorosan korrelált a coronariabetegség kialakulásának kockázatával, különösen hipertóniás FH-betegek esetén (24). Bár az artériás stiffness paraméterek egyike sem szerepel a nemzetközi irányelvekben a kockázat becslésére alkalmas ajánlott módszerek között, ebben a speciális betegcsoportban e vizsgálatok szerepe felmerülhet.

Az egyes kockázati tényezők fontosságát minden vizsgálat kiemeli, ugyanakkor az utóbbi években több, egymástól független kutatócsoport közölt olyan kockázatbecslő módszereket, amelyek segítenek az FH-betegek közül azonosítani a legmagasabb cardiovascularis kockázatú egyéneket. Ezek közé tartozik a Montreal-FH-SCORE, amelyben a hipertonia független prediktorként szerepel az életkor, a HDL-C-szint, a nem és a dohányzás mellett (25). Mégis, egy nemrég publikált, összesen

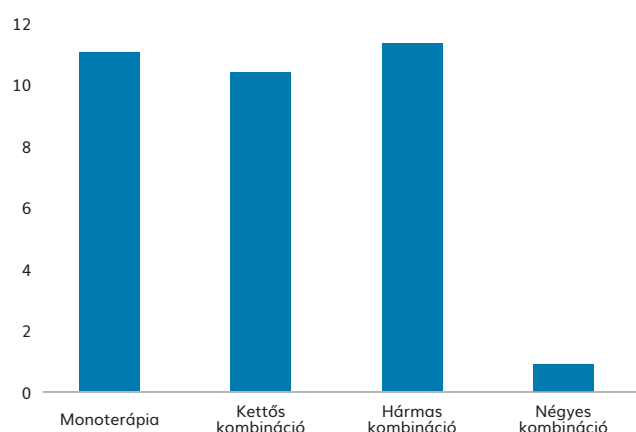
41 831 heterozigóta FH-beteg adatait feldolgozó metaanalízis alapján a cardiovascularis megbetegedés legnagyobb súlyú prediktora a hipertonia volt (OR: 2,11), ami meghaladta a diabetes (OR: 1,95), a férfi nem (OR: 1,95), az Lp(a) (OR: 1,9), a pozitív cardiovascularis családi anamnézis (OR: 1,83) és a dohányzás (OR: 1,71) prediktív erejét (26). Mindez felhívja a figyelmet a hipertonia jelentőségére az FH-s betegek gondozása kapcsán.

A hipertonia legutóbbi nemzetközi és hazai kezelési irányelve alapján amennyiben az életmód-terápia (rendszeres fizikai aktivitás, az optimális testsúly elérése, sószegény diéta, az alkohol-fogyasztás és dohányzás felfüggesztése) nem vezet eredményre, gyógyszeres kezelés bevezetése indokolt, mégpedig már az első lépésben kis dózisu fix kombinációs kezelés formájában (27). Míg egy általános hipertóniás beteg esetén az ACE-I/ARB, CCB és a diuretikumok adása elsőbbséget élvez, ischaemiás szívbetegség, myocardialis infarctus és angina pectoris esetén a BB-, ACE-I- és a CCB-csoportok alkalmazása ajánlott (27, 28).

A vizsgált csoportban a BB-szedés jelentősen nagyobb aránya mégsem feltétlenül indokolt. Mivel döntően társbetegségekkel élő, idősebb betegcsoportot vizsgáltunk, a kombinációs kezelések alacsony aránya sem kedvező. Érdemes lehet ezért a gondozást végző orvosok részéről a hatékony lipidcsökkentő kezelés mellett a vérnyomáscsökkentő kezelés áttekintése és módosítása az aktuális irányelvek, valamint az adott beteg igényeinek és társbetegségeinek megfelelően. Az ACE-I- és CCB-csoportok esetén a sztatinokkal tapasztalt szinergista hatás az érlemezsedés kialakulásának gátlásában ugyancsak mérlegelendő tényező (29).

A vizsgálat korlátai közé tartozik az alacsony betegszám, a betegek vérnyomásértékeire, illetve a vérnyomáscsökkentő kezelés hatékonyságára vonatkozó adatok hiánya. Emellett a vizsgált FH-populáció még a hazai heterozigóta FH-betegekre nézve sem tekinthető reprezentatívnak, mivel a gondozott betegek közül a frissen diagnosztizált betegek kerültek kiemelésre. Mindemellett eredményeink felhívják a figyelmet a téma fontosságára. A hazai FH-betegek adatait tartalmazó FH-regiszter (<https://fhreg.hu/>) széles körű használata a jövőben segítséget nyújthatna a hazai FH-betegek társuló cardiovascularis kockázati tényezőinek felmérésében és a kezelési szokások értékelésében.

3. ábra. Gyógyszer-kombinációk alkalmazásának gyakorisága (n)



Következtetések

Az eredmények alapján a magasvérnyomás-betegség ebben a betegcsoportban valószínűleg aluldiagnosztizált, a javasolt kezelés pedig sem az alkalmazott szer típusát, sem annak módját tekintve nem felelt meg az aktuális terápiás irányelveknek. A vizsgálatba bevont betegek száma ugyanakkor alacsony, ezért további, nagyobb betegszámú populáció adatainak elemzése szükséges a hazai FH-betegek hypertoniaprevalenciájának és kezelési szokásainak felmérése céljából. A magasvérnyomás-betegség szűrése és korszerű kezelése, tekintettel az FH esetén kialakuló korai érlemezsedésre, mindenképpen jóval nagyobb figyelmet érdemel ebben a kiemelt kockázatú betegcsoportban.

Köszönetnyilvánítás

A publikáció elkészítését a GINOP-2.3.2-15-2016-00062 számú projekt támogatta. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával valósult meg.

Irodalom

- Collaborators GCoD. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390(10100):1151-210. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32152-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32152-9)
- Bisciglia A, Pasceri V, Irini D, Varveri A, Speciale G. Risk factors for ischemic heart disease. *Rev Recent Clin Trials* 2019;14(2):86-94. <https://doi.org/10.2174/1574887114666190328125153>
- (NCD-RisC) NRFC. 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(10064):37-55. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31919-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31919-5)
- (NCD-RisC) NRFC. Long-term and recent trends in hypertension awareness, treatment, and control in 12 high-income countries: an analysis of 123 nationally representative surveys. *Lancet* 2019;394(10199):639-51. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31145-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31145-6)
- Kiss J, Kékes E. Hungarian Hypertension Registry. *Orv Hetil* 2014;155(19):764-8. <https://doi.org/10.1556/OH.2014.29924>
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;34(45):3478-90a. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehd273>
- Hovingh GK, Kastelein JJ. Diagnosis and management of individuals with heterozygous familial hypercholesterolemia: too late and too little. *Circulation* 2016;134(10):710-2. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023942>
- Soutar AK, Naoomova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007;4(4):214-25. <https://doi.org/10.1038/ncpcardio0836>
- Goldstein JL, Brown MS. Familial hypercholesterolemia: identification of a defect in the regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity associated with overproduction of cholesterol. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973;70(10):2804-8. <https://doi.org/10.1073/pnas.70.10.2804>
- Fouchier SW, Dallinga-Thie GM, Meijers JC, Zelcer N, Kastelein JJ, Defesche JC, et al. Mutations in STAP1 are associated with autosomal dominant hypercholesterolemia. *Circ Res* 2014;115(6):552-5. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.304660>
- Al-Rasadi K, Al-Waili K, Al-Sabti HA, Al-Hinai A, Al-Hashmi K, et al. Criteria for diagnosis of familial hypercholesterolemia: A comprehensive analysis of the different guidelines, appraising their suitability in the omani arab population. *Oman Med J* 2014;29(2):85-91. <https://doi.org/10.5001/omj.2014.22>
- De Ferranti SD, Rodday AM, Mendelson MM, Wong JB, Leslie LK, Sheldrick RC. Prevalence of familial hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *Circulation* 2016;133(11):1067-72. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018791>
- Bell DA, Watts GF. Progress in the care of familial hypercholesterolaemia: 2016. *Med J Aust* 2016;205(5):232-6. <https://doi.org/10.5694/mja16.00070>
- Paragh G, Harangi M, Karányi Z, Daróczy B, Németh Á, Fülöp P. Identifying patients with familial hypercholesterolemia using data mining methods in the Northern Great Plain region of Hungary. *Atherosclerosis* 2018;277:262-6. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.039>
- Tada H, Nohara A, Kawashiri MA. Monogenic, polygenic, and oligogenic familial hypercholesterolemia. *Curr Opin Lipidol* 2019;30(4):300-6. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000563>
- Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, Fernández-Pérez C, Muñoz O, et al. Predicting cardiovascular events in familial hypercholesterolemia: The SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study). *Circulation* 2017;135(22):2133-44. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024541>
- Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS, Ahmad ZS, Ahmed CD, Ballantyne CM, et al. Clinical genetic testing for familial hypercholesterolemia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol* 2018;72(6):662-80. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.05.044>
- Paquette M, Chong M, Thériault S, Dufour R, Paré G, Baass A. Polygenic risk score predicts prevalence of cardiovascular disease in patients with familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2017;11(3):725-32.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.03.019>
- Jansen AC, van Aalst-Cohen ES, Tanck MW, Trip MD, Lansberg PJ, Liem AH, et al. The contribution of classical risk factors to cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: data in 2400 patients. *J Intern Med* 2004;256(6):482-90. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01405.x>
- Chan DC, Pang J, Hooper AJ, Burnett JR, Bell DA, Bates TR, et al. Elevated lipoprotein(a), hypertension and renal insufficiency as predictors of coronary artery disease in patients with genetically confirmed heterozygous familial hypercholesterolemia. *Int J Cardiol* 2015;201:633-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.08.146>
- Rizos CV, Elisaf MS, Skoumas I, Tziomalos K, Kotsis V, Rallidis L, et al. Characteristics and management of 1093 patients with clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia in Greece: Data from the Hellenic Familial Hypercholesterolemia Registry (HELLAS-FH). *Atherosclerosis* 2018;277:308-13. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.017>
- Mata N, Alonso R, Badimón L, Padró T, Fuentes F, Muñoz O, et al. Clinical characteristics and evaluation of LDL-cholesterol treatment of the Spanish Familial Hypercholesterolemia Longitudinal Cohort Study (SAFEHEART). *Lipids Health Dis* 2011;10:94. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-10-94>
- De Goma EM, Ahmad ZS, O'Brien EC, Kindt I, Shrader P, Newman CB, et al. Treatment Gaps in Adults With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in the United States: Data From the CASCADE-FH Registry. *Circ Cardiovasc Genet* 2016;9(3):240-9. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.116.001381>
- Tada H, Kawashiri MA, Nohara A, Inazu A, Mabuchi H, Yamagishi M. Assessment of arterial stiffness in patients with familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2018;12(2):397-402.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.12.002>
- Paquette M, Dufour R, Baass A. The Montreux-FH-SCORE: A new score to predict cardiovascular events in familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2017;11(1):80-6. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2016.10.004>
- Akiyamen LE, Genest J, Chu A, Inibhunu H, Ko DT, Tu JV. Risk factors for cardiovascular disease in heterozygous familial hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lipidol* 2019;13(1):15-30. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2018.10.012>
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Blood Press* 2018;27(6):314-40. <https://doi.org/10.1080/08037051.2018.1527177>
- A Magyar Hypertonia Társaság szakmai irányelve. A hypertoniabetegek ellátásának irányelvei. 11. módosított, javított és kiegészített kiadás. *Hypertonia és Nephrologia* 2018;22(S5):S1-S6.
- Bertrand ME, Vlachopoulos C, Mourad JJ. Triple combination therapy for global cardiovascular risk: atorvastatin, perindopril, and amlodipine. *Am J Cardiovasc Drugs* 2016;16(4):241-53. <https://doi.org/10.1007/s40256-016-0175-2>

EREDETI KÖZLEMÉNY

Nemi különbségek a coronariaarteriolák sportadaptációjában

TÖRÖK Marianna

Semmelweis Egyetem, Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola, Budapest

Doktori értekezés

Témavezető: Várbíró Szabolcs, egyetemi docens

ÖSSZEFOGLALÁS – A coronariarezisztencia-erek biomechanikai és funkcionális adaptációját a fiziológias balkamra-hypertrophia kisállatmodelljében még részletesen nem vizsgálták, a lehetséges nemi különbségek ismeretlenek. Ezért tűztük ki célul ezen arteriolák funkcionális és strukturális adaptációjának tanulmányozását edzés hatására. Wistar patkányokat négy csoportba osztottunk: hím kontroll, nőstény kontroll, hím úszó és nőstény úszó. A sportoló állatok 12 hetes intenzív úszóedzésprogramban vettek részt. A tréning befejezését követően a szív funkcióját echokardiográfiával vizsgáltuk, majd a coronariaerek biomechanikai és funkcionális tulajdonságait nyomás-angiométerrel tanulmányoztuk. Az edzett nőstény patkányoknak jelentősen nagyobb volt a szívtömeg/testtömeg aránya a hímekkel összevetve. Edzés hatására a coronariaerek külsőátmérő-változatlan-sága mellett a belső átmérő csökkent, emelkedett falvastagság/lumen arányt létrehozva a hím és nőstény állatokban egyaránt. A spontán és TxA_2 -agonista-indukált tónus és kontrakció csak a nőstény úszó állatokban emelkedett meg, míg az endothelfüggő relaxáció a hím úszó állatokban javult szignifikánsan. A coronariaarteriolák vascularis reaktivitása nőtt edzés hatására mindkét nemben, de nőstényeknél és hímeknél eltérő mechanizmussal. Eredményeink alapján a koszorúér-arteriolák alkalmazkodnak a megnövekedett terheléshez a hosszú távú testmozgás során és ez az adaptáció nemtől függ. A megfigyelt nemi különbségek hozzájárulhatnak az artériák fiziológias és kóros funkciójának jobb megértéséhez az aktív és visszavonult sportolóknál.

Kulcsszavak: fiziológias balkamra-hypertrophia, edzés, coronariarezisztencia-erek, nemi különbség

Gender differences in sport-adaptation of intramural coronary resistance arteries

Török M.

Summary – Biomechanical and functional remodeling of coronary resistance arteries in physiological left ventricular hypertrophy has not been analyzed yet, and the possible sex differences are unknown. We aimed to study the biomechanics and function of these arteries during an exercise intervention. Wistar rats were divided into four groups: male and female sedentary controls (MSe and FSe) and male and female animals undergoing a 12-week intensive swim training programme (MEx and FEx). After the training sessions, LV morphology and function were checked by echocardiography, the coronary artery biomechanics and function were examined by pressure arteriography. Elastic remodeling was studied in resorcin-stained histological sections. The female animals had enhanced heart weight/body weight ratio compared to male rats. A similar outer radius and reduced inner radius resulted in an elevated wall-to-lumen ratio in the MEx and FEx animals compared to the sedentary controls. The wall elastic moduli increased in the MEx and FEx rats. The spontaneous tone and TxA_2 agonist-induced tone was raised only in ExF animals, whereas the endothelium-dependent relaxation became more effective in ExM rats. Arteries of ExF rats had stronger contraction, whereas arteries of ExM animals had improved dilation. Range of coronary vascular reactivity increased in both exercised male and female rats, but its mechanism was different depending on sex. According to our results the coronary arterioles adapted to an elevated load during long-term exercise and this adaptation depended on sex. The observed sex differences in the biomechanics and function of the coronary resistance arteries of rats may contribute to better understanding of the physiological and pathological function of these arteries in active and retired athletes.

Keywords: ventricular hypertrophy, exercise, resistance coronary arteries, gender, sex differences

Levelezési cím:

Dr. Török Mariann,
Semmelweis Egyetem,
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola;
1082 Budapest, Üllői u. 78/A.
E-mail:

torok.marianna@med.semmelweis-univ.hu

Hypertonia és Nephrologia
2021;25(1):12-7.

Bevezetés

A rendszeres sportolás jótékony hatásai a szervezetre, különösen a cardiovascularis rendszerre, régóta ismertek (1). Szintén ismertek a mozgásszegény életmód veszélyei, mint az elhízás, cukorbetegség és a következményes cardiovascularis morbiditás és mortalitás (2–4). Utóbbiak tekintetében igen jelentős kockázatkülönbséget találunk fiatal, felnőtt férfiak és nők között: menopauza előtt a nők esetében alacsonyabb ezeknek a betegségeknek a bekövetkeztének a kockázata, amely különbség a menopauza után megszűnik. E jelentős nemi különbség miatt nem meglepő, hogy a nemzetközi kutatások élvonalába mind fiziológiás (például sportszív), mind patológias állapotokban (például szívélgtelenség, cukorbetegség) keresik a nők és férfiak közötti különbségeket és ezek lehetséges magyarázatát. A vascularis rendszer sportadaptációjáról jóval kevesebb ismeret áll rendelkezésünkre, mint a sportszívről. Nem beszélhetünk egységes adaptációról az egész érhalózaton belül, lényeges különbségeket találunk az erek lokalizációja és az ér átmérője függvényében (5). Ennek elsődleges oka, hogy azokban az erekben, amelyek sportolás közben aktív munkát végző izmokban helyezkednek el, illetve azok vérellátásáért felelősek, más hemodinamikai erők hatnak, mint a többi érre. Más éradaptációt várunk egy periodikusan megnövekedett áramlású perifériás izombeli értől, egy zsigeri értől, amelyben sporttevékenység alatt az áramlás csökken, vagy például a sportolás közben végig folyamatosan aktív munkát végző sportszívben elhelyezkedő koszorúerektől.

Az érrendszer sportadaptációját az edzés közbeni hemodinamikai változások hozzák létre, mint a vérnyomás és az endothelialis nyírófeszültség változásai. Ugyan tartós edzés hatására az átlagos artériás középnyomás nem változik, de fizikai aktivitásra inkább a szisztolés nyomás növekszik, enyhe aktivitás esetén, különösen edzetteken, a diasztolés nyomás alig változik, esetleg még csökkenhet is. Így nő a pulzusnyomás. A pulzusnyomás hatására az erekben nő a falfeszülés, és mivel az artériás vérnyomás pulzáló jellegű, így ciklikus falfeszülés-változást eredményez az erekben (5). A ciklikus falfeszülés és az ismétlődő nyírófeszültség-emelkedés hatására emelkedik az endothelialis nitrogén-monoxid-szintáz (eNOS) expressziója és az eNOS foszforilációja, aminek következtében emelkedik a nitrogén-monoxid- (NO-) függő vasodilatatio (6, 7).

Rendszeres sportolás hatására a szívizom megnagyobbodik (8). A megnövekedett szívizomtömegnek a vérellátási igénye nő, amiért a koszorúerek felelősek. Ez maga után vonja, hogy a koszorúereknek is feltétlen adaptálódnia kell a rendszeres edzés hatására megváltozott hemodinamikai helyzethez. Az erek sportadaptációjának nemi különbségeiről elsősorban funkcionális eredmények állnak rendelkezésre (5, 9). A tesztoszteron és az ösztrogén is részt vesz az érfal endothel- és simaizom-működésének szabályozásában (10).

Célkitűzés

A cardiovascularis morbiditásban és mortalitásban menopauza előtt jelentős nemi különbség található, a kockázat alacsonyabb a nők körében a férfiakhoz képest. Ennek hátterében

egyértelműen az ösztrogén védőhatása szerepel. Szintén védőhatású a cardiovascularis kockázat szempontjából a rendszeres sport. Hatására a cardiovascularis rendszer adaptálódik a megterheléshez, intenzív és rendszeres edzés hatására a szív megnagyobbodik, úgynevezett sportszív jön létre.

A megnagyobbodott szív értelemszerűen maga után vonja a koszorúér-keringés megváltozását is, ugyanakkor erről az adaptációs folyamatról még keveset tudunk. Ha a férfiak és a nők között különbség van cardiovascularis kockázat szempontjából (menopauza előtt), vajon a sport ezt hogyan befolyásolja, illetve ebben a folyamatban is fellelhetők-e nemi különbségek? Vizsgálataink során a fiziológiás szívizom-hypertrophia kisállatmodelljében a következő kérdésekre kerestük a választ:

1. Vannak-e nemi különbségek a fiatal, felnőtt hím és nőtény patkányok intramuralis coronariarezisztencia-arteriolák morfológiájában és működésében?
2. Változnak-e ezen tulajdonságok intenzív edzés hatására?
3. Vannak-e ebben a tekintetben nemi különbségek?

Módszerek

Alkalmazott kísérleti állatok

A kutatásaink során felhasznált állatokat a Semmelweis Egyetem Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Kísérleti Kutató Laboratórium állandó hőmérsékletű és páratartalmú állatházában tartottuk. A patkányok részére ad libitum táp és ivóvíz állt rendelkezésre. Minden kísérletet az állatkísérletekre vonatkozó hazai és az Európai Unió irányelveinek megfelelően végeztünk (etikai engedélyszám: PEI/001/2374-4/2015/). Egyhetes akklimatizáció után, a 12 hetes, fiatal felnőtt hím és nőtény Wistar patkányokat négy csoportba osztottuk: hím kontroll (HK, n=8), hím úszó (HÚ, n=8), nőtény kontroll (NK, n=8) és nőtény úszó (NÚ, n=8) csoport.

Az edzés indukálta balkamra-hypertrophia kisállatmodellje

Az úszó csoportokba tartozó állatok tartós és intenzív úszóedzésprogramban vettek részt (11), az így létrejövő szív-izom-megnagyobbodás fiziológiásnak tekinthető. Az állatok egy, az úzásra alkalmas medencében, egyesével úsztak. Az úszóedzés első napján a patkányok 15 percet úsztak, majd a vízben töltött időt minden második napon 15 perccel emeltük, amíg el nem értük a maximális napi 200 perc úszási időt. A teljes edzésprogram a hozzászoktatási periódussal együtt 12 hétig tartott, heti ötszöri edzéssel és két pihenőnappal. A 12 hetes periódus alatt a kontroll nőtény és hím állatok napi öt percet töltöttek a vízben, heti ötször.

Echokardiográfia

Az edzésprogram befejezése után transthoracalis szívultrahangvizsgálatot végeztünk izofluránesztéziában (12). A kétdimenziós hossz- és keresztmetszeti, valamint M-mód felvételeket egy képelemző szoftver segítségével elemeztük, amelyekből többek között a következő paramétereket származtattuk: relatív szív-tömeg, frakcionális rövidülés, ejekciós frakció.

Rezisztencia-coronariaarteriolák vizsgálata

A kísérlet napján pentobarbitál altatásban (45 mg/ttkg) a szívét eltávolítottuk, súlyát megmértük és hideg, oxigenizált Krebs-oldatba (nKR) helyeztük (összetétele mmol/literben: 119 NaCl, 4,7 KCl, 1,2 NaH₂PO₄, 1,17 MgSO₄, 24 NaHCO₃, 2,5 CaCl₂, 5,5 glükóz és 0,034 EDTA). A koszorúerek biomechanikai és funkcionális adaptációját, ezek nemi különbségeit nyomás-angiométerrel vizsgáltuk. Legalább 2 mm hosszú, oldalágakat nem tartalmazó, a preparáláskor egységesen körülbelül 200 mikrométer átmérőjű coronariarezisztenciaarteria-szegmenseket preparáltunk, az izolált szegmensek mindkét végét kanuláltuk, szervfürdőbe (Experimetria LTD, Budapest) helyeztük, majd a kanulokat egy-egy szervokontrollos pumparendszerhez csatlakoztattuk. A szervfürdőben biztosítottuk az állandó, 37 °C-os hőmérsékletet, és a 7,4-es pH-t az 5% CO₂, 20% O₂ és 75% N₂ gázkeverék buborékolatásával. A szervokontrollos pumpák segítségével állandó 50 Hgmm-es intraluminalis nyomást tartottunk fenn, míg a nyomásgörbék felvételekor a nyomást 0–150 Hgmm között változtattuk.

Kísérleteink során nem volt áramlás az izolált coronariaszakaszokban, a vazóaktív farmakonok hatását és a biomechanikai paramétereket állandó nyomásokon vagy emelkedő intraluminalis nyomás mellett vizsgáltuk. Az inkubációs periódusok végén fotót készítettünk a preparátumokról, amelyet mikrométer-etalonnal (Wild, Heelbrugg, Svájc) kalibráltunk, és a belső és külső átmérőket és falvastagságot off-line elemeztük (Wild, Heelbrugg).

Vascularis protokoll

30 perc inkubáció után (50 Hgmm-en nKR-oldatban) nyomás-átmérő görbét vettünk fel 0–150 Hgmm között. 10 perc nyugalmi ekvilibrálást követően 10⁻⁸ mol/liter bradikinin- (BK-) oldatra cseréltük a szuperfúziós folyadékot. 10 perc inkubációs idő után a BK-koncentrációt 10⁻⁷ mol/liter, végül 10⁻⁶ mol/liter töménységre növeltük, 10 perces inkubációs időket hagyva. A BK kimosása nélkül 10⁻⁵ mol/liter N^ω-nitro-L-arginin-metilésztert (L-NAME), NO-szintáz-gátlót adtunk a szuperfúziós oldathoz, 20 perc inkubációs idővel 50 Hgmm nyomáson. A farmakonok kimosása után 10⁻⁷ mol/liter koncentrációjú tromboxánagonista, U46619-oldatban inkubáltuk az ereket 50 Hgmm-es nyomáson, majd nyomás-átmérő görbét rögzítettünk. A kísérlet befejezéseként ismét nyomás-átmérő görbét vettünk fel nKR-oldatban, végül kalciummentes Krebs–Ringer-oldatban a passzív átmérő megállapításához (20 perc inkubáció, 50 Hgmm-en). Minden egyes lépésnél az érátmérőket rögzítettük. A kalciummentes Krebs–Ringer-oldat összetétele mmol/literben: 92 NaCl, 4,7 KCl, 1,18 NaH₂PO₄, 20 MgCl₂, 1,17 MgSO₄, 24 NaHCO₃, 5,5 glükóz, 2 EGTA és 0,025 EDTA.

Számítások

A tangenciális falfeszülést a Laplace–Frank-egyenlet, míg az inkrementális elasztikus modulust a Cox-formula alapján számítottuk ki. A funkcionális paramétereket a külső sugarakból (r_o) származtattuk. A spontán tónus esetén az nKR-oldatban mért adatokat a passzív átmérőhöz (kalciummentes) viszonyítottuk. A BK-relaxációt, az L-NAME hatását és az U46619-kontrakciót az nKR-oldatban mért átmérőkhöz normalizáltuk.

Alkalmazott képletek:

- Spontán tónus (%) = $(r_{oCa-mentes} - r_{onKR}) / r_{oCa-mentes} \times 100$.
- Bradikininrelaxáció (%) = $(r_{oBK} - r_{onKR}) / r_{onKR} \times 100$.
- L-NAME hatás (%) = $(r_{oBK} - r_{oL-NAME}) / r_{onKR} \times 100$.
- U46619 hatás (%) = $(r_{onKR} - r_{oU46619}) / r_{onKR} \times 100$.

Szöveti és immunhisztokémiai vizsgálatok

Az 5 µm vékonyságú, paraffinba ágyazott coronariametszeteket rezorcin-fuchsinnal (RF) festettük meg. Az érfal rostösszetételének változását, a lamina elastica interna elhelyezkedését és morfológiáját kvantitatív kolorimetriás technikával vizsgáltuk. A TxA₂-receptor festődését poliklonális nyúl-anti-TxA₂-receptor-antitesttel vizsgáltuk.

Statisztika

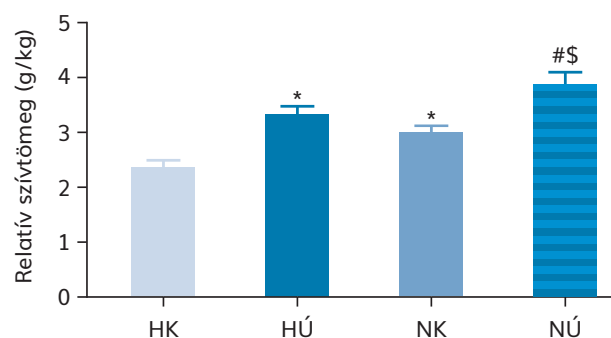
Eredményeink normalitását Shapiro–Wilks-tesztel ellenőriztük, alkalmas esetben logaritmikus transzformációval biztosítottuk a normális eloszlást. Adatainkat átlag±SEM formában tüntettük fel. A diszkrét paramétereknél és a nyomásgörbék esetén is (azonos nyomásértékeken) kétutas ANOVA-t alkalmaztunk, ahol az egyik faktor a hím vagy nőstény, a másik faktor az edzés megléte vagy hiánya volt. Post-hoc tesztként Tukey-féle post-hoc tesztet alkalmaztunk. Szignifikáns eltérésnek minden esetben a $p < 0,05$ értéket tekintettük.

Eredmények

Szívmorfológia és -funkció

A kontroll és úszó nőstény állatok testsúlyra normalizált bal kamrai szívtömege szignifikánsan nagyobb volt a kontroll és úszó hím állatokhoz képest. A 12 hetes úszás hatására az edzett állatoknak sportszíve fejlődött ki, szignifikánsan nőtt a relatív szívtömeg a kontrollállatokhoz képest (1. ábra). A 12 hetes edzés hatására a megnagyobbodott szív szisztolés funkciója (ejekciós frakció és frakcionális rövidülés) szignifikánsan javult az edzett állatokban a kontrollállatokhoz képest ($p < 0,05$ kétutas ANOVA, Tukey-féle post-hoc teszt, ejekciós frakció [%]: HK: 74±1,1 vs. HÚ: 80±1,6 vs. NK: 76±1,0 vs. NÚ: 81±0,8, frakcionális rövidülés [%]: HK: 44±1,0 vs. HÚ: 51±1,7 vs. NK: 46±0,9 vs. NÚ: 51±0,9).

1. ábra. Relatív szívtömeg

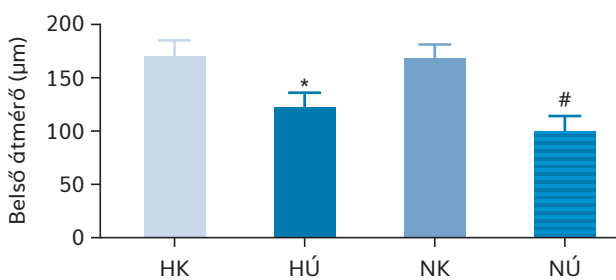


Kétutas ANOVA, Tukey-féle post-hoc teszt.
Az értékeket átlag±SEM formában tüntettük fel.
* $p < 0,05$ vs. HK; # $p < 0,05$ vs. NK; * $p < 0,05$ vs. HÚ; HK: hím kontroll (n=8); HÚ: hím úszó (n=8); NK: nőstény kontroll (n=8) és NÚ: nőstény úszó (n=8).

Intramuralis coronariaerek morfológiája és biomechanikai működése

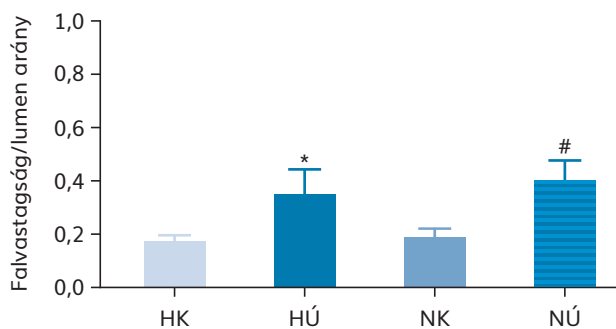
A 12 hetes edzés hatására a belső átmérő csökkent, a falvastagság/lumen arány nőtt a nőstény és hím állatainkban (2. és 3. ábra). A tangenciális falfeszülés 50 Hgmm-es nyomáson kontrollnőstényekben szignifikánsan kisebb volt a kontrollhímekhez képest. Az edzés hatására az úszó hímekben szignifikánsan csökkent a kontrollhímekkel összehasonlítva, elérve a nőstények alacsonyabb értékét ($p < 0,05$ kétutas ANOVA, Tukey-féle post-hoc teszt, tangenciális falfeszülés [kPa]: HK: $27 \pm 3,4$ vs. HÚ: $15 \pm 2,7$ vs. NK: $14 \pm 1,4$ vs. NÚ: $12 \pm 2,1$).

2. ábra. Belső átmérő



Kétutas ANOVA, Tukey-féle post-hoc teszt.
Az értékeket átlag $\pm$ SEM formában tüntettük fel.
* $p < 0,05$ vs. HK; * $p < 0,05$ vs. NK; HK: hím kontroll (n=8); HÚ: hím úszó (n=8); NK: nőstény kontroll (n=8) és NÚ: nőstény úszó (n=8).

3. ábra. Falvastagság/lumen arány

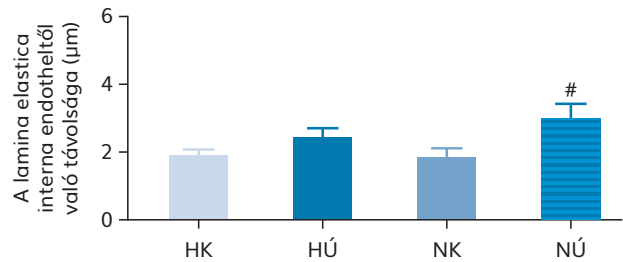


Kétutas ANOVA, Tukey-féle post-hoc teszt.
Az értékeket átlag $\pm$ SEM formában tüntettük fel.
* $p < 0,05$ vs. HK; * $p < 0,05$ vs. NK; HK: hím kontroll (n=8); HÚ: hím úszó (n=8); NK: nőstény kontroll (n=8) és NÚ: nőstény úszó (n=8).

Rezisztenciaerek elasztikus és nem kontraktilis tulajdonságai és a lamina elastica interna morfológiája

Az erek rugalmasságát jellemző inkrementális modulus (15 és 30 Hgmm között) szignifikánsan nőtt az úszó hím és nőstény állatokban a kontrollcsoportokhoz képest ($p < 0,05$ kétutas ANOVA, Tukey-féle post-hoc teszt). Inkrementális elasztikus modulus (logkPa): HK: $1,84 \pm 0,17$ vs. HÚ: $2,57 \pm 0,12$ vs. NK: $2,21 \pm 0,15$ vs. NÚ: $2,81 \pm 0,1$. A lamina elastica interna endotheltől való távolsága szignifikánsan nőtt edzett nőstényekben a kontrollcsoportokhoz képest (4. ábra). A lamina elastica interna szélessége szignifikánsan nőtt az edzett hímekben a kontrollhím és úszó nőstényekkel összehasonlítva

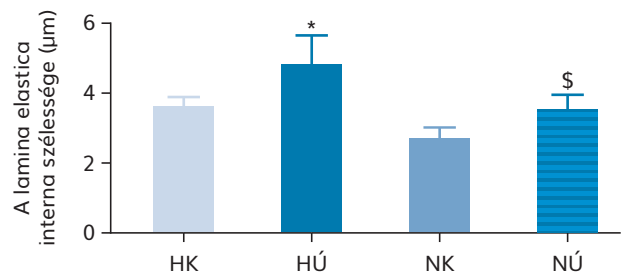
4. ábra. A lamina elastica interna endotheltől való távolsága



Kétutas ANOVA, Tukey-féle post-hoc teszt.
Az értékeket átlag $\pm$ SEM formában tüntettük fel.
* $p < 0,05$ vs. NK; HK: hím kontroll (n=4); HÚ: hím úszó (n=4); NK: nőstény kontroll (n=4) és NÚ: nőstény úszó (n=4).

(5. ábra). A nem kontraktilis rostok mennyisége szignifikánsan alacsonyabb volt nőstény állatokban a hím kontrollcsoportokhoz képest, továbbá edzés hatására szignifikánsan csökkent hím úszó állatokban a hím kontrollcsoportokhoz képest elérve a nőstények alacsonyabb értékét ($p < 0,05$ kétutas ANOVA, Tukey-féle post-hoc teszt. [optikai denzitás]: HK: $0,29 \pm 0,02$ vs. HÚ: $0,19 \pm 0,01$ vs. NK: $0,19 \pm 0,01$ vs. NÚ: $0,23 \pm 0,01$).

5. ábra. A lamina elastica interna szélessége



Kétutas ANOVA, Tukey-féle post-hoc teszt.
Az értékeket átlag $\pm$ SEM formában tüntettük fel.
* $p < 0,05$ vs. HK; * $p < 0,05$ vs. HÚ; HK: hím kontroll (n=4); HÚ: hím úszó (n=4); NK: nőstény kontroll (n=4) és NÚ: nőstény úszó (n=4).

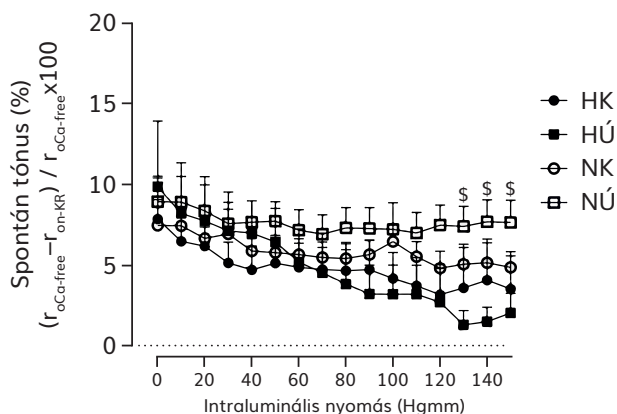
Vascularis reaktivitás

A spontán tónus nagy nyomásokon szignifikánsan nagyobb a nőstény úszókban a hím úszókhoz képest (6. ábra). Az U46619 okozta kontrakció szignifikánsan nőtt – szinte a teljes nyomástartományban – nőstény úszó állatokban a hím úszókkal összehasonlítva (7. ábra). A bradikinin okozta relaxáció szignifikánsan nőtt a hím úszókban a kontrollcsoporttal összehasonlítva 10^{-8} és 10^{-6} mol/literes koncentráción. 10^{-8} mol/liter koncentráción a hím úszók a nőstény úszók értékét is meghaladták (8. ábra). A NO-szintáz-gátló, L-NAME hatása hím úszókban szignifikánsan nőtt a hím kontroll és a nőstény úszó csoporttal összehasonlítva (9. ábra).

Rezisztencia-coronariaerek érfalának TxA₂-receptor-expressziójának változása

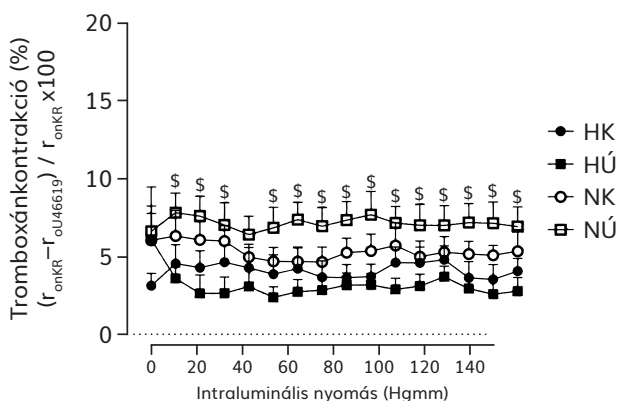
A tromboxánreceptor-A2 festődése szignifikánsan kisebb volt hím úszókban a nőstény úszókkal összehasonlítva (10. ábra).

6. ábra. Spontán tónus



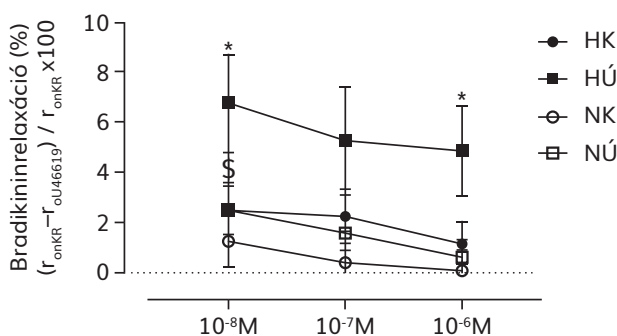
Kétutas ANOVA, Tukey-féle post-hoc teszt.
Az értékeket átlag $\pm$ SEM formában tüntettük fel.
 $^{\circ}$ p < 0,05 vs. HÚ; HK: hím kontroll (n=8); HÚ: hím úszó (n=8);
NK: nőstény kontroll (n=8) és NÚ: nőstény úszó (n=8).

7. ábra. Tromboxánkontrakció



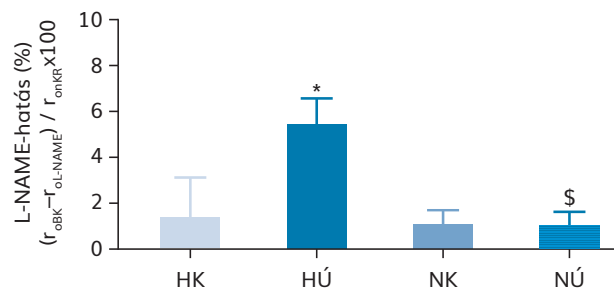
Kétutas ANOVA, Tukey-féle post-hoc teszt.
Az értékeket átlag $\pm$ SEM formában tüntettük fel.
 $^{\circ}$ p < 0,05 vs. HÚ; HK: hím kontroll (n=8); HÚ: hím úszó (n=8);
NK: nőstény kontroll (n=8) és NÚ: nőstény úszó (n=8).

8. ábra. Bradikininrelaxáció

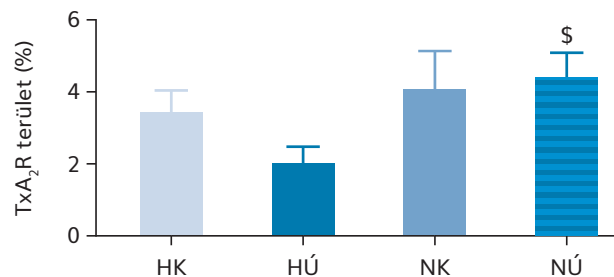


Kétutas ANOVA, Tukey-féle post-hoc teszt.
Az értékeket átlag $\pm$ SEM formában tüntettük fel.
 $^{\circ}$ p < 0,05 vs. HK; $^{\circ}$ p < 0,05 vs. HÚ; HK: hím kontroll (n=8); HÚ: hím úszó (n=8);
NK: nőstény kontroll (n=8) és NÚ: nőstény úszó (n=8).

9. ábra. L-NAME-hatás



Kétutas ANOVA, Tukey-féle post-hoc teszt.
Az értékeket átlag $\pm$ SEM formában tüntettük fel.
 $^{\circ}$ p < 0,05 vs. HK; $^{\circ}$ p < 0,05 vs. HÚ; HK: hím kontroll (n=8); HÚ: hím úszó (n=8);
NK: nőstény kontroll (n=8) és NÚ: nőstény úszó (n=8).

10. ábra. Coronariaerek érfalának TxA₂-receptor-festődése

Kétutas ANOVA, Tukey-féle post-hoc teszt.
Az értékeket átlag $\pm$ SEM formában tüntettük fel.
 $^{\circ}$ p < 0,05 vs. HÚ; HK: hím kontroll (n=4); HÚ: hím úszó (n=4);
NK: nőstény kontroll (n=4) és NÚ: nőstény úszó (n=4).

Következtetések

Kísérleteink során az alábbi kérdésekre kerestünk választ:

1. Vannak-e nemi különbségek a fiatal, felnőtt hím és nőstény patkányok intramuralis coronariarezisztencia-arteriák morfológiájában és működésében?

Eredményeink alapján jelentősen nem különbözik a rezisztenciakoronariák morfológiája és funkciója fiatal felnőtt hím és nőstény patkányokban. Csak a tangenciális falfeszülésben találtunk edzésfüggetlen nemi különbséget, szignifikánsan alacsonyabb volt a nőstény kontrollállatokban a kontroll-hímekkel összehasonlítva. Kutatócsoportunk korábban – a koszorúér-működés nemi különbségei vonatkozásában – hím patkányok esetén tapasztalt alacsonyabb tangenciális falfeszülést nőstényekkel szemben (13). A két kísérlet között az állatok korában több mint 12 hetes különbség (12 vs. 24 hét) már jelentős idő a patkányok életciklusában. Korábbi munkánk bizonyítja, hogy az intramuralis coronariahálózat patkányokban a korrall átrendeződik (14), ez az átrendeződés eltérhet hím és nőstény állatokban.

2. Változnak-e ezen tulajdonságok intenzív edzés hatására? Igen jelentős sportadaptációt találtunk, változatlan külső átmérő mellett, a belső átmérő csökkent és a falvastagság/lumen arány nőtt az edzett csoportokban. Az inkrementális elasztikus modulus mindkét nemben nőtt sportolás hatására. A farmakonokra adott válaszkészség, a vascularis reaktivitás nőtt, a vasoconstrictio és vazorelaxáció is, de a két nemben eltérő módon. Hasonlóan hozzánk – egy nemrég megjelent tanulmányban – sportolás hatására a tangenciális falfeszülés csökkenéséről számolnak be (15). Az alacsonyabb érték fiziológiás nyomáson azért előnyös, mert csökkenti az érfal károsodásának esélyét a rezisztenciaerek szintjén: edzés közben a proximálisan elhelyezkedő kondukt artériák dilatálnak, ezáltal nagyobb lesz a pulzatilis nyomás a distalis érszakaszon, az alacsonyabb falfeszüléérték csökkenti a nagyobb nyomás érfalkárosító hatását.
3. Vannak-e e tekintetben nemi különbségek? Az erek morfológiai adaptációjában nem találtunk különbséget, de amíg a nőstényeknek már a kontrollcsoportban is alacsonyabb volt a tangenciális falfeszülése, edzés hatására a hímekben szignifikánsan csökkent, a nőstények alacsonyabb értékére. Az inkrementális elasztikus modulus növekedésének hátterében a lamina elastica interna összkeresztmetszetének növekedése áll, ám a két nemben eltérő módon: míg a nőstényekben az endotheltől való távolság nőtt, addig hímekben a lamina elastica interna szélessége növekedett szignifikánsan. Míg a spontán tónus és a tromboxánra adott válasz a nőstényekben kifejezettebb volt a hímekhez képest, addig a sportoló hímekben az endothelialis dilatáció javult szignifikánsan. Az edzés indukálta nemi különbségek az endothelialis és nem endothelialis dilatáció esetén meglehetősen ellentmondók (16); a saját és további más kutatások eredményei azt mutatják, hogy az endothelialis relaxációra hatással van a nem, de megnövekedett vasodilatációs kapacitásról (5, 17, 18) és változatlan relaxációról egyaránt olvashatunk az irodalomban (19, 20).

Támogatás

Jelen doktori értekezés alapjául szolgáló kutatásokat a Magyar Hypertonia Társaság támogatta.

A disszertáció alapját képező közlemények

Torok M, Monori-Kiss A, Pal E, Horvath E, Josvai A, Merkely P, Barta BA, Matyas C, Olah A, Radovits T, Merkely B, Acs N, Nadasy GL, Varbiro S. Long-term exercise results in morphological and biomechanical changes in coronary resistance arterioles in male and female rats. *Biol Sex Differ* 2020;11:7. IF: 3,267 (D1).

Török M, Horváth EM, Monori-Kiss A, Pál É, Gerszi D, Merkely P, Sayour AA, Mátyás Cs, Oláh A, Radovits T, Merkely B, Ács N, Nádasy GyL, Várbiro Sz. Chronic swimming training resulted in more relaxed coronary arterioles in male and enhanced vasoconstrictor ability in female rats. *J Sports Med Phys Fitness* 2020. IF: 1,432.

Irodalom

1. Shephard RJ, Park H, Park S, Aoyagi Y. Objective longitudinal measures of physical activity and bone health in older Japanese: the Nakanoyo Study. *J Am Geriatr Soc* 2017;65:800-7.
2. Pavlik G. The role of the regular physical activity in the prevention of different diseases and in the preservation of health. *Egészségtudomány* 2015;59(2):11-26.
3. Maillard F, Rousset S, Pereira B, Traore A, de Pradel Del Amaze P, Boirie Y, Duclos M, Boisseau N. High-intensity interval training reduces abdominal fat mass in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2016;42:433-41.
4. Ács P, Hécz R, Paár D. A fitness mértéke. A fizikai inaktivitás nemzetgazdasági terhei Magyarországon. *Közgazdasági Szemle* 2011;58:689-708.
5. Green DJ, Hopman MT, Padilla J, Laughlin MH, Thijssen DH. Vascular adaptation to exercise in humans: role of hemodynamic stimuli. *Physiol Rev* 2017;97:495-528.
6. Backshall J, Ford GA, Bawamia B, Quinn L, Trenell M, Kunadian V. Physical activity in the management of patients with coronary artery disease: a review. *Cardiol Rev* 2015;23:18-25.
7. Laughlin MH, Newcomer SC, Bender SB. Importance of hemodynamic forces as signals for exercise-induced changes in endothelial cell phenotype. *J Appl Physiol* 2008;104:588-600.
8. Olah A, Nemeth BT, Matyas C, Hidi L, Lux A, Ruppert M, Kellermayer D, Sayour AA, Szabo L, Torok M, Meltzer A, Geller L, Merkely B, Radovits T. Physiological and pathological left ventricular hypertrophy of comparable degree is associated with characteristic differences of in vivo hemodynamics. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016;310:H587-97.
9. Green DJ, Spence A, Rowley N, Thijssen DH, Naylor LH. Vascular adaptation in athletes: is there an 'athlete's artery'? *Exp Physiol* 2012;97:295-304.
10. Green DJ, Hopkins ND, Jones H, Thijssen DH, Eijssvogels TM, Yeap BB. Sex differences in vascular endothelial function and health in humans: impacts of exercise. *Exp Physiol* 2016;101:230-42.
11. Radovits T, Olah A, Lux A, Nemeth BT, Hidi L, Birtalan E, Kellermayer D, Matyas C, Szabo G, Merkely B. Rat model of exercise-induced cardiac hypertrophy: hemodynamic characterization using left ventricular pressure-volume analysis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013;305:H124-34.
12. Kovacs A, Olah A, Lux A, Matyas C, Nemeth BT, Kellermayer D, Ruppert M, Torok M, Szabo L, Meltzer A, Assabiny A, Birtalan E, Merkely B, Radovits T. Strain and strain rate by speckle-tracking echocardiography correlate with pressure-volume loop-derived contractility indices in a rat model of athlete's heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015;308:H743-8.
13. Matrai M, Mericli M, Nadasy GL, Szekeres M, Varbiro S, Banhidy F, Acs N, Monos E, Szekacs B. Gender differences in biomechanical properties of intramural coronary resistance arteries of rats, an in vitro microarteriographic study. *J Biomech* 2007;40:1024-30.
14. Wappler EA, Antal P, Varbiro S, Szekacs B, Simon A, Nagy Z, Monos E, Nadasy GL. Network remodeling of intramural coronary resistance arteries in the aged rat: a statistical analysis of geometry. *Mech Ageing Dev* 2013;134:307-13.
15. Szekeres M, Nadasy GL, Dornyei G, Szenasi A, Koller A. Remodeling of Wall Mechanics and the Myogenic Mechanism of Rat Intramural Coronary Arterioles in Response to a Short-Term Daily Exercise Program: Role of Endothelial Factors. *J Vasc Res* 2018;55:87-97.
16. Black MA, Cable NT, Thijssen DH, Green DJ. Impact of age, sex, and exercise on brachial artery flow-mediated dilatation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;297:H1109-16.
17. Delaney LE, Arce-Esquivel AA, Kuroki K, Laughlin MH. Exercise training improves vasoreactivity in the knee artery. *Int J Sports Med* 2012;33:114-22.
18. Heaps CL, Sturek M, Rapps JA, Laughlin MH, Parker JL. Exercise training restores adenosine-induced relaxation in coronary arteries distal to chronic occlusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;278:H1984-92.
19. Bowles DK, Laughlin MH, Sturek M. Exercise training increases K⁺-channel contribution to regulation of coronary arterial tone. *J Appl Physiol* 1998;84:1225-33.
20. Duncker DJ, Bache RJ, Merkus D. Regulation of coronary resistance vessel tone in response to exercise. *J Mol Cell Cardiol* 2012;52:802-13.

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

Rizikóbecslések előrehaladott krónikus vesebetegek és dializáltak esetén

KULCSÁR Imre^{1,2}, KULCSÁR Dalma³

ÖSSZEFOGLALÁS – Az elmúlt évtizedben egyre több epidemiológiai tanulmány jelent meg a krónikus vesebetegségek progressziójával, illetve halálózásának kockázatával kapcsolatban. A téma jelentőségét mutatja, hogy világszerte foglalkoztatja a nefrológusokat (Kanadától Új-Zélandig) és olyan nagy nemzetközi (REIN Study – French Registry) vagy nemzetközi vizsgálatoknak is fókuszába került, mint a KDIGO Controversies Conference, a DOPPS 1–5 vagy az európai AROII Study. Hasznos lehet mind a kezelőszemélyzet (alapellátás, társszakmák, nefrológia), mind a betegek számára azon rizikóbecslések ismerete, amelyek megjósolhatják a CKD 3–5. stádiumú betegek életkilátásait (vesepótló kezelés szükségének várható ideje, mortalitás kockázata), illetve dialízisbe kerülő páciensek rövid (vagy akár hosszabb) távú túlélési esélyeit. Kiemelnénk predializált betegeknek a Bansal-score, a kétféle (négy és nyolc variábilist tartalmazó) Kidney Failure Risk Equation (KFRE) egyenleteket, dialízisbe került betegeknek pedig a rövid távú mortalitást prognosztizáló REIN tanulmányt, illetve a Cohen-modellt – valamennyi könnyen számítható webkalkulátorok segítségével. A közleményben bemutatott validált vizsgálatokban a prognosztizált és az észlelt túlélési adatok különbsége csekély (2-7%). Ennek ellenére a predikció értékelését egyénre szabva kell végezni, hogy a beteg preferenciái szerint a számára legmegfelelőbb döntés szülessen a további kezelést illetően: konzervatív terápia vagy dialízis (esetleg transzplantáció).

Kulcsszavak: krónikus vesebetegség, végstádiumú vesebetegség, vesepótló kezelés, progresszió, rizikóbecslések, halálózási rizikó, dialízis

Risk estimates of advanced chronic kidney disease and predicting mortality in dialyzed patients

Kulcsár I, Kulcsár D.

Summary – In mostly the second part of the last decade lots of epidemiological study have been released about the progression of the chronic kidney disease (CKD) and their connection with the risk of death. The fact that lots of nephrologist from all over the world (from Canada to New-Zealand) are pretty much interested in this topic is absolutely proved by national (REIN Study – French Registry) and international (KDIGO Controversies Conference, DOPPS 1-5, or the European AROII Study) researchers with these epidemiological questions in their focus. The risk estimation facts that are able to show the life expectancy of patients with CKD 3-5 (expected time to dialysis or mortality risk before renal replacement therapy – RRT) and the early or hopefully longer survival odds of the dialyzed ones could be very useful not only for the medical stuff but also for the patients. In case of the predialyzed patients the focus has to be on the Bansal score and also on the Kidney Failure Risk Equation (KFRE) scores (with 4 and 8 variable); on the other hand in dialyzed patients the REIN score that prognose a short-term survival and the Cohen model (both are easy calculated with web-calculators) are in the highlight of importance. There is not a big difference (2-7%) in validated researches between the prognosed and the real survival dates. Despite of this prediction has to always be evaluated individually in favour of the best decision we can make for the patients and in order to choose the right treatment: conservative therapy, dialysis or transplantation.

Keywords: chronic kidney disease, end-stage renal disease, renal replacement therapy, progression, risk estimates, risk of death, dialysis

¹ B. Braun Avitum Hungary Zrt.
6. Sz. Dialízisközpont, Szombathely

² Markusovszky Egyetemi Oktatókórház,
Nefrológia, Szombathely

³ Budai Egészségközpont, Budapest

Levelező szerző:

Dr. Kulcsár Imre,
9700 Szombathely, Hüber János u. 1–3.
E-mail: imre.kulcsar@bbraun.com

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.25.002>

Hypertonia és Nephrologia
2021;25(1):18-24.

RÖVIDÍTÉSJEGYZÉK

ACR = albumin/kreatinin hányados a vizeletben

AVF = arteriovenosus fistula

BMI = body mass index

CHF = pangásos szívelégtelenség

CKD = krónikus vesebetegség

COPD = krónikus obstruktív tüdőbetegség

CVD = cardiovascularis betegség

DM = diabetes mellitus

ERA-EDTA = Európai Vese Társaság-Európai Dialízis és Transzplantációs Társaság

ESRD = végstádiumú vesebetegség

GFR = glomerulusfiltrációs ráta

HD = hemodialízis

KFRE = veseelégtelenség-rizikóegyenlet

PAD = perifériás érbetegség

PTH = parathormon

RRT = vesepótló kezelés

SQ = meglepetés kérdés

Bevezetés

A világ vesebetegeinek számát 2018-ban (ERA-EDTA kongresszus, Koppenhága) körülbelül 850 millióra becsülték. Egy 2017-es felmérés (195 ország adataiból) alapján a krónikus vesebetegek (chronic kidney disease – CKD) száma világszerte közel 700 millió (1)! A végállapotú veseelégtelenségben (end stage renal disease – ESRD) szenvedő betegek – akik a becsült glomerulusfiltrációs ráta (eGFR) alapú besorolás szerint a CKD-G5 stádiumba tartoznak és eGFR-értékük kisebb 15 ml/perc/1,73 m²-nél – aránya szerencsére ennek töredéke, de erről nincs pontos számadat.

A CKD-5-be tartozó betegek egy része vesepótló kezelésben (renal replacement therapy – RRT) részesül (dialízis vagy transzplantáció), jelentős részüknél azonban még nem kezdődött el a dialízis (CKD-5ND), bizonyos hányaduk konzervatív/palliatív kezelésbe kerül, illetve a világ kevésbé fejlett régióiban – vesepótló kezelés hiányában – sokan meghalnak. 2013-ban majdnem 3 millió (2,928) beteg került RRT-re, közülük 678 ezer volt transzplantált, a többi dializált (peritonealis dialízissel – PD – kezelt 272 ezer volt). A becslések szerint az RRT „gap” Ázsiában 2010-ben 1,9 millió, Afrikában közel fél millió ESRD-beteg halálát okozta. 2030-ra becslések szerint körülbelül 5,4 millió ember (3,7-7,6) részesül majd vesepótló kezelésben. A várható növekedés Ázsiában 1-2 millió fő is lehet. A fejlett országokban az RRT növekedési üteme évente 0,0-1,0% közötti. Nagy igény lenne azonban a CKD-regiszterek létrehozására (néhány ország, illetve régió rendelkezik vele), mivel a CKD-prevalencia egy 2020-as tanulmány szerint (195 ország jelentése) 9,1%. Ha az adatokat a felnőttpopulációra vetítjük, akkor ez az arány 12-14% is lehet – és az emberi élettartam folyamatos emelkedése miatt ez tovább nőhet. Mivel a dialízis a betegek számára rendkívül megterhelő, ugyanakkor igen költséges beavatkozás, nagyon fontos a CKD szűrése és a beteg-

ség progressziójának minél hatékonyabb lassítása. Ennek számos preventív és konzervatív terápiás lehetősége ismert, amelyek segíthetik a CKD-s beteget abban, hogy a dialízis megkezdése minél később (vagy egyáltalán ne) kezdődjön el.

A fejlett országokban a dializált népesség átlagéletkora 65-75 év közötti. A CKD oka többnyire diabetes mellitus, magas vérnyomás és arteriosclerosis. A legtöbb dializált multimorbid.

Az elmúlt évtizedben megszorodtak azok a tanulmányok, amelyek a krónikus vesebetegek rizikófaktorainak becslésével foglalkoztak (akár a betegség progressziójára, akár a mortalitás rizikójára vonatkozóan). Különösen fontos ezen rizikóbecslések széles körű ismerete idős vagy esendő betegek, az ő családtagjaik, illetve az őket ellátó egészségügyi személyzet (alapellátástól a nefrológiáig) részéről.

A betegség progressziójának, illetve a halálozásnak a rizikója előrehaladott krónikus vesebetegségben (CKD 3–5, illetve CKD 4–5)

Bansal-score

A Bansal-score validált becslés (2), amely idős CKD-3+ betegek öt éven belüli mortalitásának rizikóját jelzi – mielőtt a betegeknél kialakulhatna az ESRD (illetve szükségessé válik vesepótló kezelés) (1. táblázat).

Weiss-modell

Egy geriátriai populációban 4054 idős (65+), előrehaladott vesebetegségben szenvedő beteg (eGFR <30 ml/perc/1,73 m²) prediktív és észlelt mortalitási adatait vizsgálták. A becsült és az észlelt adatok között minden percentilisben 5% alatti volt a különbség.

1. táblázat. A veseelégtelenség (CKD-5) kialakulásának rizikója (Bansal score)

Független halálók	Pont
Életkor	
70–74 év	0
75–79 év	1
80–84 év	2
≥85 év	4
Nem	
Nő	0
Férfi	1
Faj	
Fekete	0
Fehér	1
eGFR (ml/perc/1,73 m²)	
50–59	0
40–49	1
30–39	2
<30	4
Vizelet-ACR≥30 mg/g	
Nem	0
Igen	1
Diabetes	
Nem	0
Igen	1
Dohányzás	
Soha	0
Korábban	1
Jelenleg is	2
Szívelégtelenség	
Nem	0
Igen	2
Stroke	
Nem	0
Igen	1
A maximális pontszám 17.	
A mortalitás rizikója 5 éven belül	
3 pont: 13%	
6 pont: 40%	
9 pont: 84%	
≥10 pont: 94%	

A hat hónapon belüli halálozás rizikója a 65–79 éves korcsoportban 10,2%, a 80 éves vagy idősebb betegeké 17,5% volt. A két éven belüli várható mortalitás pedig a két korcsoportban 27,7, illetve 44,2% volt.

16 tényezőt vizsgáltak a halálozás függvényében (3). Összességében azt találták, hogy a „fiatalabb” (<75 év) korosztályban az úgynevezett tradicionális rizikófaktorok, míg az idősebb társaik esetén főleg a funkcionális állapot, az elesettség játszhattak meghatározó szerepet a mortalitásban. Ez nem meglepő, hiszen a magasabb kort meg is kellett érni ezeknek a pácienseknek.

Kidney Failure Risk Equation (KFRE)

Tangri és munkatársai a CKD 3–5. stádiumú betegek állapotának progresszióját vizsgálták (4, 5), hogy különböző demográfiai, klinikai és laboradatok milyen mértékben befolyásolják a vesepótló kezelés megkezdésének igényét. A megfigyelés és az eredmények validációja Kanadában történt, 2011-ben publikálták. Több modellt használtak, közülük a mai kalkulátorok a négy-, illetve nyolctényezős Kidney Failure Risk Equation (KFRE-) képleteket használják (kor, nem, eGFR, vizelet-ACR, szérum foszfor-, kalcium-, albumin- és bikarbonátszintje). 2016-ban a szerző már egy nagy nemzetközi adatbázisból (négy kontinens, 31 ország, 721 357 CKD 3–5. stádiumú páciens) szerzett megerősítést saját korábbi tapasztalataihoz. Az eredményeket az adott régiókban (populációban) validálták, és a kalibrációs faktort (a jósolt és az észlelt adatok közti különbséget – amely 2–7% között mozgott) a kanadaihoz hasonlóan jónak találták, de a képlet néhány nem észak-amerikai régióban túlbecsüli a jósolt rizikót. A KFRE-4 és a KFRE-8 validációja megtörtént az Egyesült Királyságban, európai populációra vonatkozóan és Délkelet-Ázsiában is (6–9).

2018-ban felgyorsultak a folyamatok. Evans és munkatársai (10) a CKD Prognosis Consortium nevében (amely a KDIGO 2016 decemberében, Barcelonában tartott „Controversies Conference” e témával foglalkozó bizottsága) összegyűjtötték a világ 28 adatbázisából 185 024 CKD 4+ beteg kórlefolását és vizsgálták a következőket:

1. Mekkora rizikója volt annak, hogy a követési idő alatt (3,3±2,8 év) szükség lesz RRT-re?
2. Milyen a rizikója valamilyen cardiovascularis – nem fatális – esemény kialakulásának?
3. Mekkora a halálozás rizikója 30 ml/perc/1,73 m² eGFR alatt – mielőtt a beteg vesepótló kezelésre kerülne?

Keresték azokat a tényezőket, amelyek leginkább felelősek a fenti kérdések megválaszolására. A betegek átlagéletkora 70±13 év volt, 69%-uk férfi, 46%-uk diabetesben szenvedett és 50%-uknál az anamnézisben szerepelt már cardiovascularis betegség (cardiovascular disease – CVD). Az átlagos eGFR-érték 24±6 ml/perc/1,73 m², a vizelet-ACR átlaga 48 mg/g volt.

Vesepótló kezelésre a betegek 12,1%-a került a megfigyelési periódusban.

A CKD progressziója fokozott volt férfiaknál, alacsony GFR és magasabb ACR, fekete rassz esetén, továbbá ha a beteg diabeteses volt, illetve a kórtörténetben CVD szerepelt.

Érdekes volt, hogy az időskor alacsony rizikót jelentett (HR: 0,74) a vesepótló kezeléseket illetően (konzervatív kezelés?).

A betegek 39%-a meghalt, mielőtt dialízisre került volna. Ebben fontos szerepet játszott az életkor (+10 év = +68% rizikó), CVD az anamnézisben (+27% rizikó), dohányzás (+37%) és különösen egy újabb cardiovascularis esemény (+107%).

A vizsgált periódusban a páciensek 28,6%-ánál történt új nem fatális cardiovascularis esemény (stroke, szívégtelenség, szívinfarktus). Itt a legfőbb rizikótényezők sorrendben: CVD az anamnézisben, diabetes mellitus, CKD-progresszió mértéke és az életkor voltak (a rizikónövekedés: 157, 40, 30, illetve 30% volt).

Egy másik tanulmányban (11) a munkacsoport másik tagja (Grams) a fenti betegpopuláció adataiból két- és négyéves rizikóbecslést publikált a CKD-progresszióját, a nem fatális cardiovascularis eseményeket és a mortalitást illetően, mégpedig kilenc tényezőt figyelembe véve (kor, nem, faj, eGFR, ACR, szisztolés vérnyomás, anamnesztikusan CVD, DM és dohányzás).

2. táblázat. Dializáltak független mortalitási rizikótényezői 3 hónapon belül (REIN score)

Független halállokok	Pont	
Nem		
Nő	0	
Férfi	1	
Életkor		
75–79 év	0	
80–84 év	2	
≥85 év	3	
Szívélegtelenség		
I–II. stádium	2	
III–IV. stádium	4	
Aritmia	1	
Perifériás érbetegség (PAD)	1	
Malignoma	2	
Komoly viselkedészavar (demencia, pszichózis, súlyos neurózis, adherencia hiánya)	2	
Mobilitás/funkcionalitás		
Szállítást igényel	4	
Teljes ellátásra szorul	9!	
Szérumalbumin		
<25 g/l	5	
25–30 g/l	3	
30–35 g/l	2	
Rizikócsoporthoz	Pont	Mortalitás (<3 hó)
Alacsony rizikó	<12	<20%
Közepes	12–16	20–40%
Magas	≥17	>40%

A KDIGO Controversies Conference + a CKD Prognosis Consortium (CKD-PC) globális metaanalíziséről (CKD4+ betegek két- és négyéves túlélése, n=264 515) Eckhardt (12) és munkatársai is beszámoltak, készítve egy CKD-G4+ rizikókalkulátort is.

Egy 2019-es tanulmány (13) közölte CKD 4–5. stádiumú betegek 12 hónapon belüli mortalitási rizikóját. A betegek klinikai adatain kívül vizsgálták funkcionális státuszukat (Karnofsky Performance Score – KPS) és a kezelőiktől az úgynevezett „surprise question – SQ” (meglepetés kérdés) adott választ: Meglepődne-e, ha a páciens egy éven belül meghalna?

A tanulmány szerint a mortalitást leginkább az alacsony KPS-index (10–40), az SQ-ra adott tagadó válasz és az időskor befolyásolták (a halálozás rizikóját jelző OR a jelzett kovarián-sok esetén 4,69, 3,29 és 1,41 voltak).

A mortalitás rizikóbecslése dialízisprogramba került betegek esetén

Couchoud és munkatársai már 2009-ben közöltek egy tanulmányt az NDT-ben (14) a French Registry adatai alapján, amelyben az idős (75+) dializáltak hat hónapos halálozási rizikójának okait vizsgálták (validált, prospektív tanulmány).

A mortalitásnak kilenc független tényezőjét igazolták: alacsony BMI (<18,5 kg/m²), diabetes mellitus, pangásos szívégtelenség (CHF) III–IV. stádium, perifériás érbetegség (PAD) III–IV. stádium, aritmiás szív működés, aktív malignoma, súlyos viselkedési zavarok, gyenge funkcionális státusz, nem tervezetten kezdett dialízis. Alacsony rizikó (0 pont) esetén a mortalitás fél év alatt 8%-ra, magas rizikó (≥9 pont) esetén 70%-ra volt becsülve. A maximális pontszám 16 volt.

Cohen és munkatársai (15) 2010-ben publikálták megfigyelésüket hemodializált betegek hat hónapos halálozási rizikóját illetően.

Fontos kockázati elemként öt független tényezőt találtak:

- időskor,
- demencia,
- alacsony szérumalbuminszint,
- perifériás érbetegség (PAD),
- „nem” válasz a meglepetés kérdésre (SQ).

A Cohen-modell számítógépes applikáción letölthető.

Couchoud és munkatársai (16) 2015-ben a REIN (Renal Epidemiology and Information Network) Registry-ben ismét idős (75+) dializáltak korai (<3 hó) mortalitását igyekeztek prognosztizálni 24 348 beteg adatai alapján. Multivariancia-analízissel kilenc független rizikótényezőt találtak, ezek alapján hoztak létre egy pontrendszert (2. táblázat).

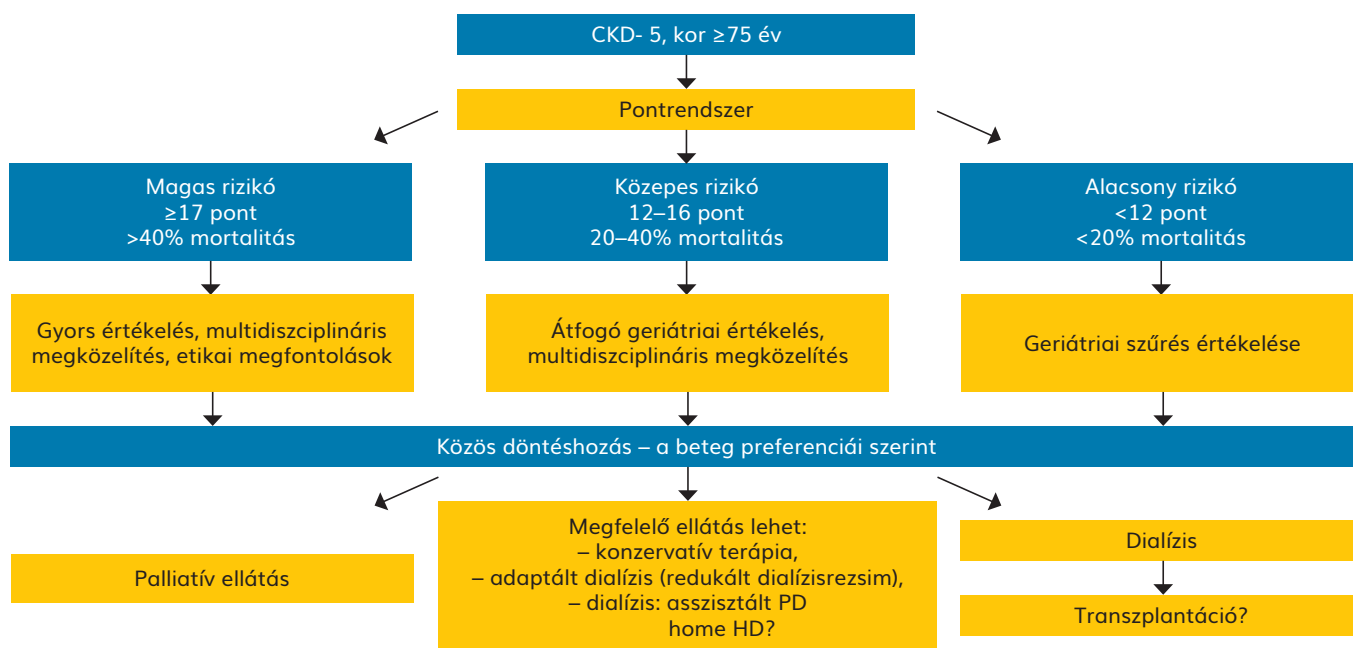
A betegek 88%-a alacsony rizikójú volt. Az átlagos mortalitás három hónapon belül 10% volt. A magas rizikójú csoportban 93% volt a totális transzferfüggők aránya, és 58%-uk dialízise nem tervezetten indult (1. ábra).

Ivory és munkatársai (17) pontrendszere (2017, ANZDATA) a 3. táblázatban látható.

Floege és munkatársai (6, 18) 2015-ben incidens európai HD-betegek adatai (Analyzing data Recognizing excellence and optimizing Outcomes – AROII Study) alapján objektív paraméterekkel készítettek egy mortalitásrizikó-pontrendszert (validálás DOPPS adatbázissal).

A pontrendszerben szerepel az életkor, a CKD etiológiája, malignoma, cardiovascularis betegség és dohányzás az anam-

1. ábra. Kezelési terv a REIN Registry alapján



nézisben, továbbá alacsony BMI, dialízisparaméterek közül az access (AVF: 0, katéter: 2 pont) és a vérátfolyás, továbbá laboradatok (hemoglobin, ferritin, CRP, albumin, kálium).

Floege modelljében a prediktív érték kissé magasabb, mint az észlelt mortalitás.

Egy új megfigyelés (19) alapján egy egyszerű prediktív modellt hoztak létre idős (65+) HD-betegek első hathavi mortalitásának becslésére. Öt független tényezőt találtak: életkor (+75 év – 2 pont), coronariabetegség (2 pont), cerebrovascularis betegség hemiplégiával (2 pont), predialízisgondozás (<3 hó: 2 pont, 3–12 hó: 1 pont) és szérumalbuminszint (<3 g/l: 2 pont, 3–3,49: 1 pont). 6 pont esetén az első hathavi mortalitás rizikóját 70%-nak találták. Érdekes volt, hogy az egy évnél hosszabb ideje gondozott betegek 70%-a nem tervezetten kezdte a dialízist (az összes beteg 60%-a sürgősséggel indult). Gyengesége még, hogy egy centrum relatíve kevés betegéről (421 fő) szól. A vizsgált populáció hathavi mortalitása 14% volt.

2020-ban jelent meg egy DOPPS (1–5) elemzés (18), amelyben 21 ország (a korábbiak kibővítve az Öböl menti arab országok, továbbá Oroszország, Kína és Törökország adataival) 15 891 incidens HD (<60 nap) betegének egyéves mortalitási rizikófaktorait figyelték. 12 paramétert vizsgáltak (predialízis nefrológiai gondozás hiánya, reziduális veseműködés hiánya, centrális nagyvénakatéter-használat, alacsony szérumalbumin, célértéken kívüli hemoglobin, foszfor, kalcium, PTH, magas (>800 ng/ml) ferritinszintek, alacsony vagy magas szisztolés vérnyomás (<130 Hgmm, illetve >160 Hgmm). Mindezen értékek korrigálva voltak korra, nemre, fajra és 12 komorbid állapotra.

Az első éves túlélésre egyáltalán nem volt hatása a szérum-PTH, kalcium, a 12 g/dl feletti hemoglobin- és a magas ferritinszintnek, továbbá a 160 Hgmm feletti SBP-nek sem. A hosszú távú túlélésben azonban az MDB-abnormalitások (főleg a foszforszint) és a magas ferritin (inflammatio) már fontosabbak. A hipotenzió azonban már a rövid távú túlélést is befolyásolja.

Az első éves túlélést fontossági, illetve statisztikai sorrendben az alábbiak befolyásolták.

- centrális nagyvénakatéter használata,
- 3,5 g/dl alatti szérumalbumin,
- magas (<6 mg/dl) szérumkreatinin (alacsony GFR),
- a predialízis nefrológiai gondozás hiánya,
- a reziduális veseműködés hiánya (<200 ml/nap).

3. táblázat. Mortalitás rizikótényezői HD programban 6 hónapon belül (Ivory score)

Független halálokok	Pont	
Életkor	10 év/1,6 pont	
BMI		
<18,5 kg/m²	2	
>25,05 kg/m²	-1	
COPD	1	
Coronariabetegség (CAD)	2	
PVD	1	
Cerebrovascularis betegség		
<60 év	3	
>60 év	1	
Késői beutalás (<3 hó)	3	
Pontok és 6 hó mortalitási rizikó (%)	Pont	Rizikó
	≤6	0,5%
	10,1–14,0	5%
	>18,1	20,5%

A tanulmány tehát azt ajánlja, hogy javítsuk a predialízis nefrológiai ellátást, csökkentsük a katéter használatát (ahol lehet), minél tovább őrizzék meg a reziduális veseműködést (ha szükséges, inkrementális dialízissel a kezdetben), és kezeljük (ha lehet) a malnutritiót/inflammatiót.

Webkalkulátorok predializált betegek esetén

Kidney Failure Risk Equation (KFRE – négytényezős) – Képlet a végstádiumú veseelégtelenség kialakulásának rizikójára

Például 70 éves férfi, vizelet-ACR 30 mg/mmol, eGFR: 15 ml/perc/1,73 m². Dialízis- (RRT) kezelés rizikója:

- két éven belül: 21,6%,
- négy éven belül: 61,1%!

Ha ugyanezen beteg eGFR-értéke 20 ml/perc/1,73 m², akkor a dialízis kezdésének rizikója két éven belül 13,0%, négy éven belül 41,8%!

KFRE (nyolctényezős)

Például 70 éves férfi, ACR 30 mg/mmol, eGFR: 15 ml/perc/1,73 m². Szérumkalcium: 2,3, P: 1,35, bikarbonát 25 mmol/l, albumin 38 g/l, akkor az RRT-kezelés rizikója:

- két éven belül: 19,4%,
- négy éven belül: 62,2%.

Predicting 6 and 12 month mortality in CKD patients (CKD-G4-5) – CKD betegek 6, illetve 12 hónapos mortalitási rizikójának becslése

Ehhez szükséges a Karnofsky Performance Scale Index vizsgálata, képlet a weben elérhető (a kalkulátor egyszerűsített KPSI-t használ: 0, 1, illetve 2 ponttal).

Válaszolni kell a „meglepetés kérdésre”, és szükséges az életkor megadása.

Például 70 éves férfi, SQ válasz: nem, KPSI: 1.

- 6 havi mortalitás rizikója: 22,6%,
- 12 havi mortalitás rizikója: 28,1%.

Clinical outcomes in CKD with in severely decreased GFR – Klinikai kimenetel becslése beszűkült vesefunkció esetén

RRT, cardiovascularis esemény vagy halál rizikója kettő, illetve négy éven belül, ha az eGFR <30 ml/perc/1,73 m².

Például 70 éves férfi, eGFR 20 ml/perc, vizelet-ACR 30 mg/mmol, szisztolés vérnyomás 156 Hgmm, diabeteses, dohányos, anamnézisében szerepel cardiovascularis betegség.

- két éven belül az RRT (dialízis) rizikója: 8,2%,
 - cardiovascularis történet rizikója: 29,0%,
 - halálozás rizikója (RRT előtt): 24,6%;
- négy éven belül a fenti események rizikója:
 - RRT: 15,5%
 - CVD: 44,1%
 - halál: 48,8%!

Feltűnő tehát, hogy sokkal nagyobb a valószínűsége a halálzásnak, minthogy a 20 ml/perc GFR-es beteg dialízisre kerüljön!

A KFRE-becslések szerint talán meglepő lehet, hogy egy 70

éves férfi 15 ml/perc GFR-értékkel két év múlva csak körülbelül 20% eséllyel kerül dialízisre (nyolctényezős modell)! Talán nehezen tudjuk ezt elképzelni, de predialízisellátással és a beteg megfelelő együttműködésével sokáig egyensúlyban lehet tartani még a CKD-5 stádiumba került beteget is. A dialízis indikációja nyilván klinikai kép és nem GFR alapján történik, de ismert, hogy Tajvanon a dialízisbe kerülő betegek átlagos GFR-értéke 6 ml/perc, és ez nem sokkal magasabb Ausztráliában vagy Új-Zélandon sem (7-8 ml/perc). Nagyon fontos a betegek egészségtudatos, öngondoskodó hozzáállása – ami persze több országban (nálunk is) erősen hiányos.

Váratlanul fellépő akut megbetegedések nyilván felborítják a várható prognózist a betegség gyors progressziója miatt – és minél súlyosabb a krónikus vesebetegség, annál gyakrabban fordulnak elő ilyen (akut) jelenségek.

Webkalkulátorok dialízisbe kerülő betegek mortalitásának becslésére

3-month mortality in incident elderly ESRD patients (REIN study alapján) – Dializált idős betegek 3 hónapos mortalitásának rizikóbecslése

Calculate by Q x MD

Például 70 éves férfi, pitvarfibrilláció, I-II. stádiumú perifériás érbetegség, III-IV. stádiumú pangásos szívelégtelenség.

- Nincs malignitás, nincs komoly viselkedészavar.
- Mobilitásában teljesen függő.
- Szérumalbuminszint 34 g/l.

REIN score: 17. A halálozás rizikója három hónapon belül: nagyobb mint 40%.

A beteg tájékoztatása után közös döntés kell: Dialízis vagy konzervatív kezelés.

6-month mortality on HD (Cohen alapján) – Dializált betegek 6 hónapos mortalitásának rizikóbecslése

Calculate by Q x MD

- Például 75 éves beteg perifériás érszűkülettel, demens, szérumalbumin 35 g/l.
- A meglepetés kérdésre adott válasz: nem.
- A becsült halálozási rizikó fél éven belül: 48,5%!

Itt is kérdéses a döntés: Dialízis: igen vagy nem?

A fentiekén kívül ma már léteznek becslések a dializált betegek egy-, két- és hároméves túlélésére vonatkozóan is.

Konklúziók

A krónikus vesebetegek száma világszerte – bár lényegesen eltérő ütemben – növekszik. Ez jelentős szakmai kihívás (nem javasolt vagy csökkentett dózisú gyógyszerek adása, kontrasztanyag vizsgálatok, műtétek, onkoterápia rizikójának emelkedése), ugyanakkor fokozott anyagi tehertétel (nem csupán a dialíziskezeltől, hanem ezen betegek gyakori hospitalizációjáról is szó van). Kevéssé ismert, hogy a krónikus belségi betegségekben szenvedők közül (szív, tüdő, máj stb.) leggyakrabban a vesebetegek igényelnek intenzív osztályos ellátást – és a centrális nagygyénakanulók szövődményei is fokozzák a kórházi (költségvetési) terheket.

Az ideális megoldás a prevenció (primer, szekunder), illetve a mind hatékonyabb CKD-gondozás lenne: ha már kialakult a vesekárosodás, akkor minél később vagy egyáltalán ne érje el a dialízist igénylő stádiumot. Az elmúlt 10 évben – a társszakmákkal és az alapellátással együttműködve – a nefrológiai predialízisellátás sokat fejlődött. A dialízisbe kerülő incidens betegek száma az elmúlt öt-hat évben Magyarországon (más fejlett országokhoz hasonlóan) nem mutat növekedést. Nagy szükség lenne egy CKD-regiszterre (több országban működik ilyen), amelynek ismeretében még hatékonyabban csökkenthetnénk a betegség progresszióját. (Különösen úgy, hogy a páciens és háziorvosa is tudatában lennének a csökkent eGFR jelentőségének, és hogy ennek milyen következményei lennének az életmódra, gyógyszerelésre stb.)

Az elmúlt évtizedben jelentősen megszorodott azon közlemények száma, amelyek a CKD progressziójának, illetve halálózásának rizikótényezőivel foglalkoznak. A bemutatott tanulmányok validált megfigyeléseket közölnek. A legtöbb észlelés egy adott földrajzi vagy életkori populációra vonatkozik, de voltak nagy betegszámú, nemzetközi metaanalízisek is. Fontos üzenete ezeknek, hogy a CKD 3–5. stádiumú betegeknek nagyobb aránya hal meg még RRT előtt, mint akik dialízisre kerülnek. A progressziót a hatékony predialízisellátás biztosan lassítja, de mivel a CKD független cardiovascularis rizikófaktor, ezen betegek cardiovascularis halálózási esélye magas. A dializált betegek korai mortalitását nagyszámú kovariáns befolyásolja, amelyek egy részén a hatékony nefrológiai ellátás sem segít: demográfiai adatok, szociális-egzisztenciális helyzet, képzettség (adherencia), pszichés tényezők, komorbiditások stb. Ugyanakkor betegnek és kezelőinek alapvetően fontos tudni, hogy az együttműködésen alapuló, rendszeres gondozás (vagy annak hiánya) esetén milyenek a páciens túlélési esélyei. Ebben segítséget nyújtanak a felsorolt rizikóbecslések. Nem csupán a nefrológiának, hanem a társszakmáknak (például geriátria, kardiológia, diabetológia stb.), sőt az alapellátásnak is ismerni és használni kellene a bemutatott predikciók némelyikét.

A legjelentősebbek a Bansal-score, a négy- és nyolctényezős KFRE, a dialízisbe kerülő betegeknél pedig a három, illetve hat hónapon belül várható halálózás rizikóbecslése. A különböző becslések során „fontosnak” tartott kovariánsok egy része hasonló, de vannak eltérések is. A megfigyelések validálása azt igazolta, hogy a becslült és észlelt adatok közti különbség átlagban 5% körüli (2–7%), azaz a predikció megfelelő „mankó” lehet a további kezelési döntések meghozatalában mind a páciens (és családja), mind a kezelőik számára. Természetesen a becslések értékelése egyéni kell legyen, hiszen az említett becslések csupán átlagos statisztikai adatok. A betegeket azonban mindenről kellően tájékoztatni a szakma feladata. (Bár a betegek saját elhatározásból is kereshetik és használhatják az online webkalkulátorokat.)

A bemutatott tanulmányok nem egységesen foglalkoznak a betegek funkcionális állapotával, illetve az esendőség kérdésével. Időskorban (75+) ezek fontosabbá válnak, mint a hagyományos rizikófaktorok, ezért az ő esetükben a javasolt rizikóbecslések mellett a döntéshozatalban sokat segíthet a Karnofsky Performance Scale Index, a Frailty Index vagy a már említett – de szubjektív – „meglepetés kérdés” (Surprise Question – SQ) alkalmazása.

Irodalom

1. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2020;395:709–33.
2. Bansal N, Katz R, DeBoer IH, et al. Development and validation of a model to predict 5-year risk of death without ESRD among older adults with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(3):363–71. <https://doi.org/10.2215/CJN.04650514>
3. Weiss JW, Platt R, Thorp ML, et al. Predicting mortality in older adults with kidney disease: a pragmatic prediction model. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:508–15. <https://doi.org/10.1111/jgs.13257>
4. Tangri N, Stevens LA, Griffith J, et al. A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA* 2011;305(15):1553–9. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.451>
5. Tangri N, Grans ME, Levey, et al. Multinational assessment of accuracy of equations for predicting risk of kidney failure: A meta-analysis. *JAMA* 2016;315(2):164–74. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.18202>
6. Floege J, Gillespie IA, Kronenberg F, et al. Development and validation of a predictive mortality risk score from a European hemodialysis cohort (ARO Steering Committee). *Kidney Int* 2015;87:996–1008. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.419>
7. Peekers MJ, van Zuilen AD, an den Brand JA, et al. MASTERPLAN Study Group. Validation of the kidney failure risk equation in European CKD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2013;7:1773–9. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft063>
8. Major RW, Shepherd D, Medcalf JF et al. The kidney failure risk equation for predicting of and stage renal disease in UK primary care: An external validation and clinical impact projection cohort study. *Public Library of Science Med* 2019;16(11):e1002955. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002955>
9. Lin J, Huang Z, Gilbertson DT, et al. An improved comorbidity index for outcome analysis among dialysis patients. *Kidney Int* 2010;77:141–51. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.413>
10. Evans M, Grams ME, Sang Y, et al. CKD Prognosis Consortium. Risk factors for prognosis in patients with severely decreased GFR. *Kidney Int* 2018;3:625–37. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.01.002>
11. Grams ME, Sang Y, Ballew SH, et al. Predicting timing of clinical outcomes in patients with chronic kidney disease and severely decreased glomerular filtration rate. *Kidney Int* 2018;93:1442–51. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.01.009>
12. Eckhardt KU, Bansal N, Coresh J, et al. Improving the prognosis of patients with severely decreased glomerular filtration rate (CKD G4+): conclusion from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2018;93(6):1281–92. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.02.006>
13. Schmidt RJ, Landry DL, Cohen L, et al. Derivation and validation of a prognostic model to predict mortality in patients with advanced kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34(9):1517–25. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy305>
14. Couchoud CG, Labeeuw M, Moranne O, et al (French Registry). A clinical score to predict 6-month prognosis in elderly patients starting dialysis for ESRD. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1553. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn698>
15. Cohen LM, Ruthazer R, Moss AH, Germain MJ. Predicting six-month mortality for patients who are on maintenance hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(1):72–9. <https://doi.org/10.2215/CJN.03860609>
16. Couchoud CG, Beuscart JC, Brenet PJ, et al (REIN Study). Development of a risk stratification algorithm to improve patient-centered care and decision making for incident elderly patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2015;88(5):1178. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.245>
17. Ivory SE, Polkinghorne KR, Khandakar Y, et al. Predicting 6-month mortality risk in patients commencing dialysis treatment for end-stage kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:1558–65. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw383>
18. Karaboyas A, Morgenstern H, Li Y, et al. Estimating the fraction of first-year hemodialysis death attributable to potentially modifiable risk factors: Results from the DOPPS. *Clinical Epidemiology* 2020;12:51–60. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S233197>
19. Santos J, Oliveira P, Malheiro J, et al. Predicting 6-month mortality in incident elderly dialysis patients: A simple prognostic score. *Kidney and Blood Pressure Research* 2020;45:38–50. <https://doi.org/10.1159/000504136>

A KLINIKAI MUNKA AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

A polyuria kivédése lítiumkezelés alatt. Újabb kutatások és történelem

RADÓ János

ÖSSZEFOGLALÁS – A lítium vesetoxicitása a bipoláris betegségben szenvedők milliói számára nehezíti meg az eredményes kezelést. A lítium okozta veseelégtelenséghez vezető súlyos károsodás alacsonyabb lítiumvérszinttel ma már nagyrészt kivédhető. De a koncentrációs zavar és a nephrogen diabetes insipidus ellensúlyozásához gyógyszeres kezelés alkalmazása szükséges. Tiazidok, nem szteroid gyulladáscsökkentők (indometacin és más vegyületek), amilorid, nagy adag dezmpresszin és kombinációik adása jön szóba. A jelen terápia főként a lítium antiazopresszin hatásának ellensúlyozásából áll, míg egyesek szerint a jövőben elsősorban a vese vazopresszin iránti érzékenységeinek fokozásából, ami a vese P2Y12-receptorainak, „farmakológiai blokádjából” áll. Utóbbi célra állatkísérletekben bevált a klopirdrogel és prasugrel.

Kulcsszavak: lítiumpolyuria, nephrogen diabetes insipidus, tiazid diuretikumok, antiprosztoglandin vegyületek, dezmpresszin, amilorid, a vese P2Y12-receptorainak farmakológiai blokádjára

Prevention of polyuria during lithium treatment. Recent research and history
Radó J.

Summary – Renal toxicity of lithium is a highly important subject which may jeopardize the use of an agent needed by millions suffering from recurrent episodes of bipolar disorder. Lithium induced severe renal damage leading to end stage renal disease can be almost prevented today using lowered plasma lithium levels. But administration of medicines are necessary for the prevention of the lithium induced disturbance in renal concentrating operation and development of nephrogenic diabetes insipidus. Use of thiazides, non-steroid anti-inflammatory compounds (indomethacine) amiloride, high doses of desmopressin and their combinations are our present armamentarium. The present therapy for lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus in man is to counter anti-vasopressin action of lithium. The “future” treatment seems to be (on the basis of recent animal experiments) to enhance the sensitivity of the kidney to vasopressin action by administering pharmacologic blockade of the renal P2Y12 receptor by using clopidrogel or prasugrel.

Keywords: lithium polyuria, nephrogenic diabetes insipidus, thiazide diuretics, antiprostaglandin compounds, desmopressin, amiloride, pharmacologic blockade of renal P2Y12 receptor

Bevezetés

A lítiumkezelést 1949-ben vezették be a klinikai orvostudományba bizonyos pszichiátriai rendellenességek kezelésére (1). Rövidesen kiderült, hogy nemcsak az úgynevezett bipoláris szindróma terápiájában hasznos, hanem az akut epizódok és az öngyilkosságok megelőzésében is. Ezen felismeréseknek köszönhető, hogy világszerte alkalmazzák. Hátránya azonban a toxicitás, ami miatt szigorú vérszintellenőrzés szükséges, és a polyuriával (is) járó vesehatás, ami sok beteget és orvost eltántorított a lítiumterápiától. A gyógyszeripar pedig óriási számban állított elő olyan molekulákat, amelyek a lítiumterápia előnyeit voltak hivatottak képviselni, annak hátrányai nélkül.

Nem meglepő, hogy évtizedeken keresztül fokozatosan hátrányba szorult a lítiumkezelés, mivel szerepét egyre inkább átvették az új molekulák.

Ámde kiderült, hogy az új gyógyszereknek is vannak mellékhatásaik, ráadásul nem olyan jók, mint a lítium az akut epizódok és az öngyilkosságok megelőzésében. *Blackwell* leközölte, hogy ez az „egyszerű ion”, vagyis a lítium, „the best, safest and least expensive treatment for the prevention of recurrent episodes of bipolar disorder” (2), vagyis a legmegbízhatóbb eljárás a legnehezebb esetekre, sőt a megelőzésre is. Így nem csoda, hogy sok orvos és beteg újból a lítiumhoz fordult, de ezzel megnövekedett az igény olyan eljárások kidolgozására, amelyek a kezelést biztonságosabbá teszik.

Levelezési cím:

Dr. Radó János,
1065 Budapest, Hajós utca 25.
E-mail: janosrado@t-online.hu

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.25.003>

Hypertonia és Nephrologia
2021;25(1):25-9.

Különlegesen fontosnak látszik, hogy a krónikus veseelégtelenség (amúgy nem túl gyakori) kifejlődésének veszélyét a lehető legkisebbre csökkentjük és a betegeket a – leginkább éjjel zavaró – polyuriától mentesíteni tudjuk. Nem meglepő, hogy világszerte számos kutatás indult, igen eltérő, molekuláris genetikai, farmakológiai, patohisztológiai területeken, de végül is a fenti klinikai célok elérésére. Úgy gondoljuk, hogy a lítium hatásainak és mellékhatásainak további tanulmányozása még a neuropszichofarmakológia „molekuláris genetikai érájában” sem haszontalan (3).

A lítium toxicitása már a felfedező *Cade-nek* is gondot okozott (1). *Morgens Schou*, a kezelésmód világszerte ismert szenvedélyes propagátora (és legnagyobb klinikai farmakológusa) különösen aggódott a nephrotoxitas miatt, annál is inkább, mert szeretett bátyja számára is nagyon fontos volt a lítium (4). A lítium vesetoxicitását különösen régebben két formában képelték el: az egyik a „funkcionális” (és többnyire reverzibilis) koncentrációs zavar, amely kellően hosszú (10 évet meghaladó) alkalmazás után átmegy az úgynevezett nephrogen diabetes insipidusba, illetve a kifejezett morfológiai eltérésekkel járó lítiumos vese-rendellenesség, ami végstádiumú vesebetegséggé alakulhat át. Ma már tudjuk, hogy a lítium által okozott koncentrációs rendellenességben is „remodeling” zajlik a veseszövetben, így ebben a kórképben sincs szó tisztán funkcionális zavarról.

Mielőtt a polyuria kivédése elméleti és gyakorlati megoldásairól szót ejtenénk, röviden ismertetjük a lítium által okozott vesebetegséget, majd a vese koncentrációműködését és annak lítium által okozott zavarát.

Lítiumnephropathia

A krónikus lítiumkezelés progresszív interstitialis fibrositis okozhat a vesében, hyperplasticus változásokat a medullaris gyűjtőtubulusokban, distalis csatornatágulatot és microcysták képződését (5). Krónikus veseelégtelenség előfordul ugyan lítiumkezelés következtében, szerencsére azonban ez a komplikáció nem túl gyakori (6). Megállapították, hogy nincs korreláció a kezelés időtartama és a veseelégtelenség kifejlődése (az eGFR csökkenése) között (7). A szerzők egyetértenek abban, hogy legalább 20 éves kezelési időtartam szükséges a súlyos vese-rendellenesség létrejöttéhez.

Ami az előfordulás gyakoriságát illeti, két nagyobb statisztika áll rendelkezésre: *Davis* és munkatársai szerint a lítium 0,2-0,7%-ban okoz végállapotú vesebetegséget (7), míg *Shine* és munkatársai szerint 0,5-1%-ban (8). A lítiumkezeléssel foglalkozók számára megnyugvást jelentett, hogy a csökkentett terápiás vérszintek alkalmazásával csaknem kiküszöbölhető a lítiumkezelés által okozott veseelégtelenség kockázata (9). A vese koncentrációműködésének zavara viszont rendkívül gyakori rendellenesség szemben a ritka krónikus veseelégtelenséggel.

A vese koncentrációműködése

Egészséges emberben a vizelet ozmotikus koncentrációja kívánság szerinti (ad libitum) vízfogyasztás mellett általában meghaladja a plazmaszintet, ami körülbelül 290 mOsm/kg. A vizelet ozmolalitása ilyen körülmények között átlagosan mint-

egy 600 mOsm/kg. Vízfogyasztás alatt a vizelet ozmolalitása megközelítőleg 100 mOsm/kg-ra csökkenhet. Nagyszámú humán farmakológiai tanulmányom során, az elhúzódozó hidrálásban mért legalacsonyabb vizeletozmozmolalitás-érték 40 mOsm/kg volt. Ilyenkor a vesevelő-állomány interstitiumában tartósan csökken az ozmolalitás a „kimosás” következtében és ezzel csökken a vese koncentrációképesége, ami még a víz megvonása esetén sem áll könnyen helyre. Szomjazásban a vizelet szintje elérheti az 1200 mOsm/kg-ot. Ilyenkor a vesében a medullaris interstitiumra a hipertonicitás a jellemző, ami a nátrium- és ureafelhalmozódás következménye. A hypertoniás medullaris interstitiumot végül is a Henle-kacs felszálló szárában működő nátriumpumpa hozza létre, ami a nátriumreabszorpció révén nátriumot emel át a Henle-kacsból az interstitiumba. Ezt követi az urea felhalmozódása. Az interstitium magas ozmolalitása megegyezik a koncentrált vizelet ozmolalitásával. A gyűjtőtubulusok permeabilitásának vazopresszin jelenlétében bekövetkező fokozódása teszi lehetővé, hogy a víz onnan visszadiffundáljon (visszaszívódjon) a medullaris interstitiumba a létrejött ozmotikus gradiens mentén és így maximálisan koncentrált vizelet képződjék. Vazopresszin hatására a gyűjtőtubulusok úgynevezett fősejtjeiben a víz iránti permeabilitás akár hússzoros mértékben is fokozódhat.

A neurohypophysealis (centrális) diabetes insipidusban a vazopresszin hiánya miatt nem működik a vizeletkoncentráció, így a vizelet ozmolalitása az egészséges ember vízdiuresisben mért értékével azonos. Vazopresszin adására azonban ilyen betegeknél a vizelet ozmolalitása legalább 9%-kal emelkedik (Miller-próba). A veseeredetű (nephrogen) diabetes insipidusban (NDI) – a vazopresszin iránti rezisztencia miatt – ez a változás elmarad. Ezen teszt alapján a kétféle diabetes insipidus esetei – legalábbis a teljes kórképeiben – könnyen megkülönböztethetők. Az NDI ezen eseteiben a vazopresszin teljesen hatástalan, a rezisztencia abszolút. A részleges kórképekben azonban a differenciáldiagnózis nagyon nehéz lehet, de ennek részletezése túlmegy jelen munkánk keretein. A részleges neurohypophysealis diabetes insipidusban termelődik némi vazopresszin, ezért a vizelet ozmolalitása szomjazásban a plazma szintjét is megközelítheti, sőt akár 300 mOsm/kg fölé is emelkedhet. A részleges NDI-ben viszont a vazopresszinrezisztencia nem abszolút, ezért a betegek veséje némi koncentrációműködésre is képesek lehetnek. Magunk is észleltünk egy olyan congenitalis NDI-ben szenvedő családot, ahol négy családtag igen eltérő koncentrációképeséggel rendelkezett, volt olyan családtag, aki a plazmaérték fölé tudta koncentrálni a vizeletét vazopresszin alkalmazása során (10).

A lítium okozta koncentrációs zavar

A lítiumkezelés megkezdése után röviddel már észlelhetők a koncentrációs zavar első jelei. Többszöri vizelés, szomjúság, főként éjszaka. A koncentrációs zavar ezután progresszíven fokozódik a kezelés folytatása során. *Johnson* beteganyagában (12 óra szomjazás és pitresszin alkalmazása után) a maximális átlagos ozmotikus vizeletkoncentráció 400 mOsm/kg volt 11, két éven át lítiummal kezelt betegben, míg csak 200 mOsm/kg három olyan betegben, akiket legalább 10-20 éve kezeltek lítiummal (11).

A lítium felfüggeszti a ciklikus AMP képződését, amint belép a gyűjtőtubulusok fősejtjeinek nátriumcsatornáján keresztül. Ezzel megszünteti az aquaporin-2 vízcsatorna-fehérje vazopresszin indukálta beültetését a sejtek apicalis membránján át. Ez pedig azonnal csökkenti a sejtek víz iránti permeabilitását. A vízreabszorpció felfüggesztése az egyik oka a lítiumpolyuriának. A másik ok, hogy a lítium hatására csökken a medullaris gyűjtőtubularis interstitium hypertonicitása az organikus osmolyth tartalom megkevesbedése miatt (12). A lítium által a medullaris interstitiumban csökkentett ozmotikus gradiens, a medulla csökkent osmolyth- és ureatartalmában tükröződik vissza. A medullaris interstitium alacsonyabb ozmotikus koncentrációja okozza a vizelet maximális ozmolalitásának csökkenését lítiumkezelés közben. A koncentrálómechanizmus működésének megromlása így idézi elő a polyuriát és polydipsiát.

A lítium által okozott nephrogen diabetes insipidusban (LI-NDI) a vízanyagcsere-zavar van leginkább előtérben, de nem felejtkezhetünk meg az egyéb tubularis rendellenességekről, így a fokozott nátriumkiválasztásról és a hyperchloaemiás metabolikus acidosisról sem.

Nielsen és munkatársai 2008-ban publikált vizsgálata szerint a lítiumkezelés celluláris hatásai „szélesek és komplexek” (13). Ők proteomic analízist végeztek egy modellen, ami a lítiummal kezelt patkányokból izolált belső medullaris gyűjtőtubulusból áll. Sokféle proteint izoláltak, amelyeknek nemcsak a polyuriához van köze, hanem a lítium által okozott sejtproliferációhoz is. A lítium által okozott „funkcionális” változások hátterében valószínűleg morfológiai eltérések is állnak. A corticalis és medullaris vesecsatornák lítium által okozott strukturális változásai „remodeling”-et idéznek elő, ami a morfológiai alapja az észlelt koncentrálóműködés változásainak. Ezek a felfedezések igen bonyolulttá teszik a lítiumpolyuria LI-NDI mechanizmusát.

A lítiumpolyuria kezelése: monoterápia

Klorotiazid

A klorotiazidot 1960-ban vezették be a neurohypophysealis és nephrogen diabetes insipidus kezelésébe (14). A LI-NDI kezelésére is alkalmas, megfelel a vizeletmennyiséget. Noha az antidiuresis „paradox”, mivel diuretikum idézi elő, a hatás a diuretikum alaphatásán a diuretikus sóveszteségen alapszik. A tiazidok gátolják a distalis kanyarulat csatornában a nátrium reabszorpcióját és másodlagosan fokozzák a proximális tubulusban. Emiatt csökken a distalis nephronba jutó filtrátum és fokozódik itt a nátrium és víz reabszorpciója (15). Ma már tudjuk, hogy a tiazidok hatására az aquaporin-2, a Na-Cl kotranszporter és az epithelialis nátriumcsatorna „upreguláció”-ja következik be (16). Magunk is foglalkoztunk ezekkel a kérdésekkel (17).

Indometacin

Gátolja a vazopresszinantagonista prosztaglandinok termelését és így antidiuretikus, fokozza a koncentrálóműködést. Oiso és munkacsoportja szerint a gyűjtő tubularis fősejtek apicalis membránján az aquaporin-2-re hat (15). Magunk Bartter-szindrómás polyuriában észleltünk drámai antidiuresist indometacin hatására (18). LI-NDI-ben többen alkalmazták sikerrel (19–25).

Amilorid

Egyike a káliumspóroló diuretikumoknak, visszaállítja a medullaris interstitium ozmolithkoncentrációját, ezzel fokozva a medullaris interstitialis hypertonicitást, elősegíti a kevesebb mennyiségű, de ozmotikusan koncentráltabb vizelet képződését, azaz felfüggeszti a lítiumpolyuriát (26). Megállapították, hogy az amilorid azáltal is fokozza a vizeletozmolalitást lítiumadagolás jelenlétében, hogy növeli az aquaporin-2 ürítését (termelését), mert elősegíti az arginin vazopresszinstimuláló hatását az aquaporinnak a fősejt apicalis membránjába való áthelyezéséhez. Kalra és munkacsoportja szerint az amilorid csökkenti a transcellularis lítiumtranszportot, ezzel az intracelluláris lítiumkoncentrációt és végül is a GSK-3-béta lítium okozta inaktiválódását (27). De az amilorid ezzel a veseszövetben nemcsak a lítium anyagcseréjébe nyúl bele, hanem – Croft és munkatársai 2018-as, legújabb kutatásai szerint – csökkenti a krónikus lítiumkezelés által okozott progresszív interstitialis fibrosist és a hyperplasticus változásokat is a velőállománybeli gyűjtőtubulusokban (5).

Igen komoly biokémiai és hisztopatológiai megállapítások támasztják alá az amilorid kedvező hatásának mechanizmusát lítiumpolyuriában.

Dezmopresszin

Az NDI „per definitionem” vazopresszinrezisztens megbetegedés. Ámde Moses és munkatársai két congenitalis NDI esetében a dezmopresszin nagy adagjai épp olyan hatásosak voltak, mint Radó és munkatársai neurohypophysealis diabetes insipidusos beteganyagában a jól reagáló betegekben a „normál” (kis) adagok (28). A gyakorlatban a nagy adag például 300 µg DDAVP-t, a normál-kis adag napi egyszer vagy kétszer 10 vagy 20 µg intranasalis adását, illetve napi egyszer vagy kétszer 20 mg per os alkalmazását jelenti. (A „nagy adag” a hematológiában mást jelent, mint az endokrinológiában.)

Víszonylag sok congenitalis NDI-s beteg szenved a megbetegedés részleges formájában (29). Ezeknek a betegeknek a számára valóságos áldást jelenthet a dezmopresszin (DDAVP) alkalmazása. A DDAVP (8-deamino-1-D-vazopresszin) a természetes vazopresszinnél 100-szor erősebb antidiuretikus hatású vegyület, amelynek elhanyagolható a vazopresszor hatása. Nemcsak elméletileg, hanem a gyakorlati tapasztalatok alapján is rendkívül alkalmas a parciális vazopresszinrezisztens állapotok kezelésére (15, 30–32). Magunk is kipróbáltuk a dezmopresszin nagy adagjait többféle veleszületett és szerzett vazopresszinhiánnyal és -rezisztenciával járó megbetegedésben, többek között a LI-NDI-ben is (24, 33–40).

Klopidrél, praszugrél

A klopidrél, praszugrél a LI-NDI jövőbeli terápiáját, de legalábbis a jövőbeli terápiának egy lehetőségét képviselik, mint a renalis P2Y12-receptorok farmakológiai blokádjának képviselői. Állatkísérletek alapján a renalis P2Y12-receptorok farmakológiai blokádja fokozza a vesetubulusok érzékenységet a vazopresszin iránt.

Zhang és munkacsoportja megállapította, hogy a lítiumpolyuria a medullaris gyűjtőtubulus vazopresszin iránti rezisztenciájának következménye, amit fokozott prosztaglandin- (PGE-)

termelés okoz (41, 42). Ebben a P2Y12-receptoroknak van döntő szerepe, amit a vesében kimutattak (43). A vese P2Y12-receptorainak genetikai „kiütése” (deletiója) viszont gátolta a lítiumpolyuria kifejlődését, a prosztaglandin-anyagcsere egy sor változásával egyidejűleg. A vazopresszinaktivitás fokozódott. Az állatok nemcsak a lítium diuretikus hatásával szemben mutatkoztak érzéketlenebbnek, hanem a lítium natriureticus és kaluretikus hatásával szemben is (44). A P2Y12-receptorok izgalmi csökkenti a cAMP-szintet, ami a központi modulátora az arginin vazopresszinnek, ezzel ellentétes hatású a receptorok genetikai deletiója.

A vese P2Y12-receptorainak genetikai deletiója hosszú tartamú (öt hónapos) védelemmel nyújtott a vizsgált rágcsáló állatoknak a lítiumdiuresis, natriuresis, kaluresis, gyűjtőtubularis átépülés („remodeling”) és sejtproliferációval szemben (45). A P2Y12 purinergikus receptorok a vesében viszont elősegítik a PGE2 termelését, és a vazopresszin hatásának antagonizálásával kedveznek a lítiumpolyuriának (46).

Klopidrogél (a P2Y12-receptor irreverzibilis gátlószere) alkalmazása jelentékenyen enyhítette a lítiumpolyuriát (47). A hasonló támadáspontú praszugrélnak ugyanilyen hatása volt (48).

A Zhang-munkacsoport állatkísérletes vizsgálatainak eredményeit extrapolálva emberre, úgy tűnik, hogy eddig a lítium vazopresszin elleni hatásának ellensúlyozása volt a cél, míg a jövőben inkább a vese érzékenységeinek fokozása a vazopresszinhatás iránt lenne a követendő eljárás a lítium által okozott polyuria kezelésében.

A lítiumpolyuria kezelése gyógyszer-kombinációval

Tiazid és indometacin, illetve tiazid és amilorid együttes adása

Tiazidot és nagy adag dezmozopresszint adtak együtt (30). Indometacint és nagy adag dezmozopresszint először Weinstock és Moses (32) adott, majd Stasior és munkatársai 1991-ben (31), majd Radó és Zdravkova 1993-ban (24). Nagy adag DDAVP-t és piroxicam kombinációját Radó és Zdravkova 1993-ban (24). Ezt illusztrálja 1. ábránk. Idősödő nőbetegben 10 éves lítiumkezelés után, a lítium elhagyása ellenére is fennmaradó „permanens nephrogen diabetes insipidus” fejlődött ki. A glomerulusfiltráció százalékában kifejezett szabadvíz-clearance vizsgálatával hasonlítottuk össze a gyógyszermentes (no drug) állapotot az indometacin, a dezmozopresszin (DDAVP) és az indometacin+dezmozopresszin (DDAVP) kezelést. Látható, hogy az indometacinak egymagában alig kimutatható hatása van, ami nem szignifikáns. A dezmozopresszin (DDAVP) igen erősen szignifikánsan hat és az indometacinnal való együttes adás potenciáló hatása is nyilvánvaló (24, 37–40, 49).

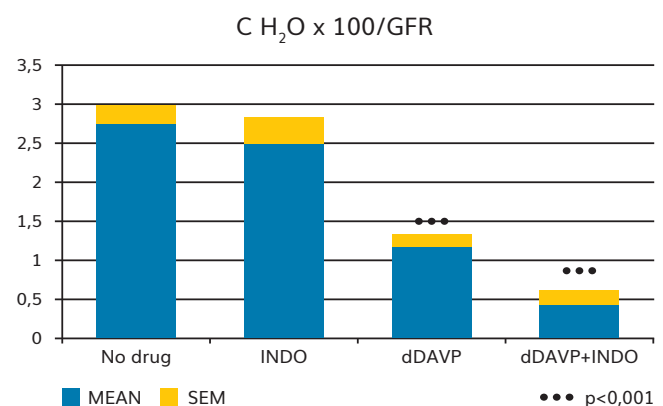
A lítiumpolyuria gyógyszer-kombinációkkal való kezelésével foglalkozunk az INHN-weblapon megjelent munkáinkban is (37–40).

Konklúzió

A jövőben egy követendő eljárás lehet a lítium által okozott polyuria kezelésében a vese érzékenységeinek fokozása a vazopresszin iránt. Nyitott gondolat az állatkísérletben bevált

klopidrogélnak, illetve praszugrélnak az emberi LI-NDI kezelésében való felhasználása és további gyógyszer-kombinációkba való bevonása. A gyógyszer-kombinációk létrehozatalához érdemes emlékeztetni tartani, hogy a dezmozopresszint a vérárvadás fokozására is használják, míg a klopidrogélt és praszugrélt a vérárvadás gátlására.

1. ábra. A glomerulusfiltráció százalékában kifejezett szabadvíz-clearance vizsgálatával összehasonlított gyógyszermentes (no drug) állapot, indometacin, dezmozopresszin (DDAVP) és indometacin+dezmozopresszin (DDAVP) kezelés



Köszönetnyilvánítás

Reusz György professzornak kéziratát átolvasását és hasznos tanácsát köszönöm.

Irodalom

- Cade JP. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. Med J Australia 1949;2:349-52. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1949.tb36912.x>
- Blackwell B. Final reply to Janos Radó's final comment. inhn.org. controversies. May 10, 2018. in Blackwell B. Lithium Controversy. A historical autopsy. inhn.org.controversies. June 19, 2014.
- Ban TA. Neuropsychopharmacology in historical perspective. Education in the field in the post-neuropsychopharmacology era. Prologue. inhn.org.education. September 18, 2017.
- Schou M. Lithium studies. Toxicity Acta Pharmacol Toxicol 1958;15:70-84. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1958.tb00287.x>
- Croft PK, Bedford JJ, Leader JP, Walker RJ. Amiloride modifies the progression of lithium-induced renal interstitial fibrosis. Nephrology (Carlton) 2018;3(1):20-30. <https://doi.org/10.1111/nep.12929>
- Bendz H, Schön S, Attman P, Aurell M. Renal failure occurs in chronic lithium treatment but is uncommon. Kidney International 2010;77:219-24. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.433>
- Davis J, Desmond M, Berk M. Lithium and nephrotoxicity: a literature review of approaches to clinical management and risk stratification. BMC Nephrology 2018;19:305. <https://doi.org/10.1186/s12882-018-1101-4>
- Shine B, McKnight RF, Leaver L, Geddes JR. Long term effects of lithium on renal, thyroid, and parathyroid function: retrospective analysis of laboratory data. The Lancet 2015;386:461-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61842-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61842-0)
- Aiff H, Attman P, Aurell M, Bendz H, Schön S, Svedlund J. The impact of modern treatment principles may have eliminated lithium-induced renal failure. Journal of Psychopharmacology 2014;28:151-4. <https://doi.org/10.1177/0269881113516202>
- Radó JP, Szende L. Simultaneous familial occurrence of distal renal tubular acidosis, polycystic kidney and nephrogenic diabetes insipidus. Orvosi Hetilap 1995;136:995-1001.

11. Johnson G, Glenn E, Hunt G, Duggin G, Horvath JS, Tiller DJ. Renal function and lithium treatment: initial and follow up tests in manic depressive patients. *J Affective Disorders* 1984;6:249-63. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(84\)80003-8](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(84)80003-8)
12. Bedford JJ, Weggerly S, Ellis G, McDonald FJ, Joyce PR, Leader JP, Walker RJ. Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus: renal effects of amiloride. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1324-31. <https://doi.org/10.2215/CJN.01640408>
13. Nielsen J, Hoffert JD, Knepper MA, Agre P, Nielsen S, Fenton RA. Proteomic analysis of lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus: Mechanisms for aquaporin 2 down-regulation and cellular proliferation. *PNAS* 2008;105:3634-9. <https://doi.org/10.1073/pnas.0800001105>
14. Crawford JD, Kennedy GC, Hill LE. Clinical results of treatment of diabetes insipidus with drugs of the chlorothiazide series. *N Engl J Med* 1960;262:739-42. <https://doi.org/10.1056/NEJM196004142621501>
15. Osio Y, Robertson GL, Norgard JP, Juul KV. Treatment of neurohypophyseal diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3958-67. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2326>
16. Kim GH, Lee JW, Oh YK, Chang HR, Joo KW, Na KY, Earm JH, Knepper MA, Han JS. Antidiuretic effect of hydrochlorothiazide in lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus is associated with upregulation of aquaporin 2, Na-Cl cotransporter and epithelial sodium channel. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2836-43. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000143476.93376.04>
17. Radó JP, Báños Cs, Marosi J, Borbély L, Takó. Investigation on diuretic and antidiuretic properties of furosemide in diabetes insipidus. *Endokrinologie* 1968;53:253-60.
18. Radó JP, Simatupang T, Boer P, Dorhout Mees EJ. Pharmacologic studies in Bartter's syndrome: effect of DDAVP and indomethacin on renal concentrating operation. Part II. *Int J Clin Pharmacol Biopharm* 1978;16:22-6.
19. Simon NM, Garber E, Arief AJ. Persistent nephrogenic diabetes insipidus after lithium carbonate. *Ann Int Med* 1977;86:446-7. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-86-4-446>
20. Libber S, Harrison M, Spector D. Treatment of nephrogenic diabetes insipidus with prostaglandin synthesis inhibitors. *J Pediatr* 1986;108:305-11. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(86\)81010-1](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(86)81010-1)
21. Allen HM, Jackson RL, Winchester MD, Deck LV, Allon M. Indomethacin in the treatment of lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus. *Archives of Internal Medicine* 1989;149:1123-6. <https://doi.org/10.1001/archinte.149.5.1123>
22. Vierhapper H. Indomethacin in the treatment of lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus. *Arch Int Med* 1990;150:2419. <https://doi.org/10.1001/archinte.1990.00390220146042>
23. Radó JP, Zdravkova S. Lithium-induced chronic water-metabolism disorder (nephrogenic diabetes insipidus). *Orv Hetil* 1991;132:1987-90.
24. Radó JP, Zdravkova S. Effect of Indomethacin and Calcitonin During Administration of 1-Deamino-8-D-Arginine-Vasopressin (dDAVP) on Free Water Clearance in Nephrogenic Diabetes Insipidus (NDI). XIIth International Congress of Nephrology. June 13–18, 1993 Jerusalem, Israel
25. Thompson CJ, France AJ, Baylis PH. Persistent nephrogenic diabetes insipidus following lithium therapy. *Scottish Medical Journal* 1997;42:16-7. <https://doi.org/10.1177/003693309704200106>
26. Bedford JJ, Leader JP, Jing R, Walker RJ, Klein JD, Sands JM, Walker RJ. Amiloride restores renal medullary osmolites in lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008b;F812-F820. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00554.2007>
27. Kalra S, Zargar AH, Jain SM, Sethi B, Chowdhury S, Singh AK, Thomas N, Unnikrishnan AG, Ballani Thakkar P, Malve H. Diabetes insipidus: The other diabetes. *Indian J Endocr Metab* 2016;20:9-21. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.172273>
28. Moses AM, Scheinman SJ, Oppenheim A. Marked hypotonic polyuria resulting from nephrogenic diabetes insipidus with partial sensitivity to vasopressin. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:1044-9. <https://doi.org/10.1210/jcem-59-6-1044>
29. Boccalandro C, De Mattia F, Guo DC, Xue L, Orlander P, King TM, Gupta P, Deen PM, Lavis VR, Milewicz DM. Characterization of an aquaporin-2 water channel gene mutation causing partial nephrogenic diabetes insipidus in a Mexican family: Evidence of increased frequency of the mutation in the town of origin. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1223-31. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000125248.85135.43>
30. Mizuno H, Fujimoto S, Sugiyama Y, Kobayashi M, Ohro Y, Uchida S, Sasaki S, Togari H. Successful treatment of partial nephrogenic diabetes insipidus with thiazide and desmopressin. *Horm Res* 2003;59:297-300. <https://doi.org/10.1159/000070629>
31. Stasior DS, Kikeri D, Duel B, Seifter JL. Nephrogenic diabetes insipidus responsive to indomethacin plus dDAVP. *New Eng J Med* 1991;324:850-1. <https://doi.org/10.1056/NEJM199103213241215>
32. Weinstock RS, Moses AM. Desmopressin and indomethacin therapy for nephrogenic diabetes insipidus in patients receiving lithium carbonate. *South Med J* 1990;83:1475-7. <https://doi.org/10.1097/00007611-199012000-00026>
33. Radó JP, Marosi J, Borbély L, Takó J. Individual differences in the antidiuretic response induced by single doses of 1-deamino-8-D-arginine-vasopressin (DDAVP) in patients with pituitary diabetes insipidus. *Int J Clin Pharmacol Biopharm* 1976;14:259-65. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1095602>
34. Radó JP, Marosi J, Fischer J. Comparison of the antidiuretic effects of single intravenous and intranasal doses of DDAVP in diabetes insipidus. *Pharmacology* 1977;15:40-5. <https://doi.org/10.1159/000136661>
35. Radó JP, Marosi J, Fischer J, Takó J, Kiss N. Relationship between the dose of 1-deamino-8-d-arginine vasopressin (DDAVP) and the antidiuretic response in man. *Endokrinologie* 1975;66:184-95.
36. Radó JP, Marosi J, Szende L, Borbély L, Takó J, Fischer J. The antidiuretic action of 1-deamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP) in man. *Int J Clin Pharmacol Biopharm* 1976;13:199-209.
37. Radó J. Use of modern antidiuretic agents in the treatment of permanent lithium induced nephrogenic diabetes insipidus. (Administration of excessive doses of desmopressin resulted in clinically relevant antidiuresis, enhanced by indomethacin and abolished by calcitonine). *inhn.org.controversies*. January 25, 2018. (Janos Radó's final comment on Barry Blackwell: The lithium controversy. A historical autopsy. Collated by Olaf Fjetland).
38. Radó J. Renal toxicity of lithium in historical perspective with special reference to nephrogenic diabetes insipidus and its treatment. *inhn.org.controversies*. May 2, 2019.
39. Radó J. Desmopressin may counteract polyuria in lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus (Review of the literature) *inhn.org.controversies*. June 27, 2019.
40. Radó J. Mechanism of lithium induced polyuria in historical perspective. *inhn.org. Perspective*. July 4, 2019
41. Zhang Y, Pop I, Carlson NG, Kishore BK. Genetic deletion of the P2Y12 receptor offers significant resistance to development of lithium-induced polyuria accompanied by alterations in PGE2 signaling. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012;302:F70-F77. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00444.2011>
42. Zhang Y, Hansson KM, Liu T, Kishore B. Genetic deletion of ADP-activated P2Y12 receptor ameliorates lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus in mice. *Acta Physiol (Oxf)* 2019;225(2):e13191. <https://doi.org/10.1111/apha.13191>
43. Zhang Y, Peti-Peterdi J, Müller CE, Carlson NG, Baqi Y, Strasburg DL, Heiney KM, Villanueva K, Kohan DE, Kishore BK. P2Y12 receptor localizes in the renal collecting duct and its blockade augments arginine vasopressin action and alleviates nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(12):2978-87. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014010118>
44. Zhang Y, Li L, Kohan DE, Ecelbarger CM, Kishore BK. Attenuation of lithium-induced natriuresis and kaliuresis in P2Y12 receptor knockout mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013;305(3):F407-16. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00464.2012>
45. Zhang Y, Riquier-Brison A, Liu T, Huang Y, Carlson, NG, Peti-Peterdi J, Kishore BK. Genetic deletion of P2Y12 receptor offers long-term (5 months) protection against lithium-induced polyuria, natriuresis, kaliuresis, and collecting duct remodeling and cell proliferation. *Front Physiol* 2018;9:1765. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01765>
46. Kishore BK, Carlson NG, Ecelbarger CM, Kohan DE, Müller CE, Nelson RD, Peti-Peterdi J, Zhang Y. Targeting renal purinergic signalling for the treatment of lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus. *Acta Physiol (Oxf)* 2015;214(2):176-88. <https://doi.org/10.1111/apha.12507>
47. Zhang Y, Peti-Peterdi J, Heiney KM, Riquier-Brison A, Carlson NG, Müller CE, Ecelbarger CM, Kishore BK. Clopidogrel attenuates lithium-induced alterations in renal water and sodium channels/transporters in mice. *Purinergic Signal* 2015;11(4):507-18. <https://doi.org/10.1007/s11302-015-9469-0>
48. Zhang Y, Peti-Peterdi J, Brandes A, Riquier-Brison A, Carlson NG, Müller CE, Ecelbarger CM, Kishore BK. Prasugrel suppresses development of lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus in mice. *Purinergic Signal* 2017;13(2):239-48. <https://doi.org/10.1007/s11302-017-9555-6>
49. Milano S, Carmoniso M, Gerbino A, Procinio G. Hereditary nephrogenic diabetes insipidus: Pathophysiology and possible treatment. *An Update. Int J Mol Sci* 2017;18(11). <https://doi.org/10.3390/ijms18112385>

TUDTA ÖN?

Orvosi levelek a Covid-19-ről. I. rész

FARSANG Csaba

Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Budapest

Levelezési cím:

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

2020 márciusában hazánkat is elérte a koronavírus-járvány, amelynek sokirányú hatása volt és van az egész társadalomra, az orvosi közösségekre és legnagyobb mértékben a betegekre. Az alábbiakban és a következő levélben megpróbálom összefoglalni az általam kiválasztott és legfontosabbnak tartott, a fentieket érintő témákat. Nem fogok írni a tünetekről és a terápiáról, célom a járvány közösségi hatásainak bemutatása.

A téves tájékoztatásról

Úgy tűnik, hogy az a régi angol közmondás, miszerint „*Sticks and stones may break my bones, but words will never break me!*”, manapság már nem érvényes, mert a téves tájékoztatásnak sokféle káros hatása lehet. A gyakran emlegetett téves, alkalmanként rosszindulatú „hírek” társadalmi hatásai esetenként felbecsülhetetlenek. Ezért nagyon fontos, hogy az interneten, a közösségi oldalakon, a tévében és a rádióban terjedő hírözönből, amelyet *Ghebreyesus*, a WHO igazgatója 2020 februárjában információjárványnak, „*infodemic*”-nek nevezett el, kiszűrjessük a valóságos tartalmakat (1). Különösen igaz ez az egészségünkkel, illetve a különböző betegségekkel – jelen esetben a Covid-19-világjárvánnyal – kapcsolatos hírekre. A Facebookon 2020-ban két hónap alatt mintegy 90 millió, valószínűsíthetően téves tartalom jelent meg (2).

A káros hatású, félrevezető, hazug tartalom fajtái:

- hatástalan, a betegséget megelőző, illetve gyógyító kezeléseket, viselkedéseket;
- összeesküvés-elméletek, amelyek gátolják a hatáshoz szükséges elfogadást és elterjedését;
- néha még hivatalos fórumtól is napvilágra került helytelen állásfoglalás (például a szájmazsk nem hatásos védőeszköz – WHO), amit később intenzíven korrigáltak.

Következésképpen a hivatalos állásfoglalásokkal szembeni bizonytalanság, bizalmatlanság keletkezett, és káros viselkedésformák (például nem hordanak maszkot, nem tartják be az előírt távolságot, csoportosulnak stb.) terjedtek el és ezek a hivatalos, kellően alátámasztott, kedvező hatású tevékenységek és viselkedések (például távolságtartás) elfogadását gátolhatják. A hitelesség helyreállítására ezek ellen a WHO, a kormányok, az egészségügyi hatóságok, a civil szervezetek (NGO-k), szakmai szervezetek, de ismert személyek (influenccerek, színészek, riporterek, sportolók) fellépése nagyon fontos (3, 4).

Az általános bizonytalanság és a vírusfertőzés gyors terjedése szükségessé tette a járvány megelőzésére tett gyors és szigorú intézkedéseket. Ennek érdekében megfelelő törvé-

nyek, szabályzatok láttak napvilágot. Ennek segítésére kiemelendő a tömegtájékoztatás (tévé, rádió, internet, közösségi oldalak) aktivizálódása. A helyzet átláthatóságának javítására még a február és június hónapok közötti időszakra vonatkozóan 150 globális helyzetértékelő riport összesítette a 250 országból összegyűjtött, több mint 40 millió adatot (5).

Egy április végén megjelent tudományos közleményben néhány ajánlást fogalmaztak meg annak érdekében, hogy az egészséggel kapcsolatos kommunikáció hatásosabbá váljon és csökkenjen a pandémia okozta félelem és bizonytalanság (6):

- Nyíltan és őszintén kell tájékoztatást adni arról, hogy mely tények ismertek és melyek ismeretlenek, és hangsúlyozni kell, hogy a jelen tudásunk, és következményesen a véleményünk is megváltozhat, mert számos helyen folyik a Covid-19-pandémiával kapcsolatos kutatás.
- Fontos, hogy bizonytalan, nagyon bonyolult, tudományosan nem alátámasztott üzenetek ne hangozzanak el! Az üzeneteknek tisztáknak, a nem szakemberek számára is érthetőeknek kell lenniük, a szövegeknek megfelelő nyelvhelyességgel kell beszélniük.
- *Petersen*, dán professzor véleménye szerint: „Az embereknek el kell fogadniuk a professzionális véleményeket, hogy optimista szorongással („*optimistic anxiety*”) nézzenek a jövőbe” (7).
- Szükségképpen a pandémia miatt az emberek viselkedése sok módon megváltozott. Ezek egy részét törvények és a kormányok által hozott intézkedések tették szükségessé („*Maradj otthon!*” felszólítás, viseljen mindenki arcmaszkot, utazási korlátozások, közösségi helyek bezárása), mások részére vonatkozóan ajánlások fogalmazódtak meg (kerüld a tömeget, tarts megfelelő távolságot, gyakran moss kezet stb.). Sajnos ezeknek a szabályoknak a betartását azonban nem lehet megfelelően ellenőrizni...

Michie és munkatársai szerint ezeket az ajánlásokat és szabályokat könnyebb elfogadni, ha a vírus terjedésére, a betegségre és a preventív, illetve kuratív tevékenységek hatékonyságára

vonatkozó ismereteket a mindennapi tudomány állásának megfelelően teszik közzé (8). Ezek között a preventív intézkedések (arcmaszk, kesztyű, távolságtartás) hatékonyságára, a Covid-19 kockázati tényezőire (dohányzás, krónikus tüdőbetegségek, diabetes, hypertonia, szívelégtelenség, túlsúly) vonatkozó ismeretek korrekt terjesztése is nagyon fontos. Hangsúlyozni kell a nem gyógyszeres (életmód-változtatás, diéta, mozgás) kezelés előnyeit (9). Az amerikai Centers for Disease Control and Prevention irányelveiben összesítette a beteg és az őket körülvevő családtagok viselkedésére vonatkozó javaslatokat (10).

Az egészségügy digitális transzformációjáról

A kormányok és a szakmai-tudományos társaságok gyorsan igyekeztek reagálni az új kihívásokra, az egészségügyi ellátást és az oktatást érintő krízisállapotra. Egy 2500 társaságot és vállalatot érintő felmérés szerint az egészségügy reagált a leggyorsabban a kihívásokra (11). Még azok a betegek és orvosok is, akik sokáig ellenérzéssel viseltettek a „digitális világ” alkalmazása iránt, felismerték a digitalizált ellátásban rejlő előnyöket: a telefonon, illetve interneten végzett konzultációk, a receptek felírása, az orvosi beutalók elkészítése – hazánkban az EESZT – a bürokrácia csökkentése (például egészségügyi alkalmasságra vonatkozó igazolások időtartamának meghosszabbítása, a várólisták nyíltabbá tétele) terén (12).

A betegellátásban résztvevők reagálása a Covid-19 okozta krízishelyzetre

Az internetes oldalakat és a tömegtájékoztatásban szereplő fórumokat (újságok, tévé, rádió) elárasztották a pandémiával kapcsolatos hírek, közlemények, referenciák. Amikor e levelet írom, a Google-ban 5 530 000 000 találatot találtam a Covid-19-re kattintva. Ezekben az orvosokat, nővéreket és asszisztenseket legtöbbször a „frontvonalban” dolgozó katonákként említik, akik a „láthatatlan ellenséggel” harcolnak. A „frontvonal” azonban nem egy vonal, hanem több részből állt és áll ma is.

Az egészségügyi ellátórendszert érintett és érintő túlterhelés, valamint a következményes károsodások sokasága (orvos-, nővér-, asszisztenshiány, gyógyszer-, műszer-, segédanyag-ellátás akadályozottsága) világszerte nagyon nagy terhet rótt és ró ma is nemcsak az egészségügyi ellátórendszerre, hanem a társadalom egészére, csökkentve a primer és a szekunder prevenció lehetőségeit is. Az orvosi közösségeknek (egyetemek, kórházak, intézetek,

szakmai társaságok) a közvetlen betegellátási problémák megoldása mellett más „ellenségekkel” is (az egészségügyben dolgozó személyeket érintő stressz, szorongás, tájékozottsághiány mellett az egész populációt érintő előbbi kérdések) foglalkozni kellett és kell. Mindezt a terápiára és a prevencióra vonatkozó, megfelelően elvégzett klinikai vizsgálatok hiányában és a félrevezető orvosi hírekkel (például hidroxikinin hatásossága) szemben. A nap mint nap az interneten és a közösségi oldalakon megjelenő álhírek sokasága a munkát még nehezebbé tette és teszi.

Számos támogató projekt született:

- Betegek támogatása: telefoninterjúk, közösségi oldalakon történő korrekt felvilágosítás, álhírek cáfolása, betegszervezetek szakmai támogatása.
- Telemedicina fejlesztése (tanácsadás, konzultációk).
- Fittnesszprogramok szervezése, táplálkozási tanácsadások.
- Orvosoknak szakmai képzés, továbbképzés: webkonferenciák.
- Új klinikai vizsgálatok szervezése és indítása (13–20).

A következő levélben az orvosi segítség keresésével, a betegek tüneteivel, a stresszel és a fizikai aktivitás szerepével és jelentőségével fogok foglalkozni.

A közlemény megjelenését a Richter Gedeon Nyrt. támogatta.

Irodalom

1. <https://bit.ly/3c1VIVF>
2. <https://bbc.in/3ock1IT>
3. <https://nyti.ms/3o8H5Sw>
4. <https://bit.ly/3o8Hft6>
5. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
6. <https://bit.ly/3pamUoG>
7. <https://bit.ly/2MbXfgQ>
8. <https://bit.ly/2Mf1qZq>
9. Silberman J. The Debate Over Covid-19 Distancing: How Far Is Far Enough? Medscape Aug 26, 2020.
10. Covid-19 at Home: What Does Optimal Care Look Like? Medscape Aug 26, 2020.
11. <https://bit.ly/3iDo1uL>
12. <https://bit.ly/2KDeirH>
13. <https://bit.ly/3c36vP6>
14. <https://bit.ly/3oeHxz2>
15. <https://bit.ly/395TTot>
16. <https://bit.ly/3iCfXdx>
17. <https://bit.ly/3o80zqC>
18. <https://bit.ly/363y8Uy>
19. Pellicori P. At the heart of Covid-19. European Heart Journal 2020;41:1830-2. EDITORIAL <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa415>
20. Caplan AL. Covid-19: When to Wear a Mask and When You Don't Have to. Medscape Jul 27, 2020. <https://www.medscape.com/viewarticle/933777>

ESETBEMUTATÁS

Rapidan progrediáló glomerulonephritis megtévesztő esete

VÁRADY Tímea Eszter, BRAUNITZER Henrik, ARÁNYI József, DOLGOS Szilveszter

Szent Margit Kórház, Nefrológiai Osztály, Budapest

Levelező szerző:

Dr. Dolgos Szilveszter,
Szent Margit Kórház, Nefrológiai Osztály;
1032 Budapest, Bécsi út 132. B épület III. emelet

Az egyre csökkenő incidenciájú *poststreptococcalis glomerulonephritis* (PSGN) helyett egyre gyakrabban találkozhatunk infekcióhoz társult glomerulonephritissel (IRGN). Mind a kórkép etiológiájában, mind lefolyásában és prognózisában jelentős különbségek mutatkoznak a PSGN-hez képest. Külön figyelmet érdemel az IRGN egy morfológiai variánsa, amely aktuálisan zajló *Staphylococcus aureus*-infekció mellett jelentkezik, alsó végtagi purpurás bőrelváltozásokkal, IgA-domináns glomerulonephritissel, amely kísértetiesen hasonlíthat Henoch–Schönlein-purpurára (HSP). Rendkívül fontos azonban megkülönböztetni a HSP-t és a *Staphylococcus*-fertőzés okozta IgA-domináns glomerulonephritist egymástól, mert a HSP immunszuppresszáns, míg a *Staphylococcus*-fertőzéssel összefüggő glomerulonephritis antibiotikus terápiát igényel. Esetünkkel erre a differenciáldiagnosztikai nehézségre szeretnénk felhívni a figyelmet.

Bevezetés

Esetbemutatusunkban egy viszonylag ritkább, de ismert és egyre inkább a klinikusok látómezőjébe kerülő glomerulonephritis differenciáldiagnosztikai nehézségére szeretnénk felhívni a figyelmet.

Klinikum

A 81 éves nőbeteg kórelőzményében visszatérő alsó végtagi fekélyes megbetegedéseken kívül érdemi belgyógyászati kóros eltérés nem szerepelt. Jelen kórházi felvételére lázas állapot, derékfájás miatt került sor. Húgyúti fertőzés gyanújával felvételét követően empirikus antibiotikus terápia (ceftriaxon) indult (1. ábra).

A klinikum alapján felmerülő komplikált húgyúti infekciót a hasi CT-vizsgálat megerősítette, amely kétoldali nephritist véleményezett microabscessusokkal. Felvételi laborvizsgálata során az emelkedett gyulladásos laboreredmények mellett megtartott vesefunkció volt észlelhető (CRP 307 mg/l, szérumkreatinin 76 $\mu\text{mol/l}$, karbamid 8,6 mmol/l, eGFR 64 ml/perc/1,73 m²). Tenyésztési eredmények: a beteg vizeletéből és hemokultúrájából kitenyésző meticillinszenzitív *Staphylococcus aureus* (MSSA) alapján célzott amoxicillin/klavulánsav terápiára váltottunk. Az uroinfekció kezelését követően a betegnél a lábszáracon petechiák jelentek meg, majd nóvumnak vélt szisztolés zöreje miatt endocarditis irányában transoesophagealis echokardiográfiát végeztünk, amely vegetációt nem igazolt, aortastenosis igazolódott.

Az uroinfekció szanálódása után a betegnél oedemaképződés mellett jobb felső végtagi thrombosis alakult ki. Laborvizsgálat során ennek hátterében 21 g/nap proteinúriával járó nephrosisszindróma igazolódott. A részletes laborvizsgálatok során az immunfixáció IgG-kappa-monoklonalitást mutatott, ANCA-szerológia, ANA-panel-vizsgálat negatív eredményt

adott, a komplement szintek normáltartományban voltak. Cristabiopszia történt, azonban a várákozásunkkal szemben malignus hematológiai betegség nem igazolódott. A progrediáló vesefunkciós értékek (szérumkreatinin 530 $\mu\text{mol/l}$, karbamid 18,7 mmol/l, eGFR 6 ml/perc/1,73 m²) és hypervolaemia miatt a beteg ápolásának 37. napján vesepótló kezelésként hemodialízist indítottunk. Recidív uroinfekció lezajlását követően a beteg kórházi ápolásának 49. napján a vesefunkció-romlás tisztázatlan etiológiája miatt vesebiopsziát végeztünk.

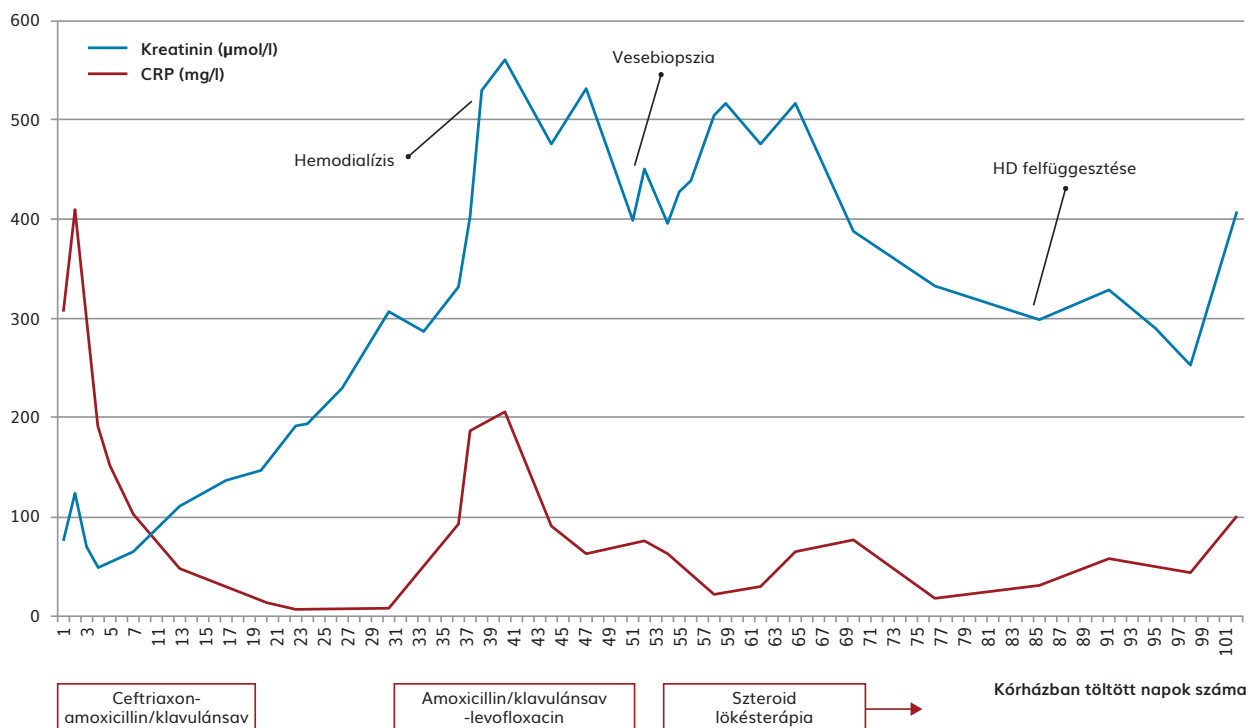
Vesebiopszia

Az elvégzett vesebiopszia direkt immunfluoreszcens vizsgálat (IF) során IgA és C3 elleni antitestekkel közepesen erős, részben mesangiumnak, részben GBM-nek megfelelő granuláris jelölődést mutatott a glomerulusokban (2. és 3. ábra). A fénymikroszkópos vizsgálaton 21 darab glomerulus volt látható, nyolc glomerulusban volt félholdképződés, kimenetben pedig mesangialis hipercellularitás és endokapilláris sejtprolifерáció látszódt (4. és 5. ábra). A kapilláris kacs lumenében neutrophyl granulocyták és lymphocyták is megfigyelhető volt. Elektronmikroszkópos vizsgálattal a fenti eltérések mellett mesangialisan és subendothelialisan elektrodenz depozitumok, illetve a felszín 50%-án podocytaláb-fúzió volt megfigyelhető. Mindezek alapján Henoch–Schönlein-purpura lehetősége merült fel.

Terápiás döntés

Betegünk esetében a szövettani lelet birtokában az adekvát terápiát illetően szakmai dilemmába kerültünk. A beteg idős életkorára tekintettel a Henoch–Schönlein-purpurát kevésbé tartottuk valószínűnek, a korábban lezajlott in-

1. ábra. A beteg C-reaktív protein (CRP) és szérumkreatinin-értékeinek változása, valamint a főbb terápiás és diagnosztikus intervenciók a kórházi ápolási napok alatt



fekcio miatt posztinfekciós GN lehetősége merült fel. Immunszuppresszív vagy antibiotikus terápia adásáról, esetleg a kettő kombinálásáról kellett döntenünk a labilis egészségi állapotú, idős betegnél. Tekintettel a gyors klinikai progresszióra, a vesebiopszia során látott nagy arányú crescentképződésre és az aktuálisan már szanált infekcióra, végül csökkentett dózissal szteroidterápia adása mellett döntöttünk. Emellett a beteg vesefunkciós értékei javulásnak indultak (kreatinin 233 $\mu\text{mol/l}$, karbamid 13,3 mmol/l, eGFR 31 ml/perc/1,73 m^2), a hemodialízis kezelés felfüggeszthető volt, így a beteget ápolásának 89. napján stabil állapotban rehabilitációs osztályra tudtuk helyezni.

Irodalmi áttekintés

Korábban a posztinfekciós glomerulonephritis alatt leginkább a Streptococcus okozta (felső légúti) infekciót követő, főleg gyermekkorban előforduló, jó prognózisú poststreptococcalis glomerulonephritist értettük (PSGN). A hatékony antibiotikus kezelésnek köszönhetően egyre csökkenő incidenciájú klaszikus kórkép helyett egyre gyakrabban idős és/vagy immun-kompromittált betegekben találkozhatunk infekcióhoz társult glomerulonephritissel (infection-related glomerulonephritis – IRGN). Mind a kórkép etiológiájában, mind lefolyásában és prognózisában jelentős különbségek mutatkoznak a PSGN-hez képest. Alapvető különbség, hogy IRGN esetében a glomerulonephritis nem igazán posztinfekciós, hanem egy éppen zajló, akár szubklinikus infekcióhoz társul, ezért nevezik infekcióasszociált GN-nek is.

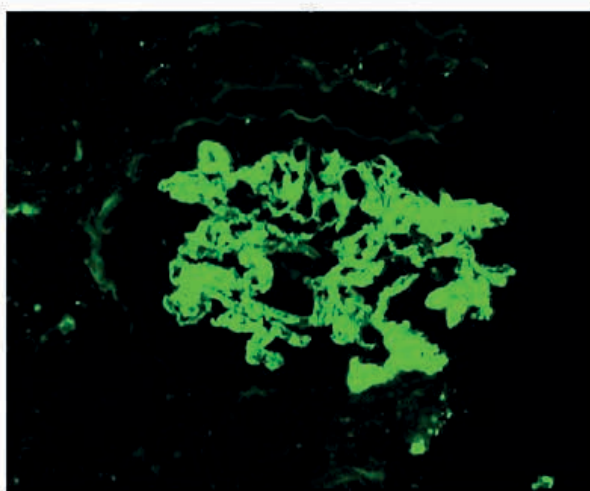
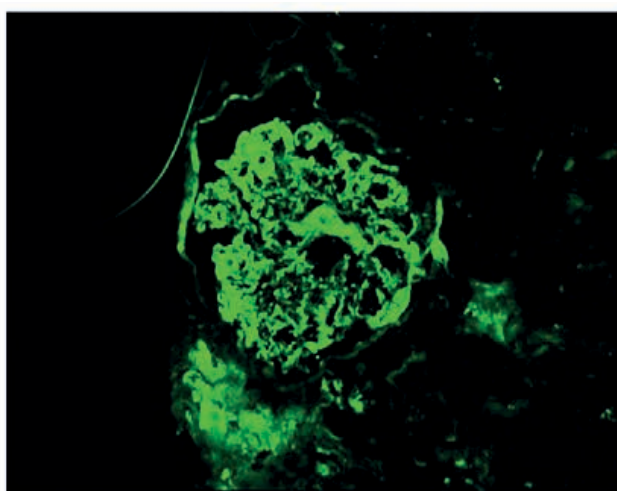
A *Staphylococcus aureus* okozta IRGN patomechanizmusának hátterében feltételezik, hogy a *Staphylococcus*-enterotoxinok szuperantigénként viselkedve T-sejt-aktiválást és az azt követő citokinfelszabadulást okoznak. A felszabadult citokinek aktiválják a B-sejteket, amelyek poliklonális IgA-t és IgG-t termelnek, ami végül immunkomplex-lerakódást eredményez a glomerulusokban (1).

Az idős életkor, a diabetes mellitus és az alkoholizmus a leggyakoribb predisponáló tényező, ritkábban malignus betegség, malnutritio, műbillentyű mellett alakul ki, de predisponáló faktorok nélkül is előfordulhat. Az infekció lokalizációja is változatos lehet: kialakulhat bőr-, pulmonalis, felső légúti, urotraktus-, fogászati, csontízületi folyamat vagy endocarditis mellett is. A kórokozókat illetően felnőttkorban a fejlett országokban a *Staphylococcus aureus* (MRSA és MSSA egyaránt) a leggyakoribb, de koaguláznegatív *Staphylococcus*ok, illetve 10%-ban Gram-negatív kórokozók (*E. coli*, *Yersinia*, *Pseudomonas*, *Hemophilus*) mellett is előfordulhat. Klinikailag leggyakrabban nephritisszindróma, az esetek kisebb részében nephrosisszindróma figyelhető meg, gyors progressziójú vesefunkció-romlással, amely gyakran vese-pótló kezelést tesz szükségessé (2).

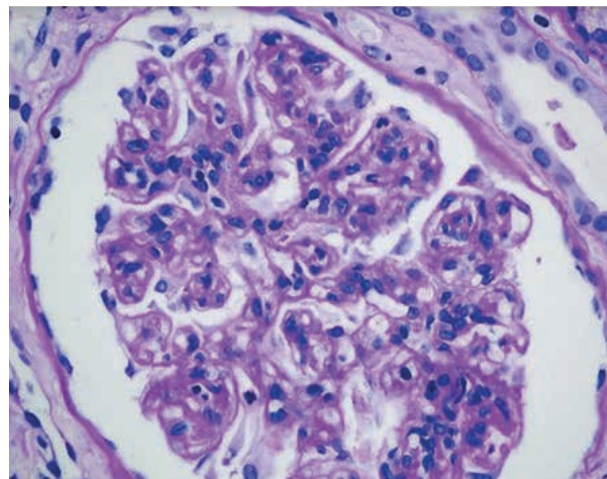
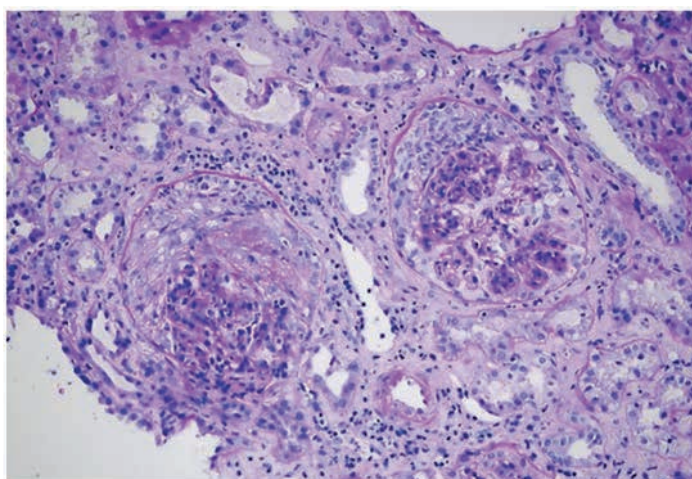
Laboratóriumi eredmények vonatkozásában elmondható, hogy ezen betegek körében a C3-szint csökkenhet, ugyanakkor ennek prevalenciája rendkívül változó, az egyes közleményekben 15-80% között mozgott (3, 4). ANCA-pozitivitás az endocarditis-asszociált esetekben jellemzőbb, közel 25%-ban figyelhető meg (5).

A vesebiopsziás mintában leggyakrabban diffúz endo-kapilláris proliferatív GN figyelhető meg, az esetek egy részében fokális crescentképződéssel. Crescentképződéssel járó,

2. és 3. ábra. Közepes erősségű (++) granularis C3- és granularis IgA-jelölődés



4. és 5. ábra. Hematoxillin-eozin festés: a glomerulusokban crescentképződés, illetve mesangialis hipercellularitás volt látható



nekrotizáló GN esetén endocarditisre mindenképpen kell gondolni, hiszen leginkább emellett alakul ki súlyos IRGN képe. Immunfluoreszcencia során típusosan glomerularis, illetve mesangialis granularis festődés látható C3-dominanciával vagy C3/IgG/IgM/IgA kodominanciával, endocarditis esetén azonban gyakran pauci-immun festődés is előfordul (2).

Nasr és munkatársai meghatározása alapján (6) az IRGN diagnosztikus kritériumai a következők:

1. megelőző vagy zajló infekcióra utaló klinikum/laboreltérés;
2. csökkent komplementszint;
3. endokapillaris és exudatív glomerulonephritis;
4. C3 (ko)domináns IF-festődés a glomerulusban;
5. elektronmikroszkópos vizsgálat során látott subepithelialis „hump” depozitumok.

Külön figyelmet érdemel egy morfológiai variáns, amely kizárólag vagy dominánsan IgA-lerakódással jár. Jellemzően idős, diabeteses betegekben alakul ki, leggyakrabban *Staphylococcus*

aureus-infekció mellett, amely tipikusan aktuálisan zajló fertőzést kísérve jelentkezik. Ezekben az esetekben a vesebiopsziás lelet kísértetiesen hasonlíthat Henoch–Schönlein-purpurára. Néhány betegnél purpurás bőrelváltozások alakulhatnak ki, amely szintén HSP-t utánozhat (7). Az IF megállapításai miatt lehetséges, hogy az esetek egy részét tévesen idiopathiás IgA-nephropathiaként/HSP-ként (új nomenklatura szerint IgA-vasculitisként) diagnosztizálják. Ezek elkülönítése kizárólag a patológiai leletre alapozva olykor lehetetlen, így a klinikai lefolyás, a megelőző infekció figyelembevétele, illetve aktuálisan zajló infekció keresése elengedhetetlen a terápiás döntés meghozatalában. Fontos, hogy ezeket a betegeket ne immunszuppresszív gyógyszerekkel kezeljék, ezért a helyes diagnózis felállítása meglehetősen releváns.

Visszatérve esetünkre, szteroidterápia mellett bekövetkező átmeneti javulást követően betegünkön ismételt szeptikus állapot alakult ki, amely miatt végül a beteget ápolása 101.

napján elvesztették. A szepszis etiológiája csak a patológiai vizsgálat során tisztázódott, amely nem várt eltérést mutatott. Bár a kezdeti súlyos szepszikus állapot és *Staphylococcus*-infekció kapcsán TEE során sem igazolódott endocarditis, a kórbonctani vizsgálat során billentyűvegetációra derült fény. Ennek fényében valószínű, hogy ebben az esetben is egy valóban zajló, szubklinikus infekcióhoz társult IRGN-nel állunk szemben, amely Henoch–Schönlein-purpurát utánozó klinikummal és vesebiopsziás lelettel jelentkezett. Fontos hangsúlyozni, hogy a differenciáldiagnózis során az egyre ritkább posztinfekciós GN helyét az egyre gyakoribb infekció-asszociált GN vegye át a gondolkodásunkban, és akár ismételt vizsgálatokkal igyekezzünk azonosítani/kizárni az infektív folyamatot, különösen a fentihez hasonló, HSP-t utánozó esetekben. Az IRGN kezelésének sarokköve az infekció kezelése és megszüntetése. Egyes beszámolókból az immunszuppresszív terápia hatékonyságáról számoltak be, míg mások a szepszikus állapot fellángolását tapasztalták (8). Alapvetően az immunszuppresszív szerek adása IRGN esetén kerülendő, jelentős crescentképződés, nekrotizáló GN esetén adásuk megfontolandó antibiotikus kezelés kiegészítéseként. A betegség prognózisa még adekvát terápia mellett is rossz, nagy arányban marad vissza jelentős vesefunkció-beszűkülés, dialízisdependencia, a letalitás 5-30% (2) között alakul.

Összegzés

A modern korban észlelt infekciókhoz, ezen belül is a *Staphylococcus*-infekciókhoz társuló glomerulonephritisek gyakorisága egyre nő, klinikai lefolyásukat és a vesebiopsziás leletet illetően is komoly differenciáldiagnosztikai kihívást jelenthetnek. Az életkor, a klinikum, a laborvizsgálati és a szö-

vettani lelet alapján szükséges az autoimmun vagy infekcióhoz társuló etiológia megkülönböztetése, illetve ez alapján a kezelés meghatározása.

Köszönetnyilvánítás

A vesebiopsziás minta kiértékelését ezúton is tisztelettel köszönjük *dr. Fintha Attilának* és *dr. Kardos Magdolnának*, a Semmelweis Egyetem I. és II. Számú Patológiai Intézet munkatársainak.

Irodalom

1. Koyama A, et al. Glomerulonephritis associated with MRSA infection: a possible role of bacterial superantigen. *Kidney Int* 1995;47(1):207-16. <https://doi.org/10.1038/ki.1995.25>
2. Nasr SH, Radhakrishnan J, D'Agati VD. Bacterial infection-related glomerulonephritis in adults. *Kidney Int* 2013;83(5):792-803. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.407>
3. Miquelestorena-Standley E, et al. Clinicopathologic features of infection-related glomerulonephritis with IgA deposits: a French Nationwide study. *Diagnostic Pathology* 2020;15(1):62. <https://doi.org/10.1186/s13000-020-00980-6>
4. Luo C, et al. Long-term prognosis for Chinese adult patients with acute postinfectious glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 2011;76(3):186-94. <https://doi.org/10.5414/cn107001>
5. Boils CL, et al. Update on endocarditis-associated glomerulonephritis. *Kidney Int* 2015;87(6):1241-9. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.424>
6. Nasr SH, et al. Acute postinfectious glomerulonephritis in the modern era: experience with 86 adults and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2008;87(1):21-32. <https://doi.org/10.1097/md.0b013e318161b0fc>
7. Satoskar AA, et al. Henoch-Schönlein purpura-like presentation in IgA-dominant *Staphylococcus* infection – associated glomerulonephritis – a diagnostic pitfall. *Clin Nephrol* 2013;79(4):302-12. <https://doi.org/10.5414/CN107756>
8. Kapadia AS, Panda M, Fogo AB. Postinfectious glomerulonephritis: Is there a role for steroids? *Indian J Nephrol* 2011;21(2):116-9. <https://doi.org/10.4103/0971-4065.82141>

KÉPES DIAGNOSZTIKA

Hirtelen halál – EKG-jellemzők – hypertonia

KÉKES Ede

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Kardiológiai Tanszék, Pécs

ÖSSZEFOGLALÁS – A hirtelen halál nemcsak coronariabetegséghez (CAB) vagy szívelégtelenséghez társul, hanem hypertóniában is jelen van, elsősorban a balkamra-hypertrophiával, a szisztolés nyomás nagyságával és az életkorral függ össze. A hypertonia társbetegségei (diabetes, CAB, szívelégtelenség és veseelégtelenség) nagyban elősegítik kialakulását. A hirtelen halál kamrafibrilláció vagy asystolia miatt következik be. A szerző a hirtelen halálhoz vezető és az EKG-n észlelhető depolarizációs és repolarizációs kóros jelenségeket és azok jellemző EKG-képeit demonstrálja. Hangsúlyozza a nyugalmi szívfrekvencia és a szívfrekvencia-variabilitás jelentőségét is.

Kulcsszavak: hirtelen halál, jellemző EKG-képek, hypertonia, depolarizáció és repolarizáció zavara

Sudden death – ECG – hypertension

Kékes E.

Summary – Sudden death (HH) is not only associated with coronary heart disease or heart failure, but is also present in hypertension, primarily associated with left ventricular hypertrophy, systolic pressure, and age. Co-morbidities of hypertension (diabetes, coronary heart disease, heart failure and renal failure) contribute greatly to its development. HH occurs due to ventricular fibrillation, or asystole. The author demonstrates depolarization and repolarization pathologies leading to HH and detectable on the ECG and their characteristic ECG patterns. He also emphasizes the importance of resting heart rate and heart rate variability.

Keywords: sudden death, typical ECG patterns, hypertension, depolarization and repolarization pathologies

Epidemiológiai adatok

A hirtelen cardiovascularis halál (továbbiakban: hirtelen halál) az esetek 75-80%-ában kamrafibrilláció, míg bradyarrhythmia miatt 5-10%-ban következik be (1) (1. ábra).

A cardiovascularis halálozás körülbelül 50%-a hirtelen halál (2). Az Amerikai Egyesült Államokban az éves előfordulása 0,1-0,2%, amely abszolút számban 200-300 ezer ember elvesztését jelenti (3). Európában is hasonló az előfordulás, 0,36–1,28/100 lakos/év (4). A hirtelen halál túlélési aránya a fejlett országokban 5-10%, míg az átlagos túlélés kevesebb mint 1% (3–5). Mindezek alapján szükséges, hogy világszerte nagy erőfeszítéseket tegyünk az okok, alapbetegségek feltárására és kezelésére, hogy csökkenteni tudjuk a hirtelen halál előfordulását.

A hirtelen halál folyamatosan növekvő észlelése mellett az implantálható, valamint a külső cardioverter defibrillátorok alkalmazásának terjedése javítja a túlélést. Megdöbbentő, hogy a 2015. évi európai elemzés az okoknál csak a coronariabetegséget és a szívelégtelenséget említi (6). Ezt a tévedést billentik helyre Verdecchia és munkatársai 2019. évi (7), valamint Pan és munkatársai 2020. évi közleménye (8). Pan metaanalízise (8) tíz, 372 484 egyént magába foglaló közlemény elemzése alapján rögzíti, hogy a hypertonia ön-

magában a hirtelen halál kockázati tényezője, a relatív rizikó (RR) összesítésben 2,10 (95%-os CI 1,71–2,58, $I^2=56,7\%$, $p_{\text{heterogeneity}}=0,02$). Ugyancsak ők igazolták, hogy a szisztolés vérnyomás nagysága semi-lineáris összefüggést mutat a hirtelen halál kockázatával. Az összegzett RR 1,28 (95%-os CI 1,19–1,38, $I^2=45,5\%$) (2. ábra).

A 2. ábra mutatja, hogy az SBP értékeinek emelkedése – különösen 140 Hgmm felett – jelentősen növeli a hirtelen halál megjelenésének kockázatát.

Verdecchia és munkatársai (7) 3242 – indításkor nem kezelt – hypertóniás beteg 10,3 évig történt követése alapján a hirtelen halál előfordulása 0,07–1,3/100 beteg/év volt. A túlélés szempontjából az egyes befolyásoló tényezők kockázati arányát (HR) az 1. táblázatban mutatjuk be.

Döntő tényező a kor, a férfi nem és a diabetesen túl a balkamra-hypertrophia jelenléte, amely jelentősen növeli a szívesemények, ezen belül a hirtelen halál megjelenését. Az LVH diagnózis alapjai:

- Az aVL-ben az R nagysága és a V_3 -ban az S nagysága meghaladta nőknél >2 mV-t, férfiaknál $>2,4$ mV-t.
- EKG „strain” jelek = ST-depresszió legalább 0,5 mm és negatív T-hullám (legalább egy elvezetésben az I, II, aVL vagy V_{4-6} elvezetés közül). Az LVH jelentőségét mutatja a 3. ábra.

Levelezési cím:

Prof. dr. Kékes Ede

E-mail: kekesede@gmail.com

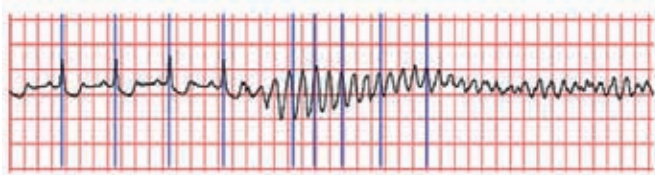
DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.25.004>

Hypertonia és Nephrologia
2021;25(1):37-45.

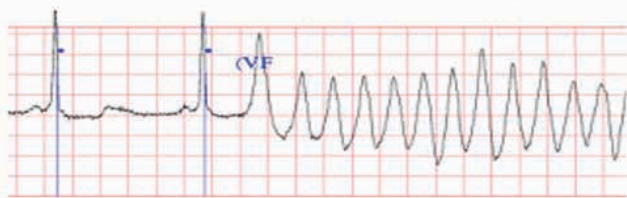
A kor előrehaladásával együtt nő a krónikus nem fertőző betegségek előfordulási aránya és ezzel párhuzamosan a hirtelen halál is, ugyanakkor egy másik részletes elemzés (9) arra utal, hogy súlyos „nagy súlyú” kockázati tényező(k) – mint diabetes, magas LDL-koleszterin, tartós 160 Hgmm feletti SBP – mellett a legnagyobb arány a 45–50 és 55–60 éves korcsoportokban van. Az minden elemzésben egyező, hogy a hirtelen halál férfiak esetében mindig gyakoribb. A becsült hirtelen halál/100 000 lakos/év férfiaknál 6,68 (95%-os CI 6,24–7,12), nőknél 1,46 (95%-os CI 0,95–1,98) (7, 9, 10). Hazai pontos adatok nem állnak rendelkezésre. *Borbola* becslése szerint évente 25-26 ezer hirtelen szívhalál fordul elő, naponta 50-60 (11). *Berényi* adatai alapján egyértelmű, hogy hazánkban is az életkor növekedésével drámai módon nő a hirtelen halál előfordulása és férfiaknál két-háromszor nagyobb mértékben, mint nőknél (12).

1. ábra. A hirtelen halál EKG-megjelenési formái.

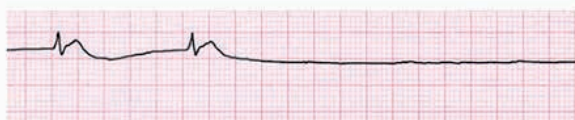
Felső sorok: tachyarrhythmia (eredhet kamrai tachycardiából, kamrai torzádból, pitvari lebegésből 1:1 AV-vezetéssel, pitvari fibrillációból). Alsó sorok: bradyarrhythmia (eredhet sinuscsomó-leállásból, teljes AV-blokkból, pacemakerleállásból)



Kamrafibrilláció kialakulása



Sinusleállás – AV ritmusleállás



EKG-jellemzők, megjelenési formák

A 12 elvezetéses EKG a mai napig könnyen használható és rendelkezésre álló módszer, amelynek részletes elemzése lehetővé teszi, hogy számos olyan „tipikus EKG-képet” ismerjünk, amely jelezheti a hirtelen halál kialakulásának lehetőségét, illetve ezen klinikai kép kockázatát. *Narayanan és Chugh* (13) össze-

foglalták a legfontosabb kóros EKG-jeleket és azok mechanizmusait. Ezt kiegészítve az újabb ismeretekkel (14–16) a 2. táblázatban mutatjuk be a jelenlegi tudásunk alapján az ismert és az EKG-n jól felismerhető kóros jeleket, tipizált konstellációkat.

1. táblázat. A hirtelen halál kockázati arányát (hazard ratio) befolyásoló tényezők

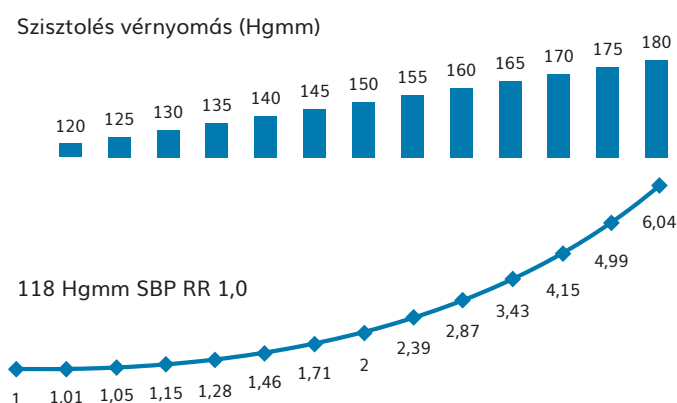
Tényezők	Hasonlítás	HR	95%-os CI	P-érték
Kor	10 év	2,26	1,53–3,34	<0,0001
Nem	férfi/nő	2,41	1,19–5,12	0,0187
Diabetes	igen/nem	4,1	1,98–8,51	<0,0001
24 órás PP	1 SD/10 Hgmm	1,35	1,02–1,78	0,0359
LVH (EKG)	igen/nem	2,99	1,46–5,99	<0,001

PP = pulzusnyomás; LVH = balkamra-hypertrophia (EKG)

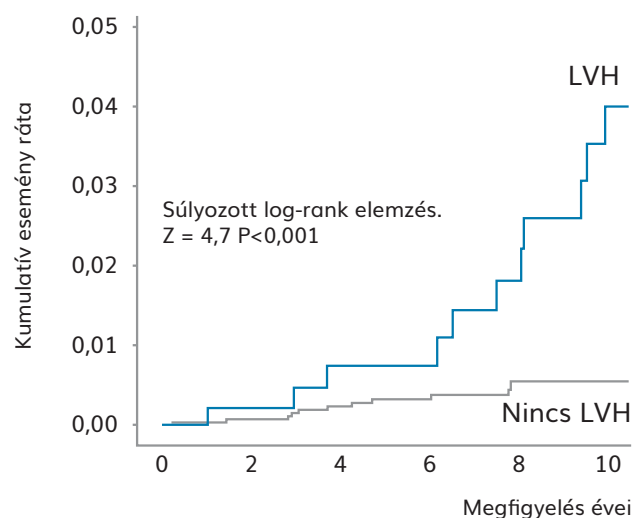
2. táblázat. A 12 elvezetéses EKG-n észlelhető és a hirtelen halál kockázatát jelző jellemzők és azok mechanizmusa (irodalmi összesítés alapján)

EKG-jelenség	Feltételezett mechanizmus
Nyugalmi szívfrekvencia	fokozott szimpatikus aktivitás
Szívfrekvencia-variabilitás	fokozott szimpatikus aktivitás
Time domain elemzés	SDNN (ms), pNN 50% csökkenés
Frequency domain elemzés	LF komp nő, LF/HF arány nő
Kóros depolarizáció	
Patológiás Q/QRS score	szívizom-hegesedés, LV-diszfunkció, re-entry T
QRS-időtartam	megnyúlt depolarizáció, re-entry keletkezhet
QRS-fragmentáció	fibrosis, inhomogén myocardialis ingervezetés, re-entry
Megnőtt myocardialis feszültség (LVH)	megnövekedett szívizommassza, kóros elektromos remodelling
Kóros repolarizáció	
QTc/JTc intervallum	megnyúlt repolarizáció
QT/JT diszperzió	repolarizáció heterogén
T-csúcs-T vége időszak	a repolarizáció transmuralis diszperziója
Early repolarizációs kép	fázis 2 re-entry
QRS-T szög	kóros depolarizáció, heterogén repolarizáció

2. ábra. Az SBP és a hirtelenhalál-kockázat összefüggése Pan és munkatársai adatai alapján (8)

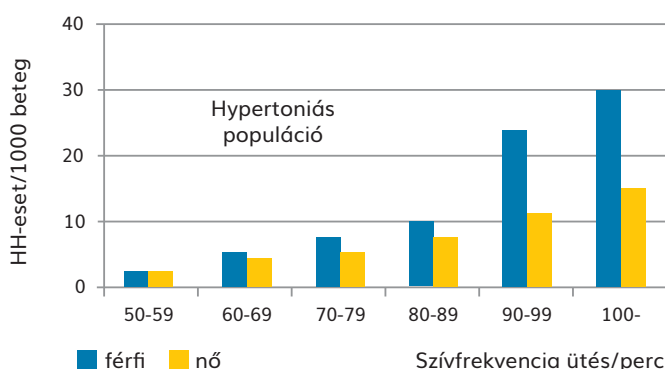


3. ábra. A balkamra-hypertrophia jelenléte jelentős mértékben növeli a veszélyes szívesemények kialakulását (7)



közi különbségek százaléka, ahol a különbség 50 ms-nál nagyobb. A frekvencia szerinti spektrumanalízisnél a két fő komponenst, az alacsony frekvenciatartományút (LFms² spektrumtartomány 0,04–0,15 Hz) és a magas frekvenciás komponenst (HFms² spektrumtartomány 0,15–0,4 Hz), valamint a kettő arányát, az LF/HF értéket (20) (5. ábra).

4. ábra. A hirtelen halál előfordulása a nyugalmi szívfrekvencia függvényében hypertóniás betegek esetében. Framingham vizsgálat (17) adatai alapján



Az 5. ábra mutatja a HPV napi ingadozását (a szimpatikus/paraszimpatikus tónus változását). Reggel és nappal fokozott szimpatikus aktivitás van (szívfrekvencia nagyobb, az SDNN és pNN50 alacsonyabb, a HF komponens nagyobb, míg éjjel az értékek megfordulnak) (21).

A hirtelen halált megelőző időszakban ezen jellemzők a fokozott szimpatikus aktivitásnak megfelelően változnak, azaz a lineáris (SDNN, pNN50) értékei szignifikánsan csökkennek, a nem lineáris, spektrális paramétereknél a HF komponens csökkenése egyértelmű, az LF relatív csökkenése feltehető, míg az LF/HF arány inkább növekszik (22–24). Kiemeljük az ARIC vizsgálatot (24), amelyben 12 543 egyén esetében elemezték a HRV jellemzőit 13 éves megfigyelés alapján. A mérések a délelőtti órákban történtek és külön elemezték a teljes populációt, illetve azokat, akiknél sem coronariabetegség, sem szívelégtelenség nem állt fenn (3. táblázat).

A nyugalmi szívfrekvencia

A nyugalmi szívfrekvencia emelkedése (>80/perc) együtt jár a hirtelenhalál-kockázat növekedésével. Már a Framingham study korai vizsgálata (17), valamint az ezt követő jelentős számú vizsgálat igazolta a nyugalmi szívfrekvencia jelentőségét. A 60/perc alatti szívfrekvenciával összehasonlítva a 60–79/perc, illetve a 80–99/perc szignifikánsan növelte a hirtelen halál kockázatát, az RR 1-ről 3,9-re, a HR 1,54-ra (95%-os CI 1,04–2,29) emelkedett (18, 19). A megfigyelések érvényesek voltak a hypertóniás populációra is (4. ábra).

Szívfrekvencia-variabilitás

A szívfrekvencia-variabilitás (HRV) módszerei közül (20) az időtengely mentén végzett statisztikai elemzés két jellemzőjét emeljük ki: SDNN (ms) = a 24 óra alatti összes RR-távolság standard deviációja és a pNN50% = azon normális RR-intervallumok

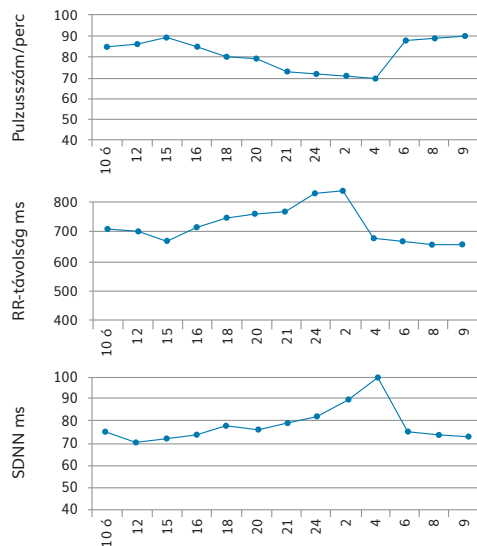
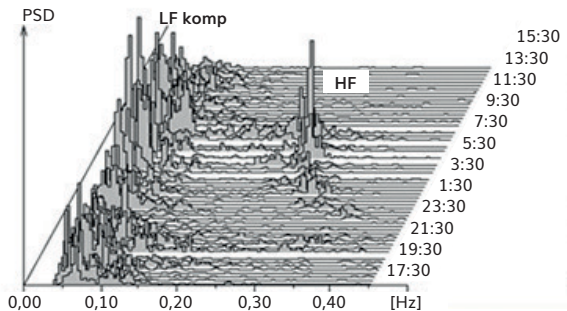
3. táblázat. A csökkent értékű HRV-paraméterek kockázati aránya (hazard ratio) a hirtelen halál kialakulására a referenciaértékekhez viszonyítva

Tényezők	HR (95%-os CI) összes	P-érték
SDNN ms	2,48 (1,72–3,49)	<0,0001
LFms ²	2,76 (1,94–3,93)	<0,0001
HFms ²	2,07 (1,47–2,90)	<0,0001
	HR (95%-os CI) HF és CAD nincs	
SDNN ms	1,63 (1,07–2,47)	<0,01
LFms ²	1,97 (1,27–3,06)	<0,02
HFms ²	1,51 (1,0–2,26)	<0,05

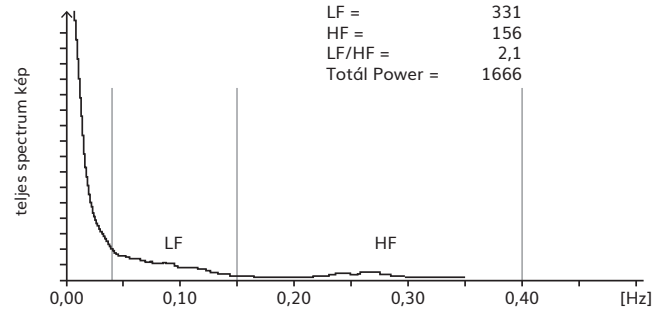
5. ábra. A szívfrekvencia-variabilitás mérése lineáris időfüggvényes statisztikai elemzéssel és frekvenciális spektrum Fourier-elemzéssel (PSD = power spectrum density mérés). Saját adatok

T.K. férfi 52 éves normotoniás, pNN 50%

Kezdet: 10.22. 17:30 | Vége: 10.23. 10:30

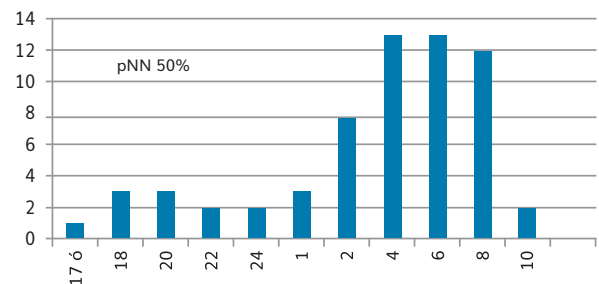


Kezdet: 10.22. 17:30 | Vége: 10.23. 10:30



Összefüggés a lineáris SDNN pNN50 és a megfelelő spektrumkép között.

Az SDNN, pNN50 százalékos növekedése együtt jár a HF komp emelkedésével, csökkenésük a HF kisebbedésével és az LF relatív nagyobbodásával



A vizsgálat alapján bizonyítottnak tekintették, hogy a csökkent HRV-értékek szignifikáns, független jelzői a hirtelen halálnak, nagy prediktív értékkel. Ebben feltehetően az egyéneknél kialakuló rejtett vagy felismert koszorúér-betegség (CAD), illetve szívélgtelenség (HF) is szerepet játszik, mert ezek figyelembevételénél a kockázati arány erősebb (24). A fokozódó szimpatikus aktivitást sematikus ábrával tudjuk jellemezni (6. ábra).

Ezen változások érvényesülnek hypertóniában is, amikor a dipper és nem dipper típusú hypertóniás eseteknél elemezzük a HRV-t (25) (7. ábra).

A dipper típusú hypertóniában éjjel az LF alig változik, de a HF szignifikánsan emelkedik, az LF/HF arány csökken. Nem dipper típusban éjjel a nagy értékrendű LF még kissé emelkedik, ugyanakkor a HF-növekedés elmarad. Az LF/HF arány nem változik vagy kissé emelkedik. Ez a hatás különösen rezisztens hypertóniában érvényesül (26).

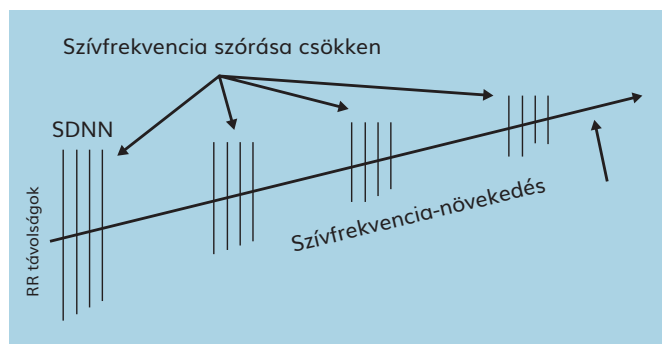
Az irodalmi adatok összesítése alapján az SDNN, a pNN50% és a spektrális HF komponens szignifikáns csökkenése (mint a paraszimpatikus aktivitás jelentős esésének jelei) a döntő elem a hirtelen halál kialakulása szempontjából (22, 23, 27). Arra is szükséges utalni, hogy a HRV rövid időtartamú mérések megbízhatóbb jelzői a hirtelen halálnak, mint a hosszú időtartamú (24 órás) mérések (4).

Kóros depolarizáció jelentősége

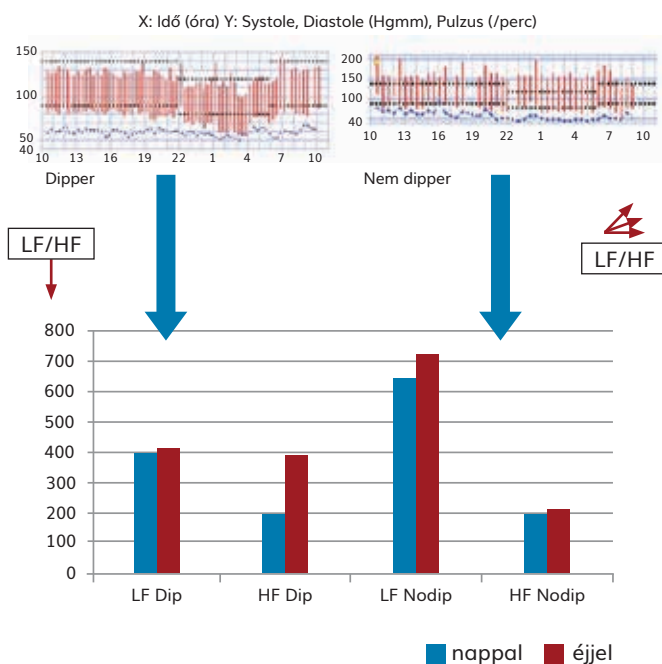
A QRS-komplexussal összefüggő kóros EKG-jelek jelzik a kamradepolarizáció károsodását (13). A kóros Q-hullám jelenléte szívizomvesztést, bal kamrai diszfunkciót, hegeseledést jelent, amelyek elősegítik a kamrai re-entry tachycardiák kialakulását és egyúttal jelzik a hirtelen halál megjelenésének kockázatát. Ezzel összefüggésben a hirtelen halál veszélyére utaló többféle QRS-score-t készítettek, amelyek jelzik a kamrai arrythmiák, illetve a KF kialakulásának veszélyét. A legismertebb a Selvester ECG-score, amely méri a Q-, R- és S-wave amplitúdót, időtartamot, amplitúdóarányokat, megtöréseket (12 elem) és alacsony (score = 0), közepes (score = 1) és nagy kategóriát (score = 2) használ (28).

A QRS-komplexus időtartamának növekedése jól ismert prediktív tényezője a hirtelen halálnak. Kuri és munkatársai szerint 10 ms QRS-időtartam-növekedés (<96 ms és 110 ms között) 27%-kal emeli a hirtelen halál kockázatát (29). Az intraventricularis vezetési zavarok (fascicularis blokk, szár-blokk) közül a balszár-blokk (BSZB) – különösen annak 120 ms feletti értéke – ugyancsak a hirtelen halál szignifikáns előrejelzője. Aro szerint (30) a balszár-blokk a hirtelen halál relatív rizikója (RR) 2,71, 95%-os CI 1,20–6,11 (8. ábra).

6. ábra. A fokozódó szimpatikus aktivitás egyre növekvő nyugalmi pulzusszámot és ezzel párhuzamosan folyamatosan csökkenő szívfrekvencia-szórást (SD) eredményez



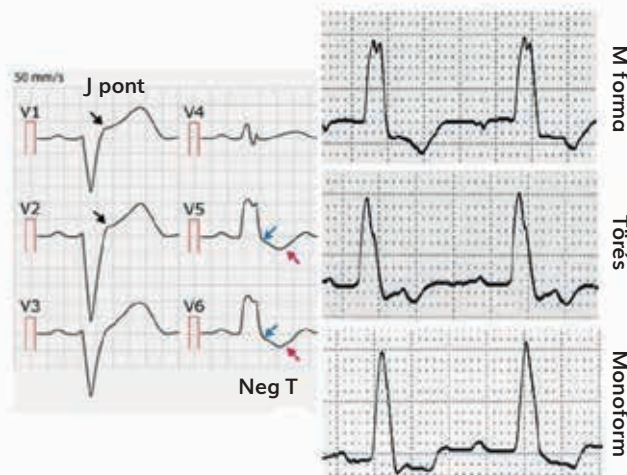
7. ábra. A szimpatikus tónus változásának hatása a napszakokban dipper és nem dipper típusú hypertóniában. Saját észlelés (25)



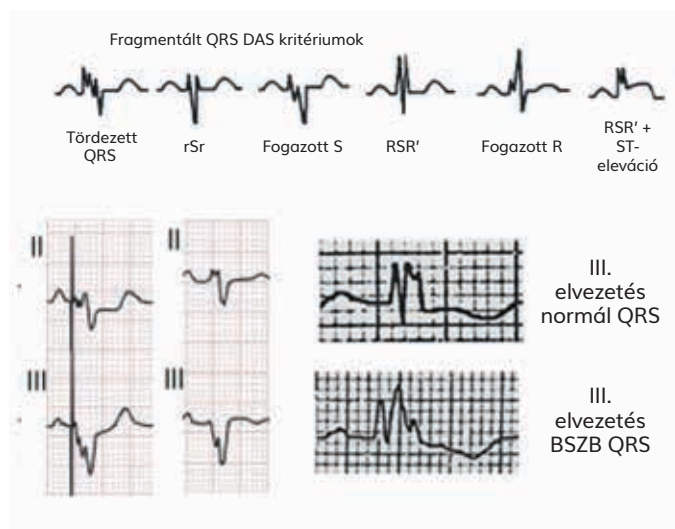
Fragmentált QRS-komplexus (fQRS)

A változó RSR képe a depolarizáció idején jelzi az elektromos vezetés zavarát a myocardium egyes területein, ahol károsodás, fibrosis van. Ez egyértelműen lehetőséget ad lokális re-entry arrhythmiák beindulására. A MADIT II tanulmány (1232 eset) arra utalt, hogy balszár-blokkal vagy a nélkül az fQRS – különösen az inferior elvezetésekben – a hirtelen halál szignifikáns prediktív markere. A HR BSZB nélkül 1,44, BSZB esetén 2,82. Ez arra utal, hogy bizonyos myocardiumterületeken nagyobb az esélye a VF kialakulásának. A jelenségek mögött myocardialis ischaemia vagy szívértelenség áll (32). Das és munkatársai fogalmazták meg a fragmentált QRS-formáció különböző EKG-megjelenési formáit (33) (9. ábra).

8. ábra. Balszár-blokk különböző formációjú QRS-komplexusok a QRS-időtartam megnövekedésével (31)



9. ábra. Az fQRS különböző megjelenési formái az EKG-n BSZB-val és a nélkül



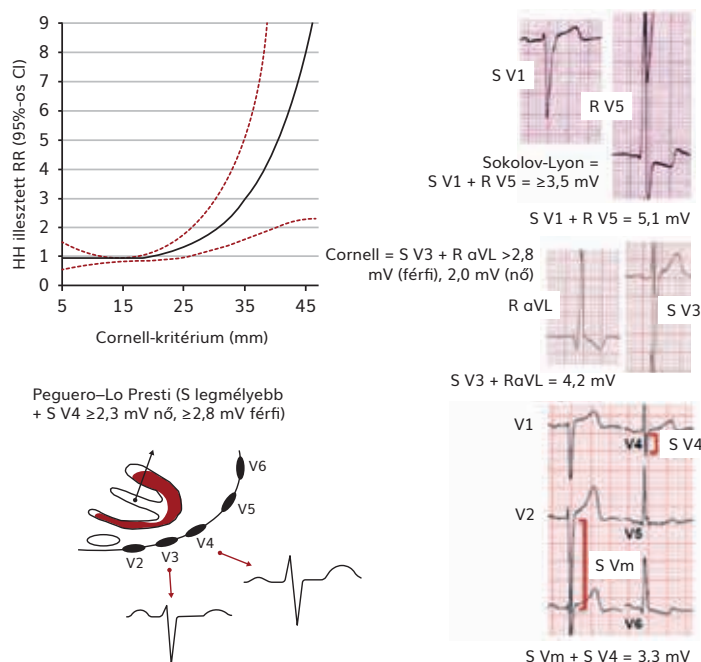
Rosengarten (34) metaanalízisében 3758 eset (CAB és szívértelenség) elemzése alapján azt találta, hogy a hirtelen halál relatív rizikója 2,20 (95%-os CI 1,05–4,62). Nagyobb a kockázat, ha alacsony az LVEF (<35%) = 3,38 (1,0–5,63), valamint a QRS (<120 ms) = 3,83 (1,96–7,48).

Megnövekedett myocardialis (EKG QRS) feszültség (LVH-EKG)

Az egyértelmű, hogy az LVH a hirtelen halál jól ismert kockázati tényezője (35). Nem ilyen egyértelmű, amikor a QRS volt kritériumok szerint vizsgáljuk a kérdést. A kérdés egyik oldala, hogy a LIFE tanulmányban (36) szignifikáns összefüggést mutattak ki a Sokolow–Lyon-, illetve a Cornell voltage index és a hirtelen halál megjelenése között, valamint igazolták az antihypertensív kezelés sikerét ezen jellemzők és a hirtelenhalál-előfordulás

csökkentése terén. A probléma abban rejlik, hogy az LVH EKG- és echokritériumok nem egyezők, és sok EKG-pozitív esetben echokardiográfiával nem sikerült az LVH-t igazolni. Ezt a kérdést rendezte a Health 2000 Survey vizsgálat (37), amelyben 5730 egyént (közülük 2503 hypertóniás beteg volt) 12,5 évig követtek és 134 hirtelen halált regisztráltak. Az elemzésük szerint a hirtelen halál kockázati esélye a legnagyobb a Cornell-kritérium ($>2,8$ mV férfi, >20 mV nő) esetében (HR = 1,97 [1,12–3,29]), míg a Sokolow–Lyon ($\geq 3,5$ mV) HR-értéke 1,55 (0,92–2,48) és a Peguero–Lo Presti (38). (S legmélyebb + S V4 $\geq 2,3$ mV nő, $\geq 2,8$ mV férfi HR-értéke 1,40 [0,97–2,00]). A szerzők szerint mindhárom index kóros értékei esetében fennáll a hirtelen halál kockázata. Az indexek egymással történő összehasonlításánál az első kettőt tartják hasznosabbnak (10. ábra).

10. ábra. A három myocardialis feszültség (mV) EKG-képe és a Cornell-kritériumra vonatkoztatott hirtelen halál relatív kockázata (bal oldalt fent)



Narayanan és munkatársai (39) az EKG- és echokritériumok figyelembevételével készítették az elemzést, az EKG-képeknél a Sokolow–Lyon- és a Cornell-kritériumok alapján. Önmagában az EKG LVH-index esetében a hirtelen halál esélyhányadosa (OR) = 2,5; 95%-os CI 1,1–6,0; $p = 0,05$. Amikor a számítási modellhez az echo LVH-kritériumot is figyelembe vették, akkor az OR valamivel kisebb lett, de szignifikáns maradt: 2,4 (95%-os CI 1,0–6,0), $p = 0,05$.

Összefoglalva elmondhatjuk, hogy az EKG LVH-kritérium (R-S feszültség) a hirtelen halál független kockázati tényezője, amennyiben illesztik az ECHO-kritériumokhoz.

A repolarizáció zavarai – QT/JT intervallum megnyúlása

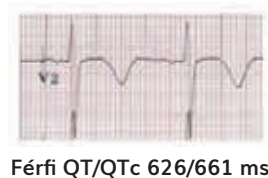
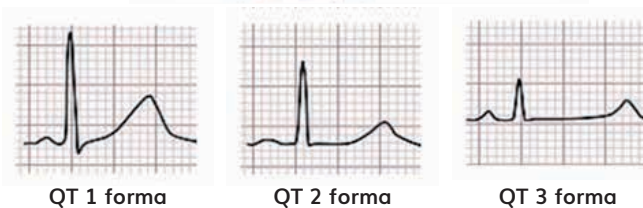
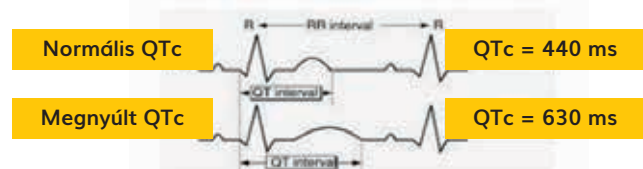
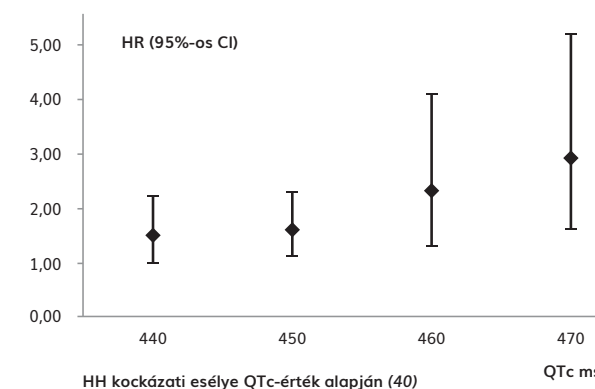
A QT-intervallum mérése önmagában két tényezőtől is függ: az egyik a szívfrekvencia, mert minél nagyobb a pulzusszám, annál kisebb a QT, tehát ezért csak a frekvenciakorrigált QT-t

(QTc) helyes értékelni (Bazett-formula), a másik, hogy amennyiben a QRS széles, akkor ez is torzírtja az elemzést, emiatt alkalmazzák inkább a JT-időszakot, mert ez mutatja a valódi repolarizációs időt (40).

A jelentős létszámú (7000 fő felett) Rotterdam vizsgálatban 6,7 éves megfigyelés alapján azt találták, hogy a kóros méretű QTc (férfi >450 ms, nő >470 ms) jelentősen és szignifikánsan megnöveli a hirtelen halál kialakulását a kor, nem, BMI, hypertonia, diabetes, AMI, szívelégtelenség szerinti illesztett esélyhányados (HR) 2,5 (95%-os CI 1,3–4,7), $p < 0,001$. Ennek alapján a QTc kóros értékeit a hirtelen halál önálló kockázati tényezőjének nyilvánították (41). Az Oregon vizsgálatban (42) CAB-ban és társuló diabetesben szenvedő betegek esetében végeztek QTc-időtartam-mérést. Elemzésük szerint a megnyúlt QTc szignifikáns kockázati tényező, ha diabetes van jelen (OR 1,97 [95%-os CI 1,32–2,96]) vagy QT-időt megnyújtó gyógyszert szedtek a betegek (OR 2,90 [95%-os CI 1,92–4,37]). Az EKG-n a QT-, illetve JT-távolság jelentős növekedésével kell számolni. Több jellemző képpel (formával) találkozhatunk, amelyekből következtetni is lehet az etiológiai tényezőkre (11. ábra).

11. ábra. A szerzett hosszú QT-szindróma értékei (QTc). A hirtelen halál kockázati esélye a korrigált QT-érték szerint. A Rotterdam tanulmány (41) adatai alapján

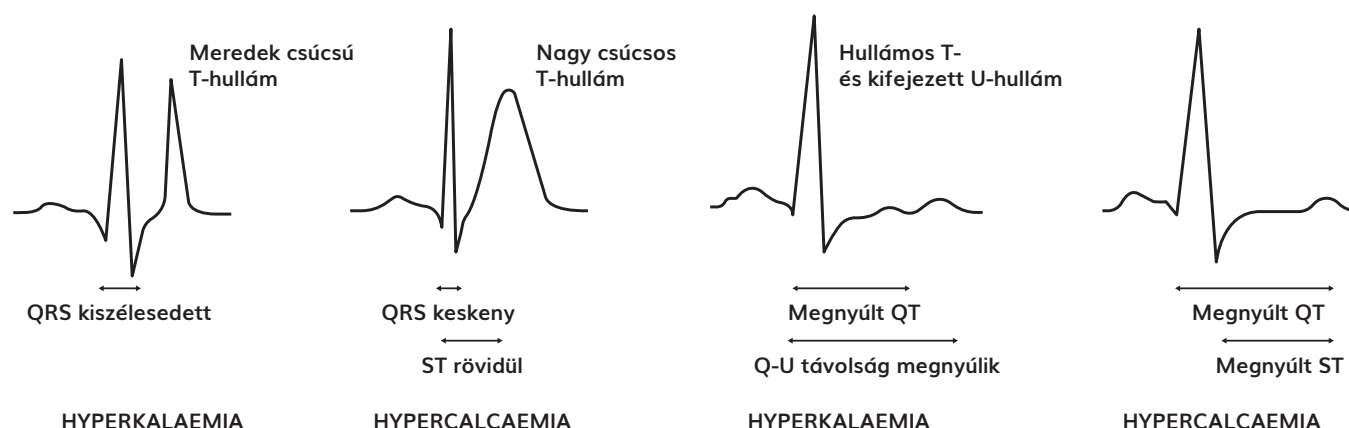
QTc-időtartam férfi: Normális ≤ 430 ms | Határérték 431–450 ms | Kóros >450 ms
QTc-időtartam nő: Normális ≤ 450 ms | Határérték 451–470 ms | Kóros >470 ms



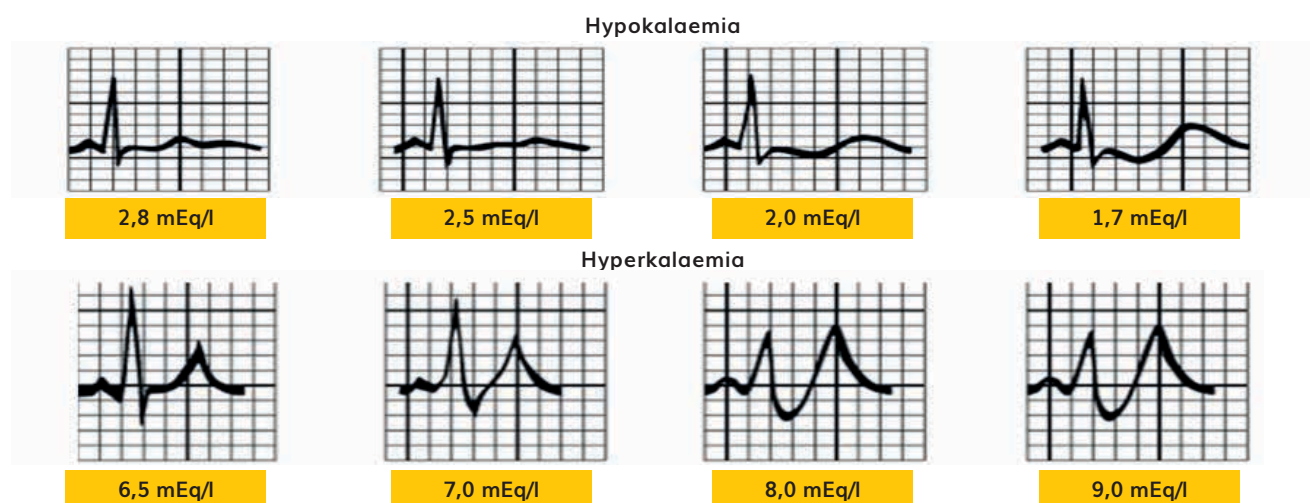
Zhang és munkatársai (43) metaanalízisükben igazolták, hogy az általános populációban a QT-távolság megbízható előrejelzője a hirtelen halálnak. Minden 50 ms növekedés a QTc-intervallumban növeli a hirtelen halál relatív kockázatát ($RR = 1,24 [0,97-1,60]$). A JT-intervallum megnyúlása ugyan-csak fokozza a hirtelen halál kockázatát, csak kevésbé ismert és használt jellemző.

Természetesen a QT-időintervallum automatikusan együtt jár a T-hullám változásával és ennek formája attól függ, hogy mi okozza a megnyúlást (ischaemia, bal kamrai straeen, elektrolitzavar stb.). Erre legjobb példa az elektrolitzavar okozta QT-megnyúlás, amelyben a QT-megnyúláson túl változatos formákat találunk jellemző ST-szakasszal, T- és U-hullámmal (44) (12. és 13. ábra).

12. ábra. Különböző szérumkálium- és -kalciumszint mellett észlelt EKG-képek (16)



13. ábra. A különböző szérumkáliumszint melletti EKG-képek (16)



Külön jelentősége van krónikus vesebetegségben ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), különösen, ha társul CAB vagy hypertonia áll fenn. Ilyen esetekben $>5,0 \text{ mEq/l}$ szérumkáliumszint mellett – a hyperkalaemia hosszú QTc-t eredményez, amely hirtelen halálhoz (kamrafibrilláció vagy szívleállás) vezet. A hirtelen halál kockázata megduplázódik az 5 mEq/l alatti káliumszint-hez képest (odd ratio: 2,37; 95%-os CI 1,33–4,23) (45).

A teljes QT-távolság a kamrai myocardium aktivációs és visszatérési idejét reprezentálja. A visszatérés megnyúlása megnöveli a refrakter állapot diszperzióját. A T-hullám csúcsától a végéig tartó időszak (T_{pe}) is jelentősen megnyúlik. Az inho-

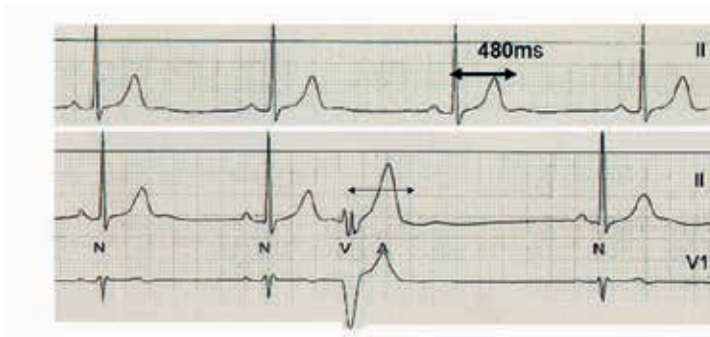
gogén refrakteritás az epicardium és endocardium között is kialakulhat. A transmuralis diszperzió vagy korai repolarizáció, utópotenciál-képződés mind hajlamosít lokális re-entry körforgások kialakulására és így megjelennek a polimorf re-entry kamrai tachycardiák, R on T jelenség, kamrai torzód, amelyek végül kamrafibrillációhoz vagy szívleálláshoz vezethetnek (46, 47).

A jellemző EKG-képek illusztrálására két esetet mutatunk be (14. és 15. ábra).

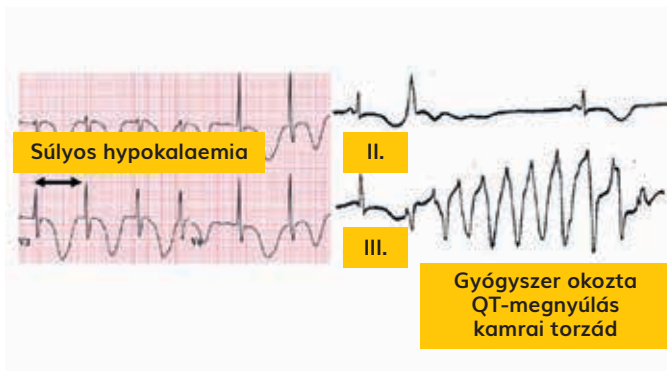
A közlemény nem foglalkozik a veszélyes aritmogén tényezőkkel (Brugada-szindróma, hosszú-QT-szindróma stb.).

Az EKG-ábrák Kékes saját gyűjteményéből származnak (16, 31).

14. ábra. 56 éves férfi ischaemiás szívbetegecséggel. QT 480 ms, QTc 507 ms. A kamrai ES alatt még hosszabb lesz a QT-idő



15. ábra. 1. QT-intervallum megnyúlása. 58 éves férfi, CAB. Elektrolitzavar. Súlyos hypokalaemia (baloldalt). 2. Gyógyszer okozta QT-megnyúlás, R on T jelenség, kamrai torzódás 48 éves nő, CAD. Ritmushavar. Amiodaronkezelés (jobbaldalt)



Irodalom

- Priori SG, Altiot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Task force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2001;22:1374-50. <https://doi.org/10.1053/euhj.2001.2824>
- Zipes DP, Wellens HJ. Sudden cardiac death. Circulation 1998;98:2334-51.
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2015 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2015;131:e29-322. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000152>
- Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, et al. AHA/ACCF/HRS. Scientific Statement on Noninvasive Risk Stratification Techniques for Identifying Patients at Risk for Sudden Cardiac Death. JACC 2008;52(14):1179-99. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.05.003>
- Adabag AS, Luepker RV, et al. Sudden cardiac death: epidemiology and risk factors. Nat Rev Cardiol 2010;7:216-25. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2010.3>
- Narayanan K, Chugh SS. The 12-lead electrocardiogram and risk of sudden death. Current utility and future prospects Europace 2015;17:ii7-13. <https://doi.org/10.1093/eurpace/evu121>
- Verdecchia P, Angeli F, Cavallini C, et al. Sudden cardiac death in hypertensive patients. Hypertension 2019;73:1071-8. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12684>
- Pan H, Hibino M, Kobeissi E, Aune D. Blood pressure, hypertension and the risk of sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Eur J Epidemiol 2020;35(5):443-54. <https://doi.org/10.1007/s10654-019-00593-4>
- Bogle BM, Ning H, Mehrotra S, et al. Lifetime risk for sudden cardiac death in the community. Am Heart Assoc 2016;5:e002398. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002398>
- Eckart RE, Shry EA, Burke AP, McNear JA, Appel DA, et al. Cardiovascular Death Registry Group. Sudden death in young adults: an autopsy-based series of a population undergoing active surveillance. J Am Coll Cardiol 2011;58:1254-61. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.01.049>
- Borbola J. A hirtelen szívhalál. In: Kardiológia 2000. (Szerkesztő: Temesvári A, Gyenes G.) Budapest: Melancia Kiadó; 2000. p. 343-53.
- Berényi T. A hirtelen szívhalál és annak hazai vonatkozásai. Card Hung 2003;33:30-5.
- Narayanan K, Chugh SS. The 12-lead electrocardiogram and risk of sudden cardiac death: current utility and future prospects. Europace 2015;17:ii7-13.
- Sessa F, Anna1 V, Messina G, et al. Heart rate variability as predictive factor for sudden cardiac death. AGING 2018;10(2):166-77. www.aging-us.com
- Holkeri A, Eranti A, Haukilahti MAE, et al. Predicting sudden cardiac death in a general population using an electrocardiographic risk score. Heart 2020;106:427-33. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315437>
- Kékes E. EKG enciklopédia a gyakorló orvos számára. Hirtelen halál. 25. fejezet. Budapest: Vox Medica; 2012. p. 183-93.
- Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. Am Heart J 1987;113(6):1489-94.
- Jouven X, Desnos M, Guérot C, Ducimetière P. Resting heart rate as a predictive risk factor for sudden death in middle-aged men. Cardiovascular Research 2001;50(2):373-8. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(01\)00230-9](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(01)00230-9)
- Teodorescu C, Reinier K, Uy-Evanado A, Gunson K, Jui J, Chugh SS. Resting heart rate and risk of sudden cardiac death in the general population: influence of left ventricular systolic dysfunction and heart rate-modulating drugs. Heart Rhythm 2013;10(8):1153-8. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.05.009>
- Camm A, Malik M, Bigger J, et al. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Circulation 1996;93:1043-65.
- Franciosi S, Perry FKG, Roston TM, et al. The role of the autonomic nervous system in arrhythmias and sudden cardiac death. Autonomic Neuroscience 2017;205:1-11. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2017.03.005>
- Sessa F, Anna1 V, Messina G, et al. Heart rate variability as predictive factor for sudden cardiac death. AGING 2018;10(2):166-77. www.aging-us.com
- Ebrahimzadeh E, Pooyan M, Bijar A. A Novel Approach to Predict Sudden Cardiac Death (SCD) Using Nonlinear and Time-Frequency Analyses from HRV Signals. PLoS ONE 2014;9(2):e81896. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081896>
- Maheshwari A, Norby FL, Soliman EZ, Adabag S, Whitsel EA, Alonso A, et al. Low Heart Rate Variability in a 2-Minute Electrocardiogram Recording Is Associated with an Increased Risk of Sudden Cardiac Death in the General Population: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. PLoS ONE 2016;11(8):e0161648. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161648>
- Kékes E. Szívfrekvencia-variabilitás dipper és nem dipper típusú essentialis hipertóniában. Hypertonia és Nephrológia 2001;5:85-91.
- Salles GF, Ribeiro FM, Guimarães GM, Muxfeldt ES, Cardoso CR. A reduced heart rate variability is independently associated with a blunted nocturnal blood pressure fall in patients with resistant hypertension. J Hypertens 2014;32(3):644-51. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000068>
- Lombardi F, Mäkilä TH, Myerburg RJ, Huikuri HV. Sudden cardiac death: role of heart rate variability to identify patients at risk. Cardiovascular Research 2001;50(2):210-17. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(01\)00221-8](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(01)00221-8)
- Strauss DG, Poole JE, Wagner GS, et al. An ECG index of myocardial scar enhances prediction of defibrillator shocks: an analysis of the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial. Heart Rhythm 2011;8(1):38-45. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.09.071>
- Kurl S, Mäkilä TH, Rautaharju P, Kiviniemi V, Laukkanen JA. Duration of QRS complex in resting electrocardiogram is a predictor of sudden cardiac death in men. Circulation 2012;125:2588-94. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.025577>
- Aro AL, Anttonen O, Tikkanen JT, Junttila MJ, Kerola T, et al. Intraventricular conduction delay in a standard 12-lead electrocardiogram as a predictor of mortality in the general population. Circ Arrhythm Electrophysiol 2011;4:704-10. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.111.963561>

31. Kékes E. EKG-enciklopédia. Budapest: Springer Orvosi Kiadó Kft. 1998. ISBN 963 6990 428.
32. Brenyo A, Pietrasik G, Barsheshet A, Huang DT, Polonsky B, McNitt S, et al. QRS fragmentation and the risk of sudden cardiac death in MADIT II. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23:1343-8. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2012.02390.x>
33. Das MK, Saha C, El Masry H, Peng J, Dandamudi G, Mahenthiran J, et al. Fragmented QRS on a 12-lead ECG: a predictor of mortality and cardiac events in patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm* 2007;4:1385-92. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2007.06.024>
34. Rosengarten JA, Scott PA, Morgan JM. Fragmented QRS for the prediction of sudden cardiac death: a meta-analysis. *Europace* 2015;17:969-77. <https://doi.org/10.1093/europace/euu279>
35. Shenasa M, Shenasa H. Hypertension, left ventricular hypertrophy, and sudden cardiac death. *Int J Cardiol* 2017;237:60-3. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.03.002>
36. Wachtell K, Okin PM, Olsen MH, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive therapy and reduction in sudden cardiac death: the LIFE Study. *Circulation* 2007;116(7):700-5. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.666594>
37. Porthan K, Kenttö T, Niiranen TJ, et al. ECG left ventricular hypertrophy as a risk predictor of sudden cardiac death. *International Journal of Cardiology* 2019;276:125-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.09.104>
38. Peguero JG, Lo Presti S, Perez J, et al. Electrocardiographic criteria for the diagnosis of left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1694-703. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.01.037>
39. Narayanan K, Reinier K, Teodorescu C, et al. Electrocardiographic versus echocardiographic left ventricular hypertrophy and sudden cardiac arrest in the community. *Heart Rhythm* 2014;11(6):1040-6. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.03.023>
40. Crow RS, Hannan PJ, Folsom AR. Prognostic significance of corrected QT and corrected JT interval for incident coronary heart disease in a general population sample stratified by presence or absence of wide QRS complex: the ARIC Study with 13 years of follow-up. *Circulation* 2003;108:1985-9. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000095027.28753.9D>
41. Straus SM, Kors JA, De Bruin ML, et al. Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults. Rotterdam study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(2):362-7. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.08.067>
42. Chugh SS, Reinier K, Singh T, et al. Determinants of prolonged QT interval and their contribution to sudden death risk in coronary artery disease: the Oregon Sudden Unexpected Death Study. *Circulation* 2009;119(5):663-70. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.797035>
43. Zhang Y, Post WS, Blasco-Colmenares E, Dalal D, Tomaselli GF, Guallar E. Electrocardiographic QT interval and mortality: a meta-analysis. *Epidemiology* 2011;22:660-70. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e318225768b>
44. El-Sherif N, Turitto G. Electrolyte disorders and arrhythmogenesis. *Cardiology Journal* 2011;18(3):233-245. www.cardiologyjournal.org ISSN 1897-5593
45. Pun PH, Goldstein BA, Gallis JA, Middleton JP, Svetkey LP. Serum potassium levels and risk of sudden cardiac death among patients with chronic kidney disease and significant coronary artery disease. *Kidney Int Rep* 2017;2(6):1122-31. Published 2017 Jul 17. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2017.07.001>
46. Nachimuthu S, Assar MD, Schussler JM. Drug-induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management. *Ther Adv Drug Saf* 2012;3(5):241-53. <https://doi.org/10.1177/2042098612454283>
47. Panikath R, Reinier K, Uy-Evanado A, Teodorescu C, Hattenhauer J, Mariani R, et al. Prolonged Tpeak-to-Tend interval on the resting ECG is associated with increased risk of sudden cardiac death. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4:441-7. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.110.960658>

REFERÁTUM

Az intenzív vérnyomáscsökkentés hatása a pitvarfibrilláció kockázatára

Elsayed ZS, Rahman AKMF, Zhu-ming Z, Rodriguez CJ, Chang TI, Bates JT, et al. Effect of intensive blood pressure lowering on the risk of atrial fibrillation. *Hypertension* 2020;75(6):1491-6. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14766>

Jelenleg sem egyértelmű, vajon a vérnyomás szigorú ellenőrzése csökkenti-e a pitvarfibrilláció kockázatát a magas vérnyomásban szenvedő személyeknél. A fokozott kockázatú, hypertóniás pácienseket bevonó SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) tanulmány adatait felhasználva azt elemezték, vajon az intenzívebb vérnyomáscsökkentés (a szisztolés vérnyomás célértéke <120 Hgmm) esetén kisebb-e a pitvarfibrilláció kockázata, mint standard vérnyomáscsökkentési stratégia (a szisztolés vérnyomás célértéke <140 Hgmm) esetén. A közleményben annak a 8022 páciensnek (4003 a véletlenszerű betegbesorolás alapján az intenzív vérnyomáscsökkentési csoportba, 4019 a standard vérnyomáscsökkentési csoportba került) az adatait dolgozták fel, akiknél a besoroláskor nem volt pitvarfibrilláció kimutatható, és rendelkezésre álltak az alapvizsgálatkor és a követés során készült EKG-leletek is. A pitvarfibrillációt a kétvétenkénti ellenőrző vizitek alkalmával és a klinikai vizsgálat befejezésekor rögzített 12 elvezetési EKG alapján értékelték. Az 5,2 éves követési idő alatt, ami összesen 28 322 személy-évnél felelt

meg, 206 előre nem látható pitvarfibrilláció lépett fel; 88 az intenzív vérnyomáscsökkentési csoportban és 118 a standard kezelési csoportban. A vérnyomás intenzív csökkentése 26%-kal csökkentette az új keletű pitvarfibrilláció jelentkezését (kockázati arány 0,74 [95%-os konfidenciaintervallum – CI 0,56–0,98]; P=0,037). Ez a hatás a SPRINT tanulmány mindegyik előre meghatározott vizsgálati alcsoportjában konzisztens módon kimutatható volt, amikor a bevont személyek rétegzésekor az életkort, a nemet, a rasszt, a szisztolés vérnyomás tercileit, a korábbi cardiovascularis betegségeket és a korábbi krónikus vesebetegséget vették figyelembe. A kezelés és az egyes alcsoportok közötti összefüggéseket Hommel szerint illesztett P-értékek alapján elemezték. A SPRINT tanulmány eredményeinek az elemzése összességében azt mutatta, hogy a magas vérnyomásban szenvedő, nagy cardiovascularis kockázatú páciensekben az intenzív vérnyomáscsökkentés mérsékelheti a pitvarfibrilláció fellépésének a gyakoriságát.

A HYPERTONIA TÖRTÉNETE

A hipertonológia nagyjai

Norman M. Kaplan (1931–2020) emlékére

KÉKES Ede¹, NAGY Judit²¹Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Kardiológiai Tanszék, Pécs²Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai, Diabetológiai Centrum, Pécs

1. ábra. Norman M. Kaplan



A hipertonológia „guruja” és legendája (1. ábra) 2020. április 5-én Dallasban elhunyt. Róla kívánunk megemlékezni, mert a mi generációnk az ő csodálatos, mindenre kiterjedő enciklopédiáján nőtt fel, amelyben ő mindent leírt, amit egy hipertonológusnak tudnia kell. Egész életét és karrierjét Dallasban, a University of Texas Southwestern Medical Centerben töltötte (2. ábra).

Édesapja Dallasban egy élelmiszerboltot vezetett, és fia ugyanabban a városban járt az egyetemre, ahol azután 1954-ben orvosi diplomát szerzett. Itt lett a hipertonia és az endokrinológia, valamint a klinikofarmakológia szakorvosa is. Egy évig a National Institute of Healthben dr. Fred Bartterrel dolgozott, majd visszatért az anyaintézetébe, és 1961-től 2015-ig az egyetem keretei között végezte munkáját. Az egyetemen belül a belgyógyászati klinika vezető professzora, majd a megalakult, önálló hypertoniadivízió vezetője lett. 2015-ben emeritus professorként nyugdíjba vonult. Az őt megkérdező újságíróknak azt felelte: 61 év elég volt. De ennek ellenére szeretett újságjában – a *Journal of American Society of Hypertension* (JASH) – még 2016-ban is csodálatos kommentárokat írt olyan aktuális té-

mákról, mint: SPRINT and the elderly [JASH 2016;10(7):546.]; SPRINT to the finish; a word of caution [JASH 2016;10(4):281.]; We are what we eat (and drink) [JASH 2016;10(6):474.]; The many benefits of exercise [JASH 2016;10(4):280-1.]; Predicting home-clinic blood pressure differences [JASH 2016;10(3):186.]. Ezen kommentárok elolvasása azért élvezetes, mert mindig logikus, gondolkodó és előrelátó elmével vizsgálta az eseményeket, tanulmányokat és tanácsolt döntési algoritmusokat.

Norman tudományos tevékenysége és aktivitása a hipertonia területén rendkívüli, és írásainak hatása sokáig érezhető lesz. Számos publikációja a modern orvosi irodalom gyöngyszeme. A híres *Clinical Hypertension* című könyve továbbra is a hipertonia legeredményesebb és legkedveltebb könyve, amely 11 kiadást ért meg, 10 nyelvre lefordították. A könyvben a vérnyomás mérésétől kezdve az epidemiológián keresztül a diagnózisig és a kezelésig minden szerepel, amit a magas vérnyomásról tudni kell. Az egyes kiadásokban mindig újabb és újabb friss adatok szerepelnek, továbbá nagy előnye, hogy rengeteg típusos ábrával és táblázattal szemlélteti a legfontosabb tényeket. Igen hasznos, hogy klinikofarmakológusként a gyógyszerek hatásmechanizmusát és a fontos vizsgálatokat is bemutatja (3. ábra).

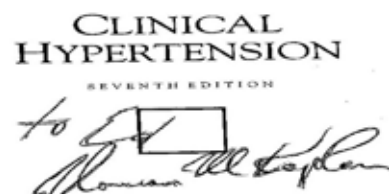
3. ábra. Kaplan világszerte ismert munkái



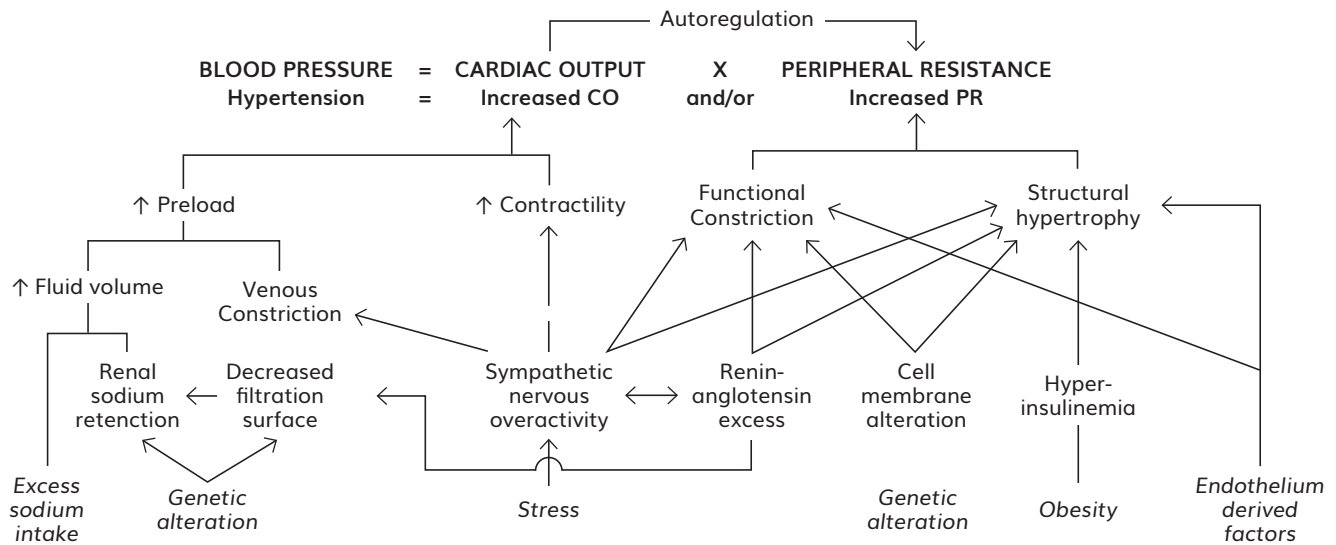
Egyikünk olyan szerencsés volt, hogy Chicagóban személyesen vehette át a 7. kiadás egyik dedikált példányát és féltett kincsként a mai napig őrzi (4. ábra).

4. ábra. Kaplan dedikációja

2. ábra. University of Texas Southwestern Medical Center



5. ábra. A magas vérnyomás kezelésekor befolyásolni kívánt tényezők



Az említett könyvön kívül még 11 nagy volumenű könyve jelent meg 1996 és 2006 között. Ezek közül is kiemelkednek:

- Kaplan NM. Hypertension in the Elderly. 1st and 2nd ed. London: Martin Dunitz; 1999, 2002.
- Kaplan NM. Hypertension, Microcirculation and End Organ Damage. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2002.
- Kaplan NM. Systolic Blood Pressure: A Determinant of Comorbidity. London: Science Press; 2003.

Tanított, írt és kutatott a hipertónia minden aspektusáról. Több mint 400 közleménye érhető el a nemzetközi irodalomban. Mindig a klinikus, a gyakorló orvos-belgyógyász szemszögéből közelítette meg az aktuális kérdéseket, de belemerült a hipertónia kialakulási mechanizmusába – mint endokrinológus –, valamint részletesen tanulmányozta az egyes gyógyszercsaládok hatását, alkalmazhatóságát – mint klinikofarmakológus – és adott tanácsot a gyakorló orvosoknak. Mindeközben végig aktív gyógyító orvos is maradt.

Nem tudjuk és nem is akarjuk felsorolni számtalan közleményét, csak kiragadunk néhány jellemző írását, hogy bemutassuk világos és logikus gondolatvilágát. Az egyik kutatási témája a hipertónia endokrin megközelítése volt. Azonosította az aldosteronszintézis néhány prekursorát (Journal of Clinical Investigation 1962;41:715-24.), és megmérte a mellékvese-adenoma aldosterontartalmát (Journal of Clinical Investigation 1967;46:728-34.). A pheochromocytoma szűrésére kidolgozta és alkalmazta a metanefrin-vizelettesztet (Archives of Internal Medicine 1977;137:190-93.). Kimutatta a tartós szimpatikus aktivitás jelenlétét hipertóniában, így tovább erősítette a magas vérnyomás Irvine-féle „mosaic” elméletét (Annals of Internal Medicine 1970;72:9-16.). A gondolatsor tetőzése volt az „Endocrin Hypertension” című közleménye (Endocrin Practice 1995;1:91-5.), amelyben – mai szemmel nézve is helytállóan – leírta azokat a tényezőket, amelyek meghatározzák a hipertónia alapképletét és azt, hogy milyen összetevőket kell befolyásolnunk a magas vérnyomás sikeres kezelése érdekében (5. ábra).

A fentiekhez tartozik, hogy Kaplan volt az egyik legkorábbi kutató, aki leírta a metabolikus szindrómát (Archives of Internal Medicine 1989;149:1514.).

A szerkesztői kommentárjainak a jellemzésére idézzük a Stevo Julius vezette TROPHY tanulmányról és annak eredményeiről írt észrevételeit, gondolatait: „A TROPHY tanulmány azt kívánja bizonyítani, hogy a praehypertónia korai gyógyszeres kezelése késleltetheti vagy megakadályozhatja a klinikai hipertónia (hypertónia I. stádium) kialakulását, hiszen az elhízás és a testi inaktivitás gyorsan növekszik az egész világon, és valószínűtlennek tűnik, hogy önmagában az életmód megváltoztatása megakadályozza a »tényleges hipertónia« kialakulását. A kérdés összefügg a vitával, amely az amerikai és európai irányelvek között zajlik, hogy praehypertóniáról vagy magas-normális vérnyomásról beszélünk és még nem is azonos számértékek alapján. Mindent meg kell tenni, hogy a magas vérnyomás ne kerüljön nagy kockázatú fázisba, még ha az nagyobb költséggel is jár.” (Hypertension 2004;44:125-26). – Gondolatai ma is érvényesek.

Egy évtizeddel később munkatársaival a kilencéves megfigyeléses vizsgálat, a Dallas Heart Study – hipertóniával összefüggő – eredményeiről írt ugyancsak a cardiovascularis prevencióval kapcsolatos megfigyelésekről (JACC 2015;20:2169-79.). Ma is érvényes megfigyelésük, miszerint nemcsak a szisztolés hipertónia, hanem a fehérvköpeny- és a maszkírozott hipertónia jelenléte is növeli a cardiovascularis események megjelenését, még ha nem is olyan mértékben. Tehát utóbbi kettőnek a kezelését is figyelembe kell venni.

Aktivitását jelzi, hogy számos rangos tudományos társaság vezetőségi tagja (Am Soc of Hypertension, AHA, Am College of Epidemiology), valamint elismert szakmai lapok (JASH, JACC, Hypertension) szerkesztőségi tagja volt. Részt vett a magas vérnyomás diagnózisával és kezelésével foglalkozó irányelvek, az 5., 6. és 7. JNC szerkesztésében. Szakmai kitérítései közül kiemelkedik az AHA életműdíja, valamint a Stevo Julius-díj.

Kaplan professzor mint ember nagy szociális érzékenységgel és a társadalmat figyelő egyén volt, szerette a zenét, a színházi estéket, utazásokat, a jó ételeket és borokat. Szerető családja (felesége, lányai és unokái) körében Dallasban hunyt el 2020 áprilisában.

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. február 16. – március 31.

Nádró Bíborka és munkatársai: *A magasvérnyomás-betegség előfordulása és kezelése frissen diagnosztizált familiáris hypercholesterinaemiás betegekben*

1. A cardiovascularis megbetegedés legnagyobb súlyú prediktora heterozigóta familiáris hypercholesterinaemiás betegekben:

- a. Diabetes.
- b. Dohányzás.
- c. Hypertonia.

2. Az általunk vizsgált familiáris hypercholesterinaemiás betegcsoportban a hypertonia előfordulási aránya:

- a. 18,4%.
- b. 28,4%.
- c. 38,4%.

3. Az eredmények alapján a magasvérnyomás-betegség ebben a betegcsoportban:

- a. Valószínűleg aluldiagnosztizált.
- b. A javasolt kezelés sem az alkalmazott szer típusát, sem annak módját tekintve nem felelt meg az aktuális terápiás irányelveknek.
- c. Mindkettő igaz.

Kulcsár Imre, Kulcsár Dalma: *Rizikóbecslések előrehaladott krónikus vesebetegek és dializáltak esetén*

4. A négytényezős KFRE becslésénél az alábbiak közül melyiket veszik figyelembe?

- a. Diabetes mellitus fennállta.
- b. Az aktuális eGFR-szint.
- c. Szérumalbuminszint.

5. A Bansal-score CKD 3+ betegek öt éven belüli mortalitásának a rizikóját becsüli. A maximális pontszám 17. Ha a Bansal-score 6 pont, akkor mekkora a rizikó?

- a. 20%.
- b. 40%.
- c. 60%.

6. Mekkora a mortalitás rizikója 75+ dializált betegekben az első három hónapban a REIN Study szerint?

- a. 20% alatti.
- b. 20–40%.
- c. 40% feletti.

Radó János: *A polyuria kivédése lítiumkezelés alatt*

7. Mi okozza a lítiumpolyuriát?

- a. A tubularis nátriumreabszorpció elégtelensége.
- b. A tubularis káliumkiválasztás fokozódása.
- c. A tubularis vízreabszorpció zavara.

8. A lítiumpolyuriából nephrogen diabetes insipidus fejlődhet ki. Mennyi idő alatt?

- a. Több mint egy év alatt.
- b. Több mint három év alatt.
- c. Több mint 10 év alatt.

9. Mi javítja legjobban a lítiumpolyuriát?

- a. Dezmpresszin és indometacin kombinációban.
- b. Az egymagában alkalmazott dezmpresszin.
- c. Az egymagában alkalmazott indometacin.